

# Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti

*Marilena Streit-Bianchi*



Università degli Studi di Roma  
« La Sapienza »



Istituto di Fisica

# a Marcello Quintiliani



# Schema della prima lezione

11 Marzo

- Unità e terminologia
- Esposizione a sorgenti ambientali
- Esposizione legata all'uso medico
- Effetti biologici:
  - Danno cellulare
  - Instabilità genomica
  - Effetto bystander e risposta adattativa
  - Effetti di diversi tipi di radiazione
  - Effetto del frazionamento della dose e della intensità di dose
  - Alcuni effetti particolari per le radiazioni di altissima energia
  - Effetti sui tessuti (pelle, intestino, sangue, testicolo, ovaio, feto)
  - Effetti ereditari
  - Dose letale

# Schema della seconda lezione

13 Marzo

## Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti Parte 2

- Effetti immediati e a lungo termine, ad alto e basso livello di dose (dati : Hiroshima e Nagasaki, Cernobyl, radiologi, lavoratori dell'industria nucleare)
- Stima dei rischi derivate da studi epidemiologici
- Limiti per le esposizioni lavorative e raccomandazioni ICRP

# Schema della terza lezione

17 Marzo

## Dalla Fisica delle Alte Energie alle Applicazioni: alcuni esempi

- TT un processo di trasferimento della conoscenza
- Terapia adronica
- PET
- Elaborazione di immagini
- Elettronica e rivelatori
- GRID Applicazioni mediche ed ambientali

Passeremo in rivista le informazioni disponibili in letteratura e discuteremo:

1. Effetti prodotti dall'esposizione ad alte o basse dosi
2. Rischi a corto o lungo termine
3. Recenti raccomandazioni ICRP

# Una quantità fisica

La *Dose assorbita* in un punto è il quoziente tra l'energia media ceduta dalle radiazioni ionizzanti alla materia in un certo elemento di volume e la massa di materia contenuta in tale elemento di volume:

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm}$$

L'unità di misura della dose assorbita è il Gray:

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$$

# Una quantità radioprotezionistica

Dose media assorbita in un organo o tessuto:

$$D_T = \frac{1}{m_T} \int D dm$$

Dose Equivalente in un organo o tessuto

$$H_T = w_R D_{T,R}$$

- $D_{T,R}$  è la dose media assorbita da un organo o tessuto T dovuta alla radiazione R
- $w_R$  è il fattore di ponderazione della radiazione R (per la radiazione di riferimento, i fotoni, tale valore è 1)

L'unità di misura della dose equivalente è il Sievert (Sv)

# Altra quantità radioprotezionistica

Per poter tenere conto di un irraggiamento non uniforme e della diversa radiosensibilità degli organi e tessuti, ICRP ha introdotto e definito il concetto di **dose efficace** :

$$E = \sum_T w_T H_T$$

- $H_T$  dose efficace nel tessuto o organo T
- $w_T$  fattore di ponderazione per il tessuto T

L'unità di misura della dose efficace è il Sievert

L'*attività* di una sorgente radioattiva è caratterizzata dal suo decadimento.

$$A = -\frac{dN}{dt}$$

L'unità di misura del decadimento radioattivo è il **Becquerel**

$$1 \text{ Bq} = 1 \text{ s}^{-1}$$

numero di disintegrazioni per secondo

La *semivita (emivita)* di un radionuclide o tempo di dimezzamento è il tempo necessario affinché una certa quantità di materiale radioattivo si riduca alla metà .

La radiotossicità di un radionuclide dipende non solo dalle sue caratteristiche radioattive ma anche dal suo stato chimico e fisico e dal metabolismo di tale elemento nell'organismo e/o nell'organo in cui si deposita.

La *semivita (emivita) biologica* è il tempo in cui l'organismo umano evacua la metà di un dato radionuclide mediante processi metabolici.



# Annual limit of intake (ALI) e Committed dose equivalent (CDE)

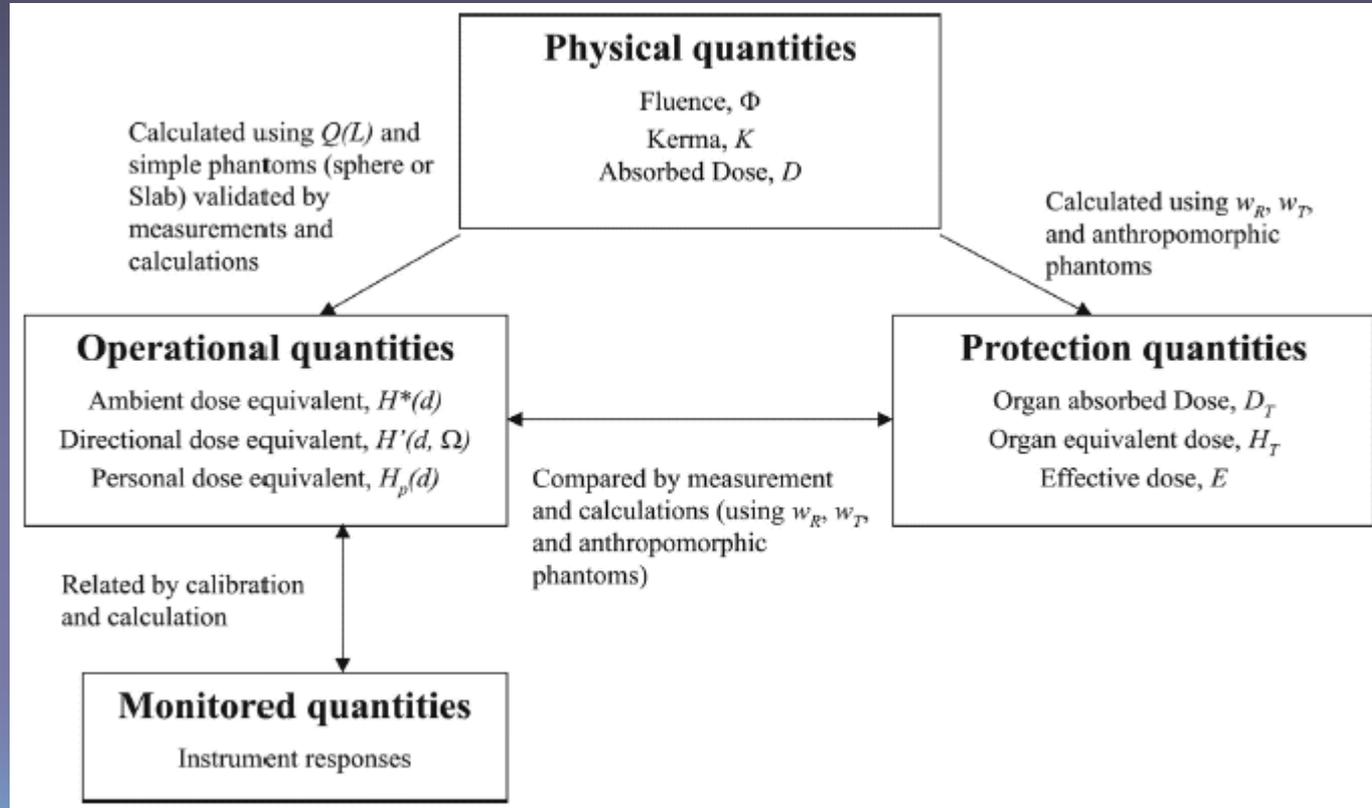
- **ALI** (Limiti Annuali di Introduzione dei radionuclidi)  
The derived limit for the permissible amount of radioactive material taken into the body of an adult radiation worker by inhalation or ingestion in a year. The ALI is the smaller value of intake of a given radionuclide in a year by the reference man that would result in either a committed effective dose equivalent of 5 rems (0.05 sievert) or a committed dose equivalent of 50 rems (0.5 sievert) to any individual organ or tissue (Ref. sito web Health Physics Society 2008)
- **CDE** dose causata dall'introduzione di materiale radioattivo in un organo o tessuto specifico per un periodo di 50 anni susseguente tale introduzione.  
CDE si misura in Sv.

For workers the committed dose is normally evaluated over the 50-y period following the intake. The commitment period of 50 y is a rounded value considered by the Commission to be the life expectancy of a young person entering the workforce. The committed effective dose from intakes is also used in prospective dose estimates for members of the public. In these cases a commitment period of 50 years is considered for adults. For infants and children the dose is evaluated to age 70 years (ICRP, 1996a).

Ref. **BASIS FOR DOSIMETRIC QUANTITIES USED IN  
RADIOLOGICAL PROTECTION**

2006

# Quantità fisiche, radioprotezionistiche e operative



La dosimetria utilizzata in radioprotezione si basa sulla conoscenza dei **coefficienti di conversione** sia per i calcoli che per le misure

# Principi di base in Radioprotezione

- **Giustificazione**
- **Ottimizzazione**
- **Limitazione**

**ALARA** (As Low As Reasonably Achievable)

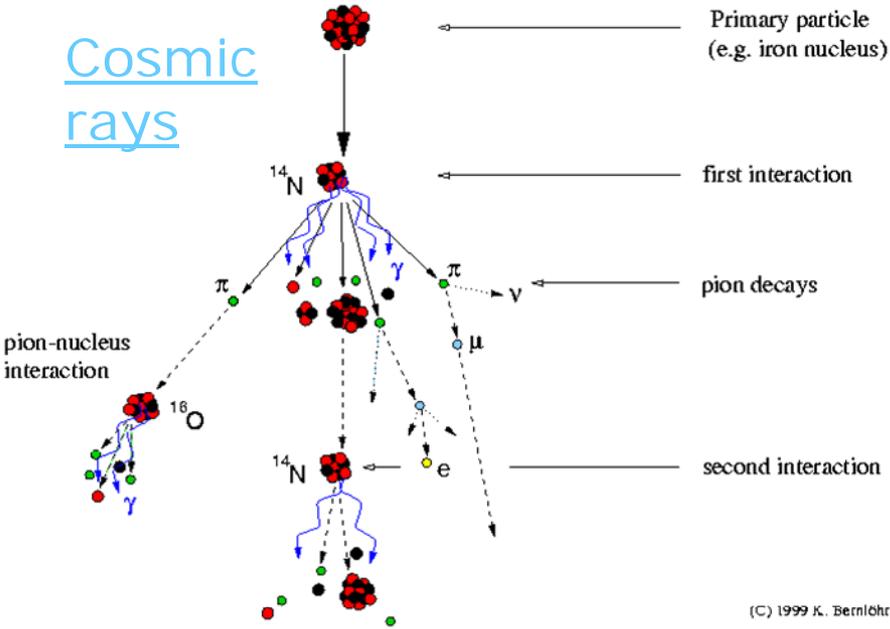
L'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere tanto bassa quanto ragionevolmente compatibile con i benefici attesi, tenendo in considerazione, anche fattori economici e sociali.

# Sorgenti naturali di radiazione

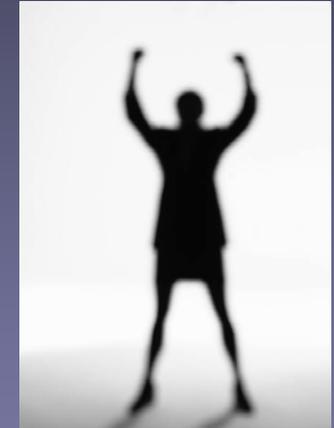


Development of cosmic-ray air showers

Cosmic rays



Terrestri  
(radionuclidi presenti nella crosta terrestre, U, Th, Ra, Rn ...)



Corpo umano  
(principalmente  $^{40}\text{K}$ )



Radionuclidi cosmogenici  
( $^{14}\text{C}$ ,  $^7\text{Be}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{22}\text{Na}$ ,  $^{24}\text{Na}$ )

# La dose varia con la latitudine e l'altitudine

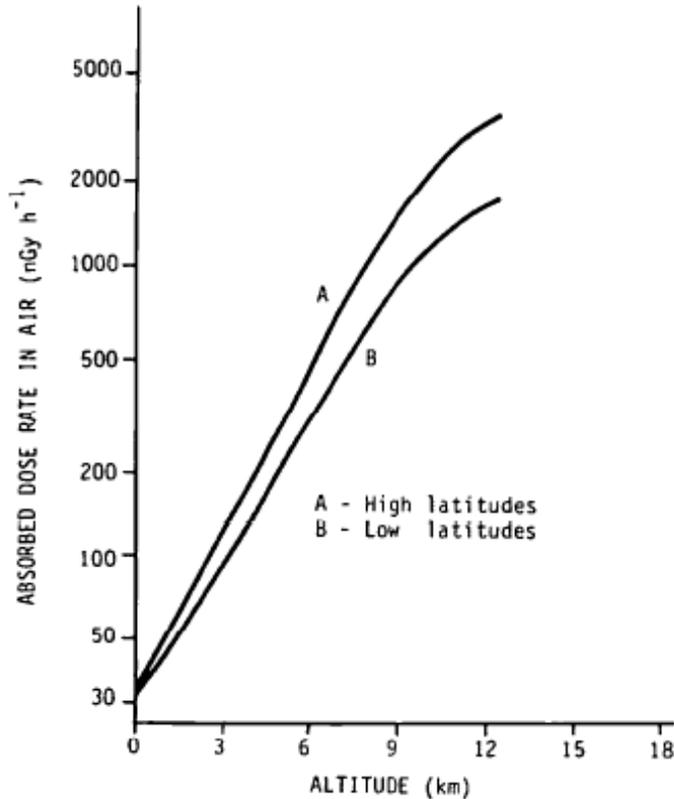


Figure 1. Absorbed dose rates in air as a function of altitude and geomagnetic latitude. [H10]

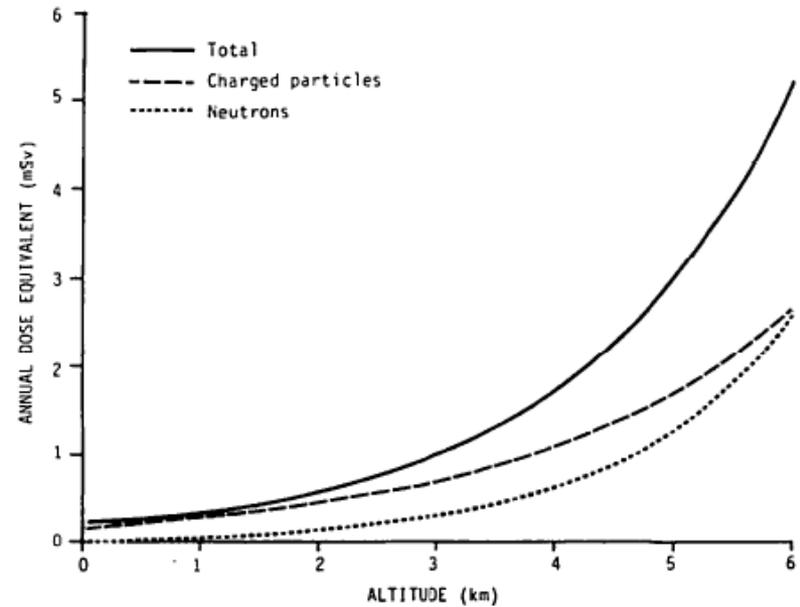
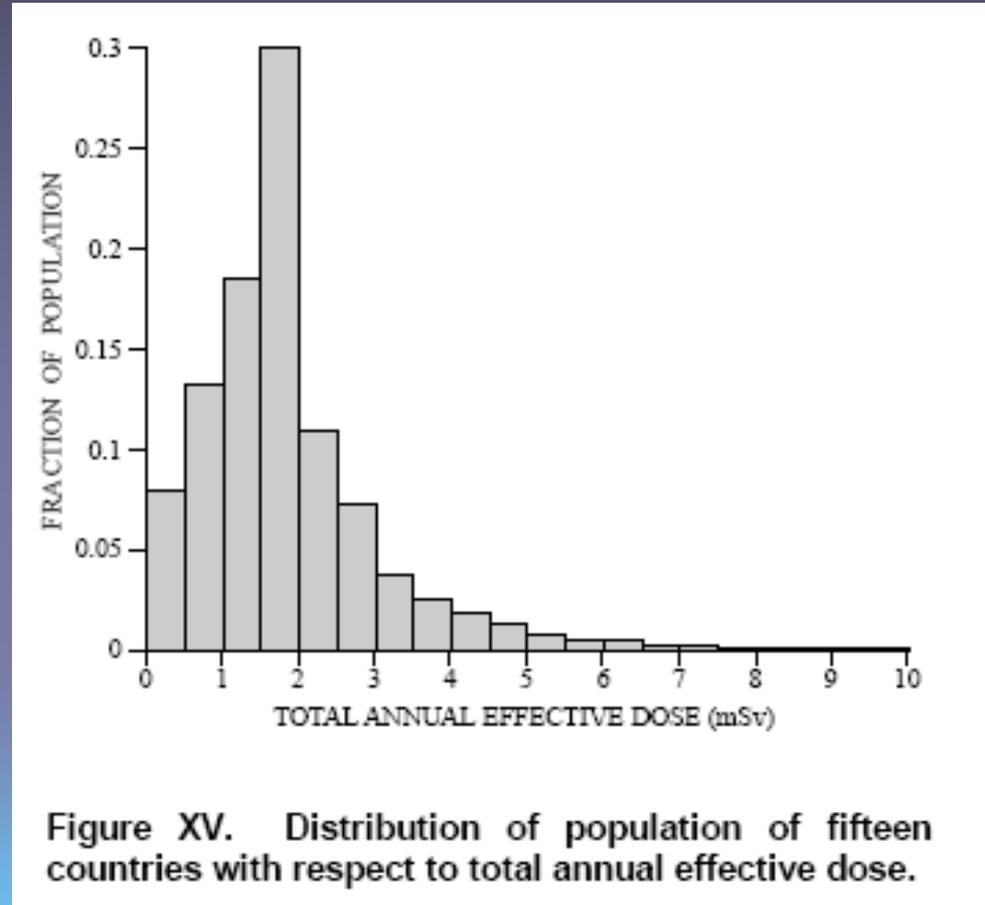


Figure 2. Variation of the annual effective dose equivalent from the ionizing component and the neutron component of cosmic radiation as a function of altitude. (Based on [B38])

Ref. UNSCEAR 1988

# Esposizione naturale: distribuzione della popolazione di 15 paesi rispetto alla dose efficace annuale



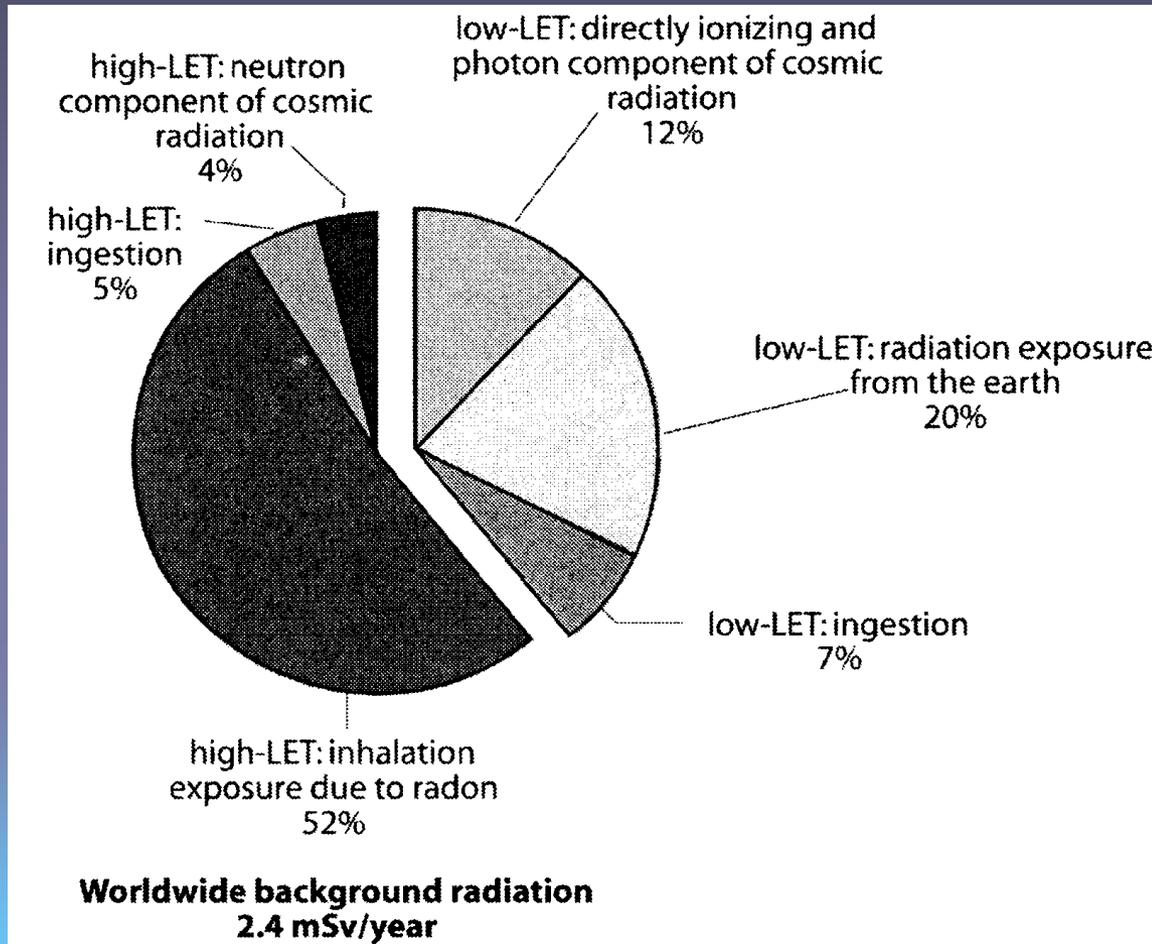
Ref. UNSCEAR 2000

# Contribuzione alla dose efficace delle diverse componenti naturali

Source of exposure	Annual effective dose (mSv)	
	Average	Typical range
Cosmic radiation		
Directly ionizing and photon component	0.28 (0.30) <sup>a</sup>	
Neutron component	0.10 (0.08)	
Cosmogenic radionuclides	0.01 (0.01)	
Total cosmic and cosmogenic	0.39	0.3-1.0 <sup>b</sup>
External terrestrial radiation		
Outdoors	0.07 (0.07)	
Indoors	0.41 (0.39)	
Total external terrestrial radiation	0.48	0.3-0.6 <sup>c</sup>
Inhalation exposure		
Uranium and thorium series	0.006 (0.01)	
Radon ( <sup>222</sup> Rn)	1.15 (1.2)	
Thoron ( <sup>220</sup> Rn)	0.10 (0.07)	
Total inhalation exposure	1.26	0.2-10 <sup>d</sup>
Ingestion exposure		
<sup>40</sup> K	0.17 (0.17)	
Uranium and thorium series	0.12 (0.06)	
Total ingestion exposure	0.29	0.2-0.8 <sup>e</sup>
Total	2.4	1-10

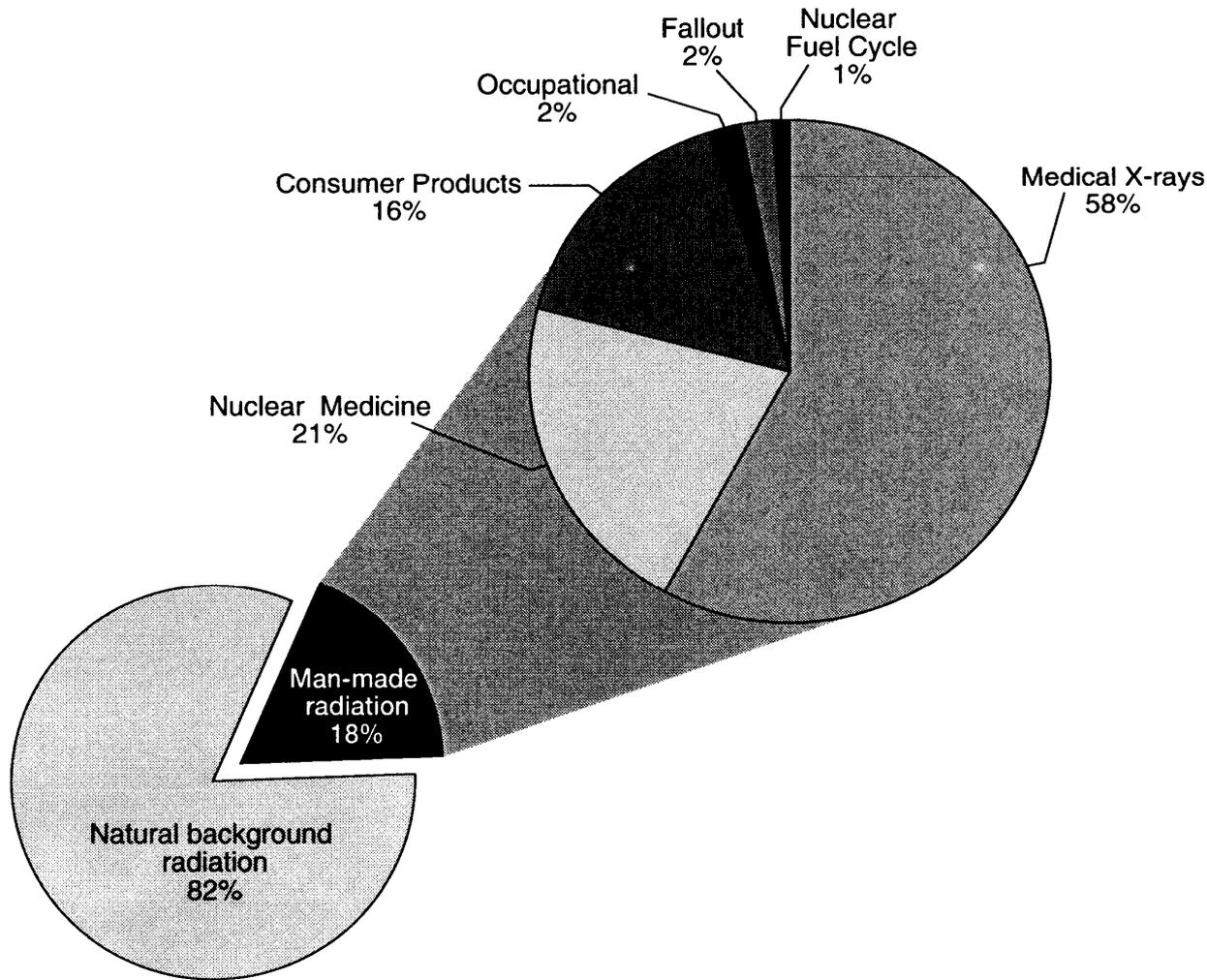
- a* Result of previous assessment [U3] in parentheses.  
*b* Range from sea level to high ground elevation.  
*c* Depending on radionuclide composition of soil and building materials.  
*d* Depending on indoor accumulation of radon gas.  
*e* Depending on radionuclide composition of foods and drinking water.

# Contribuzione all'esposizione delle radiazioni di origine naturale (in %)



(Ref. BEIR VII, 2006)

# Radiazione naturale e artificiale



(Ref. BEIR VII, 2006)

# Aree ad alto livello di radiazione naturale

Country	Area	Characteristics of area	Approximate population	Absorbed dose rate in air <sup>a</sup> (nGy h <sup>-1</sup> )	Ref.
Brazil	Guarapari	Monazite sands; coastal areas	73 000	90–170 (streets) 90–90 000 (beaches)	[P4, V5]
	Mineas Gerais and Goias Pocos de Caldas Araxá	Volcanic intrusives	350	110–1 300 340 average 2 800 average	[A17, P4] [V5]
China	Yangjiang Quangdong	Monazite particles	80 000	370 average	[W14]
Egypt	Nile delta	Monazite sands		20–400	[E3]
France	Central region Southwest	Granitic, schistous, sandstone area Uranium minerals	7 000 000	20–400 10–10 000	[J3] [D10]
India	Kerala and Madras	Monazite sands, coastal areas 200 km long, 0.5 km wide	100 000	200–4 000 1 800 average	[S19, S20]
	Ganges delta			260–440	[M13]
Iran (Islamic Rep. of)	Ramsar Mahallat	Spring waters	2 000	70–17 000 800–4 000	[S21] [S58]
Italy	Lazio	Volcanic soil	5 100 000	180 average	[C12]
	Campania		5 600 000	200 average	[C12]
	Orvieto town		21 000	560 average	[C20]
	South Toscana		~100 000	150–200	[B21]
Niue Island	Pacific	Volcanic soil	4 500	1 100 maximum	[M14]
Switzerland	Tessin, Alps, Jura	Gneiss, verucano, <sup>226</sup> Ra in karst soils	300 000	100–200	[S51]

<sup>a</sup> Includes cosmic and terrestrial radiation.

# Classificazione delle aree HNBRs

## VERY HIGH DOSE AREA

— Potential Effective Dose  $> 50$  mSv/y

## HIGH DOSE AREA

$20$  mSv/y  $<$  Potential Effective Dose  $\leq 50$  mSv/y

## MEDIUM DOSE AREA

$5$  mSv/y  $<$  Potential Effective Dose  $\leq 20$  mSv/y; present ICRP work limit

## LOW DOSE AREA

Potential Effective Dose  $\leq 5$  mSv/y: two times natural average global effective dose of UNSCEAR, or former ICRP Public Dose Limit

By courtesy of J.H. Hendry



# Alcune caratteristiche delle aree HNBRs

	Brazil	China	India	Iran
Size of population in "radiation area"	Poços 6,000 Araxá 1,300	Cohort with external dose estimates 125,059	359,619 interviewed 76,942 homes measured	Ramsar total 60-70,000 Talesh Mahalleh 1,000
Source of exposures	Monazite sands, Volcanic extrusions Th-232, U-238	Th-232, U-238	Monazite sands: Th-232, ...	Hot springs: Ra <sup>226</sup> and decay products
Reported dose distribution /year - mean (range)				
• external	1.3 Poços 1.2-6.1 Araxá	2.1 (1-3)	Out. 2.1 (0.5-76) Ins. 1.8 (0.5-54)	6 (0.6-135)
• internal	5.9 Pocos NA Araxá	4.3	NA	(2.4-71)

Note: doses are expressed as effective dose, in mSv – India: medians, not mean; Brazil internal+external

Ref. Cardis E. 2004

# Difficoltà nella determinazione dei rischi in tali aree

- Fattori
- Ecological fallacy (BEIR VII « due popolazioni differiscono per fattori diversi rispetto a quelli in esame e uno o più di essi potrebbero essere la causa dell'osservata differenza di morbilità o mortalità» (Ref. Lilienfeld e Stolley 1994) )
- L'incidenza delle malattie tumorali è generalmente elevata
- Incapacità di discriminarne le cause.



# Attività lavorative comportanti esposizione alle radiazioni ionizzanti

- Industria nucleare (mining, milling, combustibile, reattori, riprocessamento)
- Medicina diagnostica (Raggi X)
- Medicina nucleare (uso terapeutico e diagnostico di radionuclidi per ex. in diagnostica funzionale)
- Dentisti
- Veterinari
- Produzione e distribuzione di radioisotopi
- Acceleratori
- Aviazione civile
- Radiografie industriali (test non-distruttivi, analisi cristallografiche etc)
- Irradiazioni industriali (sterilizzazione, conservazione alimenti etc.)
- Industria Gas e petrolio
- Luminescenza ed altri usi industriali
- Educazione
- Lavori in miniere (nel 1991 4.7 milioni di persone nel mondo, Uranio (90000 ore lavorative))

## Dose equivalente (mSv)

- Lavoratori nel settore nucleare  
600000 (di cui 407391 nell'industria  
nucleare)

dose totale cumulata (in media) 19.4 mSv

90% < 50 mSv,      0.1% > 500 mSv



# Dose equivalente per esami medici

	<b>Tipo di esame</b>	<b>Dose Equivalente mSv</b>
<b>Esami convenzionali X rays</b>	Chest (AP – Lat.)	0.02 - 0.04
	Skull (AP – Lat.)	0.03 - 0.01
	Lumbar spine (AP)	0.7
	Mammogram (4 views)	0.7
	Dental (Lat.)	0.02
	Dental (Panoramic)	0.09
	Abdomen	1.2
<b>CT</b>	Head	2.0
	Chest	8.0
	Abdomen	10.0
	Pelvis	10.0
<b>Procedure di intervento</b>	Angioplasty (heart study)	7.5 - 57.0
	Coronary angiogram	4.6 - 15.8
	Intravenous pyelogram (kidney 6 films)	2.5

# Interazione delle radiazioni

# Trasferimento di energia da elettroni secondari

- Ionizzazione delle molecole di acqua  $\text{H}_2\text{O}^*$ ,  $\text{H}_2\text{O}^+$ ,  $e^-$  reazioni rapide con la formazione di radicali altamente reattivi ***HO· and H· e di  $e^-_{\text{aq}}$*** .

La radiolisi dell'acqua produce radicali ( $\text{HO}\cdot$  and  $\text{H}\cdot$ ) che ionizzano direttamente le macromolecole delle cellule

- Processi di ionizzazione  $e > 13 \text{ eV}$
- Processi di eccitazione ( $> 7.4 \text{ eV}$ )
- Trasferimento termico

In  **$10^{-16}$  secondi** le molecole d'acqua si trovano in stato di eccitazione . Molte reazioni avvengono lungo la traccia delle particelle cariche in un tempo inferiore a  **$10^{-6} \text{ sec.}$**

Il raggio di reazione, misura della reattività della specie chimica creata, varia tra  **$2.4 \text{ \AA}$**  per  $\text{OH}$  e  **$0.3 \text{ \AA}$**  per  $\text{H}_3\text{O}$

# Diversi tipi di particelle producono speci differenti?

- Elettroni, protoni e qualsiasi altro tipo di particella producono le stesse speci chimiche ma presentano una diversa distribuzione spaziale di energia

# Un danno denso

- Traccia primaria, elettroni secondari e radicali reattivi secondari formano grappoli di alterazioni chimiche che inducono rotture nel DNA del tipo single strand breaks (SSB) e double strand breaks (DSB). La frequenza e la complessità del danno dipende dal trasferimento lineare di energia (LET\*) della radiazione. Gli ioni pesanti depositano energia in volumi ristretti adiacenti alla traccia degli ioni primari, producendo così zone ad elevata densità locale di ionizzazione.

L'apparizione di tali "clusters" è praticamente inesistente nei processi ossidativi cellulari.

\*LET= Mean energy lost by charged particles in electronic collisions per unit track length.

# Azione Diretta, Indiretta ed Effetto Ossigeno

- L'energia puo' essere depositata **direttamente** nelle molecole biologiche, producendo radicali nella molecola stessa, questi radicali interagendo a loro volta provocano il danno.
- Per le particelle ad alto LET l'azione diretta è il meccanismo predominante del danno da radiazioni
- 60 a 70% del danno per le radiazioni a basso LET è causato dai radicali HO·.
- Il danno si fissa grazie all'ossigeno (quando l'ossigeno reagisce con il DNA, prima che avvenga la riparazione, il danno diventa irreparabile)

# Fattori che influenzano la risposta alle radiazioni

- **Fisici:**
  - Tipo di radiazione [ $x$ ,  $\gamma$ ,  $n$ ,  $\alpha$ ]
  - Tipo di esposizione
    - interna [inalazione o ingestione]
    - esterna
  - Irradiazione parziale o totale dell'organismo
  - Quantità di dose assorbita
  - Distribuzione spaziale della dose assorbita
  - Tempo di somministrazione della dose
  
- **Biologici:**
  - Caratteristiche intrinseche al sistema biologico irradiato: radiosensibilità (o resistenza), numero di cellule irradiate, cinetica/metabolismo, capacità di riparazione del danno
  - Condizioni di ossigenazione etc.

# Classificazione degli effetti delle radiazioni

- **Effetti somatici**
- **Effetti genetici.**

Gli *effetti somatici* possono essere

- a) **immediati** quelli che si manifestano entro qualche giorno o settimana dall'esposizione. La gravità dei sintomi dipende dalla dose assorbita.
- b) **tardivi** (dermatiti, cataratta, leucopenie, tumori)

# I mezzi messi in atto per proteggersi

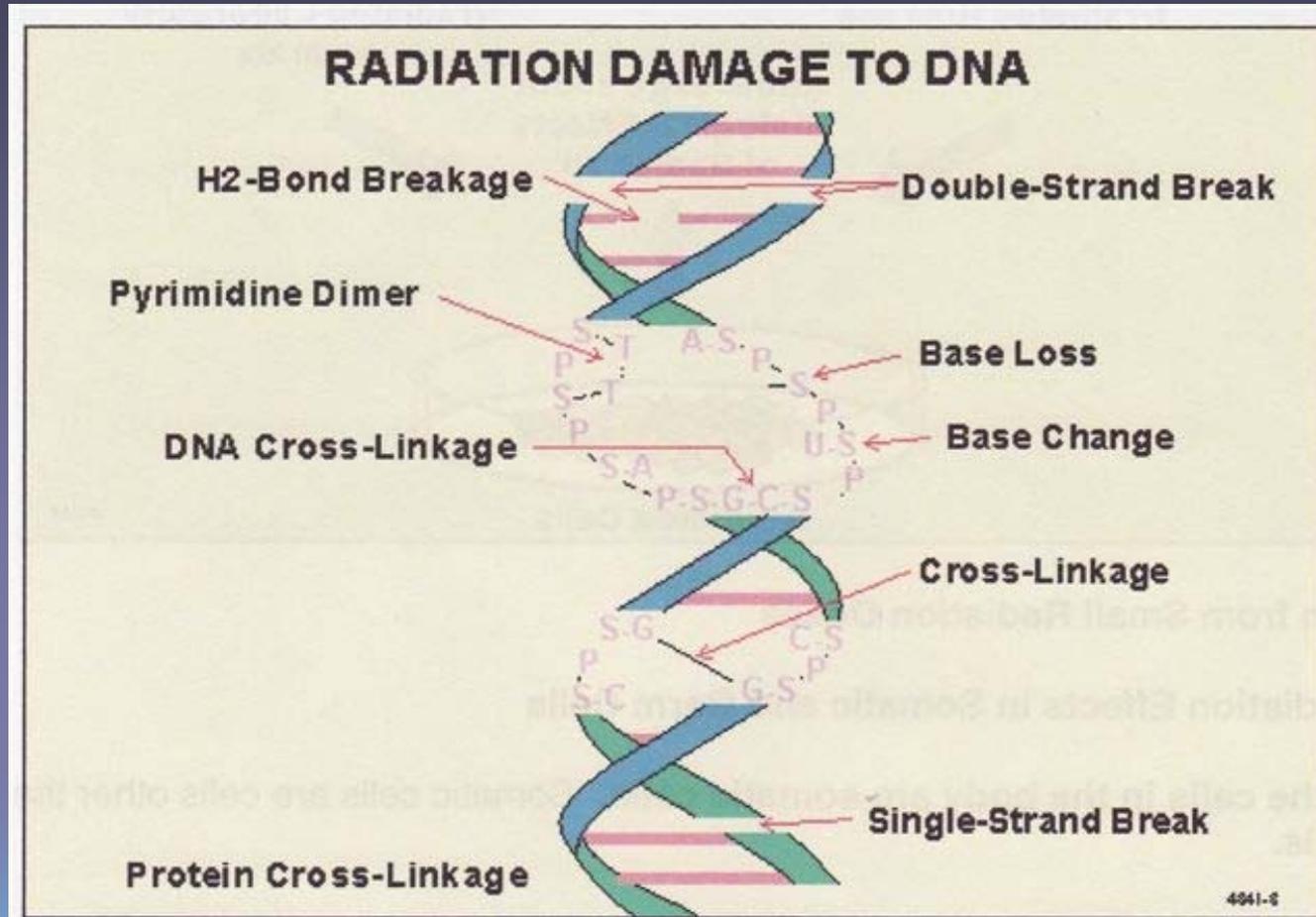
- Punti di controllo (checkpoint del ciclo cellulare\*) localizzati a livello delle transizioni G1/S e G2/M
- Ritardo nel passaggio alla riproduzione cellulare (per permettere alla cellula di riparare il danno)
- Morte per apoptosi (per ridurre la presenza di cellule capaci di vivere ma mutate). Tale processo si attiva già dopo esposizione a dosi di qualche mGy.
- Morte delle cellule in cui il danno non si è riparato.

\* Il ciclo cellulare si divide in varie fasi G1, S, G2 e M

# Danno reversibile o irreversibile

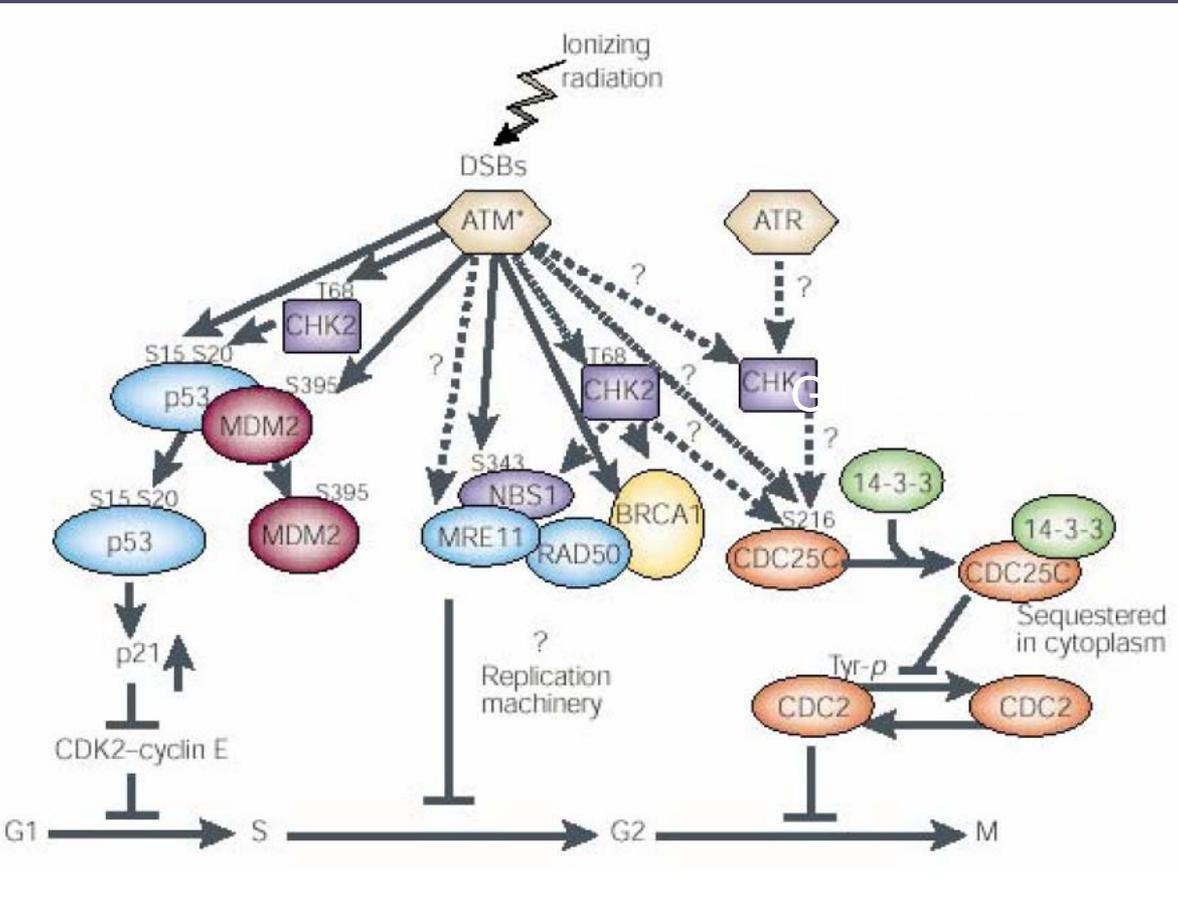
- In risposta a danni al DNA le cellule attivano un meccanismo di sorveglianza detto checkpoint.
- Pathways biochimici funzionano per riconoscere e segnalare la presenza di danno al DNA
- La riparazione Error-prone di danni al doppio filamento del DNA porta alla produzione di aberrazioni cromosomiche, mutazioni genetiche e susseguentemente alla morte cellulare
- Il danno diretto sul DNA si osserva essenzialmente durante le prime due divisioni cellulari
- La frequenza osservabile è superiore al semplice danno diretto sul DNA
- Alle basse dosi  $< 10$  mGy e bassa intensità di dose i meccanismi di segnalazione intracellulare ed i sistemi di riparazione non sono attivati (soglia)

# Danno a livello del DNA



Danni al singolo o al doppio filamento del DNA, SSB and DSB  
 Gli elettroni di bassa energia possono produrre rotture nel DNA

# Le rotture del DNA a doppio filamento attivano moltissimi enzimi (protein-kinases)



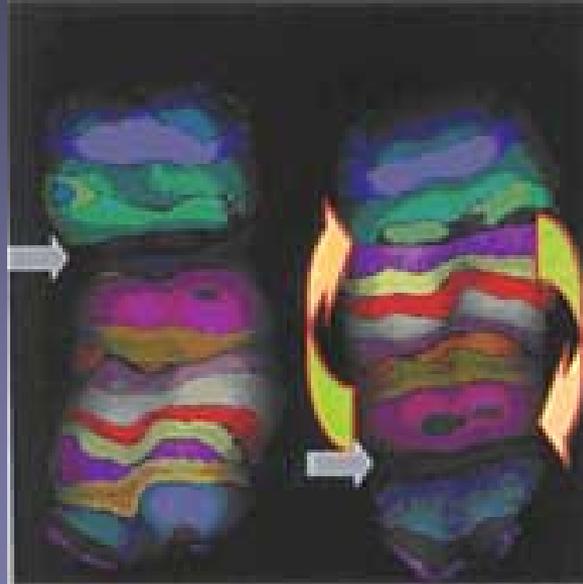
Ref. BEIR VII 2006

Le protein-chinasi sono enzimi che agiscono e modificano l'attività di specifiche proteine. La loro funzione è di trasmettere i segnali ai sistemi che controllano la progressione del ciclo cellulare, l'apoptosi e la modulazione di processi del DNA quali la trascrizione, la riparazione, la replicazione e la ricombinazione.

L'aumento della p53 induce la trascrizione di p21, inibisce la CDK2-cyclin E e produce l'arresto cellulare nella fase G1

# mBAND FISH, una tecnica che evidenzia le aberrazioni

FISH =  
Ibridizzazione in Situ  
Fluorescente



Aberrazione intracromosomiale  
nel cromosoma 2 di linfociti  
del sangue circolante  
di un lavoratore esposto al  
plutonio

Ref. Mitchell C.R. et al. 2004

Con la tecnica FISH piccoli segmenti di DNA, vengono specificamente legati (ibridizzati) a determinate regioni del cromosoma analizzato.

Ognuna di queste parti è identificata da una diversa colorazione fluorescente.

In tal modo si possono evidenziare le le traslocazioni terminali (incomplete) e interstiziali, le rotture o le riparazioni incomplete del DNA causate per esempio dalla radiazione o da agenti chimici. Tale tecnica permette di approfondire

la diagnostica genetica e consente di caratterizzare le anomalie cromosomiche strutturali

# Gli scambi a livello cromosomico

- **All'interno di un cromosoma:**

Inversioni Paracentriche :

Intracromosomiali (Intra-arm, punti di rottura sul medesimo braccio)

Delezioni Interstiziali : Intracromosomiali (Intra-arm, punti di rottura sul medesimo braccio )

Inversioni Pericentriche: Intracromosomiali (Inter-arm, i due punti di rottura si trovano rispettivamente su due bracci)

- **tra 2 cromosomi:**

Translocazioni: Intercromosomiali

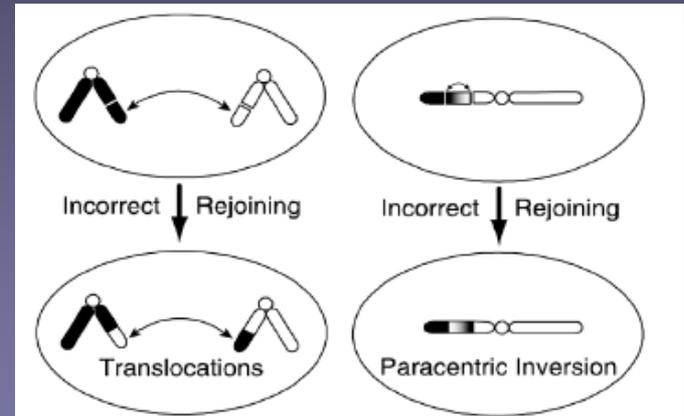


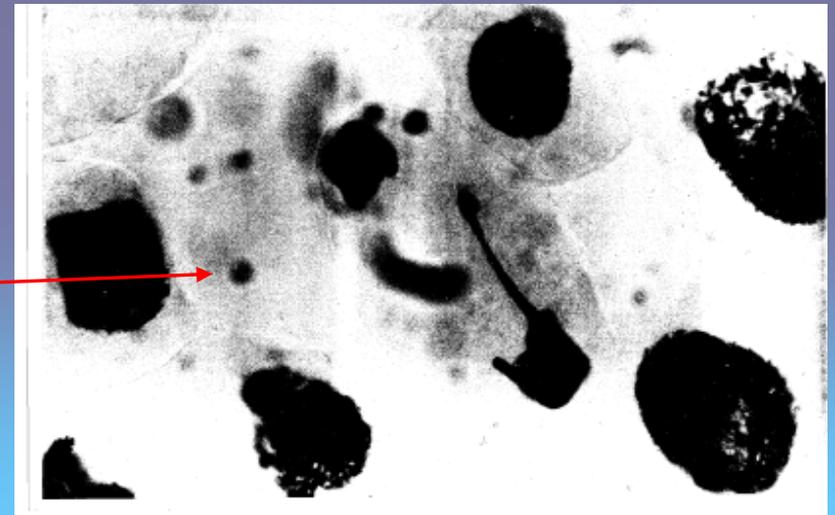
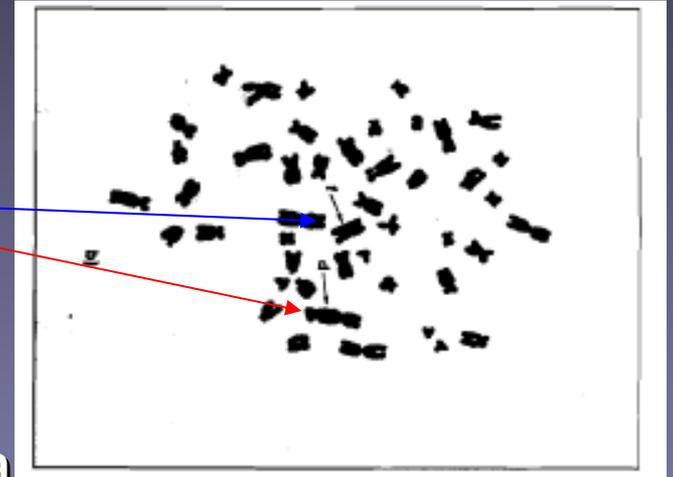
Figure 1. Schematic illustration of the production of inter-chromosomal (left panel) and intra-chromosomal intra-arm aberrations (right panel), in this case for stable aberrations. The H value (see Table 1) is the ratio of the number of induced inter-chromosomal aberrations (translocations or dicentric) to intra-arm aberrations (paracentric inversions or interstitial deletions).

Ref. Brenner D. et al. 2001

Ref. <http://www.columbia.edu/~djb3/aberrations.html>

# Il danno cromosomico visibile durante la divisione cellulare

- Dicentrici, cromosomi ad anello e frammenti. Dicentrici e traslocazioni reciproche sono indotte ad uguale frequenza dall'irraggiamento di cellule nella fase Go o G1.
- Micronuclei



Pathways biochimici riconoscono e segnalano la induzione del danno al DNA:

- Riparazione soggetta ad errore (error-prone) di lesioni complesse del DNA con induzione di mutazioni, aberrazioni cromosomiche e morte cellulare
- Riparazione del DNA senza errore (Error-free), occorre solamente nelle fasi terminali del ciclo cellulare (gene ingegnere Rad54)

<http://www.emedicaland.it/notizie/biologia/20020128.asp>



# Dal DNA → agli effetti cellulari che portano allo sviluppo di un tumore

1. proteina P53 = arresto del ciclo cellulare e controllo dell' apoptosi (morte programmata) previene che la cellula danneggiata progredisca verso uno stadio proliferante o maligno.
  - nei tumori umani si evidenzia una difettosa risposta apoptotica.
  - danno al DNA da radiazioni attiva l' apoptosi.
2. Attivazione di proto-oncogeni\* per "translocazione cromosomica"
3. Onset della instabilità genomica (**evento critico nella genesi tumorale**)
4. Riparazione delle lesioni del DNA possono essere del tipo "**error prone**"

\* Un **proto-oncogene** è un gene normale che può diventare oncogenetico a causa di mutazioni o di un aumento dell'espressione. I proto-oncogeni codificano per proteine che regolano il ciclo cellulare e il differenziamento. Possono anche essere coinvolti nella trasduzione del segnale di avvio della mitosi . (Wikipedia)

# Il danno puo' essere riparato



riparazione delle rotture sul doppio filamento (DSBs)

- a) non-homologous end-joining (NHEJ),
- b) single strand annealing or
- c) ricombinazione omologa (HR).

La proteina ATM:

- Controlla il tasso di crescita e di divisione cellulare,
- Assiste le cellule nel riconoscere danni e rotture del DNA
- Coordina la riparazione del DNA attivando enzimi che fissano le rotture dei filamenti.

2. DNA-PK kinasi è implicata nella riparazione di rotture al doppio filamento del DNA.

# Rotture nel DNA



Prodotti del gene *atm*

Danno segnalato ai meccanismi di sorveglianza

DNA-PK  
=Ku70/80  
+p350

p53, bcl2 + altre  
molecole regolatrici

Riparazione (XRCC1, ligasi 1  
etc) ricombinazione

Apoptosi

checkpoints del  
ciclo cellulare

**Stabilità del DNA**  
**Sopravvivenza cellulare**

Ref. Pandita Tej K. 2003

# Apoptosi nelle cripte intestinali di topo irradiati con neutroni da 600 MeV

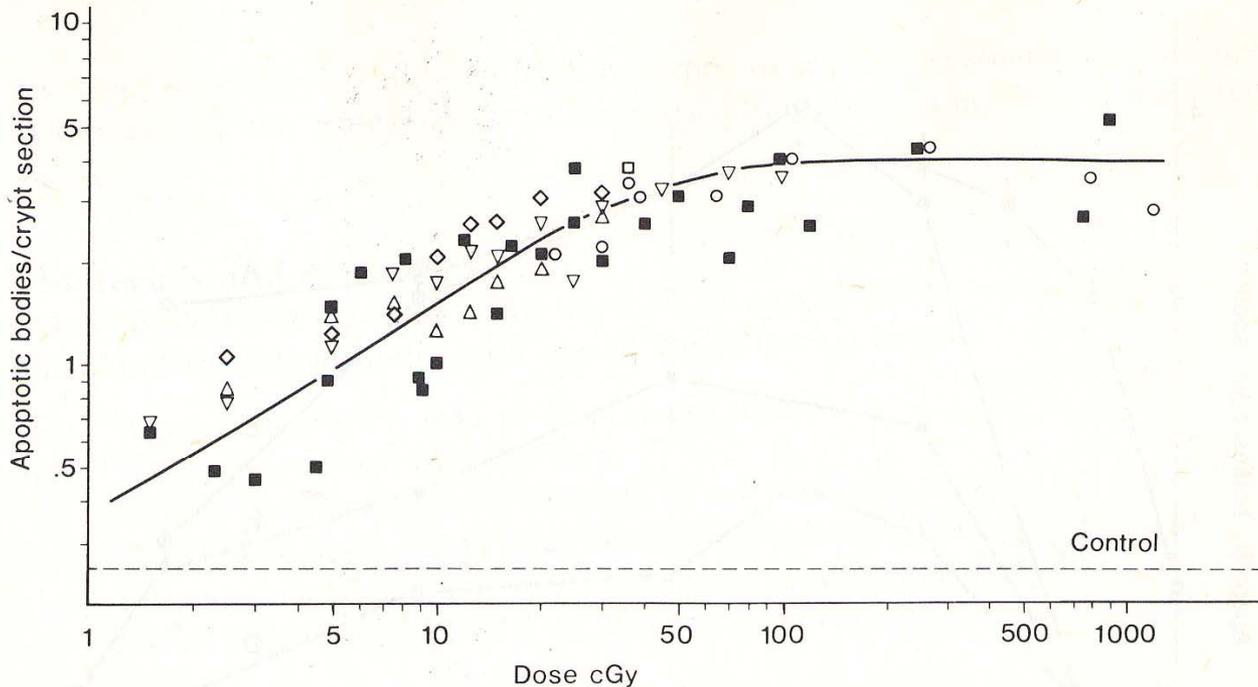
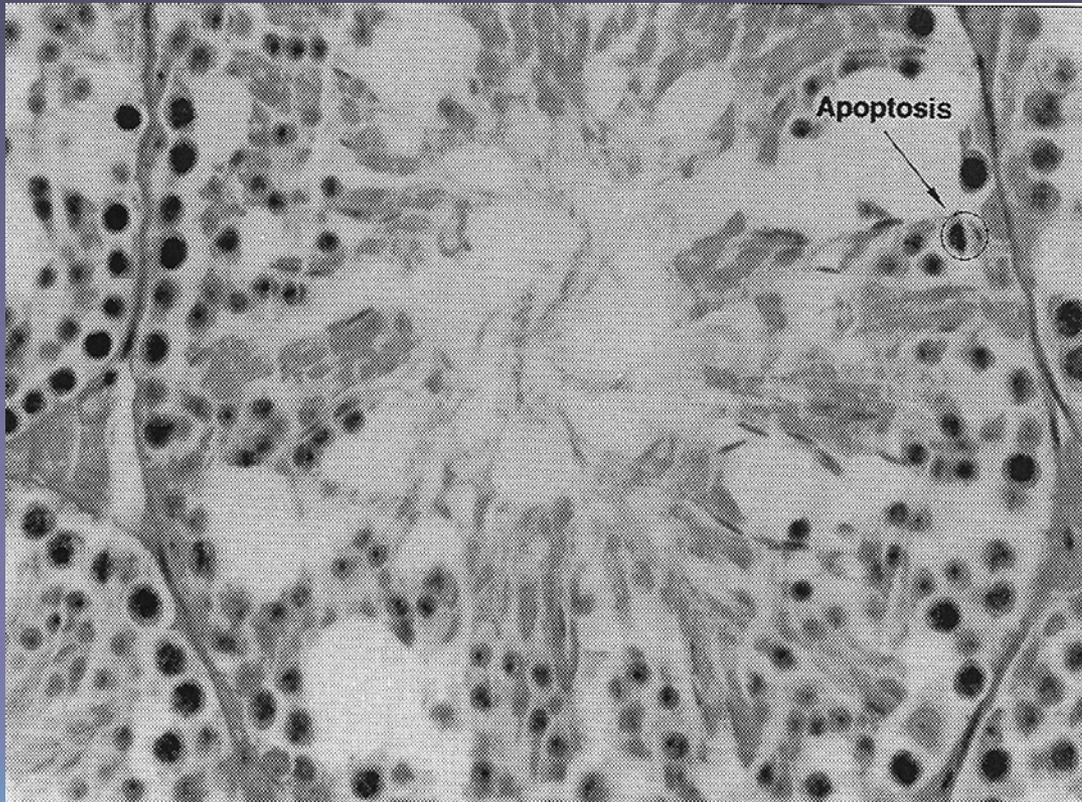


Figure 2. Incidence of apoptotic bodies in crypt sections at 3 hours after various doses of low LET radiation. (○), <sup>137</sup>Cs γ-rays at 450 cGy per min (Manchester). (◇), <sup>60</sup>Co γ-rays at 82 cGy per min (Manchester). (△), <sup>60</sup>Co γ-rays at 0.53 cGy per min (Manchester). (▽), <sup>60</sup>Co γ-rays at 0.53 cGy per min (CERN). (□), <sup>60</sup>Co γ-rays at 0.27 cGy per min (Manchester). (■), 300 kVp X-rays at 60 cGy per min (Manchester). The curve is based on the exponential line in figure 3.

Ref. Hendry J.H. et al.

# Apoptosis nelle cellule germinali del topo



La perturbazione dei processi seguenti

- reazione a danni nel DNA
- riparazione del DNA e
- apoptosi

giocano un ruolo nella genesi dei tumori

# Effetti epigenetici delle radiazioni

Gli effetti delle radiazioni sulle cellule, comportino essi cambiamenti del genoma e/o effetti cellulari senza induzione diretta di danno al DNA, producono 2 tipi di reazioni:

- 1) Instabilità genomica indotta dalle radiazioni osservabile anche dopo molte divisioni cellulari (i.e. aumento della frequenza delle aberrazioni cromosomiche, mutazioni e apoptosi / morte cellulare). Probabilmente dovuta alla persistenza nella cellula di prodotti da reazioni ossidative.
- 2) segnali bystander post-irraggiamento tra cellule o tra le molecole del mezzo di cultura

# Effetto « Bystander »

Le cellule irradiate comunicano segnali di danno e/o fattori solubili a quelle vicine non irradiate causando in quest'ultime:

1. **alterazioni a livello del DNA (i.e. DSB, perdite di DNA, metilazione del DNA etc.) e**
  2. **alterazioni di fenomeni cellulari (i.e. apoptosi, differenziazione, senescenza o proliferazione incontrollata)**
- *90% delle mutazioni prodotte in cellule vicine a quelle irraggiate con basse dosi di raggi  $\alpha$ , sono di tipo puntiforme, mentre in cellule deficienti nel riparo del DNA 80% delle cellule mutanti mostrano delezioni parziali o totali del gene.*
  - *Gli studi dell'effetto bystander sono stati effettuati utilizzando microfasci di particelle  $\alpha$  o protoni*

# Spiegazioni possibili dell' effetto

- Induzione di stress ossidativo
- Modulazione del pathway di risposta al danno nel DNA
- Rilascio di sostanze dannose da parte delle cellule irraggiate
- Mobilizzazione del calcio intracellulare (mezzo di cultura)
- Aumento di speci ossidanti nelle cellule (culture medium)

Oncogenic bystander radiation effects in *Patched* heterozygous mouse cerebellum

Ref. Mancuso et al. PNAS 2008/08/15/0804186105.abstract

Ricercatori dell'ENEA hanno dimostrato che l'effetto "bystander" delle radiazioni ionizzanti è rilevabile anche su organismi viventi

"provide evidence supporting the role of gap-junctional intercellular communication (GJIC) in transmission of bystander signals in the central nervous system (CNS)."

<http://titano.sede.enea.it/Stampa/skin2col.php?page=comunicatodetail&id=279>

Marzo 2009

Marilena Streit-Bianchi

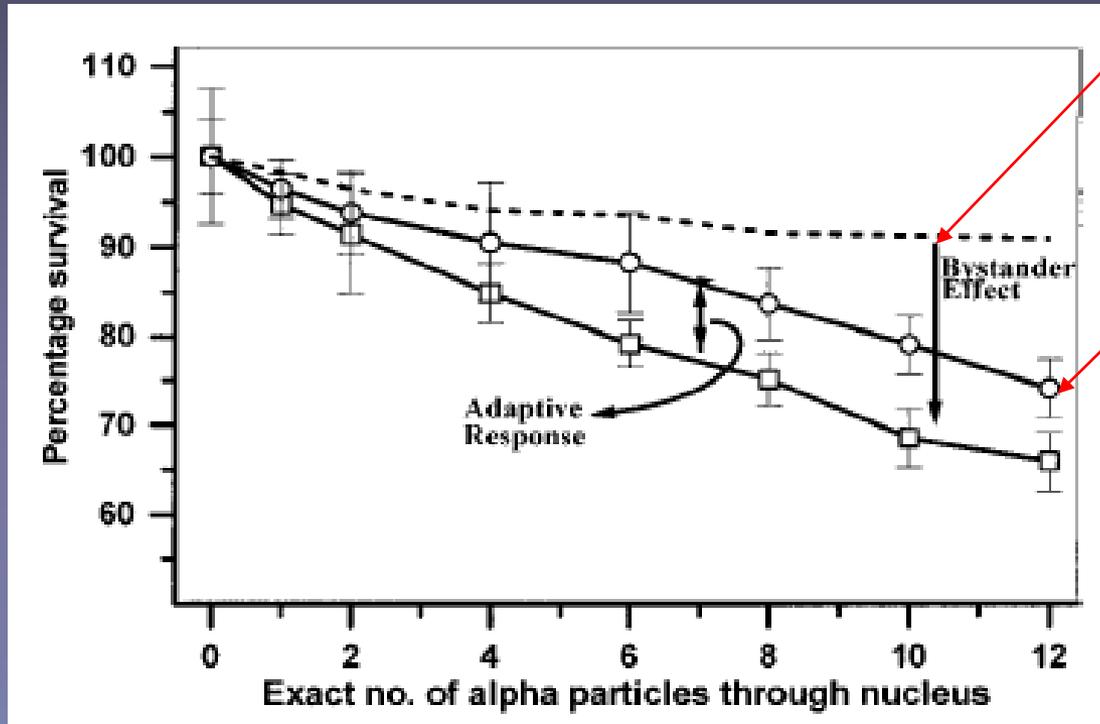
# Altri effetti « non target »

- Gli eventi di trasformazione neoplastica secondaria con instabilità genetica trasmissibile dipendono dalla dose.
- Arresto della riproduzione cellulare osservabile anche molte generazioni dopo l'irraggiamento.
- Possibili effetti trans-generazionali dovuti all'induzione di instabilità genomica nelle cellule germinali.

# Risposte adattative

- L'esposizione ad una piccola dose di radiazioni condiziona la cellula e la rende più resistente ad una seconda esposizione.
- Tale effetto è funzione
  - a) della dose condizionante
  - b) del tempo e
  - c) del sistema cellulare
- Varia enormemente a seconda del sistema e non è un fenomeno generale

# Risposta adattativa e effetto bystander in cellule in cultura

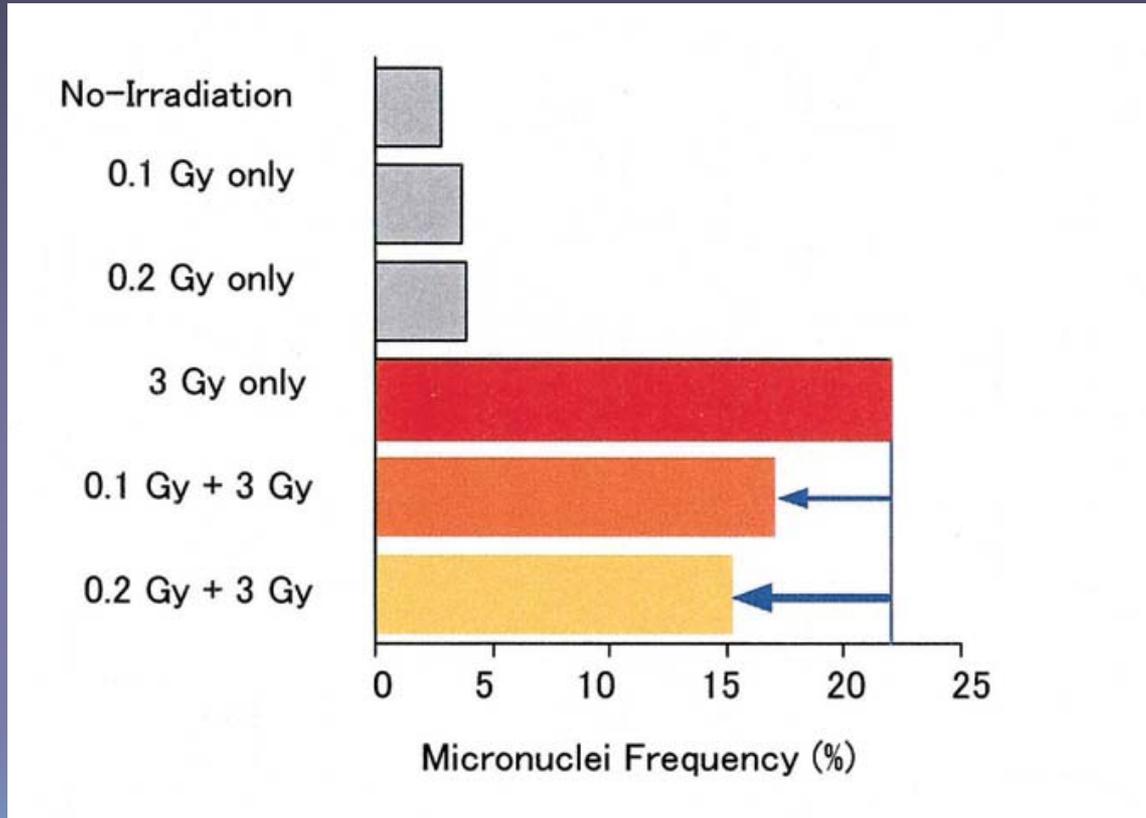


stima % di cellule sopravvissute in seguito all'esposizione di 10% delle cellule

Dose 2 cGy di raggi  $\gamma$  rays 6 ore prima di Irraggiare con particelle  $\alpha$  10% della popolazione cellulare

Ref. Sawant et al. 2001 in C3H 10T1/2 cellule in cultura

# Risposta adattativa in cellule V79



La frequenza di micronuclei indotta da 3 Gy di raggi X si riduce per pre-irraggiamento con una dose di 0.1 o 0.2 Gy (tempo tra le due dosi 4 ore). Le cellule HeLa (di origine cancerosa) trattate secondo lo stesso schema non mostrano risposta adattativa.

Ref. Sakai K. 2000

# Morte cellulare/dose

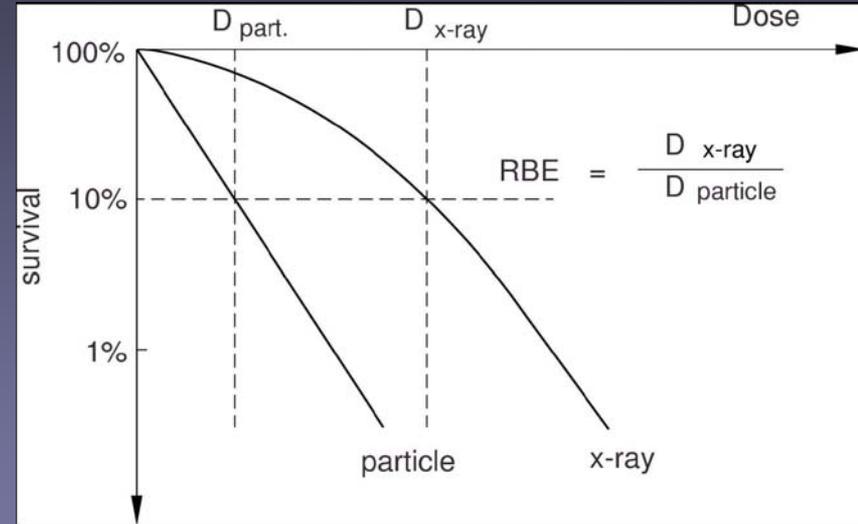
- Survival curves shapes

$$S = \exp(-\alpha D + \beta D^2)$$

Il rapporto  $\alpha/\beta$  permette di misurare la Curvatura della sopravvivenza cellulare.

Il rapporto  $\alpha/\beta$  è basso in cellule aventi basso potere proliferante.

La componente  $\beta$  risulta modificata dalla intensità di dose e si avvicina a 0 alle bassissime intensità di dose a causa dei processi di riparazione.



Le curve di sopravvivenza e la risposta dose-effetto per le mutazioni sono del tipo lineare-quadratico a basso LET e tendono verso la linearità per le radiazioni ad alto LET.

- La **EBR** (RBE in inglese) è la dose di una radiazione data rispetto a quella di riferimento (normalmente raggi X o gamma) capace di produrre la stessa quantità di effetto biologico.

# Le Particelle e il LET

## LET

- Energia media perduta dalle particelle cariche durante le collisioni tra elettroni per unità di lunghezza della traccia.

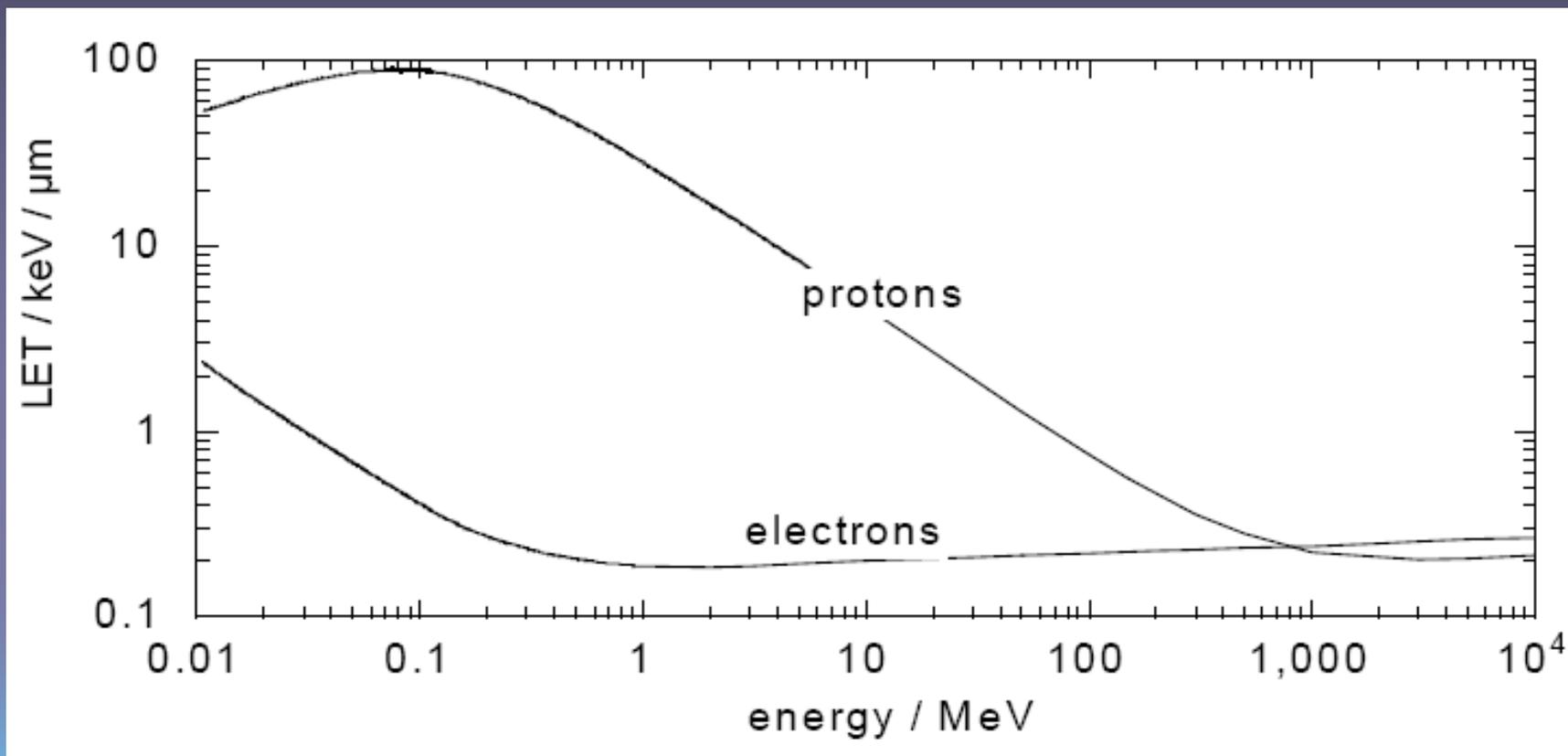
## Radiazioni a basso LET

- Raggi X e gamma, elettroni muoni o altre particelle che producono eventi sparsamente ionizzanti a livello molecolare ( $L < 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ).

## Radiazioni ad alto LET

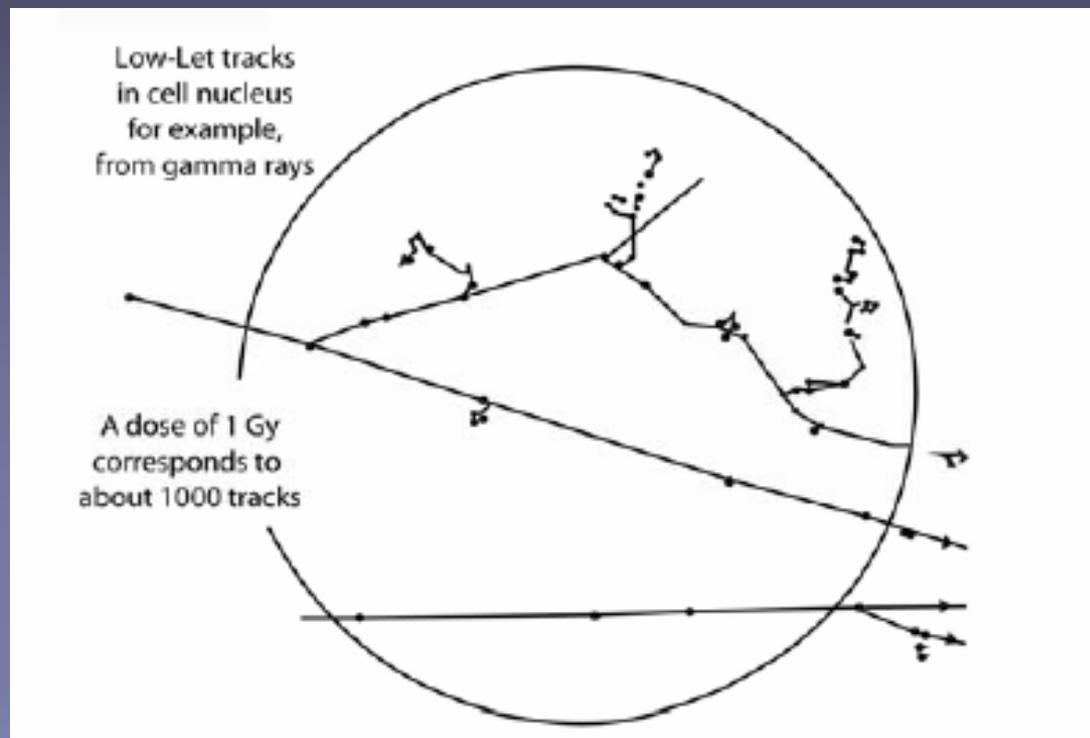
- Neutroni, particelle cariche pesanti che producono eventi densamente ionizzanti a livello molecolare ( $L > 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ).

# LET di protoni e elettroni in acqua



Ref. ICRU 1970

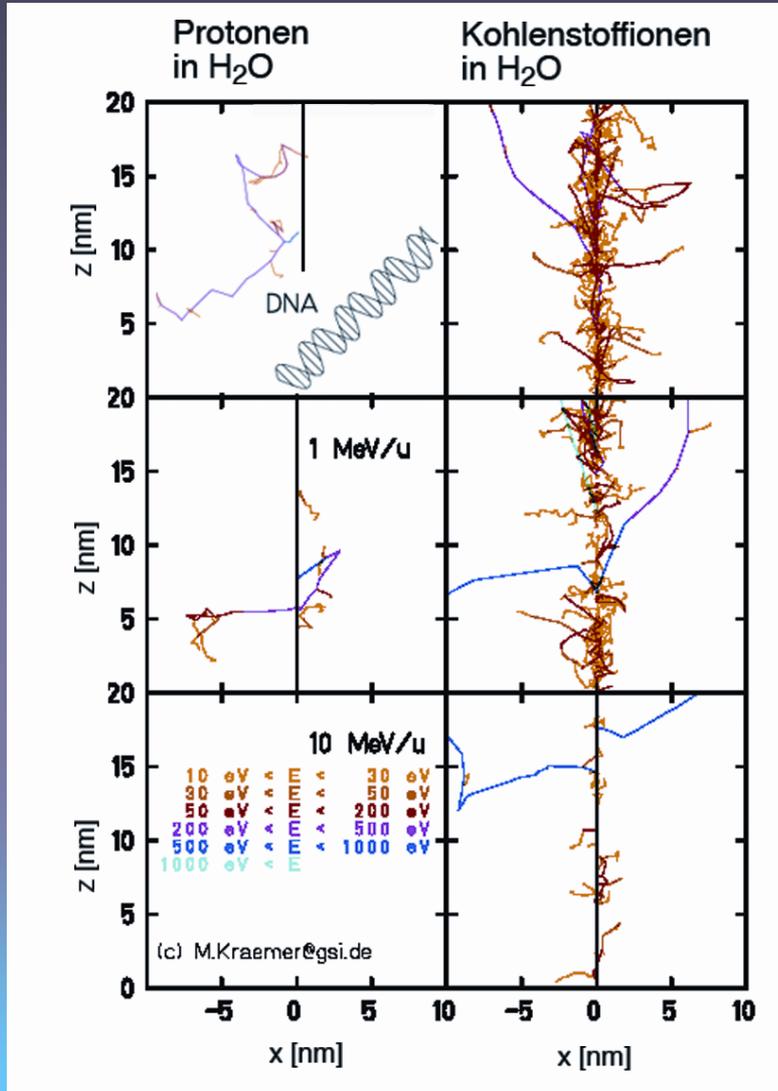
# Tracce per radiazioni a basso LET



Nucleo 8  $\mu\text{m}$   
di diametro

Ref. BEIR VII 2006

# Tracce di protoni e ioni di carbonio



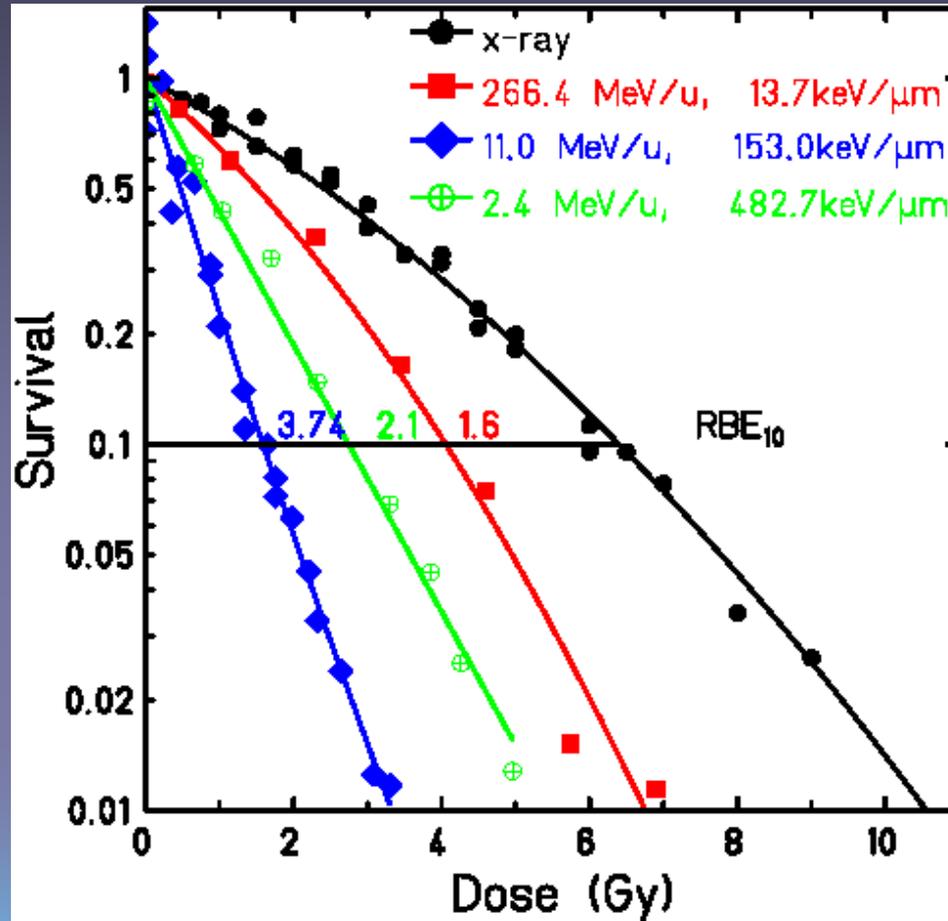
Distribuzione della dose in funzione della distanza radiale del percorso degli ioni.

Per i protoni la perdita di energia è piccola e gli eventi sono distanti l'uno dall'altro.

Per gli ioni carbonio una densità di ionizzazione elevata è visibile al centro di ogni singola traccia per perdite di energia  $\geq 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ .

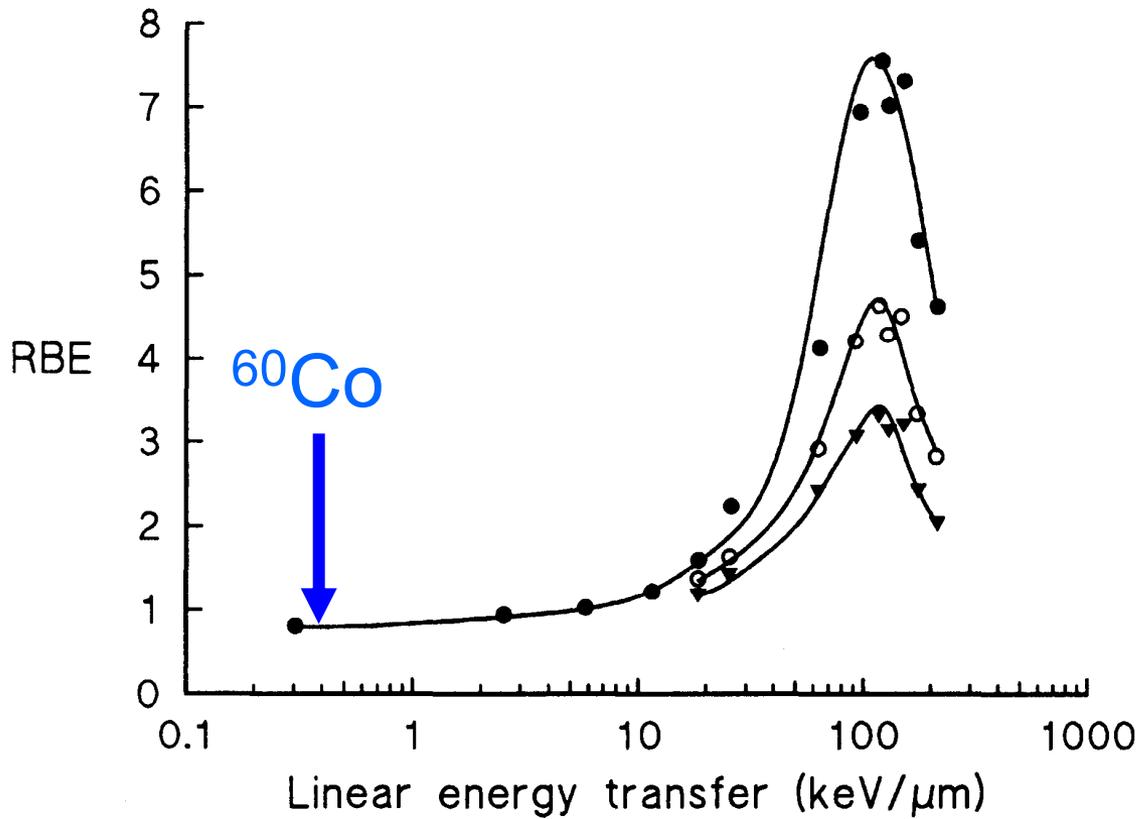
Ref. M. Kraemer, GSI

# La EBR (RBE) dipende dal LET delle particelle



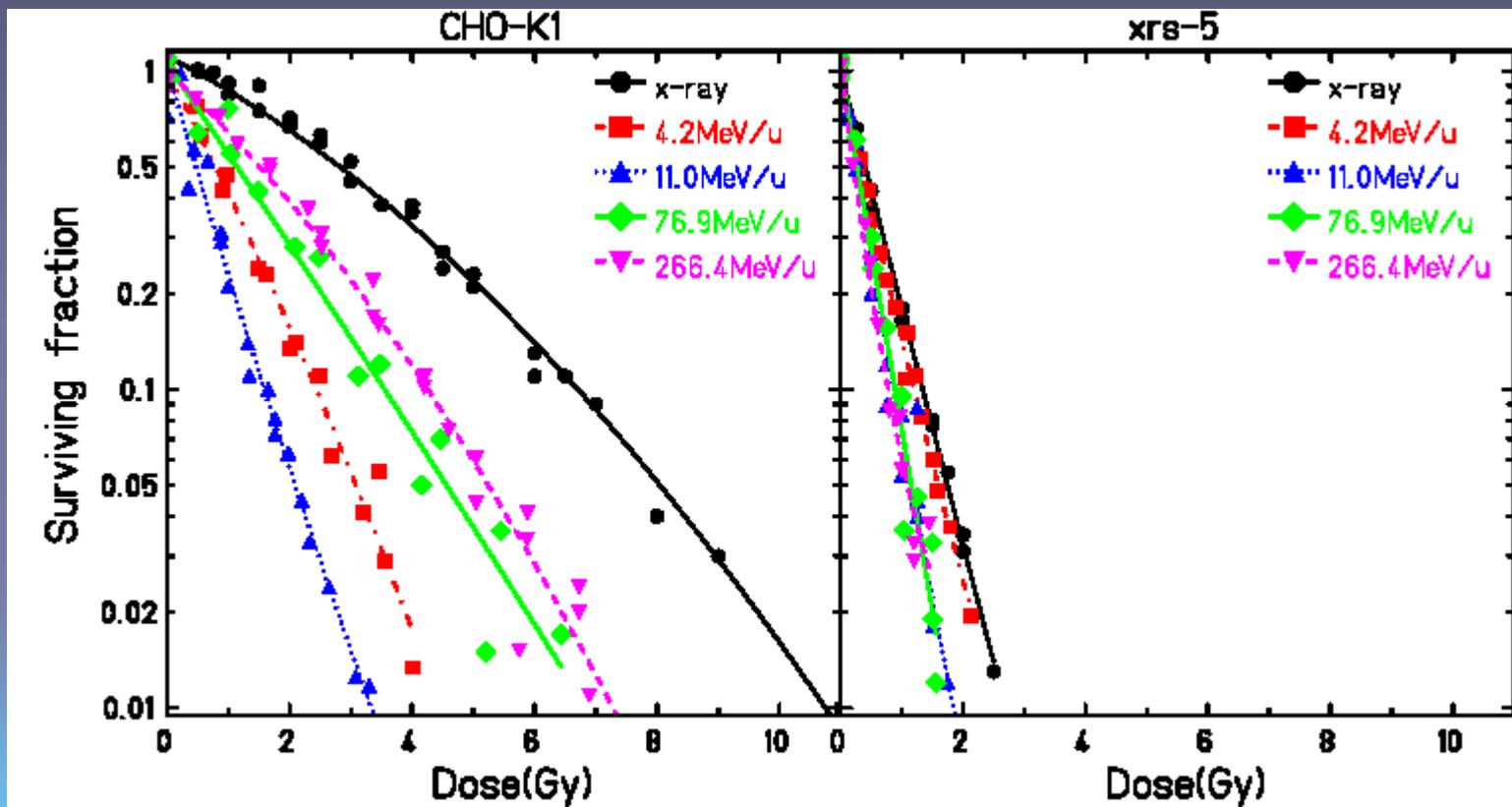
Cellule in cultura irraggiate con diverse energie di ioni Carbonio  
(Ref. Kraft G. e Weyrather W. K., GSI)

# EBR (RBE) versus LET



# Cosa succede se il danno non viene riconosciuto come tale?

*Xrs-5 è un mutante del ceppo CHO-K1 incapace di riparazione in quanto difettoso in uno o due geni che permettono il riconoscimento del danno*



Ref. Weyrather W. K. et al. 1999

# EBR (RBE) dei neutroni varia con l'energia e la dose >20 a basse dosi

**Table 3**  
Estimated  $RBE_m$  values for fission neutrons compared with gamma rays  
[N6]

<i>Endpoint</i>	<i>RBE<sub>m</sub></i>
Cytogenetic studies, human lymphocytes in culture	34-53
Cell transformation	3-80
Genetic endpoints in mammalian systems	5-70
Life shortening (mouse)	10-46
Tumour induction	16-59

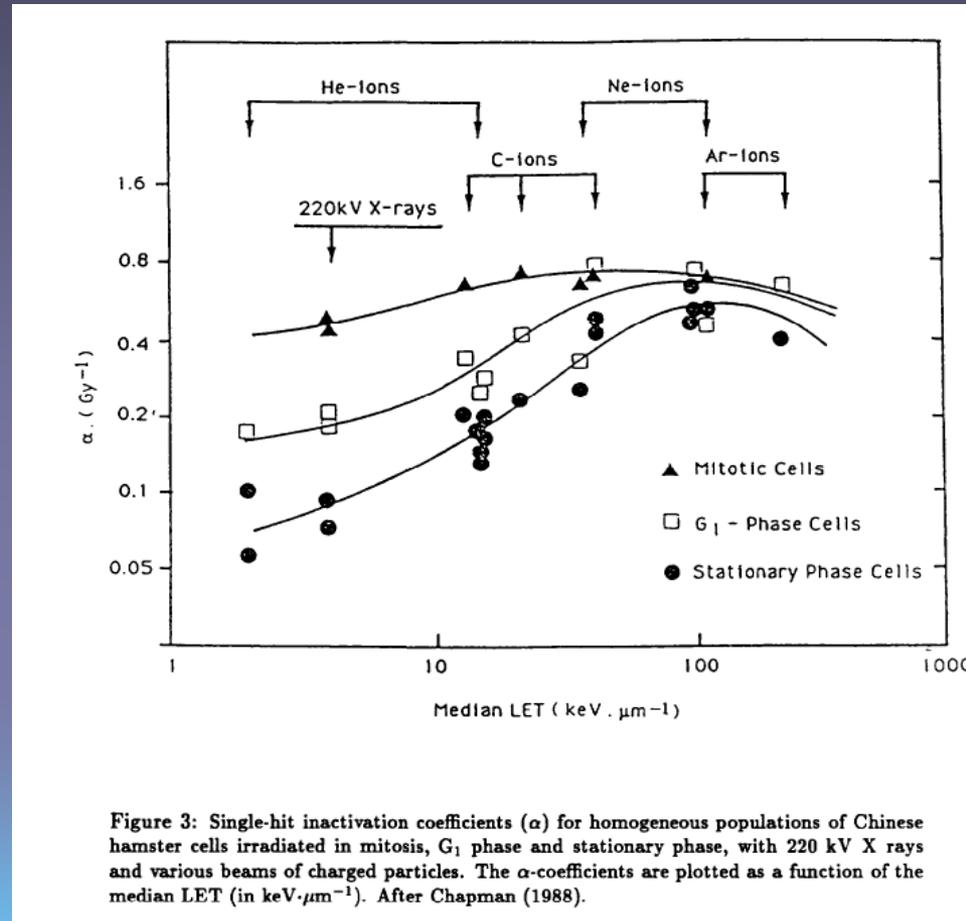
NCRP Report 1990 e UNSCEAR 2000

I risultati sull'induzione tumorale e la riduzione della durata di vita sono estrapolate a basse dosi ed intensità di dose

# Differenze per radiazioni ad alto e basso LET

- La risposta delle cellule nelle varie fasi del ciclo cellulare dipende dalla qualità della radiazione (Ref. Miller R.C. et al. 1995)
- Le mutazioni ras indotte nei linfomi del timo dai neutroni sono diverse da quelle indotte dai raggi  $\gamma$  (Ref. Sloan S.R. et al. 1990)

# Coefficienti di inattivazione $\alpha$ per cellule in cultura irradiate durante la Mitosi, G1 e la fase stazionaria in funzione del LET



Ref. IAEA-TECDOC-992, 1997

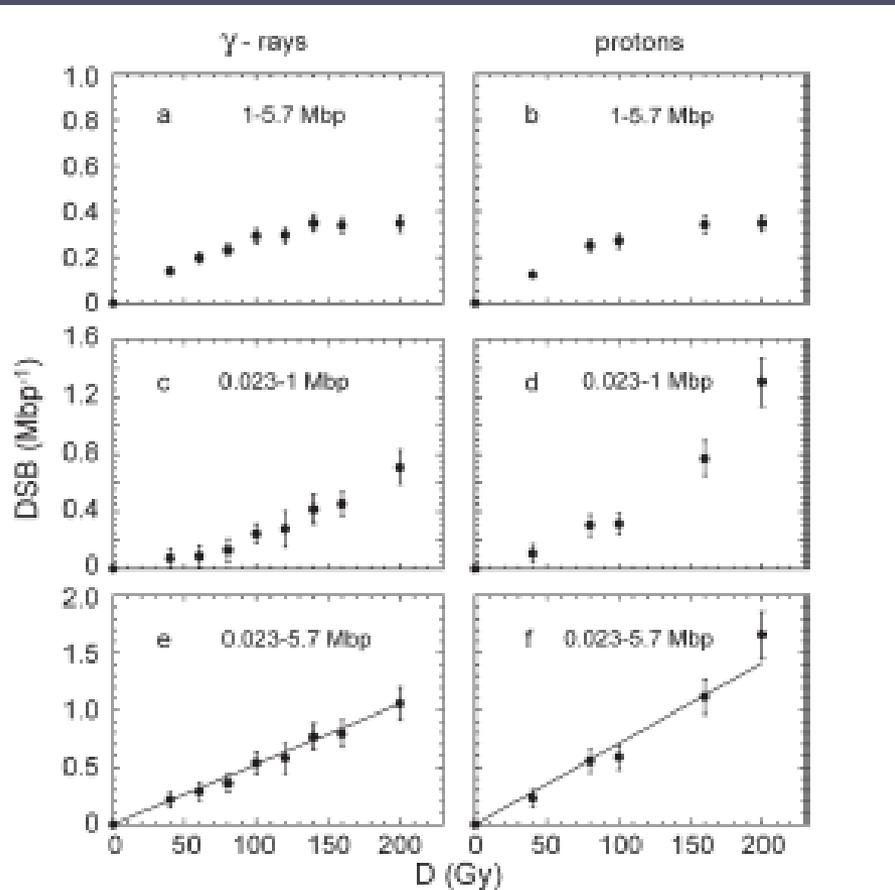
# Alto LET e danno al DNA

Le radiazioni ad alto LET producono danni complessi nel DNA:

- Double Strand Breaks (DSB) e
- Non DSB Ossidative lesioni a grappolo (dense)  
(Hada M. e Sutherland B.M. 2006, Hada M. e Georgakilas A.G. 2008 )

Scambi cromosomici complessi con interazioni tra piu' di due punti di rottura sono rari alle basse dosi di radiazioni a basso LET, mentre sono significativi per le radiazioni ad alto LET

# Importanza della struttura delle tracce nella modulazione del danno al DNA



RBE  $1.3 \pm 0.2$

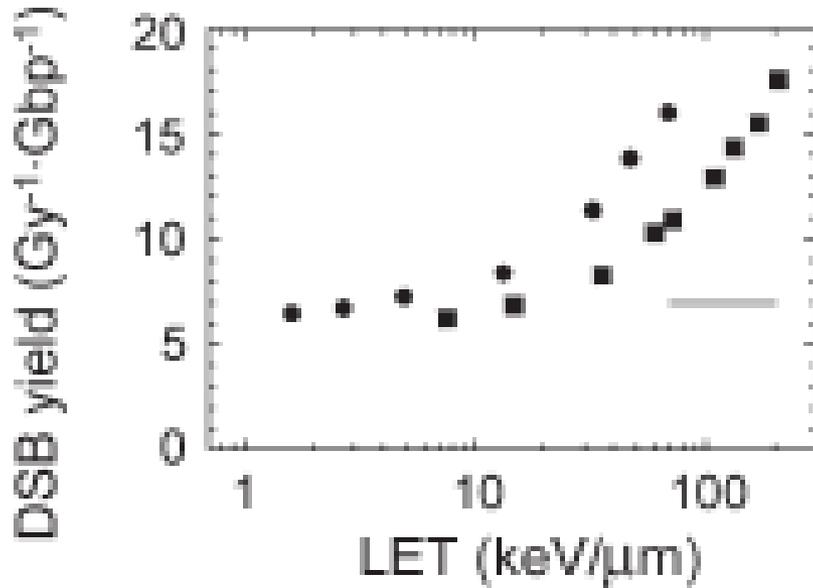
γ rays induzione delle rotture sul doppio filamento (DSB) di tipo random

Per I protoni a basse dosi si osserva una deviazione significativa dalla randomness.

Piccoli frammenti (<23kbp) sono prodotti via processi di tipo non random e per i protoni essi rappresentano circa 20% del numero totale. In seguito ad irradiazione con particelle α da 3.3 MeV si stima che tali piccoli frammenti siano circa 50%.

Ref. Campa A. et al. 2005

# Importanza della struttura microscopica della traccia



Il tasso di DSB per protoni e  $\alpha$  aumenta con il LET.  
I protoni sono piu' efficaci delle particelle  $\alpha$  aventi lo stesso LET.

Ref. Campa A. et al. 2005

Anche per la perdita della capacità clonogenica (inattivazione cellulare) i protoni sono piu' efficaci delle particelle  $\alpha$  aventi lo stesso LET

Ref. Goodhead D. et al. 1992

# Il tasso di mutazioni per unità di dose

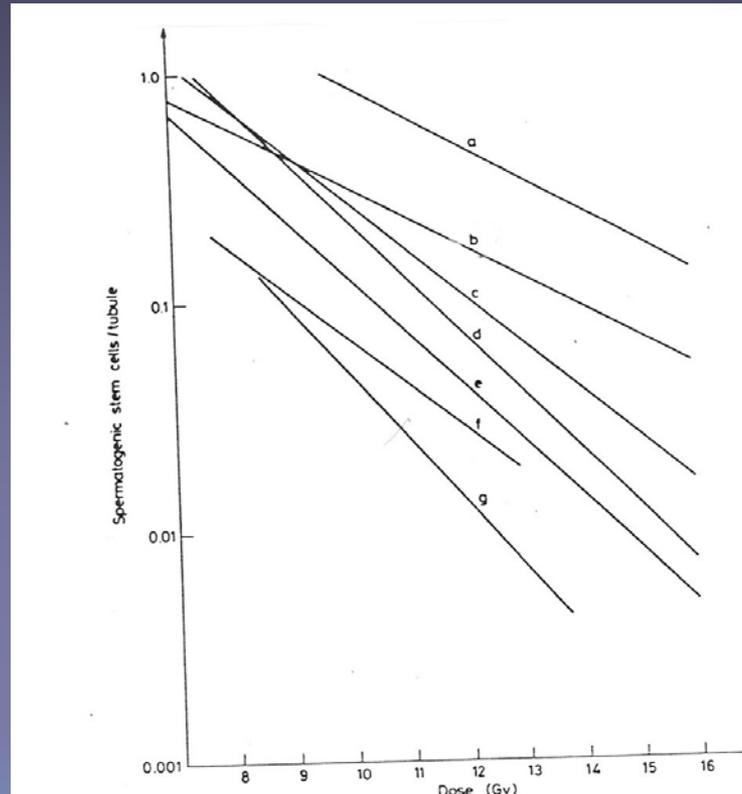
Dipende dal:

- Sistema biologico
- Tipo di mutazione
- LET
- Intensità della dose

# Relazione Dose-effetto per la mutazione

- Le curve dose-risposta sono del tipo lineare-quadratico a basso LET. Ad alto LET le curve tendono verso la linearità.
- EBR (RBEs) di circa 10–20 per radiazioni di LET di circa 70–200 keV  $\mu\text{m}$
- La induzione di aberrazioni cromosomiche nei linfociti del sangue umano è lineare alle bassi dosi di raggi X.

# La radiosensibilità puo' variare molto



Curve di sopravvivenza clonogenica di cellule germinali (spermatogoni) di diversi ceppi di topo Ref, Bianchi et al. 1985

# Suscettibilità genetica alle radiazioni

## (Induzione della cataratta nel topo)

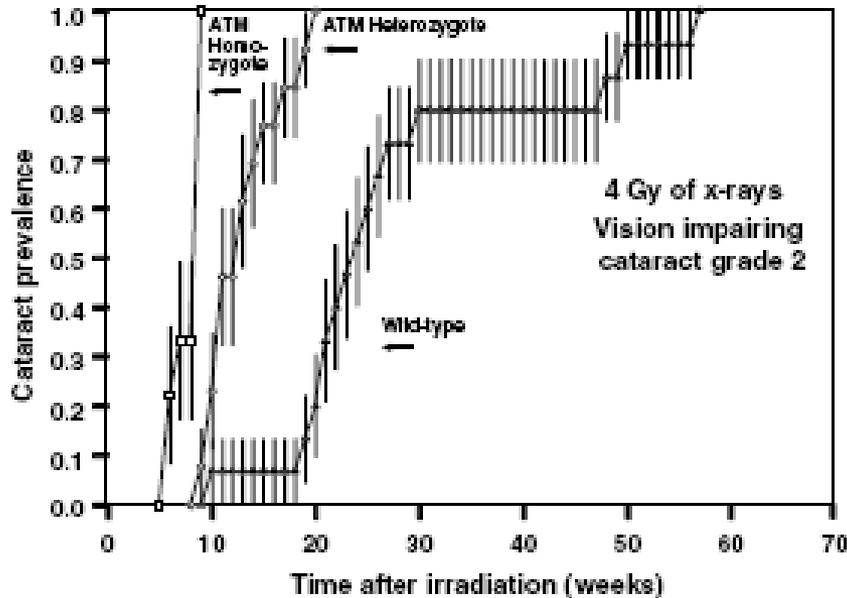


Fig. 3. Prevalence of cataracts of grade 2 (vision impairing) as a function of time after exposure to 4 Gy of X-rays in wild-type mice and in animals homozygous or heterozygous for the ATM gene. The heterozygous animals develop grade 2 (vision impairing) cataracts about 10 weeks earlier than wild-type animals. The vertical bars are standard errors. (Redrawn from Wongul et al., 2002.)

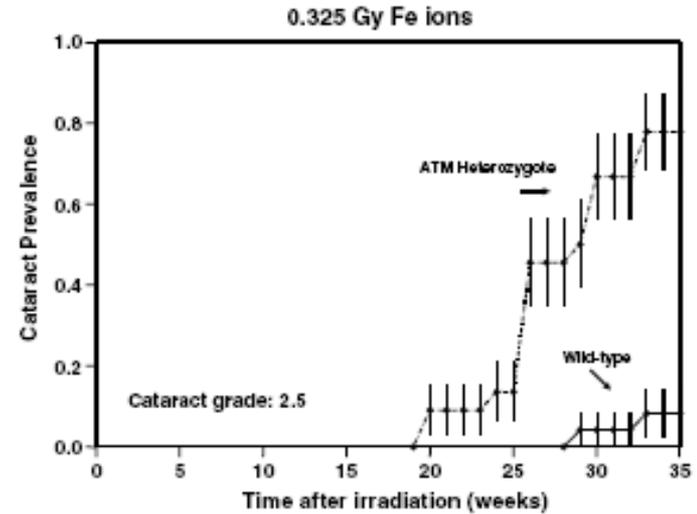


Fig. 6. Prevalence of vision impairing cataracts (grade 2.5) as a function of time after exposure to a dose of 32.5 cGy of high energy Fe ions in wild-type mice or in animals heterozygous for the ATM gene. Note that at this dose, that corresponds to about one particle track per cell nucleus, few wild-type animals develop a vision impairing cataracts, compared with 80% of the heterozygotes.

Ref, Hall et al. 2005  
Ataxia Telangiectasia (ATM) eterozigoti,  
individui radiosensibili

Esperienze su pazienti con cancro della prostata. Ref. Hall E.J. et al. 1999

Cellule embrionali del topo in cultura, Ref. Smilenov L.B. et al 2001

# RISC-RAD : un progetto europeo

- **Radiosensitivity of Individuals and Susceptibility to Cancer induced by ionizing RADiations.**

10 Entità di Ricerca Nazionali, 3 Istituti Nazionali di Radioprotezione  
13 Università, 3 Istituti Nazionali dei Tumori, 1 organizzazione privata (not-for-profit)  
90 ricercatori, 28 studenti post-dottorato e 53 dottorandi (fine 2008)

Tra gli argomenti studiati:

- Confronto dei processi di induzione tumorale ad alte e bassi dosi
- Suscettibilità genetica e induzione tumorale
- Modelli per la proiezione del rischio

# Esempio: Studio RISC-RAD 38 pazienti trattati per il tumore della prostata

*Ragioni dello studio:* 5 to 10 % di pazienti trattati con radioterapia sviluppano nel tempo effetti radiotossici

Classificazione di radiotossicità corretta dell' 86% dei pazienti mediante analisi di geni correlati per funzione e localizzazione cellulare.

- La maggioranza dei geni discriminativi sono del tipo ubiquitina, apoptosi e indicatori biologici di stress.
- Risposta apoptotica più pronunciata nei pazienti che non hanno presentato effetti di radiotossicità.

Ref. J. Peter Svensson et al. 2006

# RISC-RAD risultati

- Le risposte ad alte e basse dosi possono essere differenti
- Una serie di relazioni dose-effetto sono possibili per i fenomeni di tipo cancerigeno
- Legame tra cambiamenti diretti indotti dalle radiazioni sul genoma e il cancro
- Contribuzione a tali processi di fenomeni di tipo “non-target”
- Fattori genetici possono modificare il rischio in sottogruppi di individui e popolazioni.

## CONCLUSIONE

I risultati ottenuti non portano a riconsiderare l'utilizzazione di modelli dose-risposta del tipo LNT per la stima di rischio tumorale ma evidenziano la complessità della risposta alle diverse dosi specialmente se essi riguardano il danno a livello dell'intero organismo.



# Cellule germinali di topo: danno in P53 knock-out

Genotype	Stage	VI	VII	VIII	IX	P1
(-/-)	D <sub>0</sub> (cGy) n	430 ± 140 c. 1.0	230 ± 40 c. 1.0	440 ± 90 c. 1.0	610 ± 190 c. 1.0	0.06
(+/-)	D <sub>0</sub> (cGy) n	59 ± 9 1.3 ± 0.3	35 ± 13 3.6 ± 3.5	42 ± 19 4.8 ± 5.2	200 ± 24 1.2 ± 0.2	<0.001
(+/+)	D <sub>0</sub> (cGy) n	30 ± 4 2.2 ± 0.9	22 ± 4 4.9 ± 3.5	26 ± 4 8.8 ± 4.8	43 ± 10 6.8 ± 4.0	<0.001
P2		<0.001	<0.001	<0.001	-	
B6D2F <sub>1</sub>	D <sub>0</sub> (cGy) n	~25 c. 1.0	27 ± 6 c. 1.0	34 ± 4 c. 1.0	77 ± 10 c. 1.0	<0.001

P53

-/- gene mancante

+/- Eterozigoti

+/+ Omozigoti

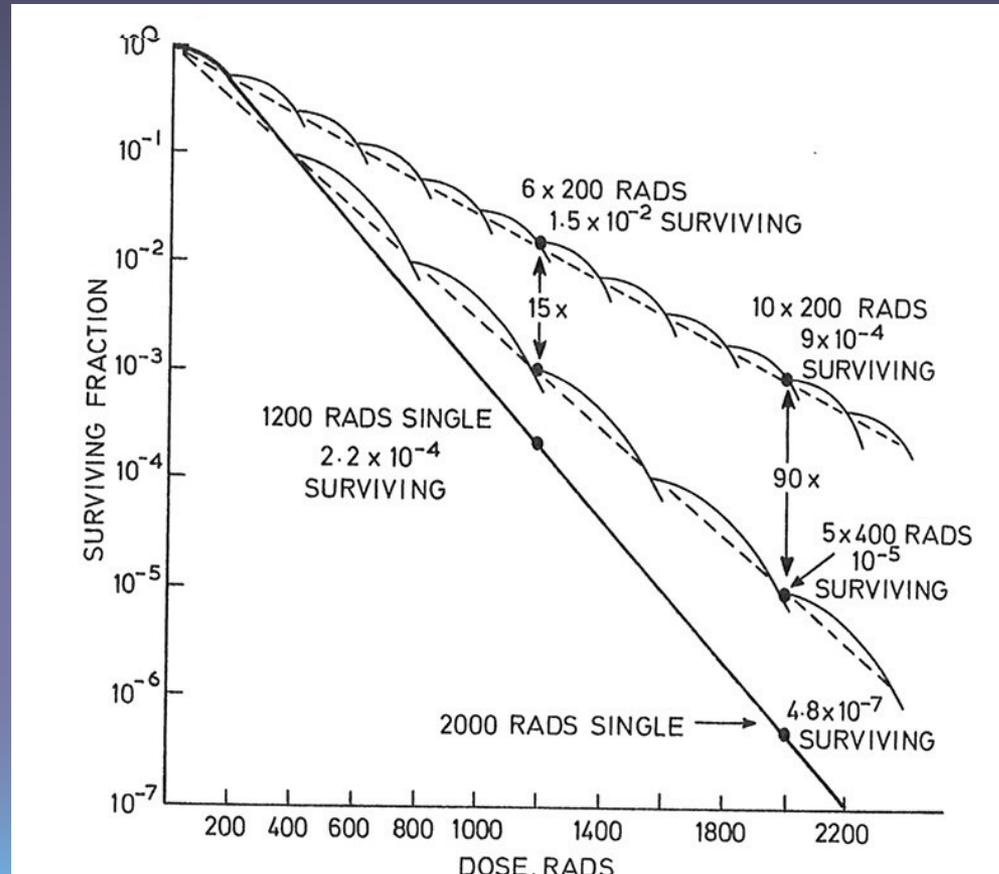
Ceppo convenzionale

Spermatociti privi del gene p53 e le altre cellule progenitrici sono portatrici di mutazioni e, visto che la maggioranza non muoiono per apoptosi contribuiscono a produrre effetti di tipo transgenerazionale (Ref. Streit-Bianchi M. et al. 2007)

# Suscettibilità Genetica

- 5 geni sono stati associati ad una maggiore radiosensibilità. In tal caso i pazienti se sottoposti a radioterapia sono trattati con dosi inferiori rispetto ai normali protocolli di trattamento o ricevono trattamenti alternativi.

# Effetto del frazionamento su cellule in cultura



Ref. Duncan W. e Nias A.H.W., 1977

# Effetto del frazionamento

Modalità di irraggiamento	dose totale* Gy
1 frazione	20
5 frazioni in 4 giorni	36
5 frazioni in 28 giorni	42

\*Dose che produce lo stesso grado di reazione nella pelle del maiale  
( Ref. Duncan W.e Nias A.H.W., 1977)

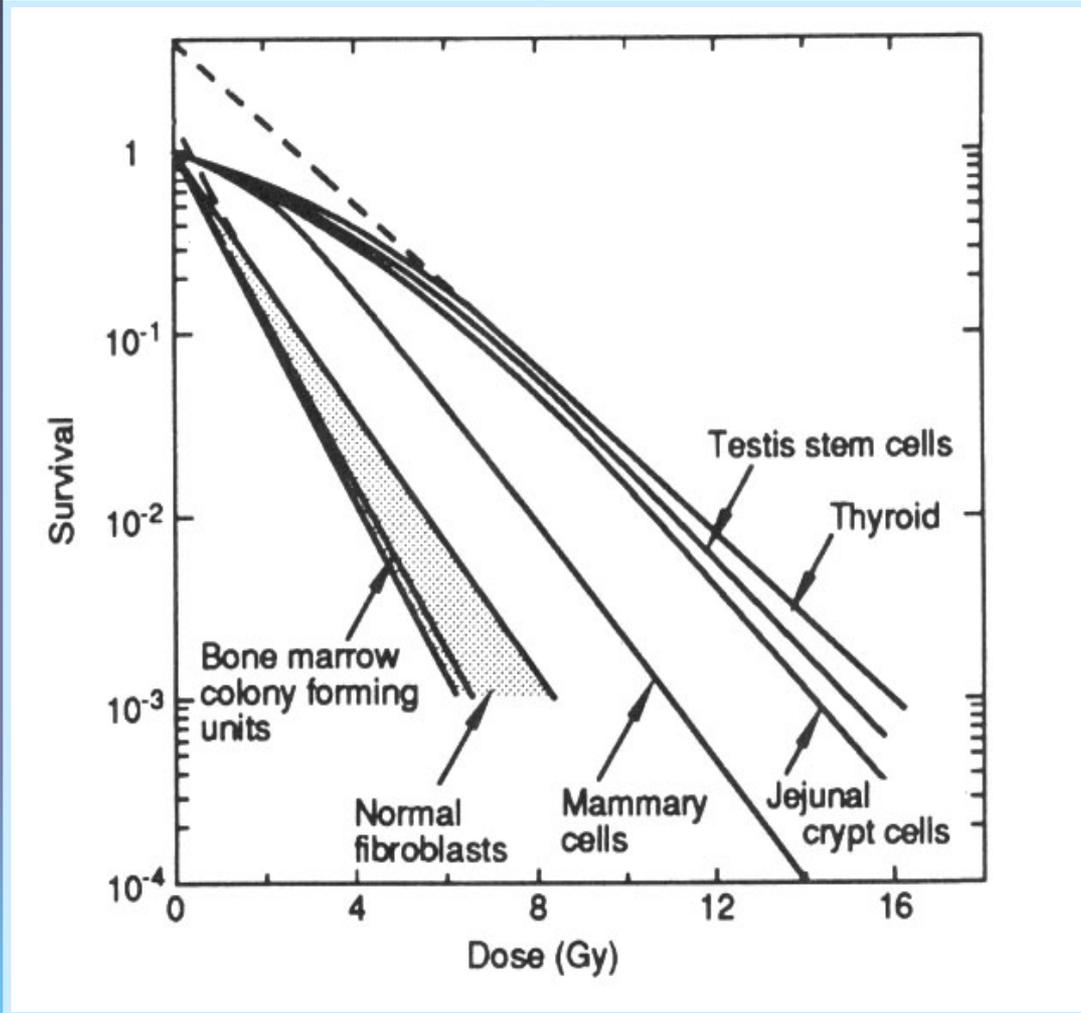
# Ipersensibilità alle basse dosi

Table 1. Surviving fraction (plating efficiency) for cells irradiated to 6 Gy with different numbers of well-separated fractions

Treatment	(C3H 10T $\frac{1}{2}$ cells (plateau phase))	C3H 10T $\frac{1}{2}$ cells (exponential phase)	V-79 cells (exponential phase)
Controls	(0.37)	(0.34)	(0.59)
0.3 Gy $\times$ 20 fractions	0.30	0.24	0.28
1 Gy $\times$ 6 fractions	0.36	0.33	0.34
2 Gy $\times$ 3 fractions	0.52	0.55	0.65
3 Gy $\times$ 2 fractions	0.11	0.20	0.14
6 Gy $\times$ 1 fraction	0.06	0.10	0.08

Ref. Smith L. G. et al. 1999

# Sopravvivenza / Dose per diversi tipi di cellule di topo



# Gli effetti dipendono dall'irradiazione totale o parziale dell'organismo

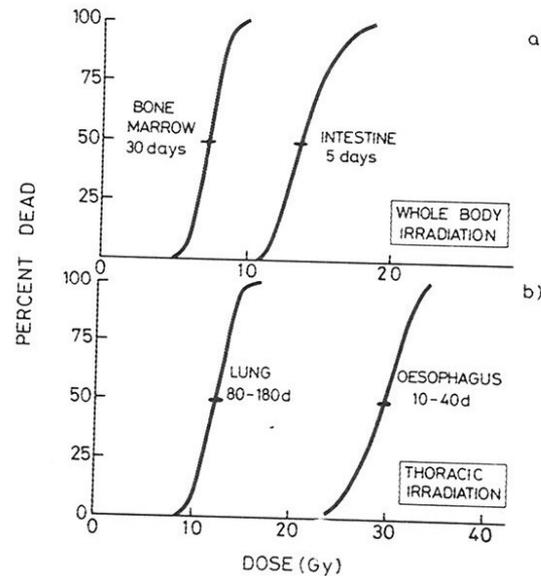


Figure 1. Dose-response curves for lethality after whole body or thoracic irradiation. The mice die at different times and over different time scales according to the turnover time and the radiosensitivity of cells in the indicated organs. Damage is manifest early in rapidly proliferating tissues and late in those with a slow proliferation rate. (Re-drawn from Denekamp (1982) )

# Effetto dell' intensità di dose

- Dipende dal trasferimento lineare di energia (LET). Basso o inesistente per le radiazioni ad alto LET.

ad intensità di dose  $\sim 0.1$  Gy/ora

- durante l' irradiazione si osserva il riparo del danno cellulare

Ref. Joiner, M.C., Marples, B., Lambin, P., et al., 2001. *Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 379–389.

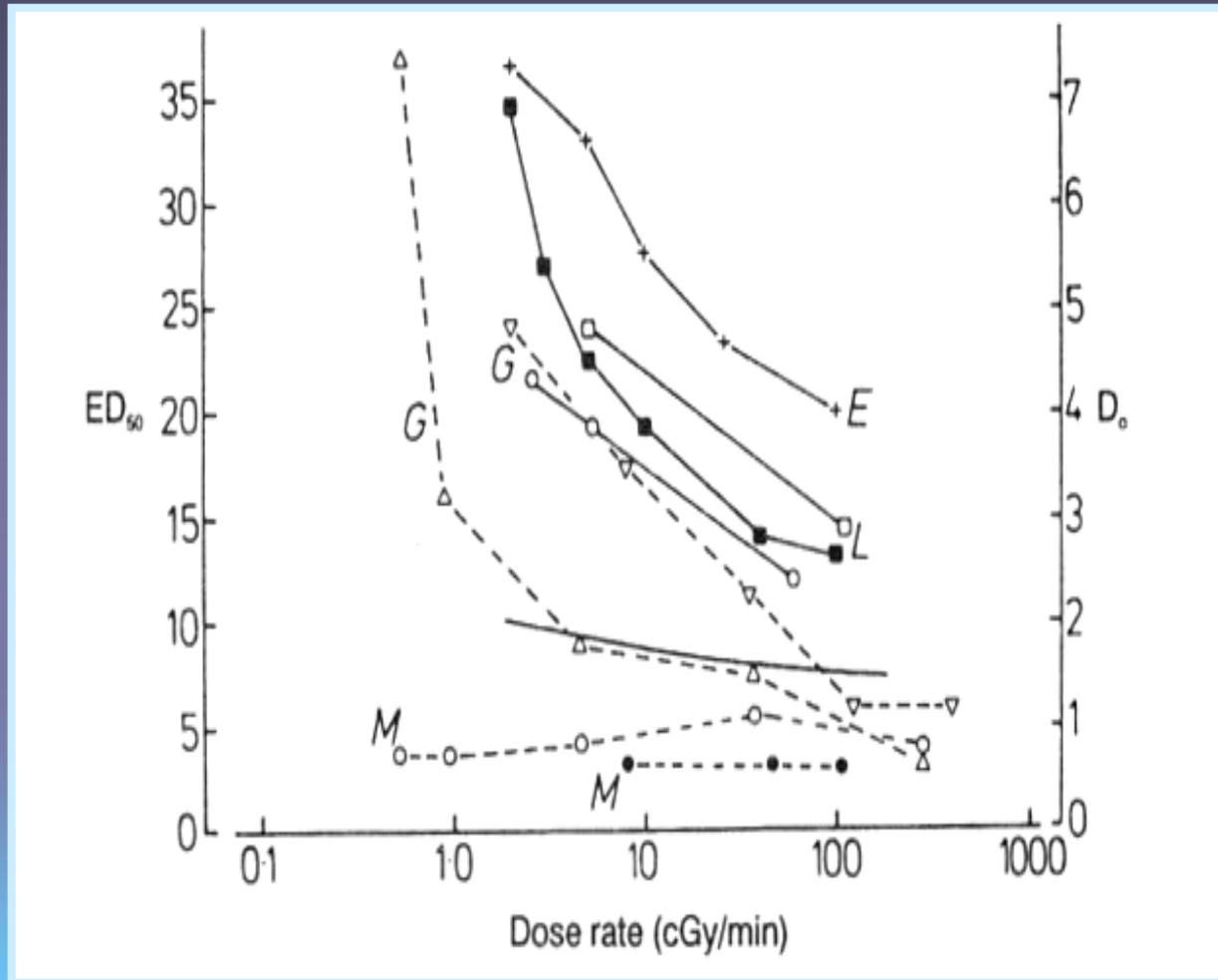
a dosi  $< 0.5$  Gy

- ipersensibilità, (0.2–0.3 Gy )

a dosi superiori a 0.2–0.3 Gy

- stimolo del processo di riparazione

# Effetto della intensità di dose su tessuti del topo



E = Epidermide  
 L = Polmone  
 G = Stomaco  
 M = Midollo

Ref. Steel G. G. 2002

# Secondo la dose e la sua intensità

- Differenti geni possono essere attivati
- A dosi elevate i sistemi di riparazione vengono attivati e la cellula può sopravvivere anche se porta lesioni incorrettamente riparate (miss-repair lesions). In caso di lesioni irreversibili sopravviene la morte cellulare.
- A basse dosi e intensità di dose i segnali intracellulari e i sistemi di riparazione non vengono attivati

# Si possono rilevare gli effetti alle basse dosi?

Gli studi effettuati utilizzano:

- Cellule in cultura (trasformazione oncogenica) ,
- Linfociti umani
- Induzione tumorale negli animali

# Risposta adattativa, esperienza ISS e LNGS

Table 1 Dosimetry estimates

Background radiation component	Reduced background (underground) (nGy/h)	Normal background (external) (nGy/h)
$^{222}\text{Rn}$ and daughters <sup>a</sup>	0.17	1.7
All $\gamma$ -rays <sup>b</sup>	3.6	300
Cosmic rays	Negligible	30 <sup>c</sup>
Total dose-rate	3.8	331.7

<sup>a</sup> Based on the application of the model by Jostes et al. (1991)

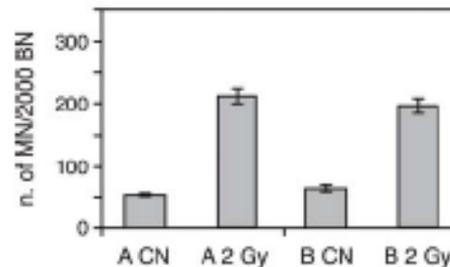
<sup>b</sup> TLD measurements

<sup>c</sup> Based on UNSCEAR 2000 Report, Sources, Annex E

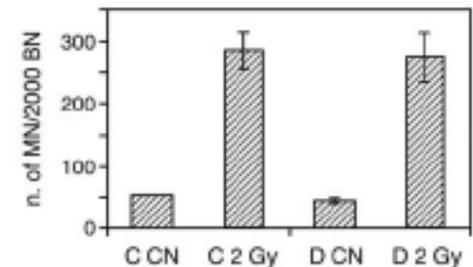
Ref. Carbone M.C. et al. 2009



ISS  
t = 6 months of culture



LNGS  
t = 6 months of culture



# Risposta adattativa, esperienza ISS e LNGS

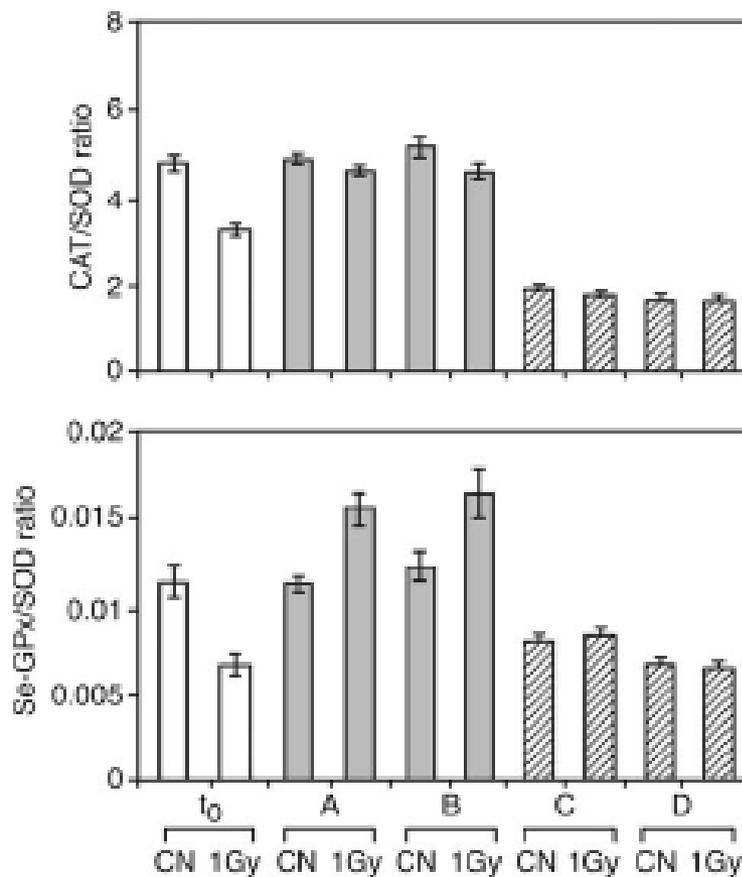


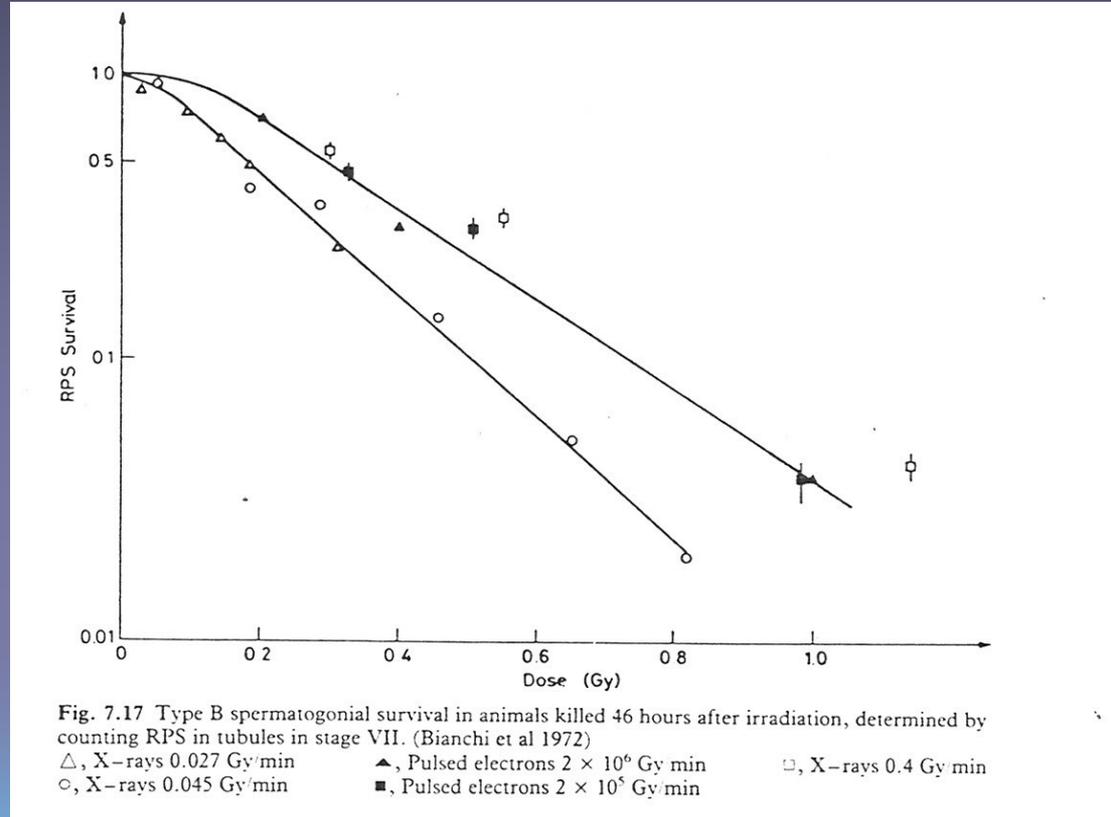
Fig 3 CAT/SOD and Se-GPx/SOD ratios in control (CN) and 1 h after irradiation (1 Gy X-rays) TK6 cells: at zero time (white bars,  $t_0$ ), after 6 months of growth at reference background radiation, (ISS: gray bars, A and B cultures), and at low background radiation, (LNGS: dashed bars, C and D cultures). Values are mean  $\pm$  SEM of three different experiments

Ref. Carbone M.C. et al. 2009

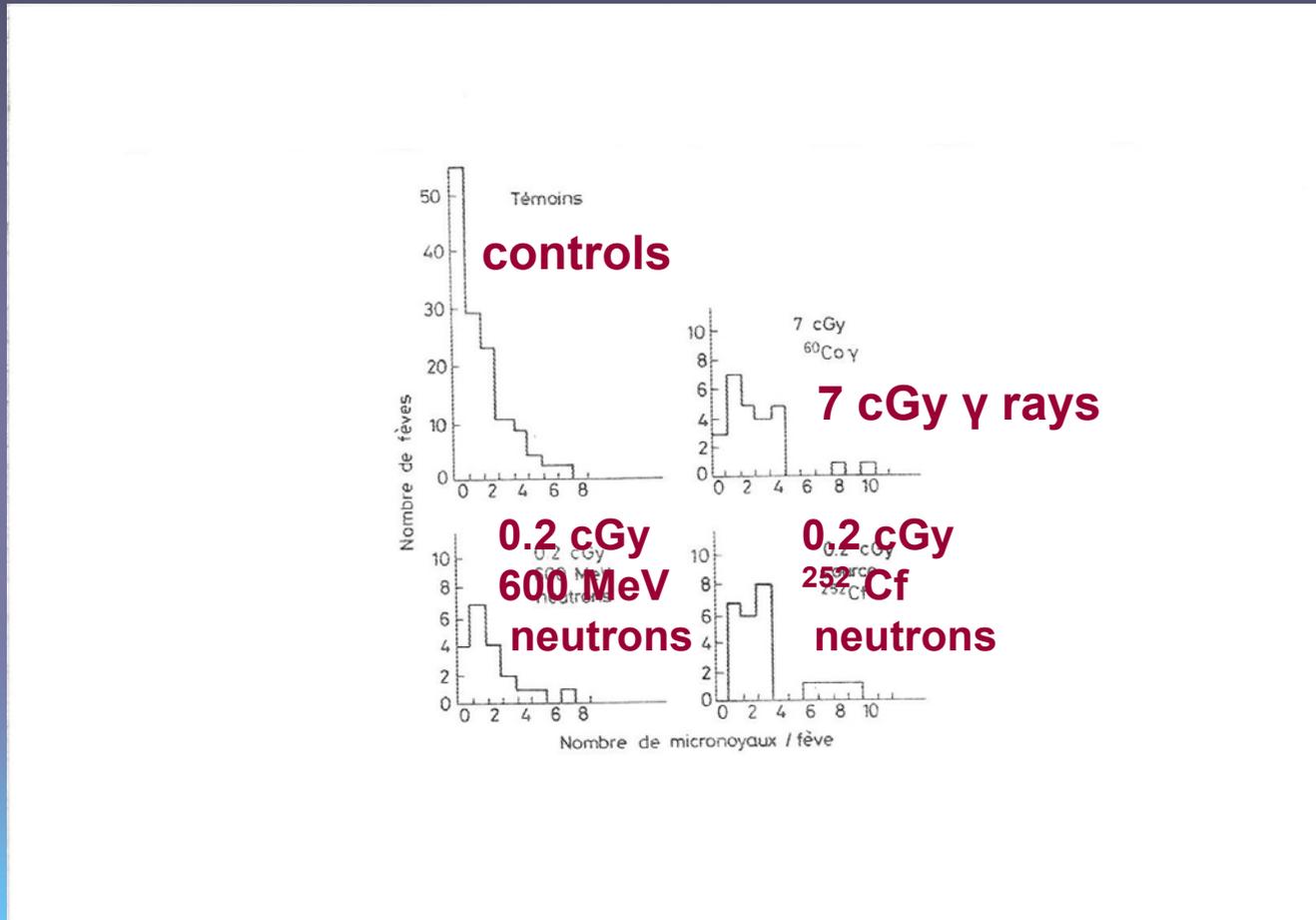
« ultra-low dose rate ionizing radiation, i.e. environmental radiation, may act as a conditioning agent in the radiation-induced adaptive response »

# Particolarità delle cellule germinali di topo maschio

- Letalità negli spermatogoni di tipo B invariata se la dose era somministrata in ore, minuti o nanosecondi (Ref. Bianchi M. et al.1972)

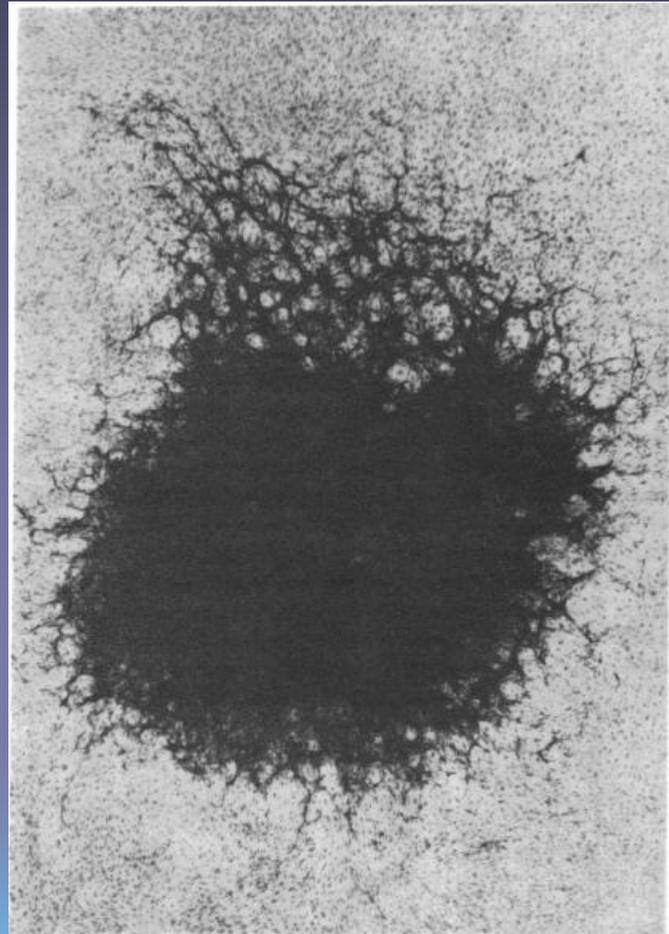


# Induzione di micronuclei in radici di fava: irradiazione con 200 mGy Cf (50% di contaminazione $\gamma$ ) o con neutroni da 600 MeV



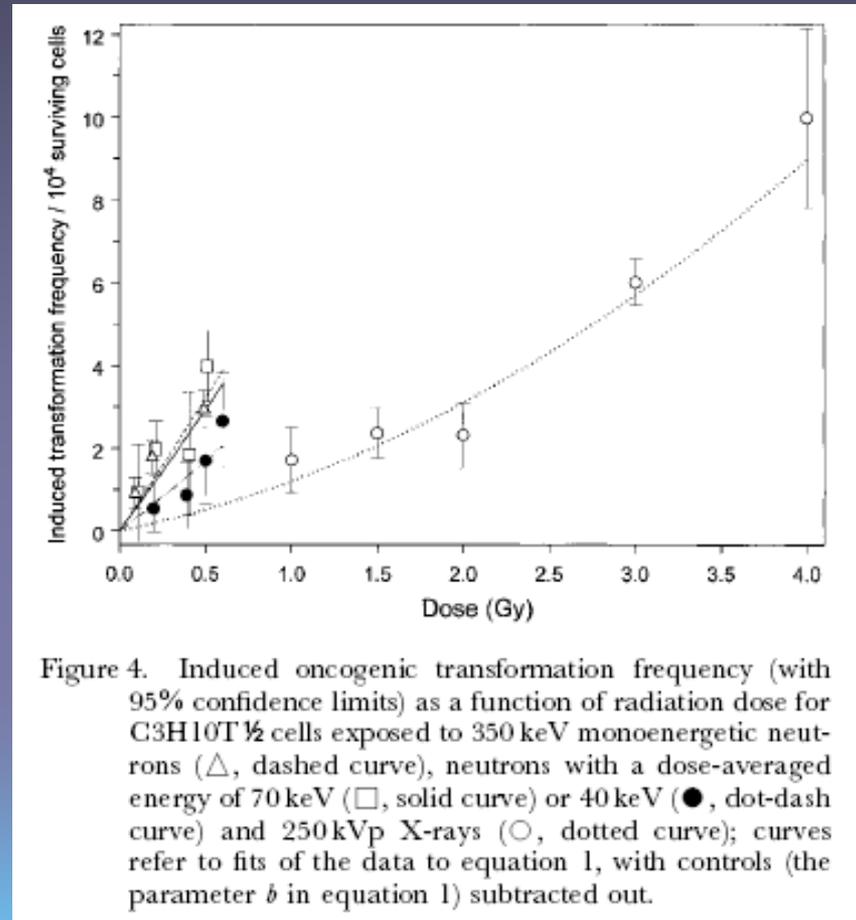
Ref. Bianchi M. 1981

# Transformazione oncogenica in vitro

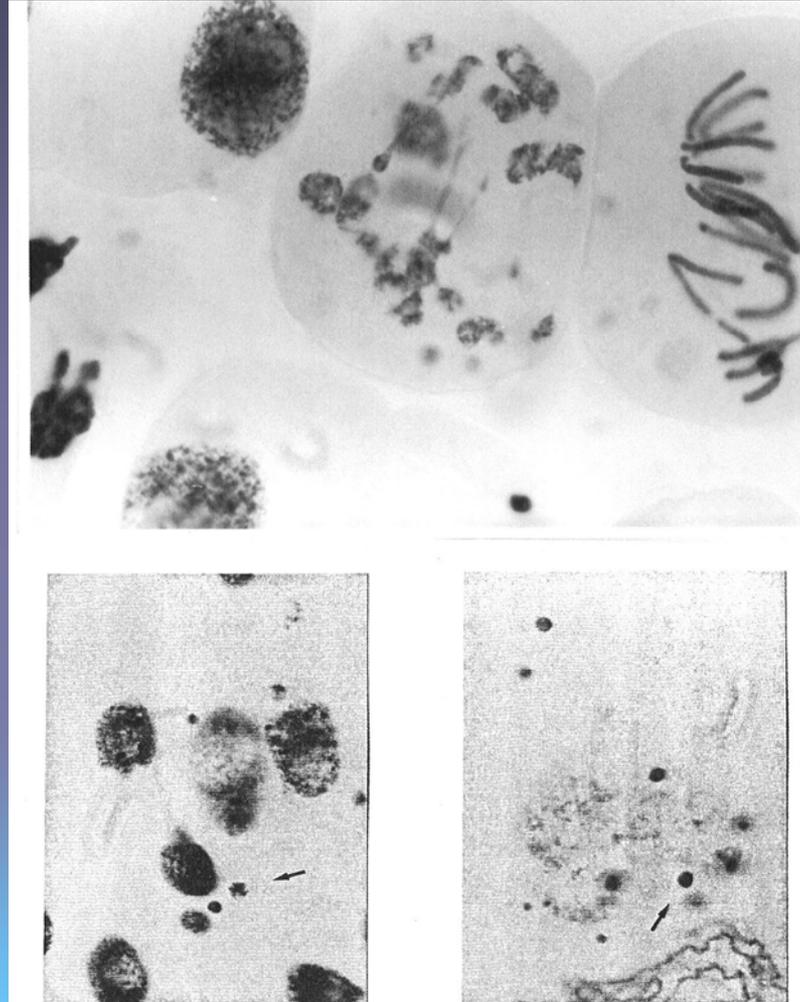


Ref. Miller R.C. et al. 1979

# Transformazione oncogenica per basse dosi di neutroni



# Danni cellulari particolari (protoni 250 GeV )



# La progressione del danno nei tessuti e organi

La **morte cellulare** nei tessuti irraggiati è causata dalla mancata riproduzione cellulare

- delle cellule staminali (per apoptosi prima o dopo la mitosi)
- delle cellule differenziate proliferanti
- La morte delle cellule staminali o progenitrici dei tessuti, ad un tasso che dipende dalla dose ricevuta, produce una mancanza transitoria o permanente di cellule mature nel tessuto o organo
- La ristorazione dei tessuti dipende dal tasso di ripopolazione dei vari componenti e, alle basse dosi, dipende dalla dose
- Dalla struttura dei tessuti ed organi dipende la loro risposta alle radiazioni

**Effetti tardivi** nei tessuti sono dovuti:

- A un basso tasso di rinnovo e alla morte delle cellule componenti la popolazione irraggiata e
- Al disfunzionamento di segnali inter-cellulari che regolano i pathways

# Reazioni delle strutture tissulari (effetti deterministici)

## Effetti immediati nei tessuti ed organi

- Effetti che possono essere modificati dalle citochinine e da fattori di crescita. Gli effetti tardivi possono essere ritardati dall'impiego di agenti che agiscono a livello vascolare
- Tali reazioni sono osservabili qualche ora e/o qualche settimana dopo l'irraggiamento
- La risposta dipende dalla dimensione del volume irraggiato (tanto più importante è l'effetto quanto più elevata è la dose)
- A alte dosi l'elevato tasso di morte cellulare provoca reazioni visibili nei tessuti
- Presenza di una dose soglia per l'apparizione del danno
- Elevata tolleranza in caso di irradiazione parziale dell'organismo

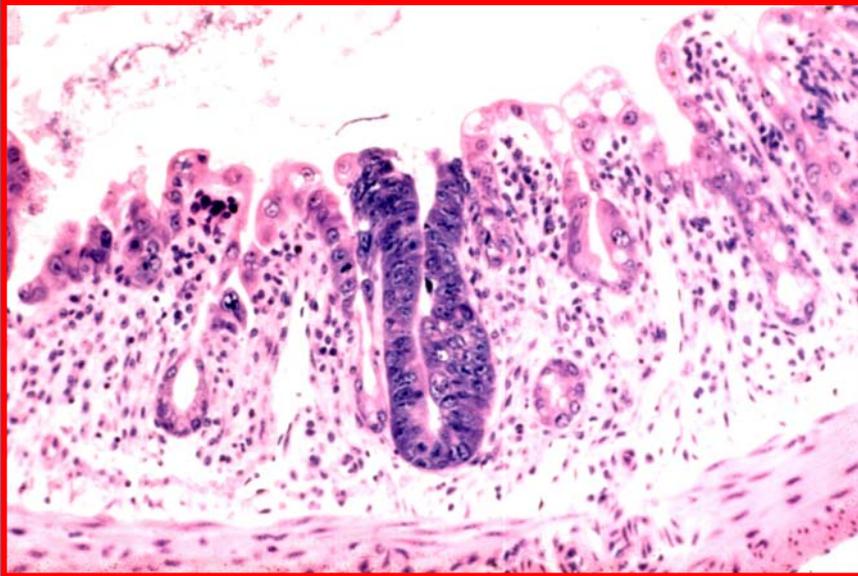
## Effetti tardivi nei tessuti ed organi

- Gli effetti tardivi nei tessuti sono progressivi e fortemente dipendenti dalla dose
- Tali reazioni si osservano mesi e anni dopo l'irraggiamento

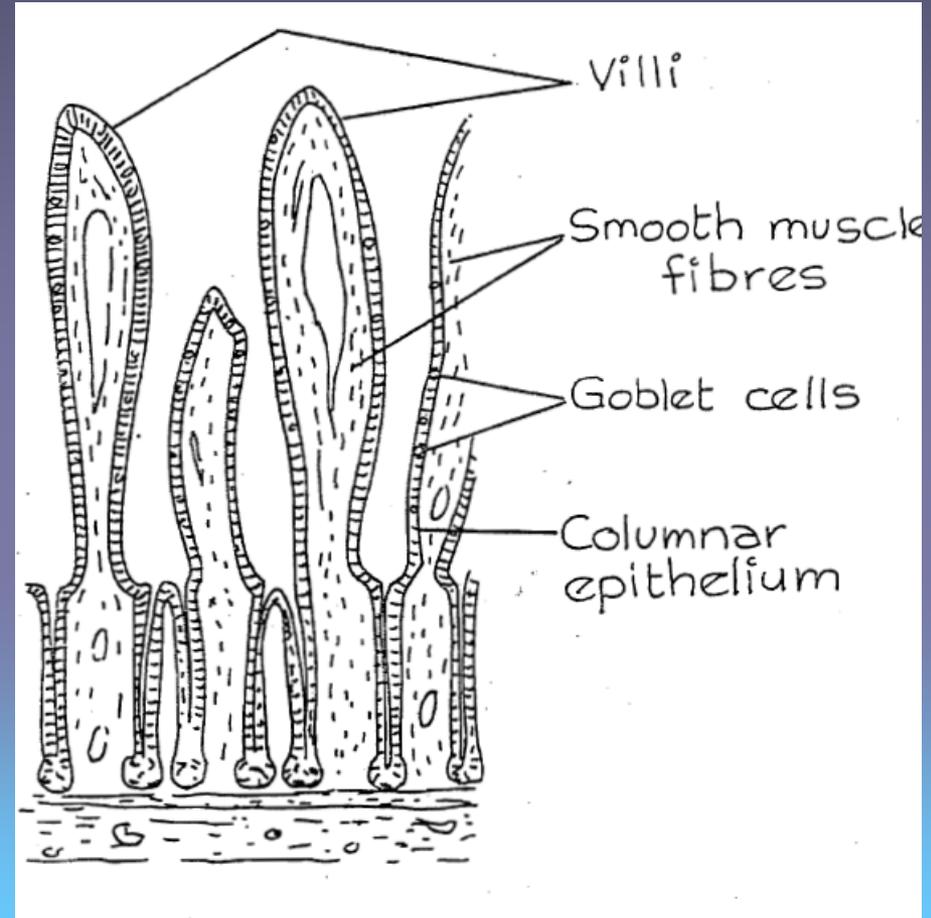
# I tessuti piu' radiosensibili

- Il testicolo,
- L' ovaio
- Il midollo e le cellule del sangue
- Il cristallino (opacificazione anche dopo molti anni)

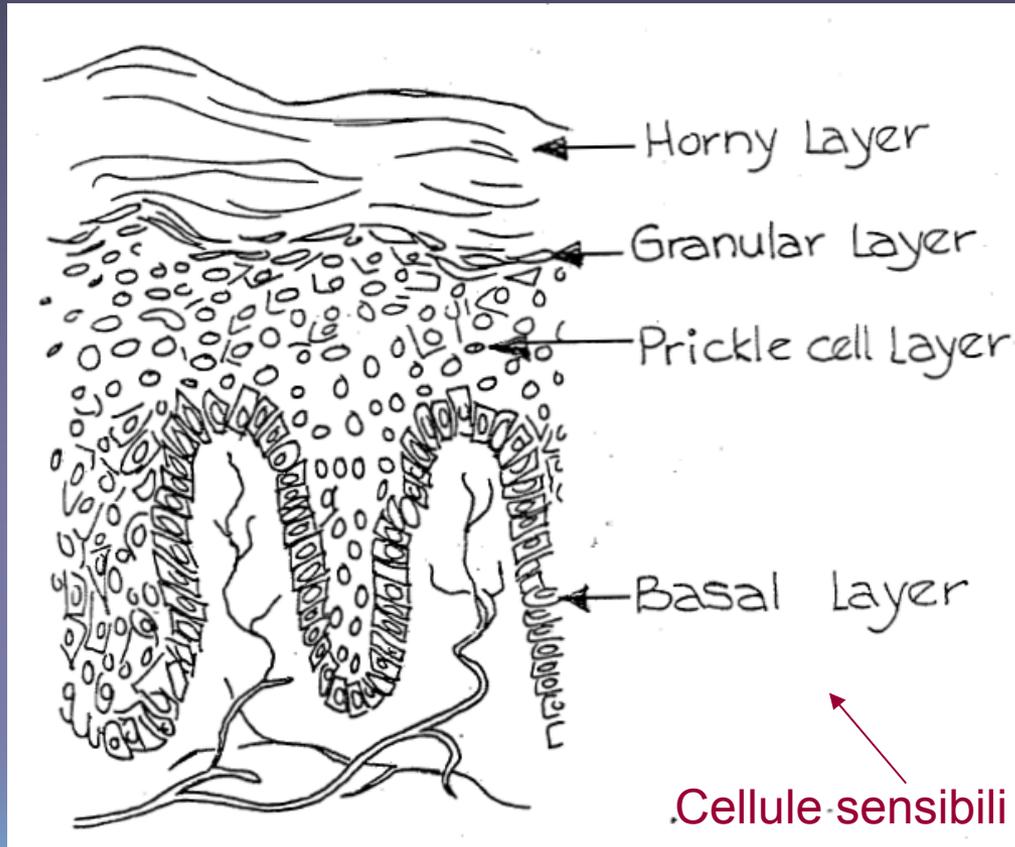
# Danni all' intestino



Mouse section



# Danno all'epidermide (eritema, necrosi)



Bruciature : 2-3 settimane

Incidente da sorgente radiografica Industriale, Cile, Dicembre 2005

Ref. J-F Bottolier-Depois, IRSN



Lesioni Cutanee da Radiazioni possono verificarsi a partire da dosi di radiazioni intorno a 2 Gy e presentare gravità crescente all'aumentare delle dosi assorbite.  
(Ref. Emergenza Sanità sito web).

# incidente di diffrazione a raggi X ( 9 - 96 giorni dopo l'esposizione)



**Stadio Prodromico** (entro alcune ore dall'esposizione)

**Stadio di Latenza clinica** (a partire da 1-2 giorni fino a settimane dopo l'esposizione)

**Stadio di Malattia Evidente** (da alcuni giorni fino a settimane dopo l'esposizione)

**Terza Insorgenza di Eritema** (10-16 settimane dopo l'esposizione, specialmente dopo l'esposizione a radiazioni beta)

**Conseguenze Tardive** (mesi o anni dopo l'esposizione)

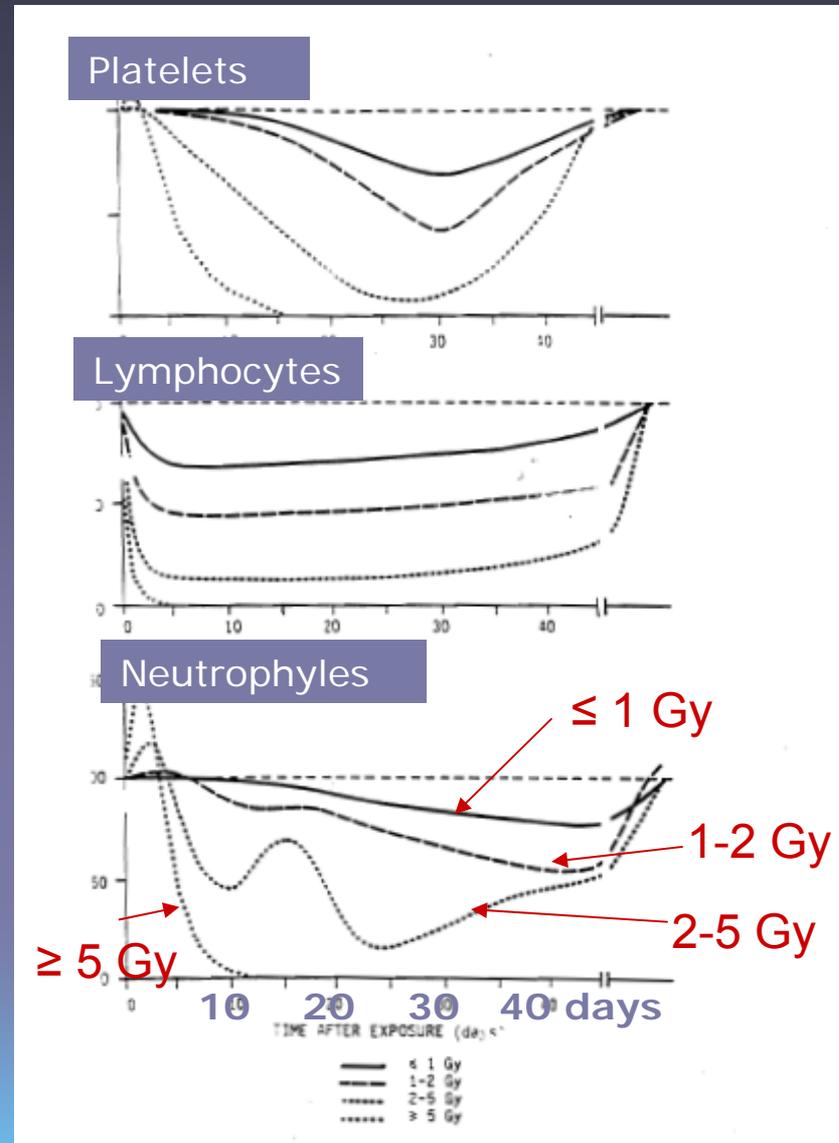
▪ Ref. <http://www.emergenzeiss.it/content/view/223/97/#appendiceB>  
e Informazioni dettagliate

# Effetti immediati

Sangue circolante:  
5 - 40 giorni  
dall'irraggiamento

## Midollo

- effetti sull'emopoiesi  $\sim 0.5$  Gy



Ref. UNSCEAR 1988

# Irradiazione acuta: effetti sulle cellule del sangue (Cernobyl)

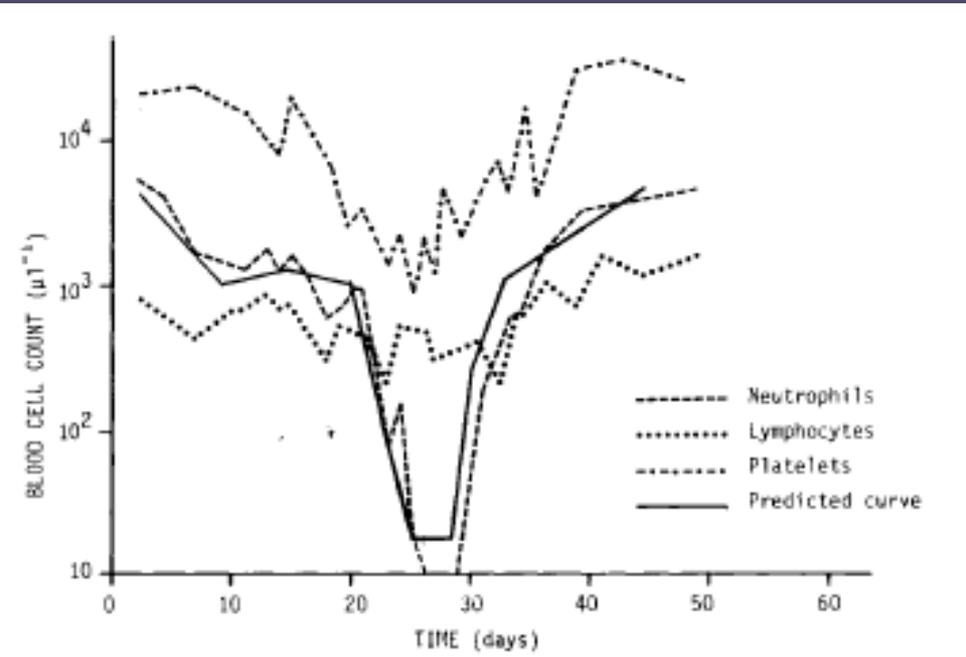


Figure IV. Example of the changes in neutrophils, lymphocytes and platelets observed in a patient (case 39) suffering from acute radiation sickness (estimated dose 2.4–3.3 Gy) and the predicted neutrophil curve for a total gamma dose of 3.0 Gy.

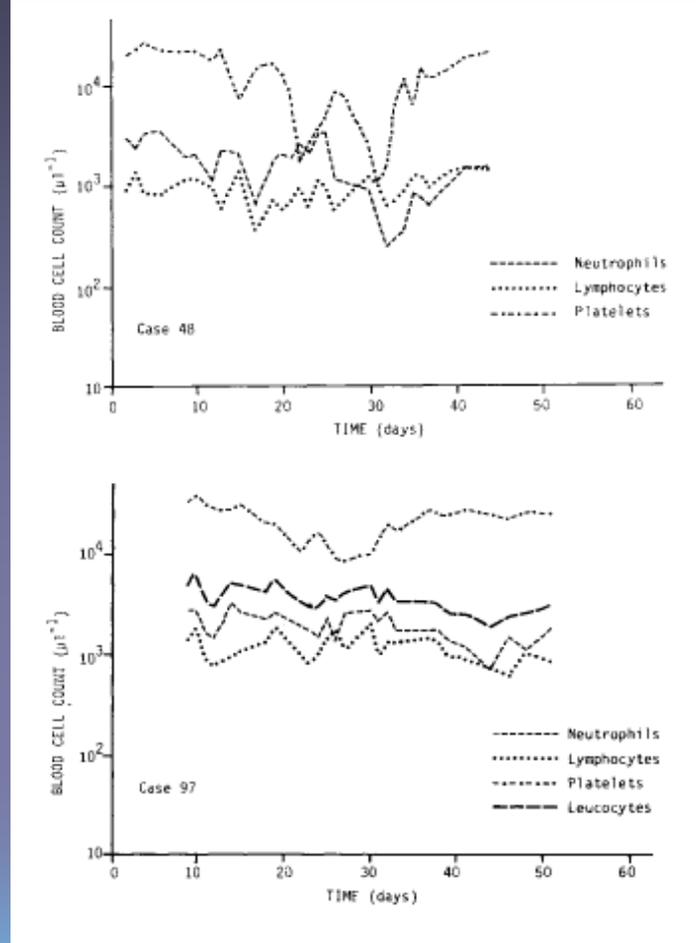


Figure VI. Changes in neutrophil, lymphocyte, platelet and leucocyte counts after whole-body gamma irradiation. Case 48, estimated dose 1.1–1.4 Gy. Case 97, estimated dose 0.3–0.9 Gy.

Ref. UNSCEAR 1988

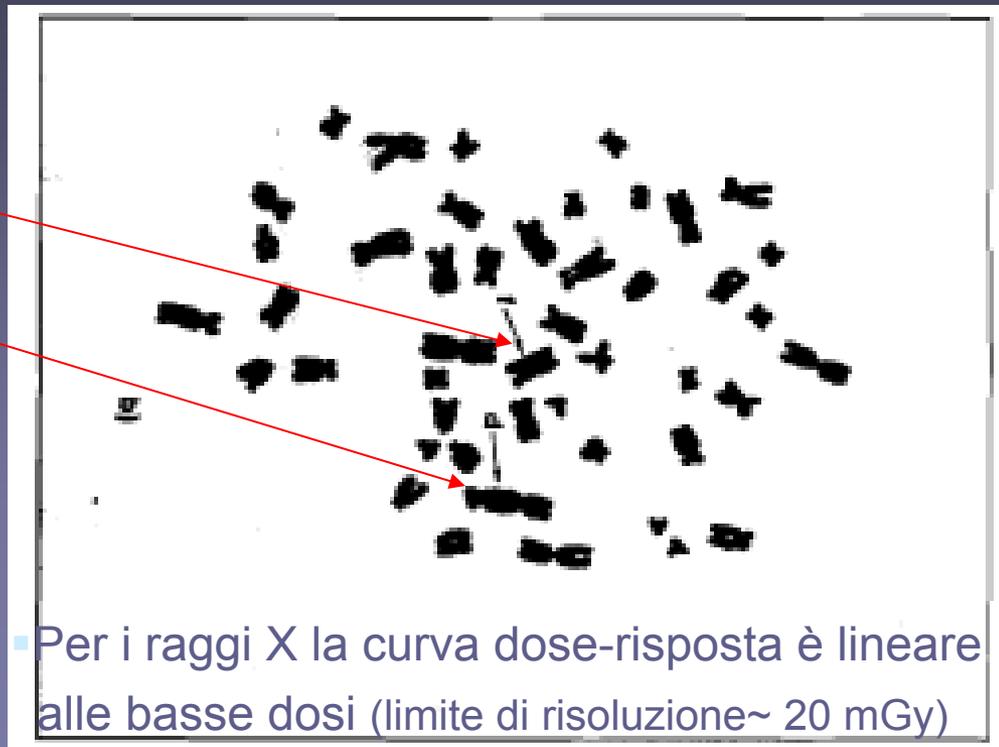
# Aberrazioni cromosomiche osservabili nel sangue circolante



Comunemente analizzate:  
dicentrici & aberrazioni ad anello

## *Altre tecniche di analisi:*

- bandeggio cromosomico
- FISH per l'identificazione di traslocazioni e riarrangiamenti submicroscopici inferiori a 4Mb
- Immuno-fluorescenza
- Condensazione cromosomica prematura



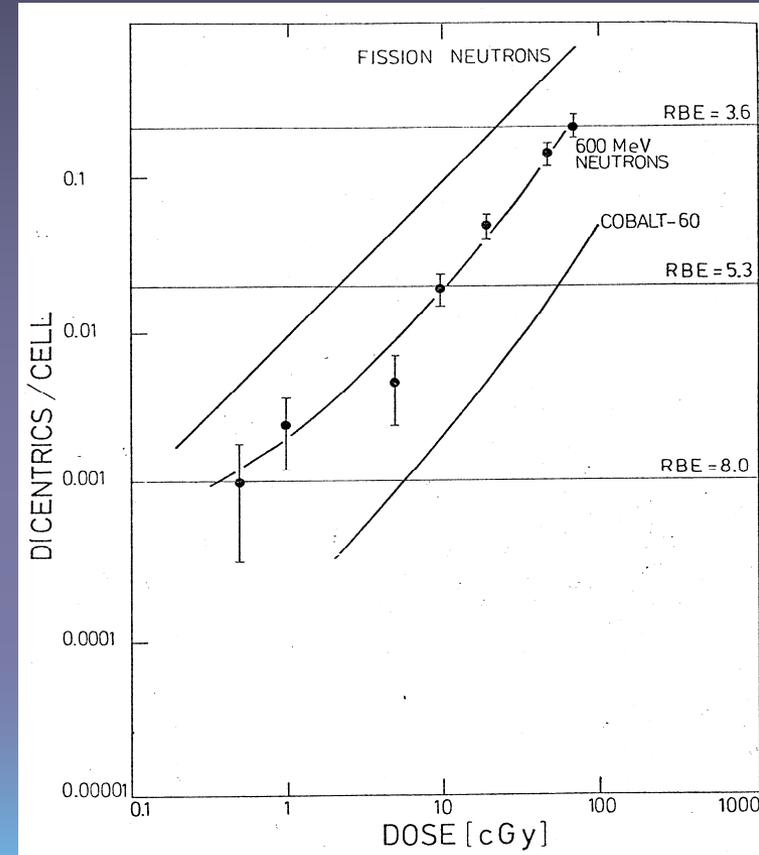
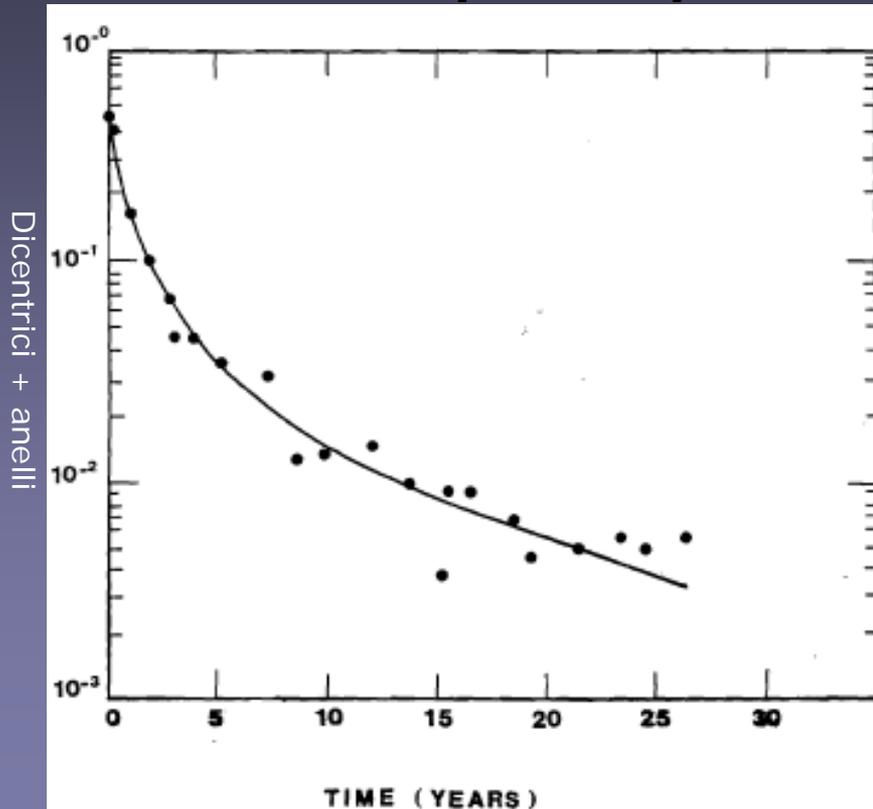
Nelle vittime di incidenti da radiazione: aneuploidia, iperploidia e aberrazioni strutturali

# Aberrazioni cromosomiche del sangue nel tempo e per differenti radiazioni



Ref. Vulpis N. e Bianchi M. 1982

esperimenti CERN



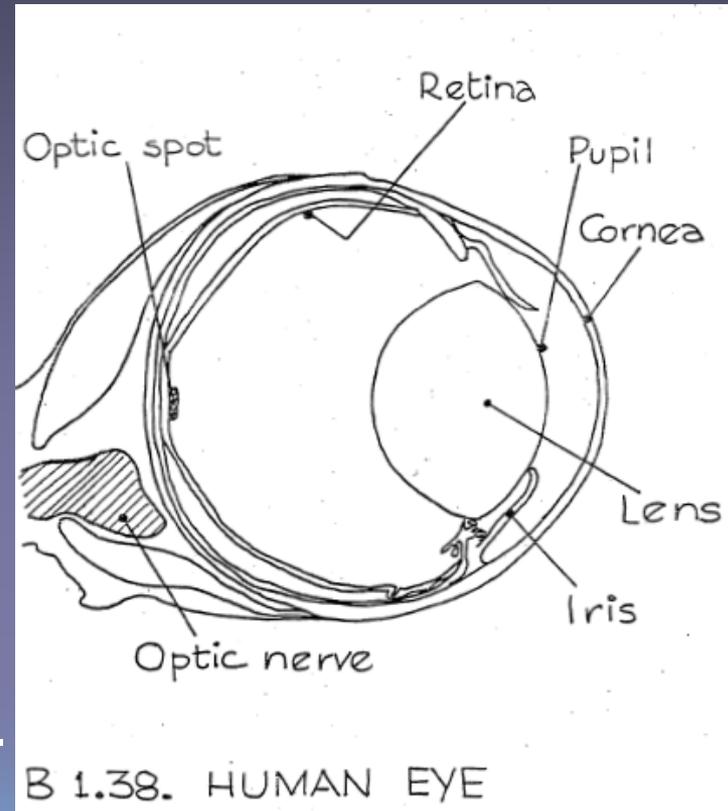
- emivita 3 anni, aberrazioni ancora presenti a molti anni dall'esposizione
- Analisi per stima di dose per irradiazione parziale e totale è possibile,
- Curve di calibrazione per bassi dosi e intensità di dose per diversi tipi di radiazione (Dosimetro biologico).

# Effetti sul cristallino

L'opacificazione inizia nella parte posteriore del cristallino e puo' generare la cataratta. Latenza dipende dalla dose. Cataratta: 2-10 Gy dose singola o dose frazionata

- Opacificazioni osservate a Chernobyl, negli astronauti, in pazienti sottoposti ad esami CT.

-Retinopatie ed altri effetti oculari a dosi <5 Sv



# Ripopolazione cellule staminali germinali nel topo e nell'uomo

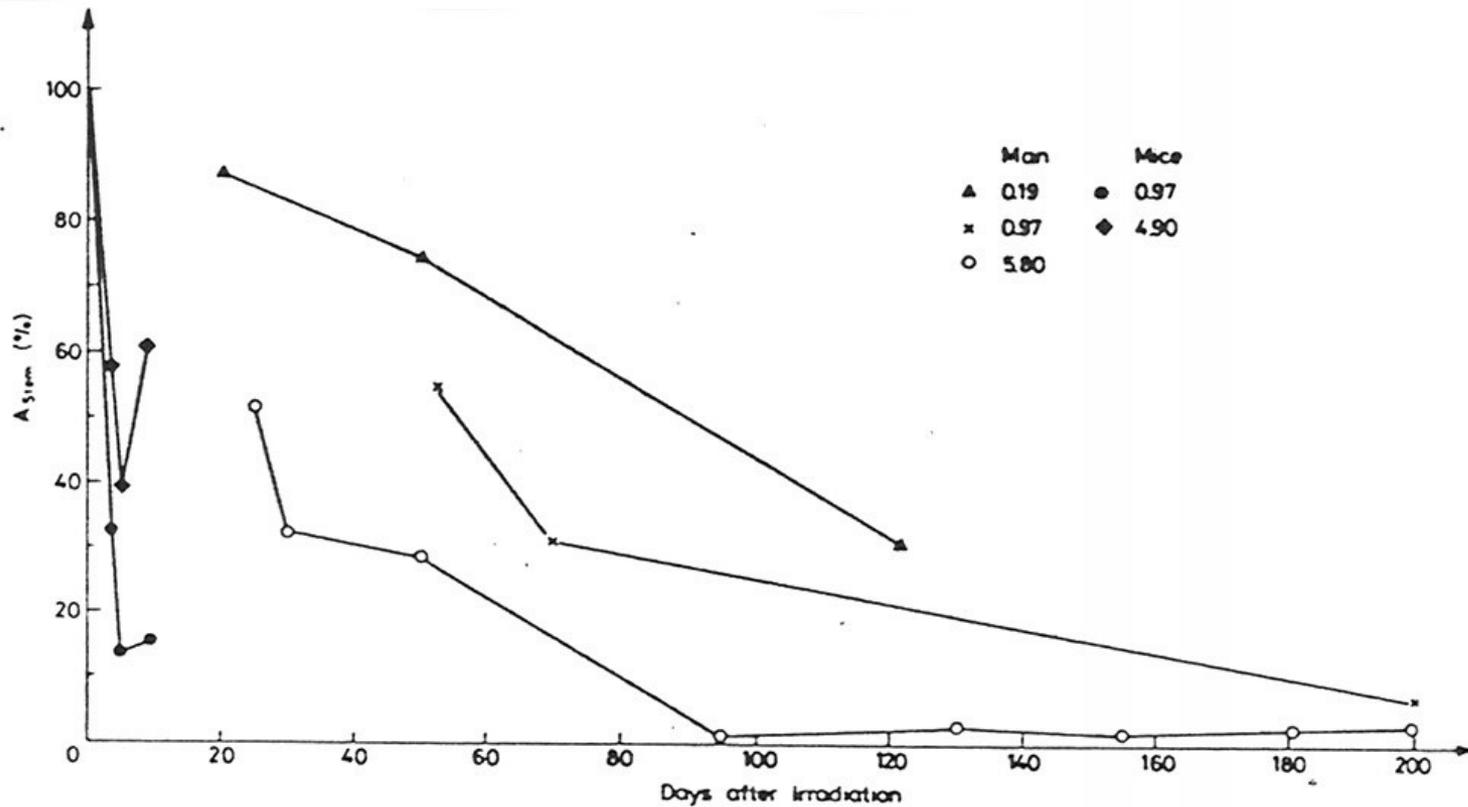
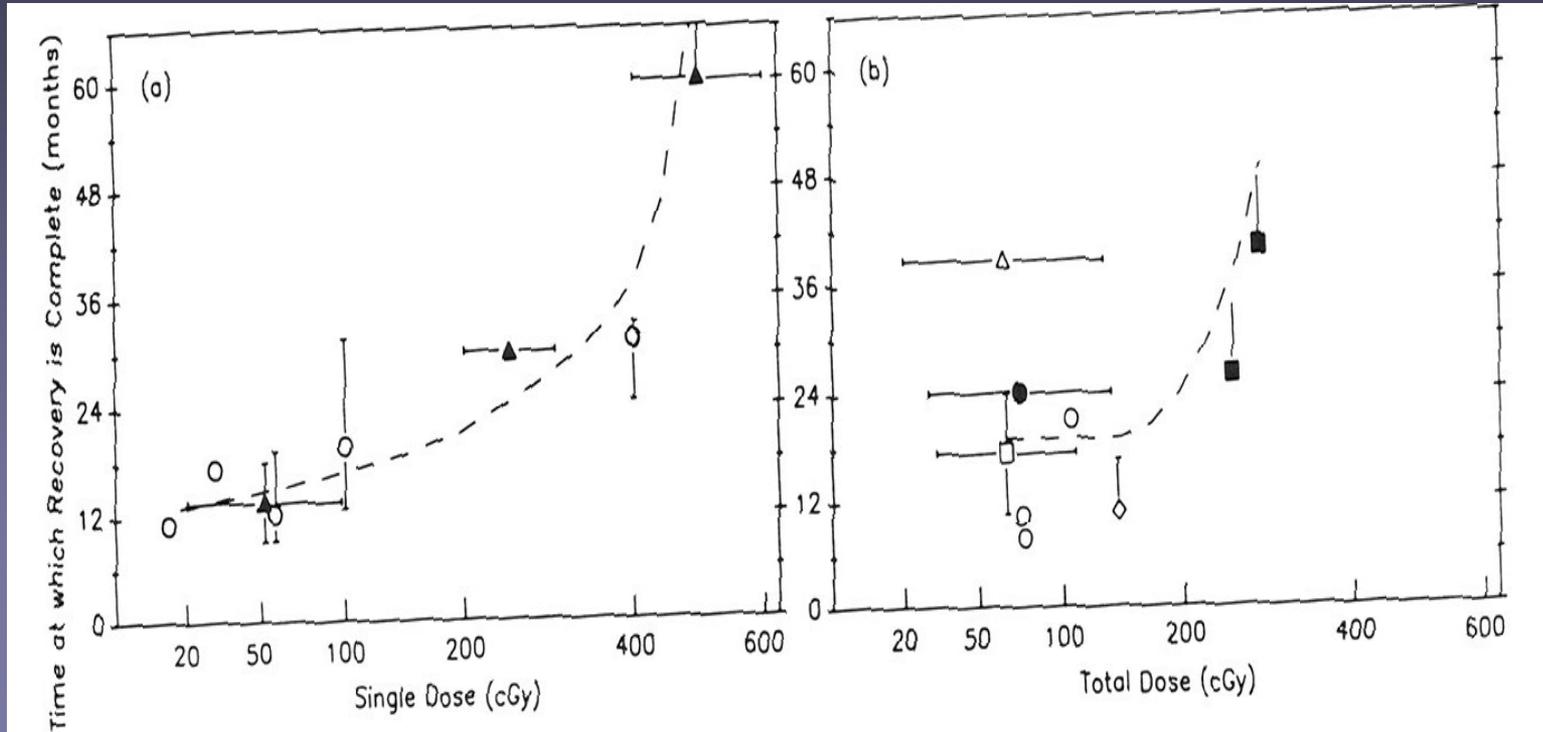


Fig. 7.9 Repopulation of stem cells of mice and men after X-rays as a function of time after various doses (Oakberg 1968, 1971a).

Ref. Bianchi M. 1980



# Effetti sul testicolo dell'uomo



La recuperazione è completa circa 2 anni dopo, dose 250 cGy.

Pazienti trattati o irradiazioni accidentali = stessi effetti per dosi fino a 400 cGy

Ref. Meistrich M.L. e Van Beek M.E.A.B. 1990

**Sterilità temporanea (3-9 settimane) 0.15 Gy**

**Sterilità permanente (3 settimane) >3 Gy**

# Effetti cellule germinali (ovaio umano)



<b>Effetti sull'ovaio</b>	<b>dose di tolleranza (Gy)</b>
<b>Sterilità temporanea o ridotta</b>	1.5, frazionamenti 1.7 4 12 frazionamenti (3 frazioni/giorno) 174 (3 serie di trattamenti/2.5 anni)
<b>Sterilità permanente (&lt;1 settimana)</b>	3.2 2.5-5, frazionamenti 4 6.25 8-10 2 (3 serie di trattamenti /2 anni) 6.25-12, frazionamenti (30 frazioni/6 settimane) 6-20 (30 frazioni/6 settimane) 3.6-7.2 (2-4 frazioni)

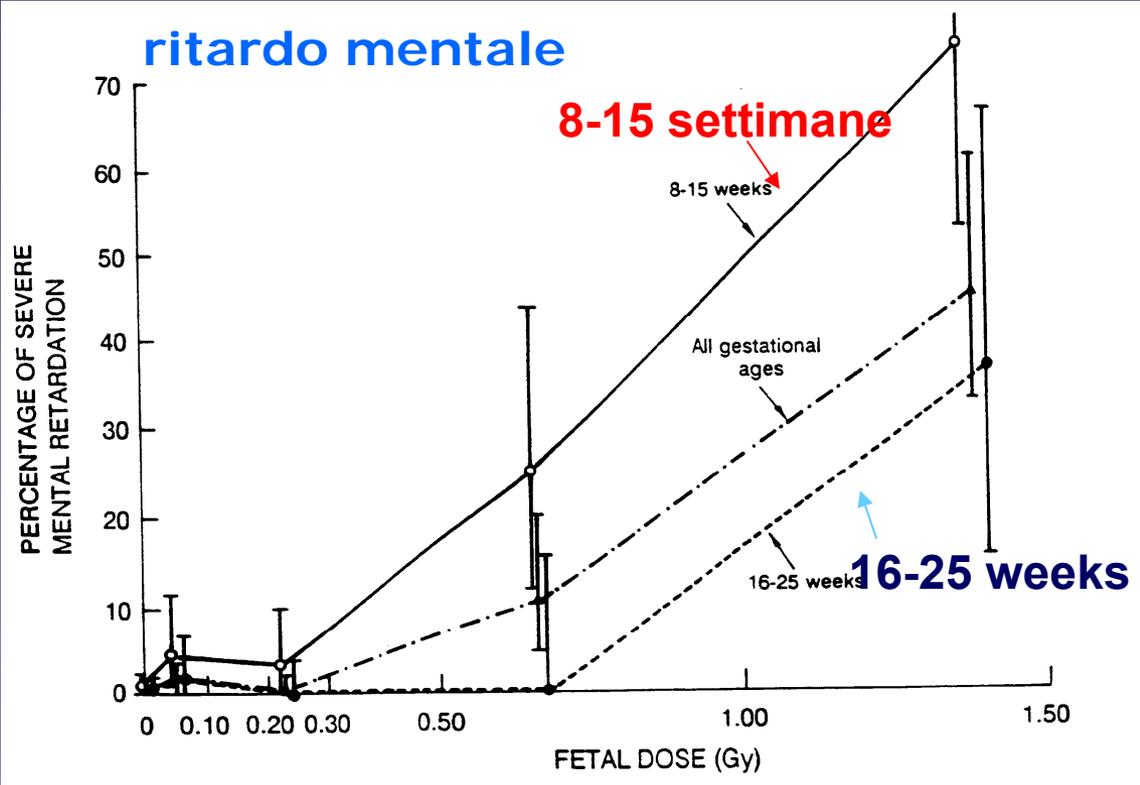
Ref. UNSCEAR 1988

# Effetti sul feto (Hiroshima & Nagasaki data)

- Aumento del tasso di aborti
- Morte nei primi mesi di vita
- Rischio di malformazioni (elevato per irradiazione tra 3-7 settimane dal concepimento)

**Ritardo mentale:**  
 Soglia 300 mGy  
 per radiazioni a basso LET

**Malformazioni:**  
 Soglia 100 mGy  
 per radiazioni a basso LET  
 (studi sugli animali)



Ref. BEIR V 1990  
 Dati Otake M. et al. 1987

# Dose letale nelle differenti speci



## LD 50 / 30 in Gy

Montone	1.6-2.1
Maiale	2.0-2.5
Cane	2.7-2.5

**UOMO** 3.0-5.0

**LD10 ~ 1-2 Gy**

**LD90 ~ 5-7 Gy**

Coniglio	8.4-7.5
Ratto	9.0-7.1
Topo	9.0-6.4
Ameba	3000

# Effetti letali nell'uomo per dosi acute di radiazioni a basso LET

Irraggiamento di tutto il corpo (Gy)	Danni	Tempo di sopravvivenza dall'irradiazione (giorni)
3-5 *	midollo	30-60
5-15	Intestino (10 Gy per dosi acute)	7-20
	Polmone, reni	60-150
>15	Danni al sistema nervoso (shock)	<5 dipende dalla dose

\* Interventi medici permettono di innalzare la LD50/60 a 5-6 Gy