

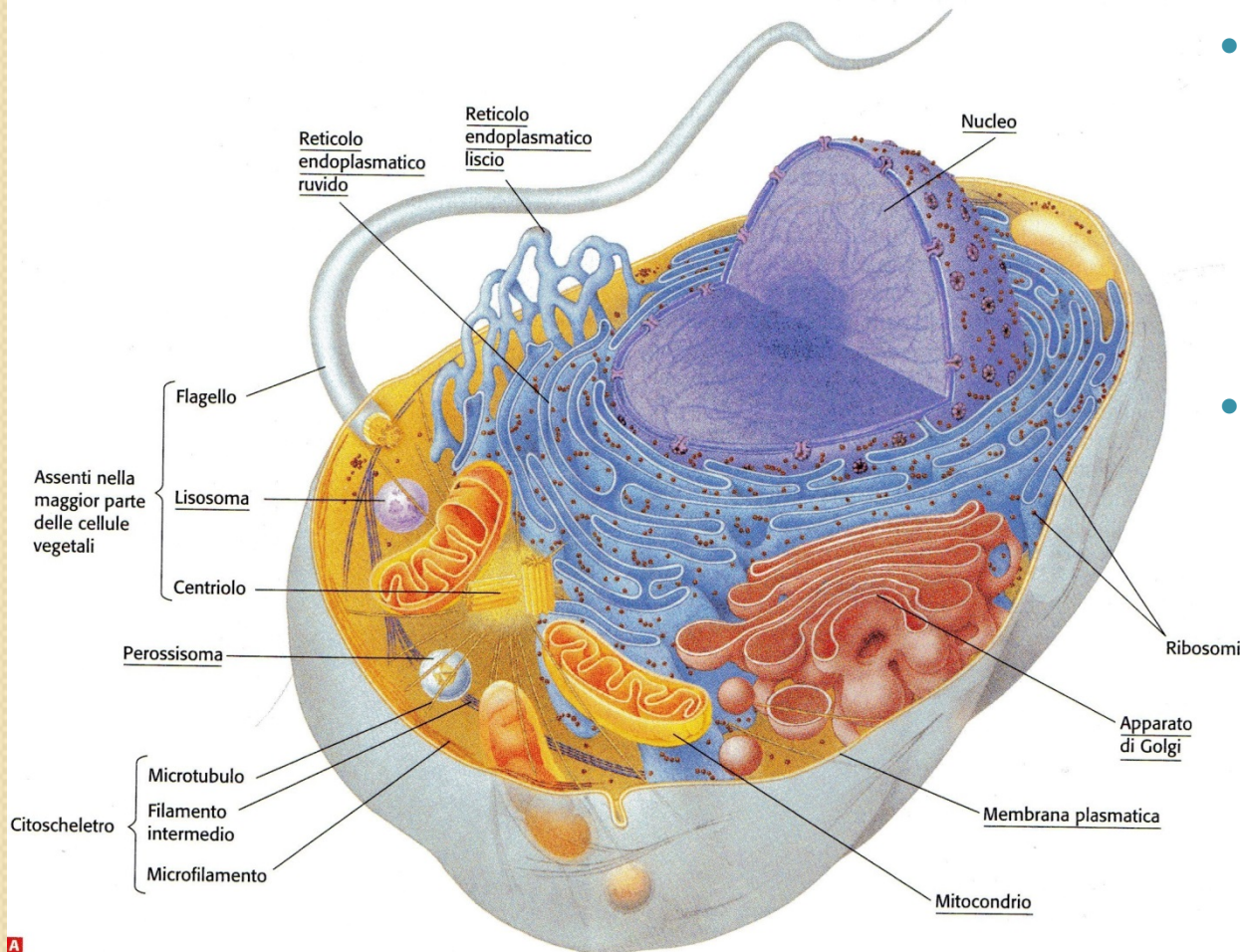


# Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti

Dott.ssa Alessandra Bernardini

# La Cellula

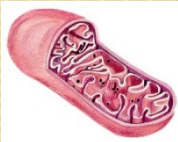
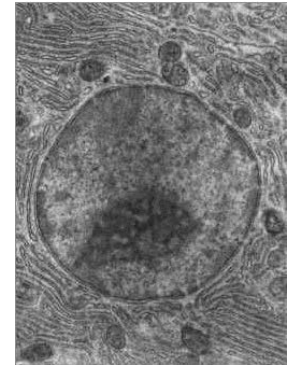
- È la più semplice struttura di un sistema biologico.



- Le cellule eucariote sono alla base di organismi complessi come ad esempio l'Uomo.
- Le cellule eucariote sono caratterizzate dalla presenza di un nucleo e da un gran numero di organelli presenti nel citoplasma.

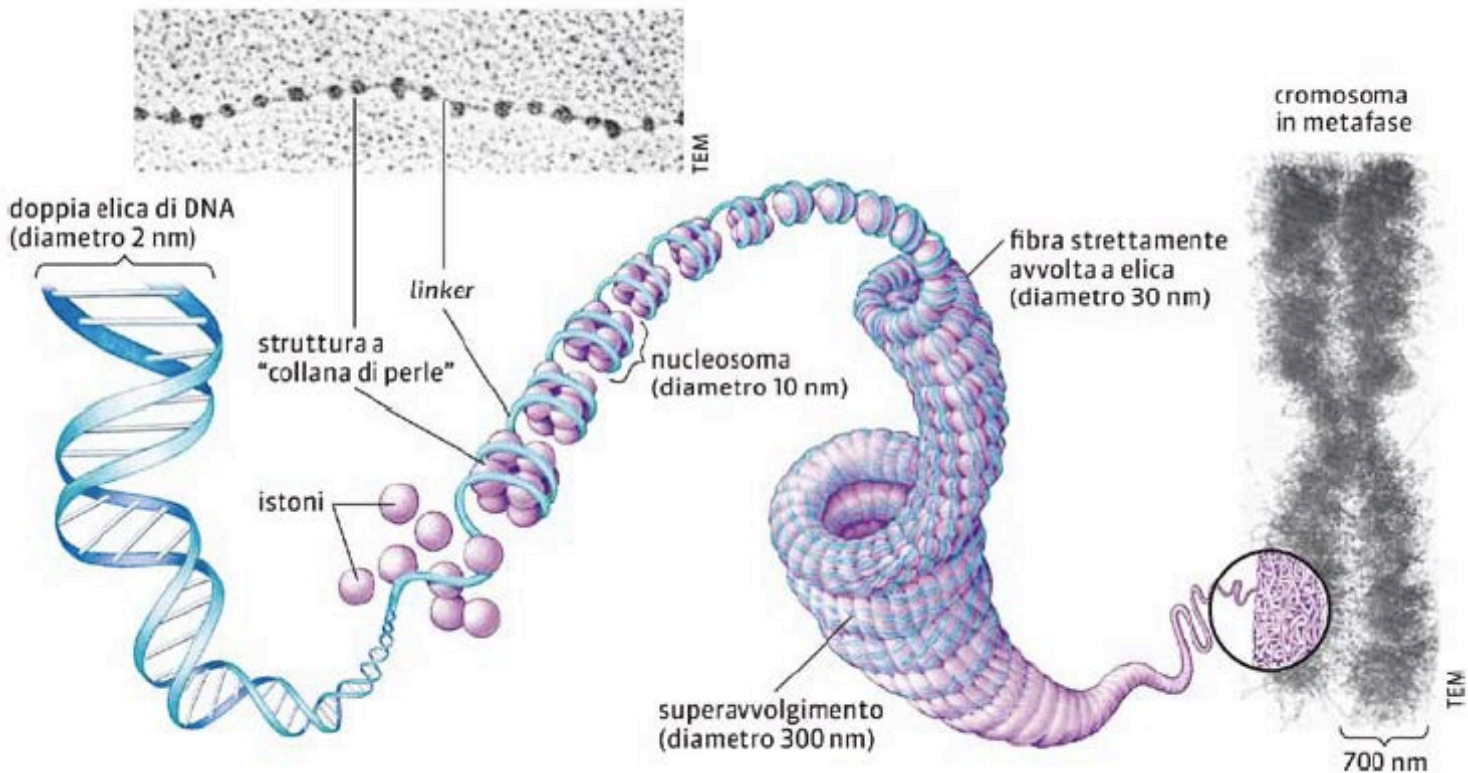
# Parti principali della cellula

- **Membrana:** è un sottile rivestimento che delimita la cellula e ne regola gli scambi con l'esterno.
- **Citoplasma:** qui avvengono tutte le principali reazioni chimiche che permettono alle cellule di vivere. In esso sono contenuti tutti gli organuli che caratterizzano le cellule eucariote.
- **Nucleo:** dirige e controlla i vari processi che si svolgono all'interno della cellula. Contiene il materiale genetico.
- **Ribosomi:** sono strutture sferoidali formati da RNA.  
Sono deputati alla sintesi delle proteine che poi vengono trasportate grazie al reticolo endoplasmatico e all'apparato del Golgi.
- **Mitocondri:** hanno prevalentemente forma tubulare od ovoidale. Sono quegli organelli dove viene prodotta la maggior parte di ATP (sintesi RNA).



# DNA

- Quando la cellula è a riposo il DNA è sotto forma di CROMATINA. Quando la cellula sta per dividersi il DNA si condensa sotto forma di CROMOSOMI.



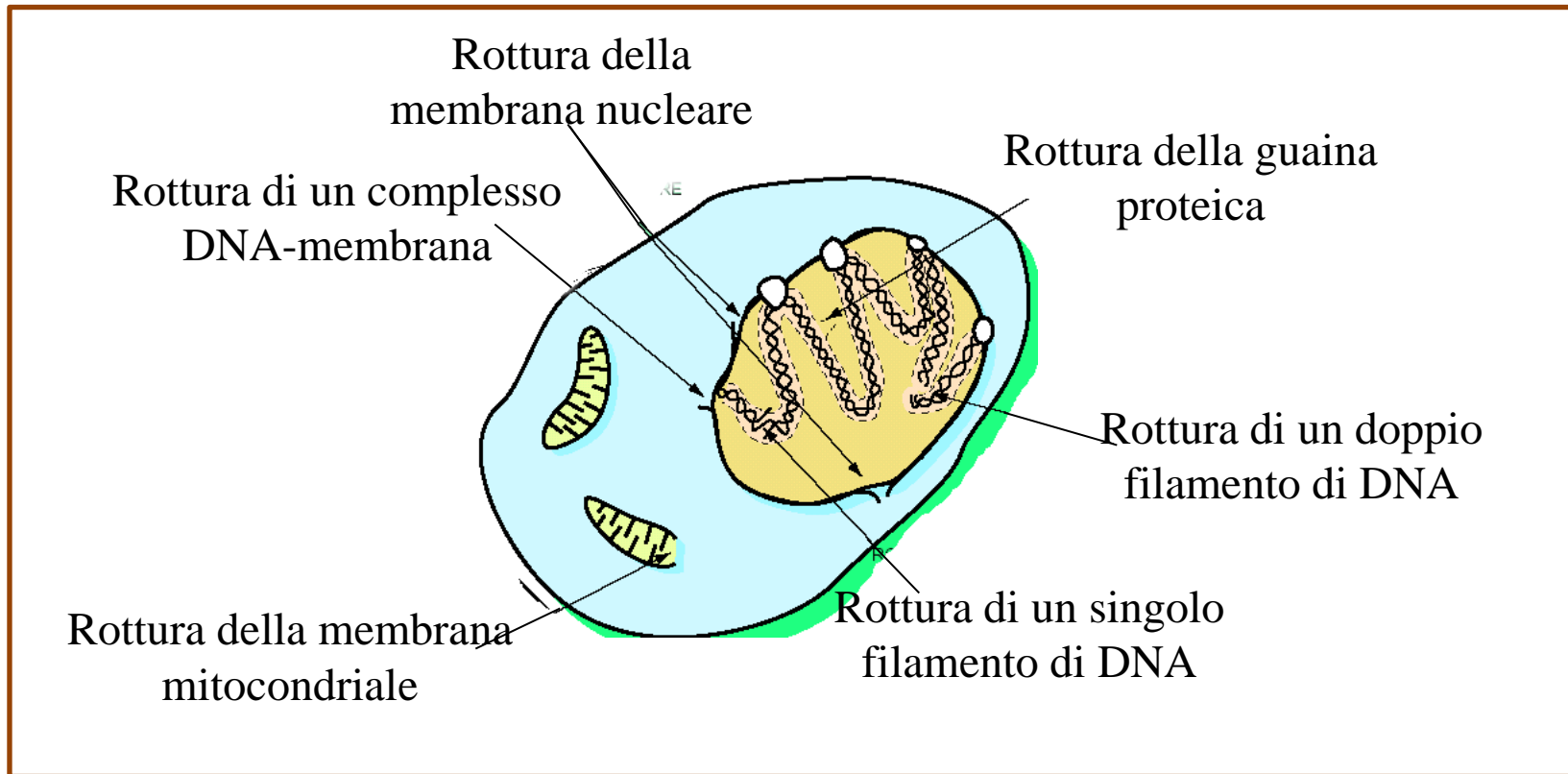
# Interazione radiazione

## – tessuto biologico

- L'interazione delle radiazioni ionizzanti con il tessuto biologico, produce eccitazione e ionizzazione degli atomi, con conseguente rottura nei legami chimici all'interno delle molecole che formano le cellule degli organismi viventi.
- Un atomo ionizzato tenderà a produrre nuovi legami chimici all'interno della molecola alla quale appartiene.
- Se la molecola in questione ha una importanza critica per le funzioni della cellula (Es. DNA), allora la cellula stessa può risultare danneggiata.



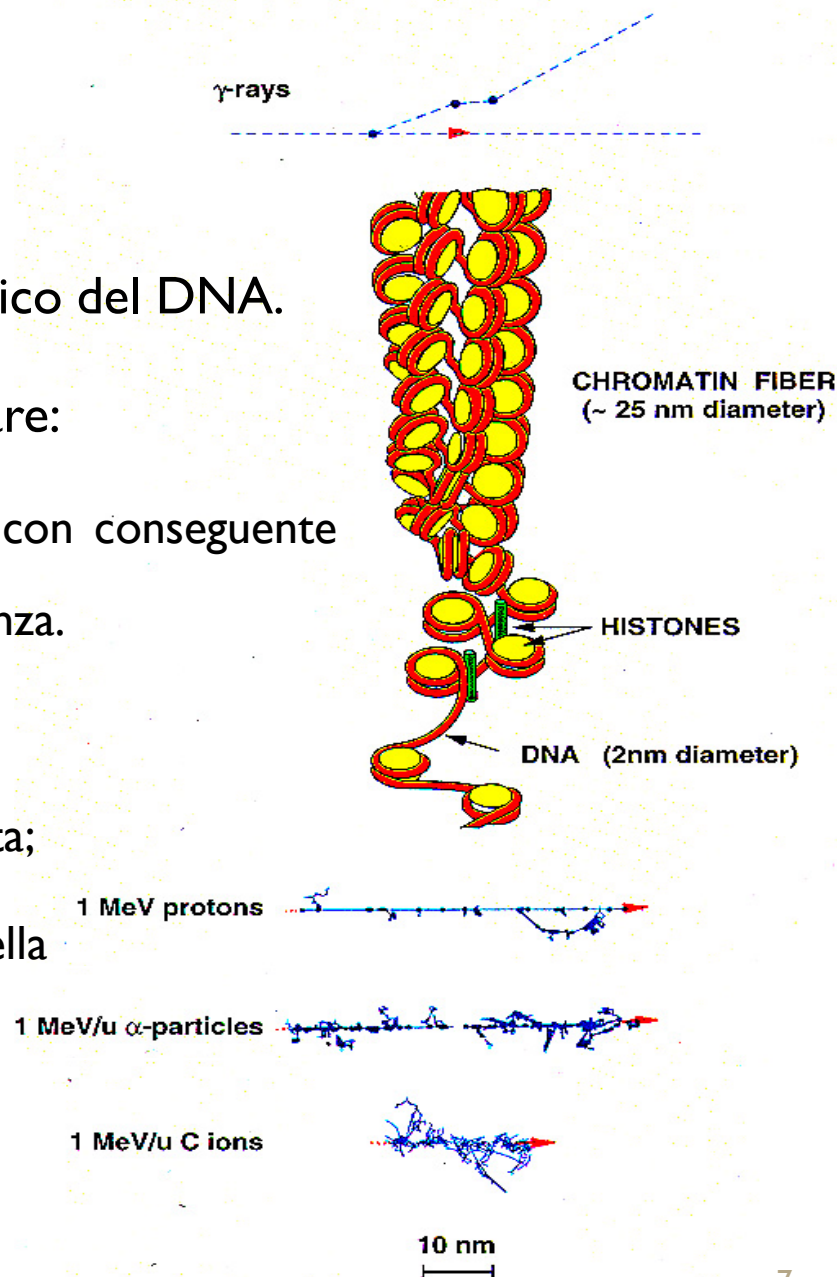
# Effetti biologici delle radiazioni



- I danni da radiazioni ionizzanti possono essere a carico di una qualunque delle componenti della cellula, ma il danno più grave è senz'altro a carico del DNA e del patrimonio genetico della cellula.

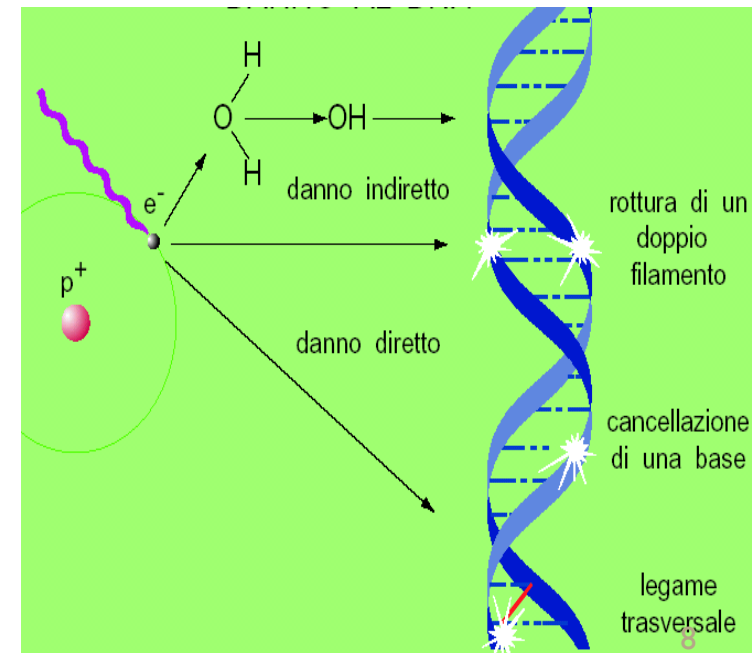
# Danno al DNA

- Il danno più grave alla cellula è a carico del DNA.
- Alterazioni del DNA possono causare:
  - **morte istantanea della cellula** con conseguente detrimento dell'organo di appartenenza.
  - Oppure alla **morte riproduttiva**;
  - o **apoptosi**, cioè morte programmata;
  - o anche alterare le caratteristiche della cellula tali da dare origine ad un processo neoplastico.



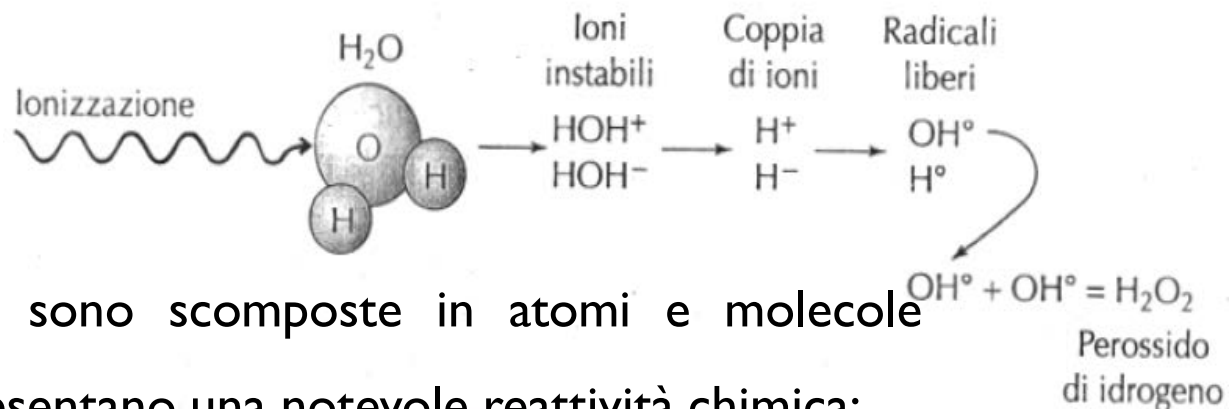
# Danni diretti e indiretti

- Le radiazioni ionizzanti possono interagire direttamente con il tessuto biologico producendo **DANNI DIRETTI**.
- Oppure attraverso i radicali liberi, prodotti dalla ionizzazione delle molecole d'acqua che costituiscono buona parte del tessuto umano. In questo caso si parla di **DANNI INDIRETTI**.
- Si stima che almeno 2/3 di tutti i danni causati dalle radiazioni ionizzanti sono dovuti ai radicali liberi, che possono viaggiare attraverso le cellule e causare danni a grandi distanze dalla loro zona di origine.





# Radiolisi dell'acqua e radicali liberi



- Molecole d'acqua sono scomposte in atomi e molecole ( $\text{H}^*$ ,  $\text{OH}^*$ ) che presentano una notevole reattività chimica:

## I radicali liberi

- hanno vita molto breve ma sufficiente a raggiungere il nucleo e a danneggiare le molecole di DNA rompendone i legami chimici.
- possono combinarsi e formare perossido di idrogeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), altamente tossico per la cellula.
- vengono prodotti in maniera più abbondante in presenza di ossigeno, agente radiosensibilizzante.

# Effetto ossigeno

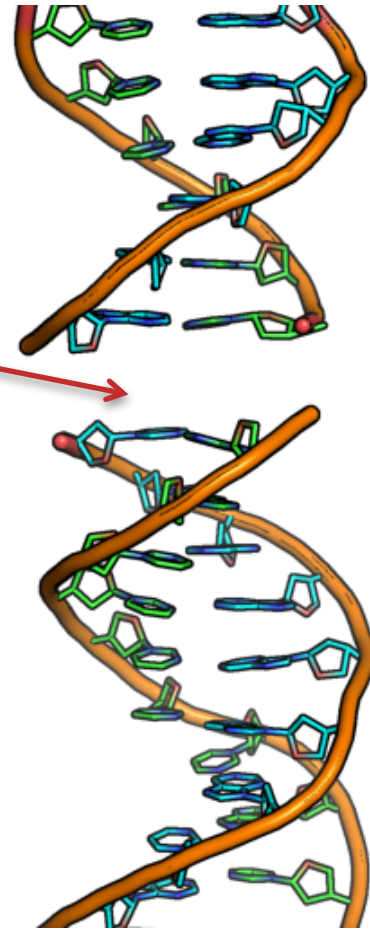
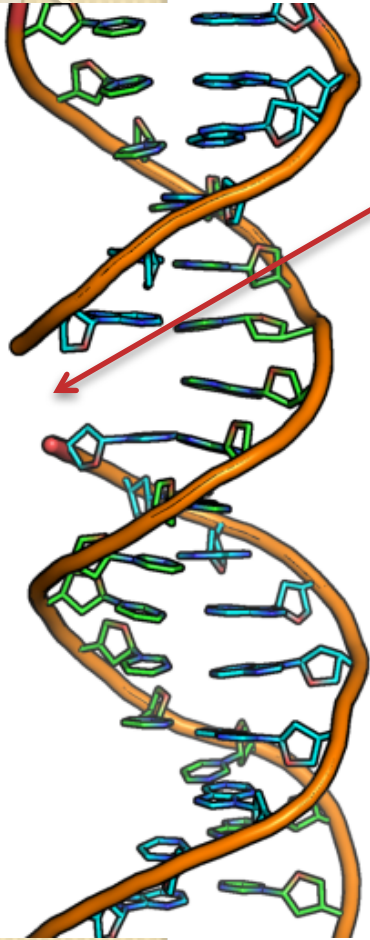
- L'effetto di aumento del danno biologico in presenza di Ossigeno è ben conosciuto nel campo dei danni da radiazioni.
- La capacità dell'Ossigeno di potenziare la risposta della radiazione è chiamato **effetto Ossigeno** e viene espresso in termini di rapporto di accrescimento dell'Ossigeno:

$$OER = \frac{\text{dose in condizioni anossiche per produrre un effetto}}{\text{dose in condizioni ossigenate per produrre lo stesso effetto}}$$

- Le cellule presenti all'interno di tessuti dotati di scarsa irrorazione sono più resistenti alle radiazioni perché hanno un minore apporto di ossigeno (molti tumori sono radioresistenti perché non hanno un adeguato supporto ematico).

# Processi di riparazione

- Il danneggiamento di uno solo dei filamenti di zuccheri e fosfati che costituiscono il DNA è riparabile.
- Se il danno è su entrambi i filamenti, allora si possono avere due situazioni:
  1. la cellula muore (subito o quando tenta di riprodursi)
  2. la cellula non muore ma la perdita di informazione si traduce in una mutazione che potrebbe dare inizio ad un processo neoplastico.

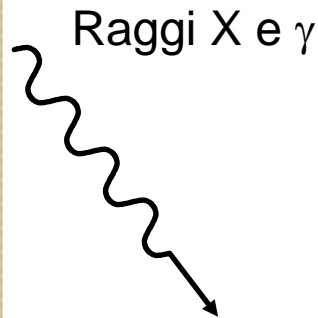


# Ruolo della radiobiologia

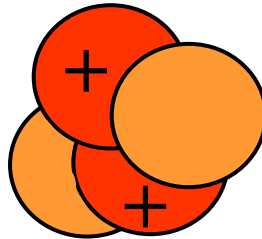
- Negli ultimi decenni gli studi di radiobiologia sono stati volti a capire i processi di riparazione delle cellule e gli effetti delle radiazioni sugli organismi viventi.
- Le attuali conoscenze radiobiologiche sono indispensabili per una migliore conoscenza e valutazione di:
  - **Relazione dose-effetto** a basse dosi e a basso rateo di dose (esposizioni ambientali, lavorative e mediche)
  - **Effetti delle radiazioni** ad **alto LET**

# Qualità della radiazione

- Radiazioni elettromagnetiche (Raggi X ,  $\gamma$ )
- Particelle cariche ( $\alpha$ ,  $\beta$ , protoni ecc.)
- Particelle neutre (neutroni)



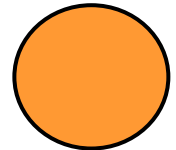
Particella  $\alpha$



Elettrone ( $\beta$ )



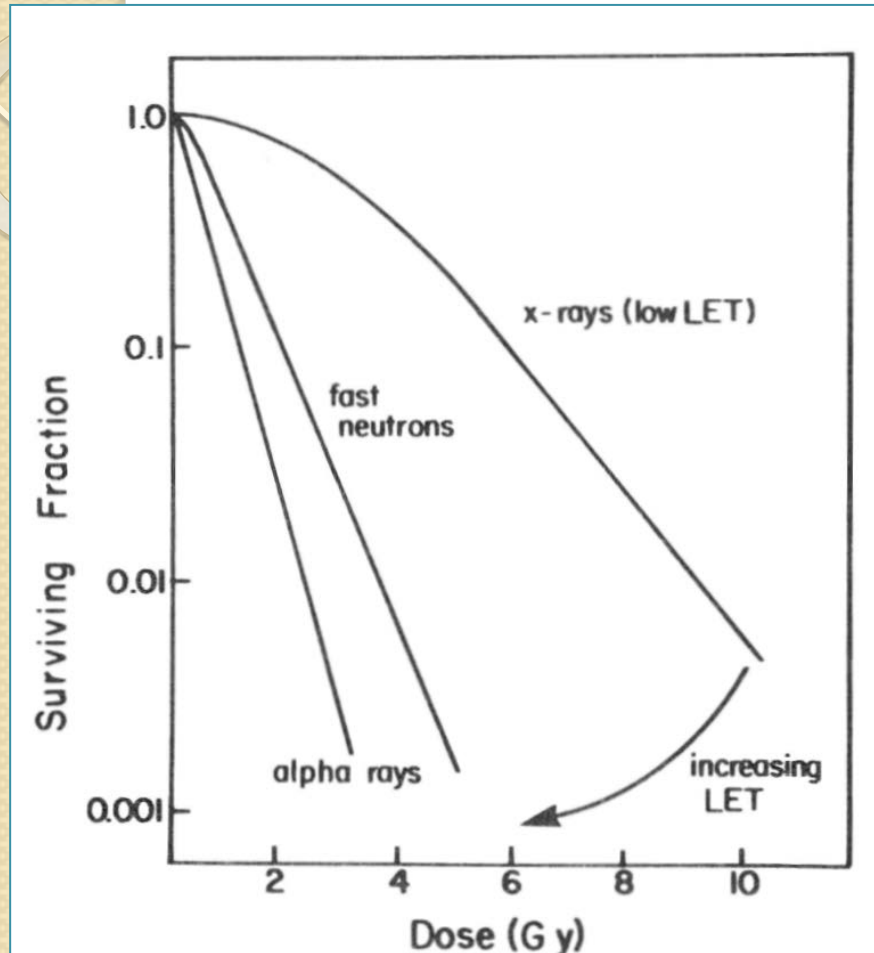
Neutrone



Le radiazioni sono diverse per massa, carica e energia e questo determina diversi modi di cedere energia al tessuto biologico e conseguentemente l'entità del danno al tessuto biologico risulterà differente



# Curve di sopravvivenza cellulare



- Osservazioni:

- Più alto è il LET più pendente è la curva. Questo indica che la capacità di recupero del danno è bassa o assente (curve di sopravvivenza con andamento lineare)
- La gran parte delle linee cellulari, esposte a radiazioni di basso LET, mostrano una spalla iniziale sulla curva di sopravvivenza, che indica l'intervento di meccanismi di riparazione del danno da radiazione.

Frazione di cellule sopravvivenenti in funzione della dose, ottenute da esperimenti di irraggiamento di campioni cellulari.

# Legge di Bergonié e Tribondeau

- Stabilisce che la radiosensibilità delle cellule è direttamente proporzionale alla loro attività riproduttiva e inversamente proporzionale al loro grado di differenziazione.
- Da questa legge discende che:
  - Le cellule staminali sono quelle più radiosensibili
  - Più una cellula è matura più è radioresistente
  - Più un tessuto o un organo sono giovani più sono radiosensibili
  - La radiosensibilità è tanto maggiore quanto maggiore è l'attività metabolica
  - Quanto maggiore è la velocità di proliferazione cellulare e di crescita dei tessuti, tanto maggiore è la radiosensibilità

# Radiosensibilità

- Le cellule più radiosensibili sono quelle non specializzate, indifferenziate.
- Tali cellule si trovano in rapida riproduzione.
- In fase di mitosi (suddivisione della cellula madre in due cellule figlie) la doppia elica del DNA si divide per potersi duplicare nelle cellule figlie, pertanto è sufficiente danneggiare un solo filamento per produrre gli stessi effetti della doppia rottura.

## Cellule e tessuti

### radiosensibili

Cellule basali della pelle

Tessuto emopoietico

Epitelio intestinale

### radioresistenti

Cervello

Fegato

Reni

Muscoli

Ossa

Cartilagini

# Efficacia biologica relativa (RBE)

- La RBE tiene conto del fatto che dosi identiche di radiazioni con LET diversi producono effetti biologici diversi.

$$RBE = \frac{DoseX}{DoseT}$$

Dose assorbita dovuta ad una radiazioni di riferimento (convenzionalmente raggi X) necessaria a produrre un certo effetto biologico in un dato tessuto.

Dose assorbita di una radiazione T necessaria a produrre lo stessa reazione biologica nello stesso tipo di tessuto.

# Un po' di storia

- Già pochi mesi dopo la scoperta dei raggi X (1895 -Wilhelm Röntgen) furono subito evidenti gli **effetti deterministici** delle radiazioni ionizzanti: radiodermiti (1896 - E.H. Grubbe).
- Non troppo tempo dopo fu descritto, per la prima volta, un tumore della pelle indotto da radiazione X (1902 – Freiberg)
- Ma solo negli anni '50 l'evidenza di frequenza di leucemie nei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki portò al concetto di **effetti stocastici**.
- Del 1927, invece, sono i primi studi sugli **effetti mutageni** dei raggi X nella drosophila melanogaster (Muller).

*(IAEA, The Radiologic Accident in Samut Prakarn)*





# Raccomandazioni ICRP

(International Commission on Radiological Protection)

- Ad oggi sono ben noti gli effetti clinici acuti indicati nelle pubblicazioni ICRP come effetti deterministici (con soglia).
- Mentre la situazione appare a tutt'oggi complessa e controversa per quanto riguarda gli effetti stocastici ed ereditari conseguenti ad esposizioni di bassa entità.
- Nel 1955 la ICRP raccomandava, per ogni tipo di radiazione ionizzante, di tenere i **livelli i più bassi possibili**. Indicando indirettamente la NON esistenza di una dose soglia per gli effetti stocastici.
- Dal 1959 l'ipotesi lineare senza soglia (Linear No-Threshold) è stata assunta come l'ipotesi più ragionevole per gli effetti stocastici.

# Danno alla persona e alla progenie

## Cellule somatiche

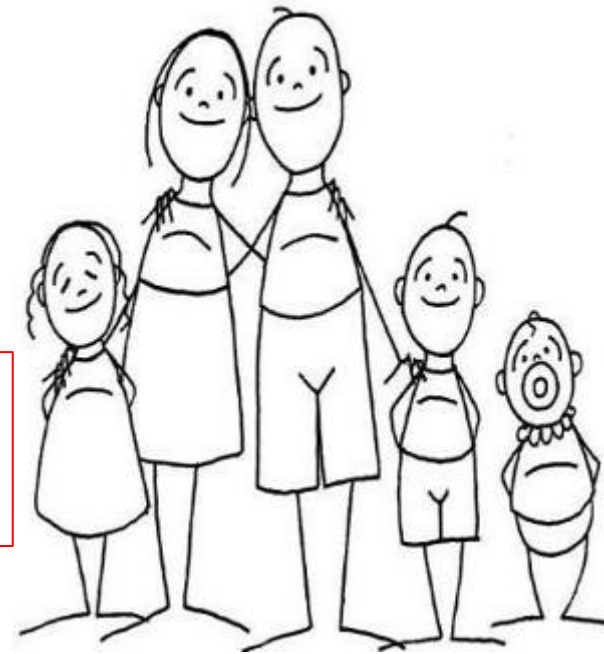


Che costituiscono il corpo (o soma) di un organismo.

## Cellule germinali



Deputate alla riproduzione (nell'Uomo spermatozoi e cellule uovo)



- Il danno alle cellule somatiche rimane a carico dell'individuo a cui appartengono.
- Il danno alle cellule germinali potrebbe introdurre una mutazione genetica trasmissibile all'individuo figlio.

# Effetti biologici

- Gli effetti somatici DETERMINISTICI:
  - sono **effetti a soglia**, al di sotto della soglia nessun effetto danno
  - la **gravità varia con la dose** ( $>$  è la dose  $>$  è il danno)
  - il periodo di **latenza è solitamente breve** (min., ore o settim.)
- Gli effetti somatici STOCASTICI:
  - non esiste una dose soglia
  - sono di tipo probabilistico
  - la frequenza della loro comparsa aumenta con la dose
  - hanno lunghi periodi di latenza (mesi o anni)
  - la gravità non dipende dalla dose ricevuta
  - anche rimuovendo la sorgente di radiazione gli effetti non scompaiono

# Effetti sanitari

- Gli effetti deterministici sono dovuti al **danneggiamento di molte cellule**. Le evidenze patologiche (sterilità, cataratta, alterazione dell'emopoiesi, eritema, ecc.) derivano dalla inattivazione cellulare che porta al detrimento dell'organo o del tessuto colpito.
- Gli effetti stocastici possono derivare anche dal **danneggiamento di una o poche cellule**. Si possono riscontrare anche in esposizioni a basso rateo di dose (esposizioni lavorative) e derivano da mutazioni e aberrazioni cromosomiche che possono portare a trasformazioni oncogeniche (induzioni di tumori, leucemie, danni ereditari).

# Effetti sanitari deterministici

- Reazioni tissutali radioindotte:
  - Eritema cutaneo, infiammazione delle mucose, desquamazione dell'epidermide (**reazioni precoci**)
  - Occlusione vascolare con necrosi dei tessuti, ulcerazione delle mucose (**reazioni tardive**)
- Sindrome acuta da irradiazione (in seguito ad irraggiamento acuto al corpo intero):
  - Sindrome ematopoietica (anemia grave) ( $D > 1 \text{ Gy}$ )
  - Sindrome gastrointestinale ( $D > 6 \text{ Gy}$ )
  - Sindrome neurologica ( $D > 10 \text{ Gy}$ )

La Dose letale media (dopo 30 giorni) se non si interviene con cure sanitarie è:  $D \cong 4 \text{ Gy}$

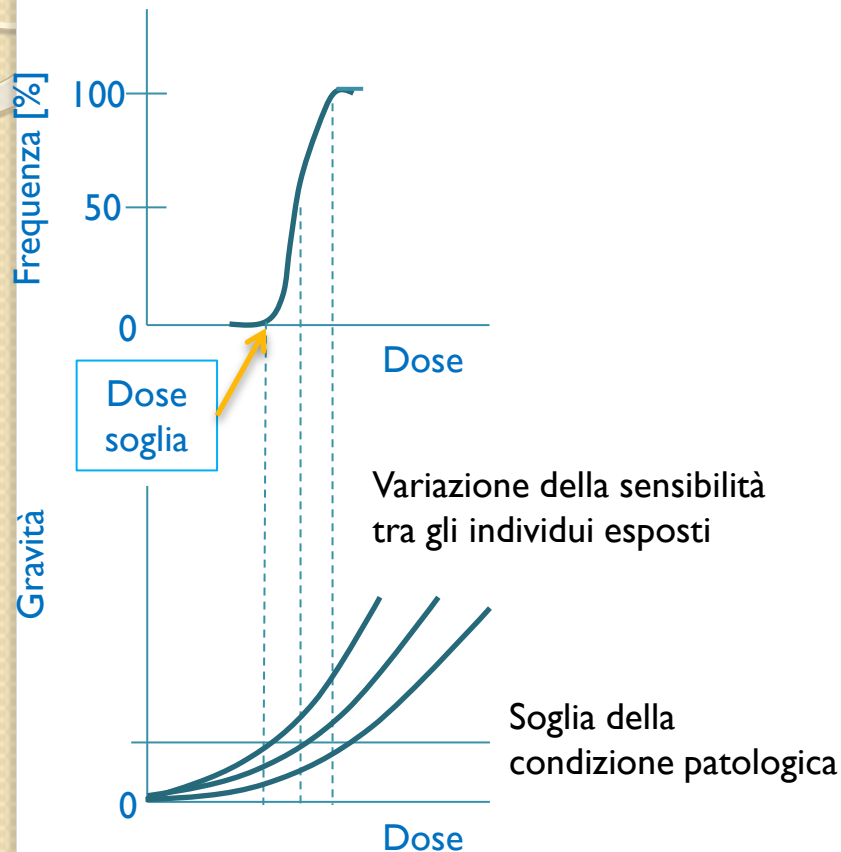


# Irradiazioni acute localizzate

| Dose      | Organo o tessuto irradiato | Effetto sanitario            |
|-----------|----------------------------|------------------------------|
| < 100 mGy | tutti                      | Nessun effetto funzionale    |
| > 500 mGy | Apparato visivo            | Cataratta                    |
| > 500 mGy | Midollo osseo              | Depressione dell'ematopoiesi |
| < 1 Gy    | Pelle                      | Nessun danno visibile        |
| > 5 Gy    | Pelle                      | Eritema e epilazione         |
| > 18 Gy   | Pelle                      | Desquamazione essudativa     |
| > 24 Gy   | Pelle                      | Ulcerazione e necrosi        |
| > 2,5 Gy  | Gonadi femminili           | Sterilità permanente         |
| > 3,5 Gy  | Gonadi maschili            | Sterilità permanente         |

Limite di dose per i lavoratori esposti → < 20 mSv/anno

# Reazioni tissutali



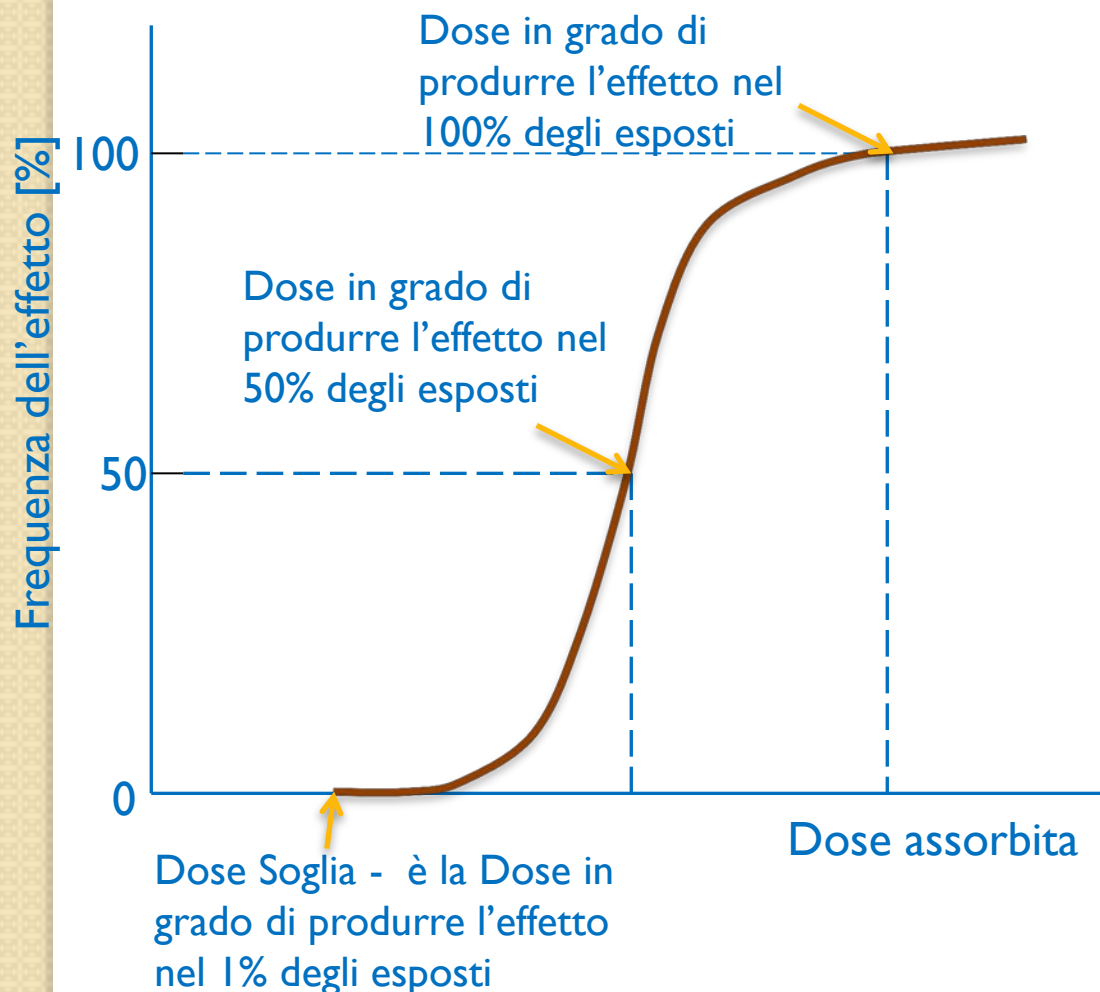
Relazioni **dose-frequenza** e **dose-gravità** per reazioni tissutali (effetti deterministici).

Parte superiore: aumento sigmoidale della frequenza, previsto in una popolazione di individui con differenti sensibilità.

Parte inferiore: relazioni previste dose-gravità per tre individui con differenti sensibilità.

*Da ICRP (1991b).*

# Curva sigmoide per gli effetti deterministici



Tra i tessuti più radiosensibili ci sono le gonadi (ovaio e testicoli), il midollo osseo ed il cristallino

# Danni genetici stocastici

- Sono danni alle **cellule germinali**. Se la cellula muore ne deriva un danno all'organo di appartenenza, se la cellula sopravvive ma subisce una mutazione, la mutazione può essere trasmessa alla progenie degli individui irraggiati.
- Non esistono danni genetici deterministici

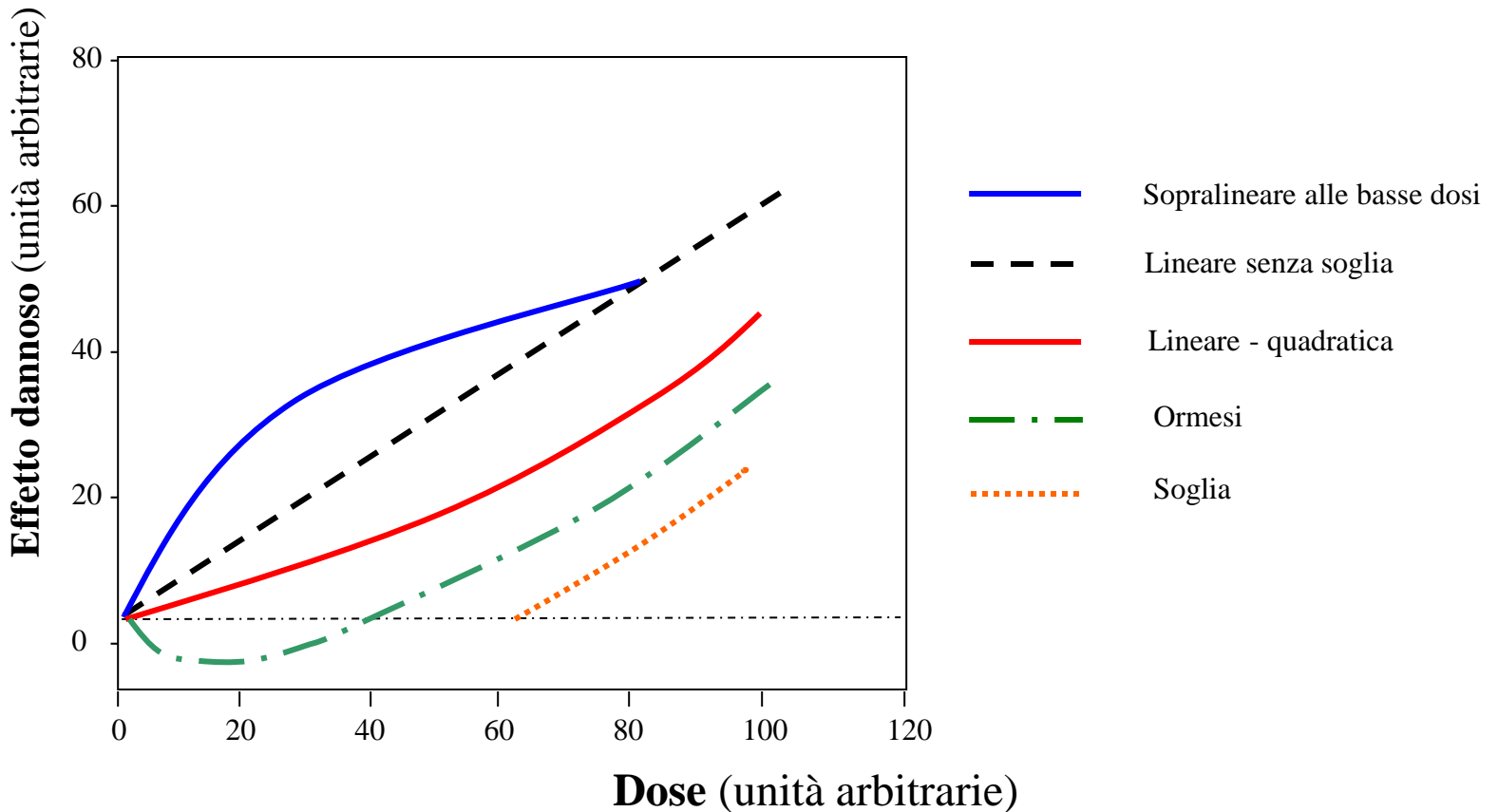
## Basse dosi

- Basse dosi 0 – 100 mSv
- Dosi medie  $> 100 \text{ mSv} - 1 \text{ Sv}$
- Alte dosi  $> 1 \text{ Sv}$  incluse le  
dosi usate in radioterapia (20 – 60 Gy)



# Dose - risposta

Vi sono vari modelli di risposta alle basse dosi



# Il Modello Linear No-Threshold (LNT)

- è un modello messo a punto per descrivere gli effetti stocastici da RI sull'organismo, a basse dosi. Il modello LNT presuppone:
  - Rischio di contrarre tumore o leucemia è proporzionale alla dose (per qualsiasi valore di dose).
  - Assenza di una dose soglia (threshold) al di sotto della quale la risposta cessa di essere lineare.
- Secondo questo modello già a partire dalla dose equivalente di 2,4 mSv/anno (media mondiale dovuta al fondo di radioattività naturale) vi è un rischio, diverso da zero, di contrarre tumore o leucemia...
- ...e una popolazione esposta ad un fondo naturale maggiore (per esempio a 3,4 mSv/anno) il numero di tumori e leucemie registrati epidemiologicamente fra la popolazione dovrebbe essere del 40% superiore alla media mondiale.

# La crisi del modello LNT

- Negli ultimi anni i risultati di numerosi studi sia epidemiologici - in cui non si rileva un aumento del rischio per soggetti esposti a basse dosi da RI - sia radiobiologici - nei quali si segnala l'esistenza di complessi processi riparativi del danno a carico del DNA che ne contengono gli effetti - hanno portato la comunità scientifica internazionale ad esprimere forti dubbi sulla validità del modello LNT, soprattutto per dosi inferiori a 100 mGy.

# Pro o contro LNT?

## Tratto dalla pubblicazione ICRP n.99 (2005):

“Un’argomentazione contro la teoria LNT è che c’è poca o nessuna evidenza epidemiologica diretta di eccesso di rischio di cancro nelle popolazioni esposte a meno di **50 mGy**. Questo non è del tutto vero, [come discusso in precedenza], ma è vero che non c’è evidenza epidemiologica diretta credibile, di un rischio da radiazioni causato da esposizione dell’ordine di **1 mGy**, per esempio. Tuttavia, [come pure discusso in precedenza], l’argomento è capzioso; la mancata rivelazione di un rischio che (se esiste) è molto piccolo, non è evidenza che il rischio è zero”

# Quali risvolti?

- La normativa europea e di conseguenza quella italiana è basata sul principio ALARA (As Low As Reasonably Achievable) secondo il quale le esposizioni alle radiazioni ionizzanti devono essere mantenute al livello più basso ragionevolmente ottenibile, tenendo conto dei fattori economici e sociali.
- Sapere se esiste o meno una soglia alle basse dosi ha dei risvolti sia in campo economico, ma anche in tema di Medicina Legale e di Medicina del Lavoro.
  - Miglior impiego delle risorse
  - Controversie nelle cause di servizio
  - Sorveglianza sanitaria e idoneità al lavoro

# La radioprotezione per gli effetti deterministici

- Proteggersi dagli effetti deterministici delle RI è “facile” basta ridurre le dosi, per esempio limitando il tempo di permanenza nelle vicinanze della sorgente radiogena, oppure aumentando la distanza da questa o ancora utilizzando sistemi di schermatura.

# La radioprotezione per gli effetti stocastici

- Un po' più complicato è la radioprotezione per gli effetti stocastici. In questo caso infatti, anche adottando tutte le misure di radioprotezione non possiamo mai escludere un rischio, seppur piccolo, di danno stocastico.
- Inoltre non possiamo adottare le misure di protezione dai danni stocastici senza tener conto della **ottimizzazione** per la quale sono importanti anche dei risvolti economici e sociali della protezione. Principio ribadito anche nella pubblicazione ICRP n. 103 del 2007



# Vantaggi del modello LNT

- Il modello LNT è sicuramente un modello di grande rilevanza scientifica e operativa.
- Una delle principali peculiarità, molto utilizzata in radioprotezione, è quella di consentire l'addittività delle dosi.
- Altra caratteristica è di assumere che ogni incremento di esposizione al di sopra del fondo naturale (soglia operativa) produce un incremento lineare del rischio di insorgenza di tumori (ICRP 2005 Draft)
- Il rischio per unità di dose è costante.
- La variabilità biologica è insignificante rispetto alla dose.

Dal punto di vista matematico il modello LNT è molto conveniente!!!