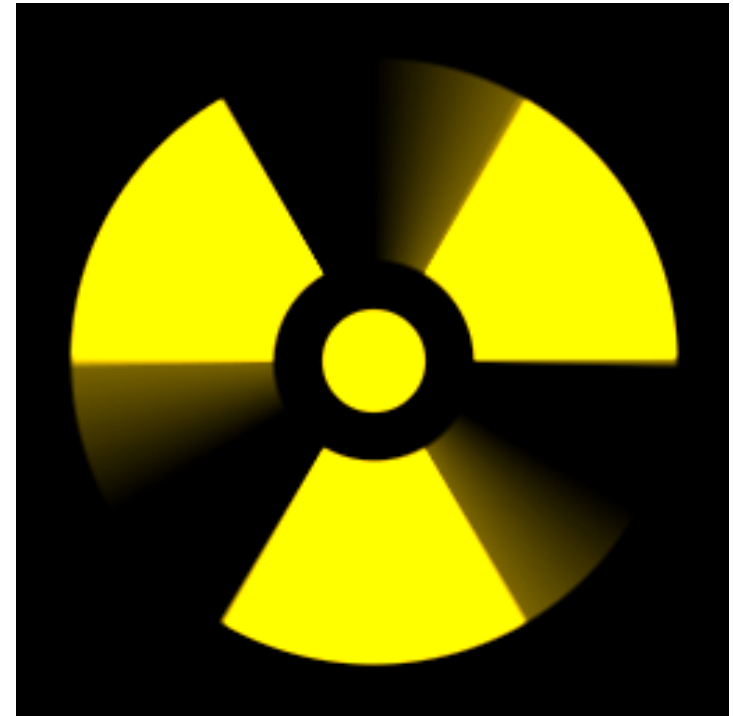


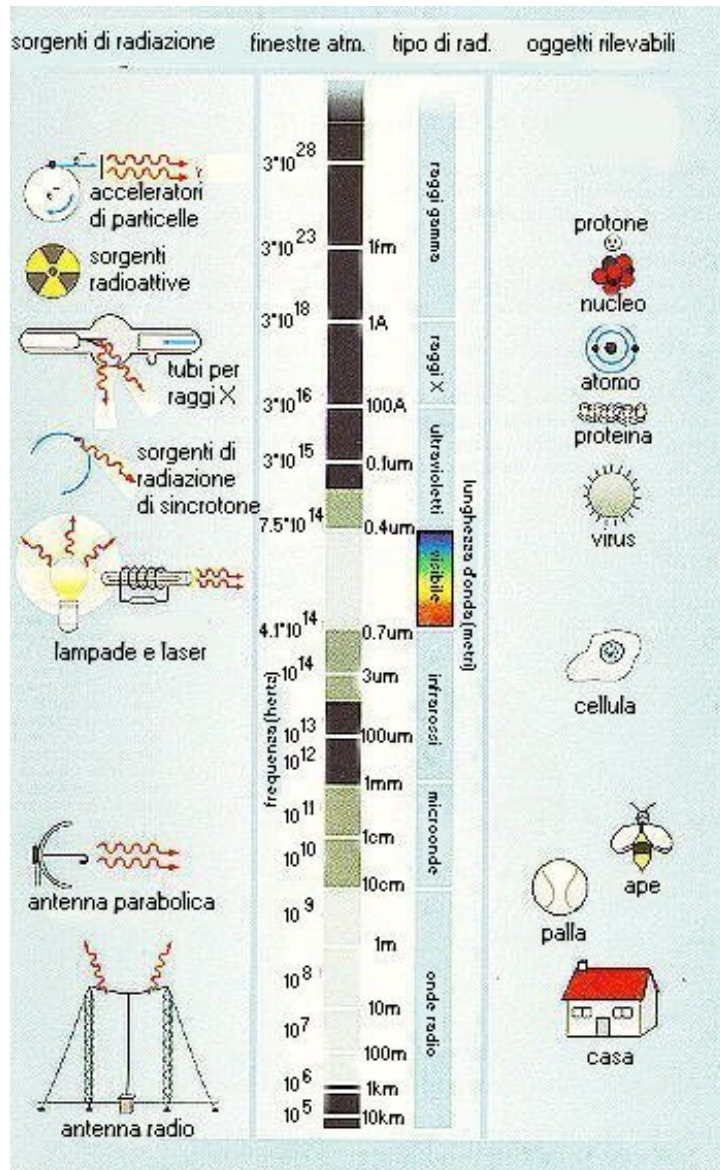
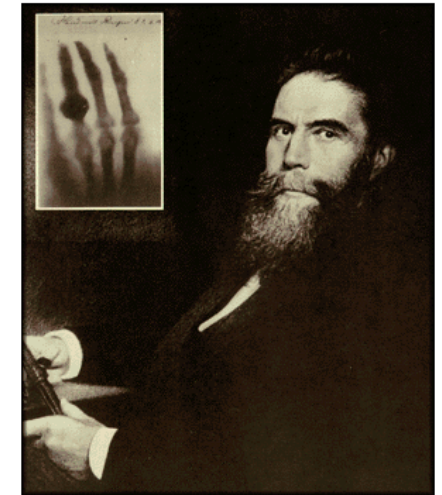
Cancerogenesi da Radiazioni



Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

Cancerogenesi da RADIAZIONI



- ✓ Radiazioni ionizzanti
- ✓ Radiazioni non ionizzanti

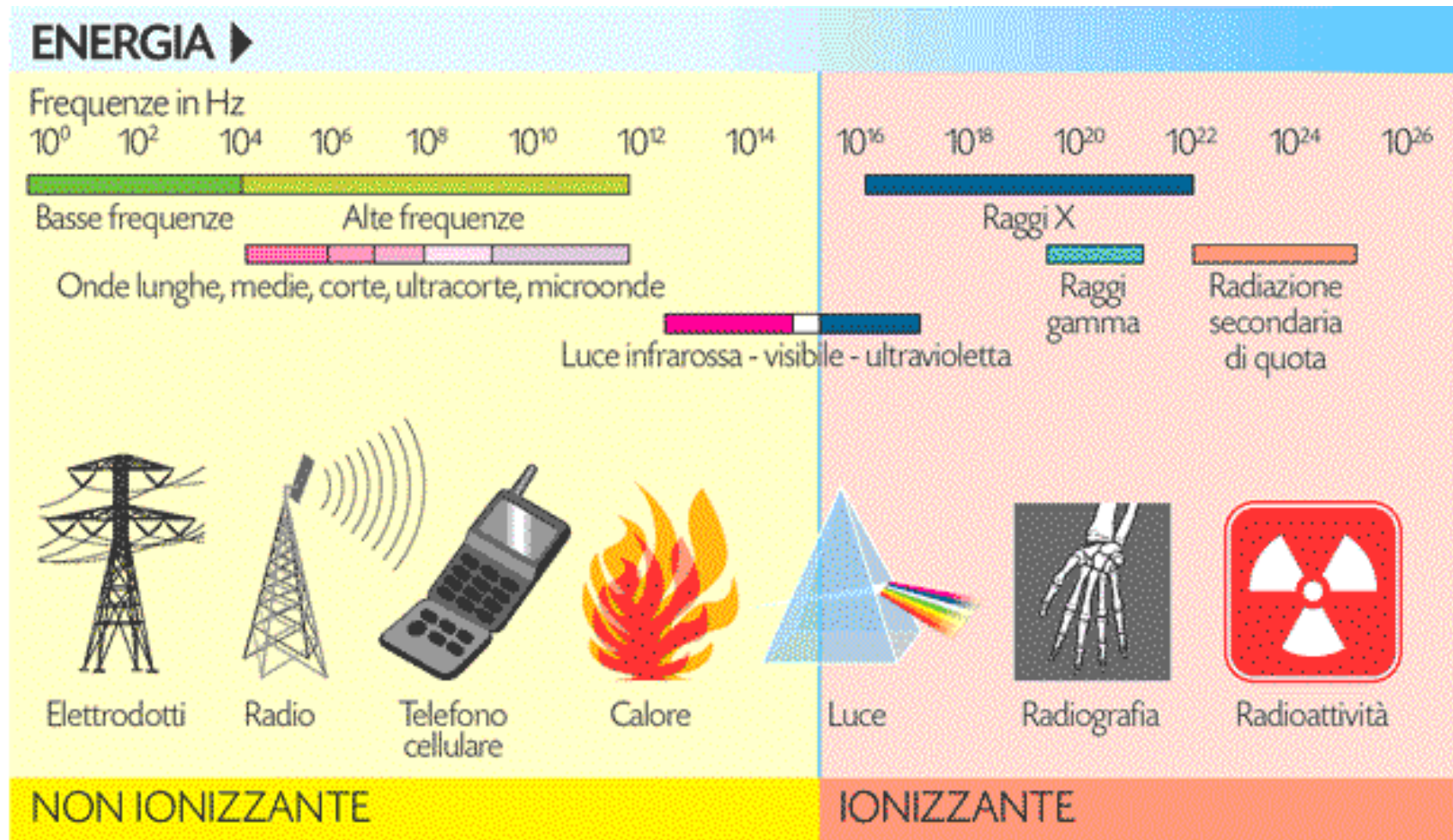
La scoperta dei Raggi X è avvenuta nel 1895 per merito di Roentgen mentre stava studiando le scariche elettriche nei gas rarefatti in tubi di Hittorf-Crookes.

Henry Becquerel scoprì invece che alcuni materiali fosforescenti impressionavano le pellicole fotografiche.

RADIAZIONI

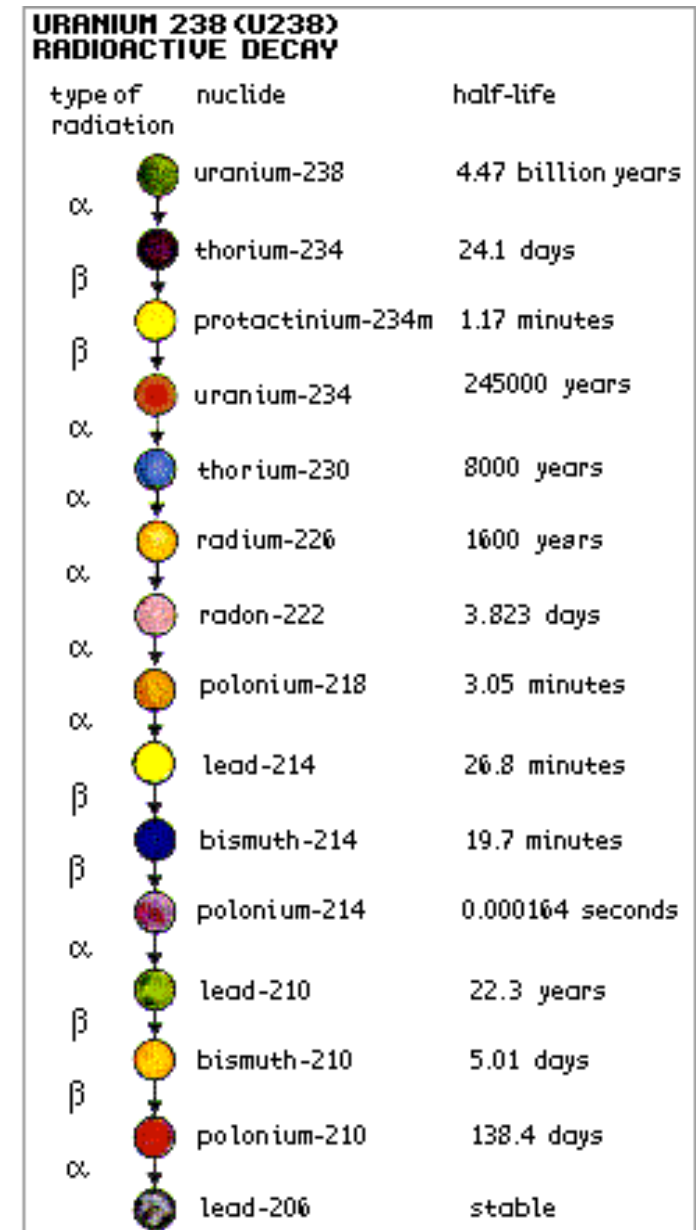
- **radiazioni elettromagnetiche** (propagano energia con velocità uguale a quella della luce);
- **radiazioni corpuscolari** (propagano energia mediante particelle atomiche o subatomiche fornite di alta velocità e quindi di energia cinetica).

Spettro delle radiazioni elettromagnetiche



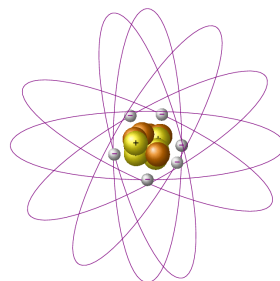
Radiazioni Ionizzanti

- La radioattività è un fenomeno fisico per il quale la materia libera energia sotto forma di radiazioni.
- In natura alcuni elementi sono “instabili” per uno sbilanciato equilibrio dei componenti del nucleo (radionuclidi).
- Un elemento instabile tende a perdere elementi del nucleo per trasformarsi in un altro elemento a peso atomico o di massa inferiore, emettendo radiazioni.
Es: il Carbonio 14 (C^{14}), instabile, che decade ad Azoto 14 (N^{14}), stabile.
- “Attività” espressa in Becquerel (Bq) o in Curie (Ci). Il numero di trasformazioni che avvengono per secondo in una data quantità di elemento durante il processo di decadimento.



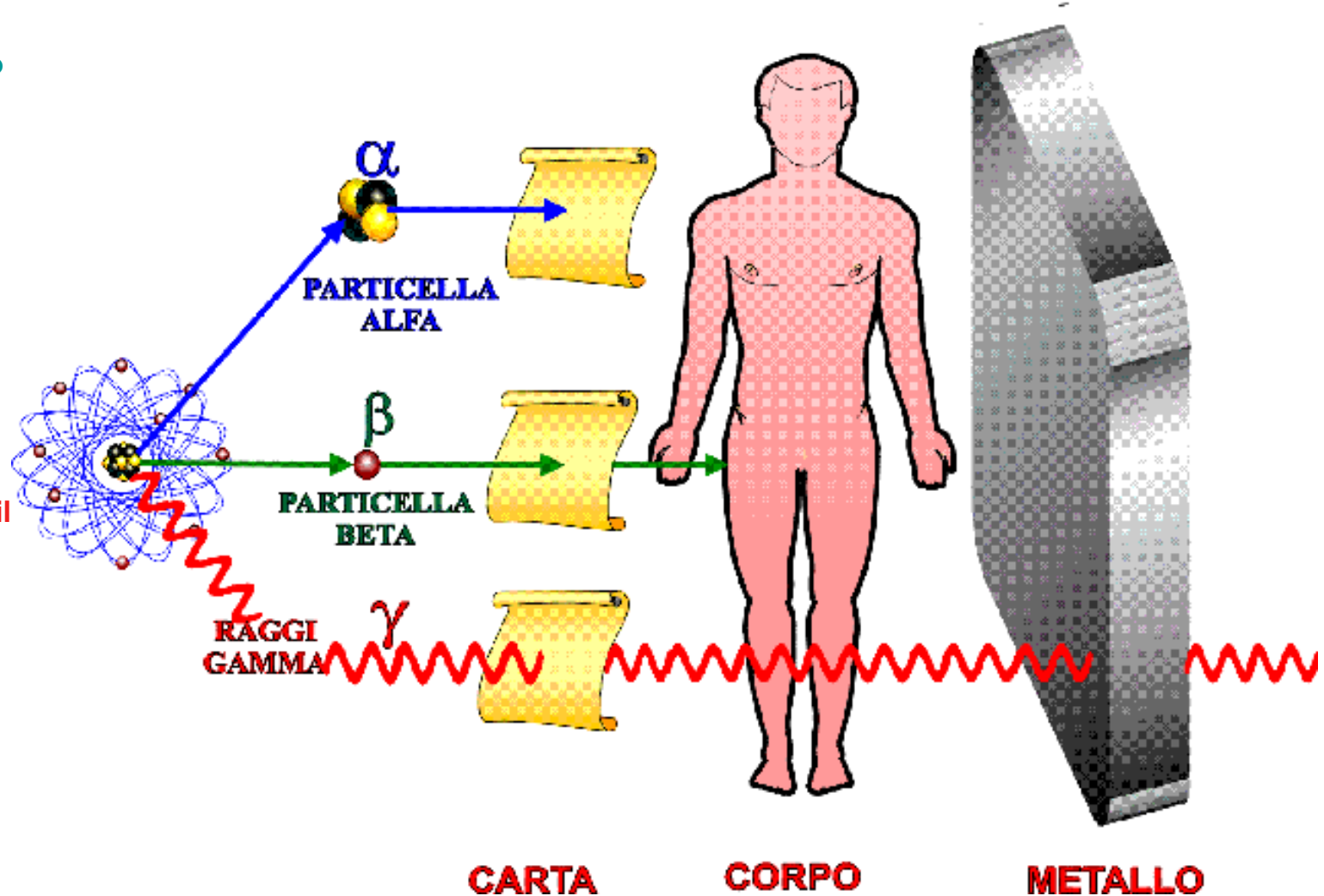
Radiazioni corpuscolari & elettromagnetiche

- La perdita di elementi del nucleo comporta la rottura di legami ad alta energia e produce due tipi di radiazioni:
 - ✓ **RADIAZIONI CORPUSCOLARI** (formate dai protoni, neutroni, o elettroni emessi dal nuclide), e
 - ✓ **RADIAZIONI ELETTROMAGNETICHE** a carattere ondulatorio, o fotoniche, liberate dalla rottura dei legami ad alta energia.
- Le radiazioni alfa (due protoni + due neutroni) e le radiazioni beta (un elettrone) sono radiazioni corpuscolari cariche;
- Le radiazioni a neutroni sono radiazioni corpuscolari a carica neutra;
- Le radiazioni gamma ed i raggi X sono radiazioni elettromagnetiche a carattere ondulatorio.







- Diversi tipi di radiazione caratterizzati da diverso potere di penetrazione.
- Radiazioni alfa: scarso potere di penetrazione e possono essere fermate da carta ed indumenti.
- Radiazioni beta: passano per pochi millimetri lo strato dermo-epidermico
- Radiazioni elettromagnetiche si propagano attraverso il corpo umano e possono venire bloccate solo da materiali come il piombo o da elevati spessori di cemento.

RADIAZIONI E LORO POTERE DI PENETRAZIONE





Sources of Radiation

Natural Radiation 80%

Food/drinks	9 %	
Radon gas from ground	42 %	
Cosmic rays	13 %	
Buildings/soil	16 %	



Man-made Radiation 20%

	Medicine	Almost 20 %
	Others	Below 1 %
(Including occupational exposure, fallout, products and nuclear discharges)		

Reference: Sources and Effects of Ionizing Radiation,
UNSCEAR 2008 Report

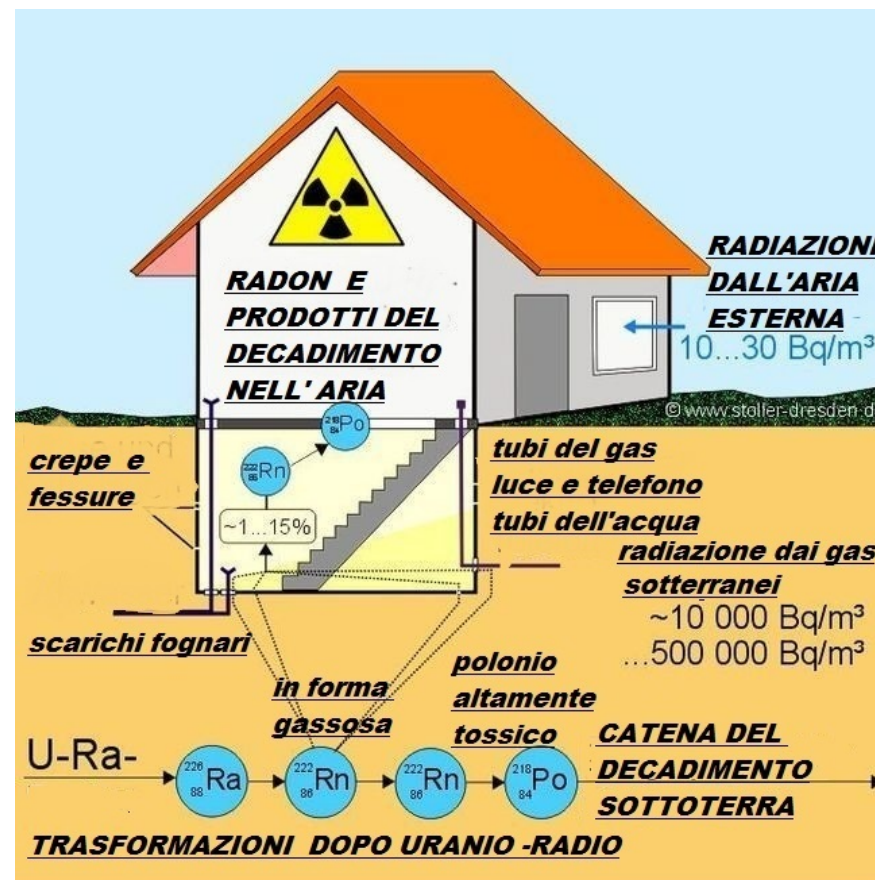
Cancerogenesi da RADON



- Rn è un elemento appartenente al gruppo dei gas nobili della tavola.
- Gas incolore, inodore ed insapore radioattivo e presente in natura sottoforma di diversi isotopi:

222_Rn (radon) (tempo di emivita 3,86 giorni);
 220_Rn (thoron) (tempo di emivita 55,6 sec);
 219_Rn (actinon) (tempo di emivita di 3,92 sec).

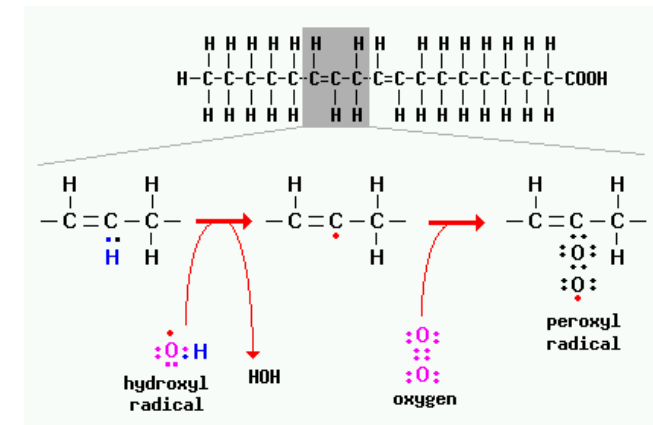
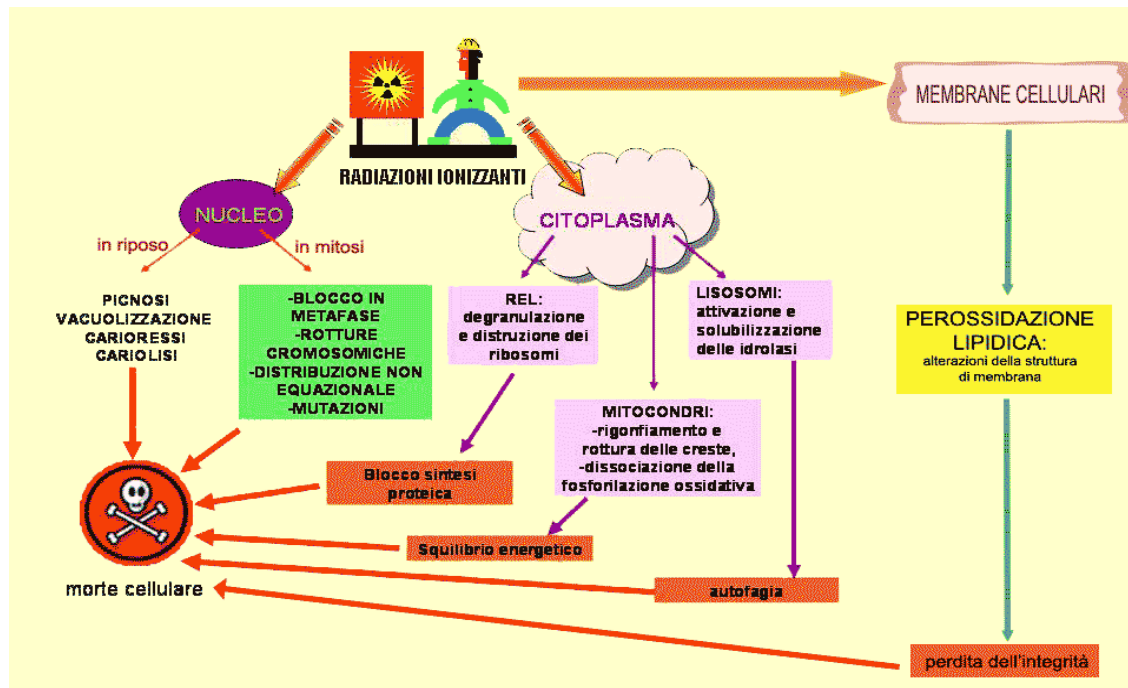
- Appartengono alla catena di decadimento rispettivamente di: 238_U; 232_Th; 235_U
- Radon presente in tutta la crosta terrestre (terreno e acque). I materiali edili che derivano da rocce vulcaniche (come il tufo), estratti da cave o derivanti da lavorazioni dei terreni, sono ulteriori sorgenti di radon.
- Grazie alla forte dispersione di questo gas in atmosfera, all'aperto la concentrazione di radon non raggiunge mai livelli elevati ma, nei luoghi chiusi (case, uffici, scuole ecc) può arrivare a valori che comportano un rischio rilevante per la salute dell'uomo, specie per i fumatori.
- **Le particelle alfa hanno una penetrazione di ~ 60 micron ed una velocità di 30000Km/sec (Strato della pelle è sufficientemente per arrestarle).**
- Il problema insorge quando particelle si depositano nel pulviscolo => possono essere inalate attraverso la trachea e la laringe => polmoni + bronchi
- Il radon nelle acque
- 222_Rn è il radionuclide responsabile di quasi il 100% della radioattività naturale presente alla sorgente ed è presente in largo eccesso rispetto al progenitore (226_Ra).
- Il dimezzamento del 222_Rn (3,86 giorni) fa prevedere che occorrono almeno 20 giorni di stoccaggio per raggiungere valori di radon trascurabili.
- Livelli consigliati dalla unione europea sono compresi tra **50-500 Bq/l per le acque pubbliche** e di 200-1000 Bq/l per le acque private.



E' considerato la seconda causa di morte per tumore al polmone dopo il fumo (G.U. 276 del 27/11/2001 S.O. n. 252).

Effetti a livello cellulare

- L'effetto biologico delle radiazioni ionizzanti e dei radicali liberi è dovuto prevalentemente ai danni su sistemi enzimatici, strutture di membrana e sugli acidi nucleici (danni subcellulari):
 - ❖ **Perossidazione dei fosfolipidi di membrana**, con danno a strutture recettoriali, aumento della permeabilità cellulare, alterazione della pompa Na-K, ridotta fluidità di membrana ecc.
 - ❖ **Alterazione dei proteoglicani**, con riduzione di viscosità dei fluidi intra- ed extracellulari (matrice intracellulare, acido ialuronico ecc.)
 - ❖ **Inibizione di sistemi enzimatici quali le alfa-antiproteasi, con potenziamento delle proteasi**
 - ❖ **Depolimerizzazione e frammentazione del DNA**



- ❖ Uno degli effetti tossici meglio conosciuto dei **ROS** è il **danno alle membrane cellulari**, iniziato da un processo conosciuto come **PEROSSIDAZIONE LIPIDICA**.
- ❖ Bersagli comuni per la perossidazione: **acidi grassi insaturi presenti nei fosfolipidi di membrana**

Fase chimica

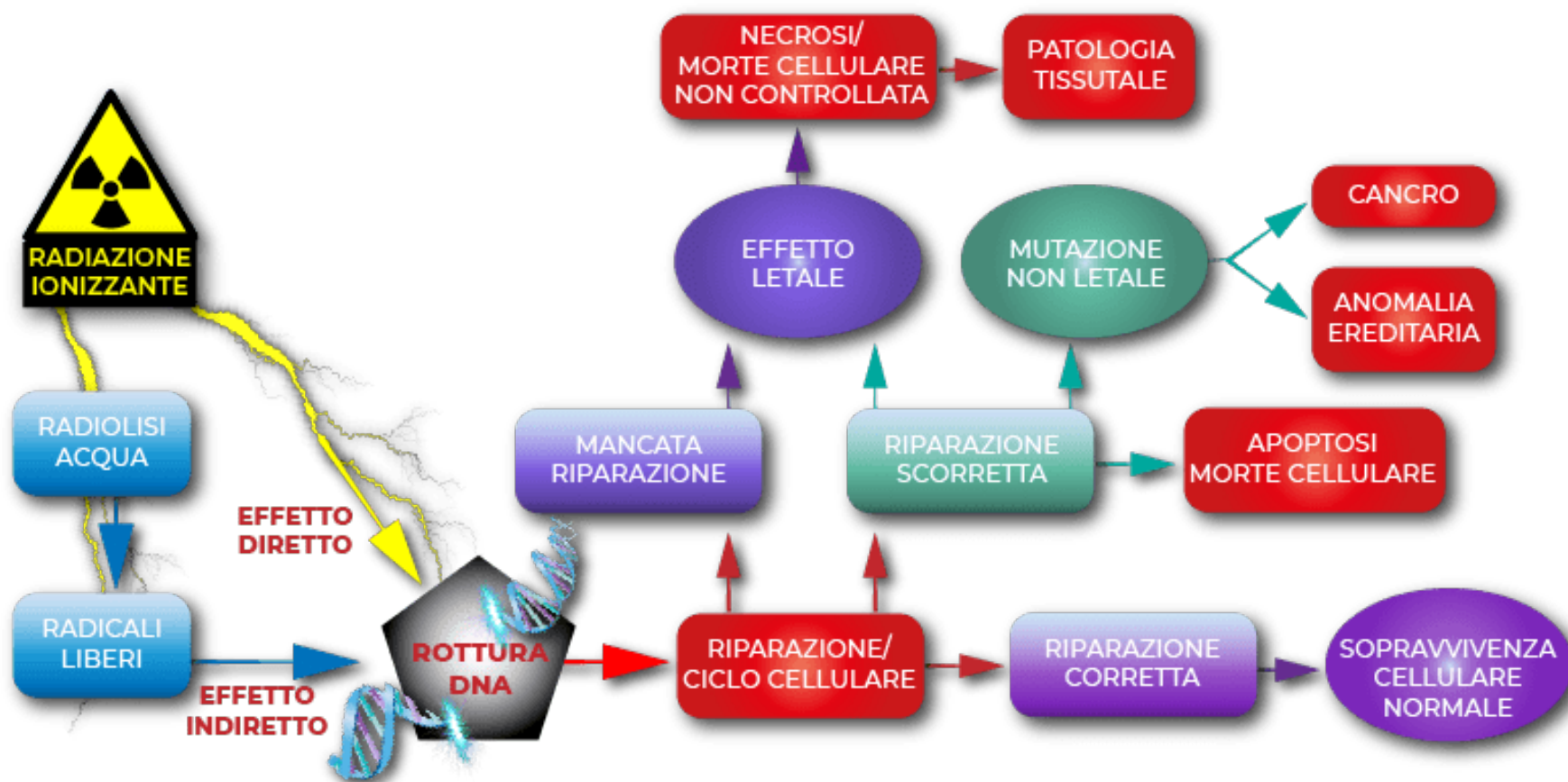
Effetto diretto

- interazione diretta con molecole “biologiche”
- rottura legami nella catena nucleotidica del DNA

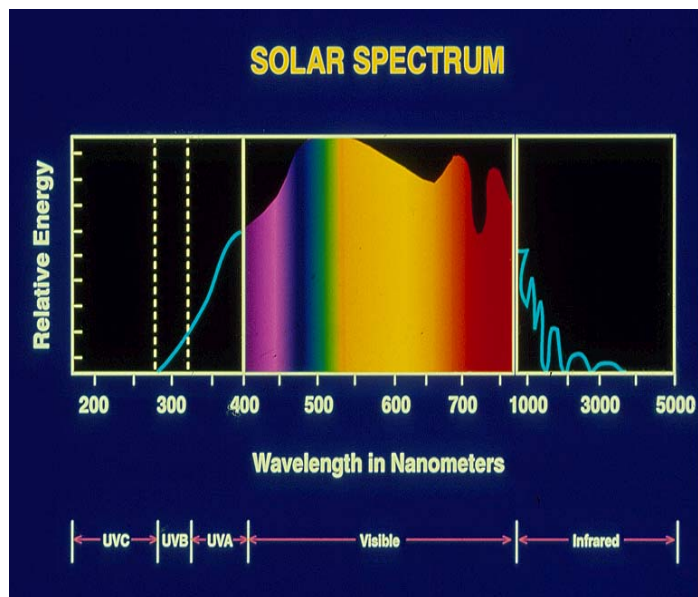
Effetto indiretto

- interazione con le molecole di acqua presenti nella cellula
- produzioni radicali liberi (ROS)
 - fissazione radicali su molecole biologiche
 - induzione rottura legami chimici
 - induzione legami anomali
 - alterazione della struttura della molecola
 - alterazione della funzione legata alla molecola danneggiata

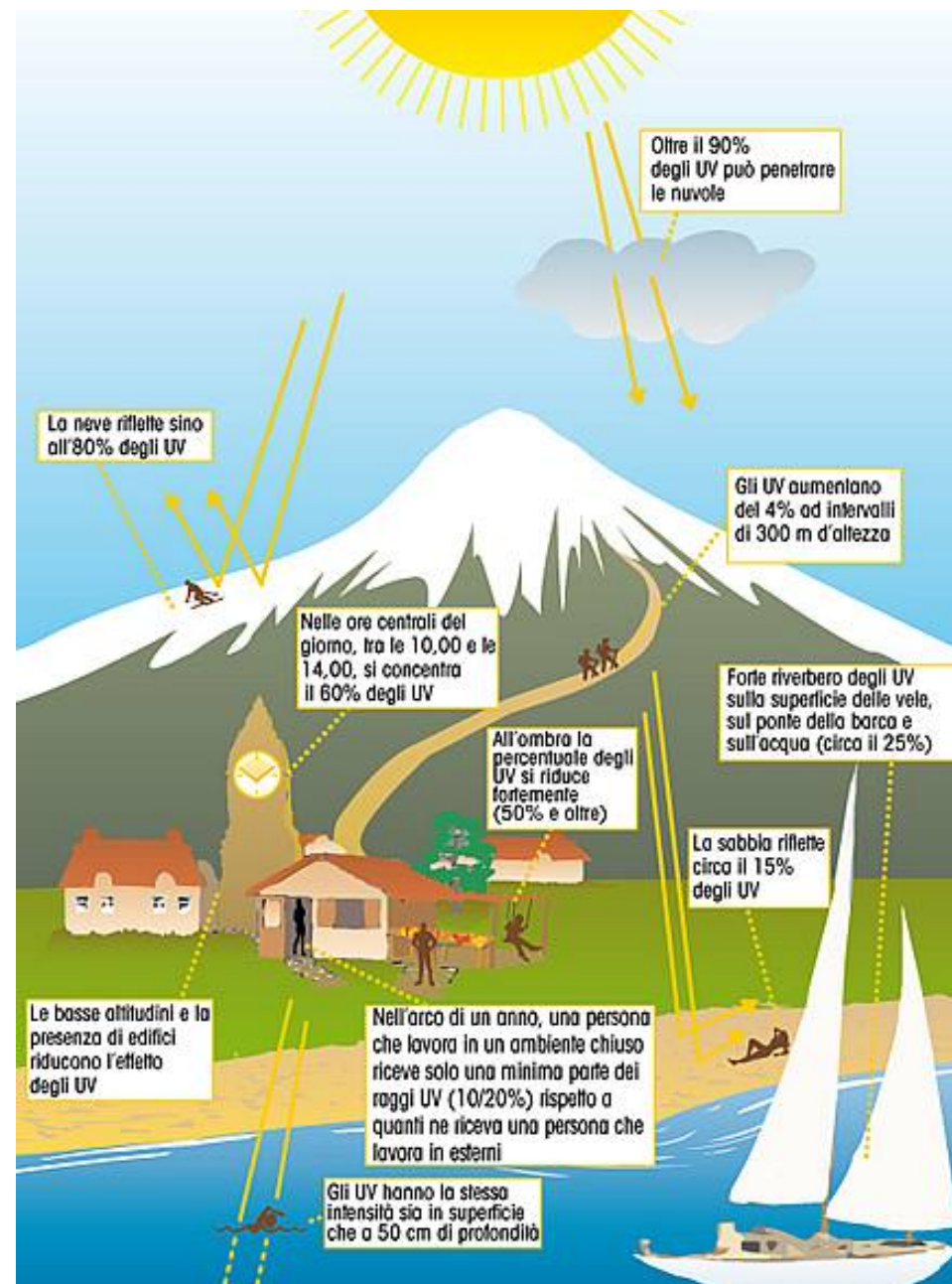
Meccanismi del danno da IR



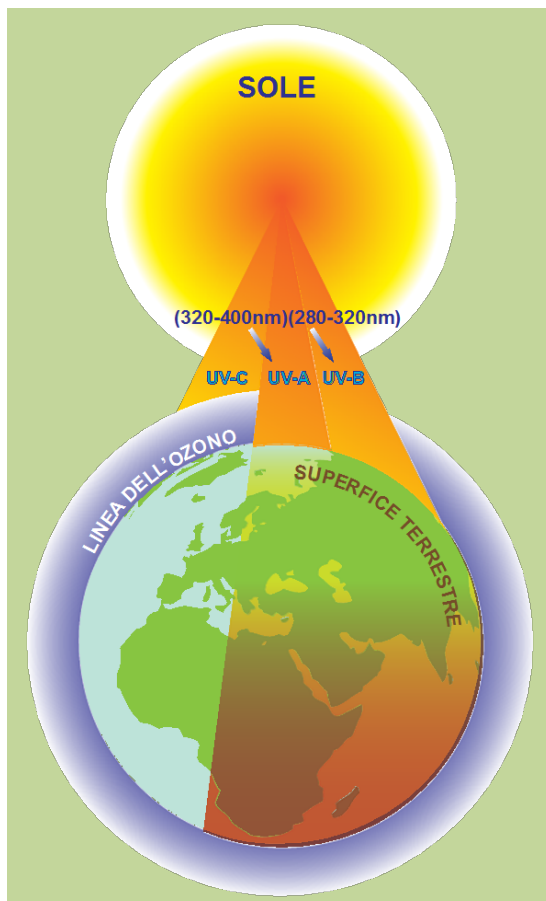
Spettro solare e radiazioni UV



- RAGGI INFRAROSSI:** 800 – 1400 nm (invisibili, percettibili)
44% dei raggi solari (calore).
- RADIAZIONE VISIBILE (LUCE):** 400 e 800 nm (visibile, impercettibile)
52% dei raggi solari.
- RAGGI ULTRAVIOLETTI (UV):** 100 e 400 nm (invisibili, impercettibili)
4% dei raggi solari



Tipi e Penetrazione dei raggi UV

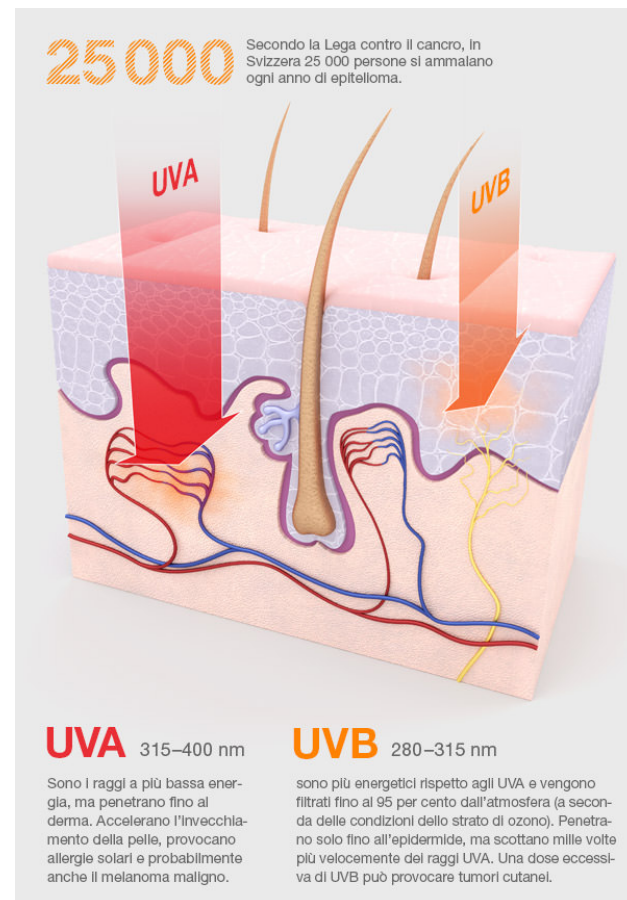


Capacità di penetrazione e quindi la “pericolosità” dei raggi UV aumenta con il diminuire della λ (aumento nella frequenza).

UVC (200-290 nm)	100%	} Assorbiti dall'atmosfera
UVB (290 –320 nm)	90%	
UVA (320-400 nm)		Raggiungono la Terra

Livelli di radiazione UV sono più alti:

- al crescere dell'altitudine (10-12% ogni 1000 m) e dell'altezza del sole
- al diminuire della latitudine e della nuvolosità.



UVB

- Penetrano nell'epidermide (non nel derma).
- Responsabili delle scottature e dell'abbronzatura.
- Ispessimento della pelle e, a lungo termine, invecchiamento e tumori.

UVA

- Arrivano al derma.
- A lungo andare possono causare alterazioni nel DNA delle cellule e provocare quindi tumori cutanei

Cute: epidermide e derma, separati da una membrana basale

Epidermide: strato più esterno e più sottile della CUTE. Spessore 0.07~1.4 mm

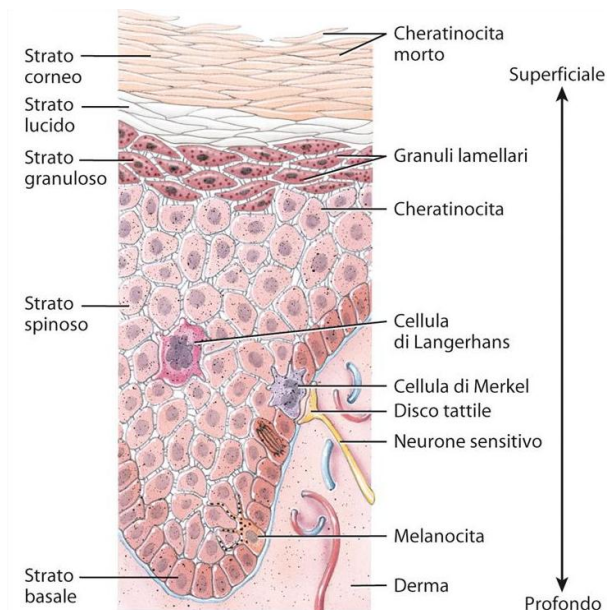
epitelio polistratificato ad elementi labili.

Formata da 5 strati di cheratinociti, nel cui contesto si trovano altre cellule.

- **Strato basale:** un'unica fila di cellule cilindriche e rappresenta la zona in cui vengono prodotti i cheratinociti a partire da cellule staminali caratterizzate da un'intensa capacità proliferativa: queste cellule subiscono divisioni mitotiche ~ ogni 20 giorni. Periodo necessario affinché una cellula giunga alla superficie epidermica : 40-56 giorni.
- **Strato spinoso:** 8-10 strati di cheratinociti di forma poliedrica (più voluminosi di quello dello strato basale) e caratterizzati da numerose piccole estroflessioni simili a spine attraverso le quali aderiscono tra loro (da qui il nome spinoso).
- **Strato granuloso:** cheratinociti affusolati e appiattiti, dotati di piccolo nucleo e disposti in 2-5 file. Il citoplasma di queste cellule è ricco di granuli di cheratoialina (proteina importante per la sintesi della cheratina e della filagrina).
- **Strato lucido:** presente solo in alcune aree del corpo (nella cosiddetta pelle spessa, palmi delle mani, piante dei piedi e punta delle dita). Composto da cheratinociti appiattiti e privi di nucleo, disposti in 2-3 file e dotati di citoplasma ricco di eleidina, una sostanza amorfa ricca di lipidi e zolfo che rifrange la luce e impedisce l'abbronzatura in queste sedi.
- **Strato corneo:** 25 o più strati di corneociti (piatti, anucleate) dotati di citoplasma ricco di fibre cheratiniche immerse in una matrice di filagrina. Cellule estremamente appiattite e con grande superficie (45 volte maggiore di quella di un cheratinocita dello strato basale), che tende ad aumentare ulteriormente con l'avanzare dell'età per via del rallentamento del turnover epidermico e della loro maggiore permanenza a livello degli strati superficiali. Ogni giorno si perdono 4-5 grammi di cheratina. Questa conferisce alle cellule epidermiche una spiccata resistenza agli enzimi proteolitici e agli acidi e agli alcali.

Melanociti

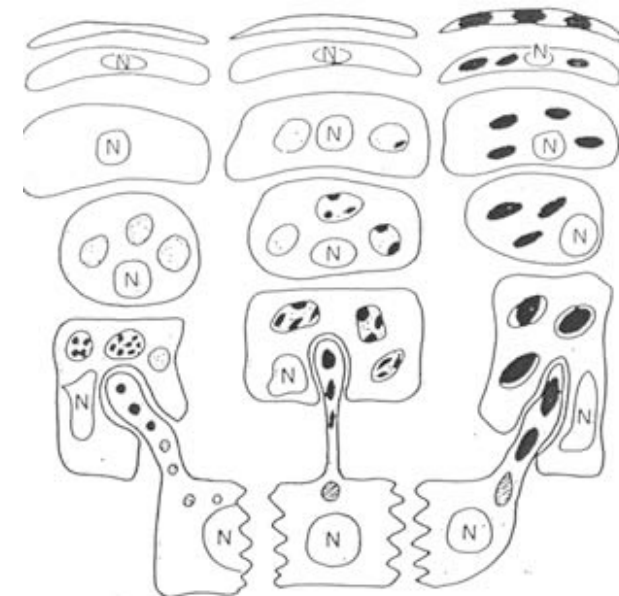
- Sono cellule dendritiche, disposte nello strato basale, che derivano dalla cresta neurale, **aventi la funzione di produrre melanina.**
- Melanina viene impacchettata in **melanosomi** => distribuiti ai **cheratinociti dello strato basale (sopra il loro nucleo per proteggere il DNA)**. I prolungamenti citoplasmatici del melanocita hanno al loro interno i granuli di melanina (**melanosomi**) i quali vengono trasferiti dentro il citoplasma dei **cheratinociti**.
- La melanina è un pigmento marrone scuro responsabile anche del colore degli occhi e dei capelli.
- Produzione di melanina dopo stimolo UV => avviene in 24-48 ore.



Melanociti & Melanina

- Prodotta dai melanociti, cellule di origine neuro-ectodermica. I loro dendriti si sviluppano verso l'alto e prendono contatto con un discreto numero di cheratinociti
- **Numero dei melanociti:** ~1500/mm² **Viso:** ~2700 /mm² **Arti superiori:** ~1000 /mm²
- Rapporto ~1/4 con cellule basali
- **Presenti anche nel bulbo pilifero, appena sopra la matrice, da dove producono e liberano melanina che viene assorbita dai cheratinociti del pelo**
- Con invecchiamento il numero di melanociti attivi diminuisce progressivamente
- **Fenomeno evidente a livello dei capelli (incanutimento => perdita di attività dei melanociti presenti nei follicoli piliferi)**

- **Sintesi della melanina: parte dalla tirosina (prodotta a partire dalla fenilalanina).**
- **Due tipi di melanina:**
 - **Eumelanina** (pigmento più scuro ed insolubile) e
 - **Feomelanina** (pigmento rosso-giallastro ricco di zolfo).
- **A seconda del tipo di melanina e delle dimensioni dei melanosomi, si possono distinguere tre tipi etnici.**
- **Solamente quando i melanosomi vengono ceduti ai cheratinociti la cute diventa pigmentata.**
- **Degradazione della melanina/melanosomi è etnia-dipendente.**



Etnie: **Celtica** **Caucasica** **Africana**
feomelanina eumelanina eumelanina

Effetto degli UV sulla cute

- **Effetto biochimico, in quanto trasformano il 7-deidrocolesterolo in vitamina D3.**
- **Effetti molecolari con:**
 - ✓ Denaturazione delle proteine e quindi inattivazione di enzimi
 - ✓ Formazione di dimeri di timina a livello del DNA
 - ✓ Perossidazione dei lipidi di membrana
- **inibizione della divisione cellulare**
- **mutazioni**
- **morte cellulare**
- **tumore**
- **Immediati:** (forte esposizione) scottature con eritema, flittene e dolore, seguite successivamente da ipercheratosi e desquamazione.
- **Esposizione graduale:** processi di adattamento caratterizzati da ispessimento epidermico con ipercheratosi e iperpigmentazione.
- **Tardivi:** invecchiamento della cute e tumori (carcinoma basocellulare, carcinoma spinocellulare, melanoma).

Effetti generali degli UV

- I raggi **UVA** sono in grado di inibire l'azione dell'enzima **N-acetiltransferasi** che converte la **serotonina** in **melatonina**.
- In questo modo si alza la concentrazione dell'ormone e neurotrasmettitore serotonina che è coinvolto nella regolazione dell'umore, dell'appetito e del ciclo sonno-veglia.
- **UVA** inducono il rilascio di **basse dosi di ossido nitrico** (presente nei cheratinociti) che protegge le cellule della pelle dallo stress ossidativo e dall'apoptosi indotta da UVA (attraverso meccanismi che sono ancora oggetto di studio) e abbassa la pressione sanguigna (vasodilatazione).
- **Basse dosi** sia di **UVA che di UVB** sono utilizzate per la cura di alcune patologie infiammatorie o autoimmuni della pelle come dermatiti, psoriasi e vitiligine perché hanno **effetti immunosoppressivi**.

Effetti dei raggi UV

Tutte le lunghezze d'onda dell'UV possono causare reazioni fotochimiche che, in una certa misura, imitano la ionizzazione (inclusi danni al DNA e cancerogenesi).

UV > 10 eV ($\lambda < 125 \text{ nm}$) ~ ionizzante

UV da 3.1 eV (400 nm) a 10 eV, sebbene tecnicamente non ionizzante, può produrre reazioni fotochimiche che danneggiano le molecole con mezzi diversi dal semplice calore.

UVB 5-10% degli UV che arriva sulla superficie terrestre

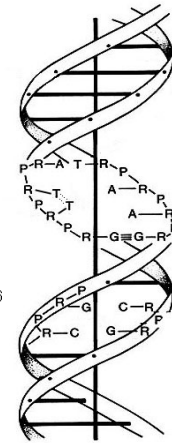
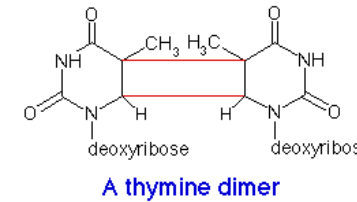
- ✓ sono direttamente assorbiti dal DNA
 - fotoprodotti (6-4 pirimidina-pirimidone, 6-4 PP)
 - dimeri di pirimidina ciclobutano (CPDs)
- ✓ sono in grado di produrre anche specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS).
- ✓ possono alterare struttura proteine (aminoacidi aromatici come il triptofano e la tirosina sono potenti cromofori).

UVA 90-95% degli UV che arriva sulla superficie terrestre

- ✓ agiscono promuovendo la produzione di ROS (Targets: carboidrati, lipidi, proteine e DNA).
- ✓ ROS ⇌ DNA:
 - rottura del singolo filamento (SSB)
 - crosslink tra DNA e proteine
 - ossidazione delle basi
- ✓ La base più suscettibile all'ossidazione è la **Guanina** che diventa **8-oxo-7,8-diidroguanina (8-oxoG)**.
- ✓ **8-oxoG** può accoppiarsi con **Adenina** e può generare mutazioni G>T, se l'accoppiamento 8-oxoG:C non viene rilevato da **OGG1** (8-oxoguanine DNA glycosylase) prima della replicazione o se l'accoppiamento 8-oxoG:A non viene riconosciuto da **MUTYH** (MutY DNA Glycosylase) dopo il primo ciclo di replicazione.

Sistemi di riparazione del DNA:

- Escissione di basi (BER), usato per lesioni lievi come le basi ossidate
- Escissione di nucleotidi (NER), specifico per le fotolesioni come CPD e 6-4 PP



<https://youtu.be/2ZpFSS5yLU0>

Thymine Dimers: Formation and Repair

When cells are exposed to sunlight, radiant energy can damage the DNA. For example, ultraviolet irradiation causes covalent bond formation between adjacent thymines on the same strand of DNA.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.

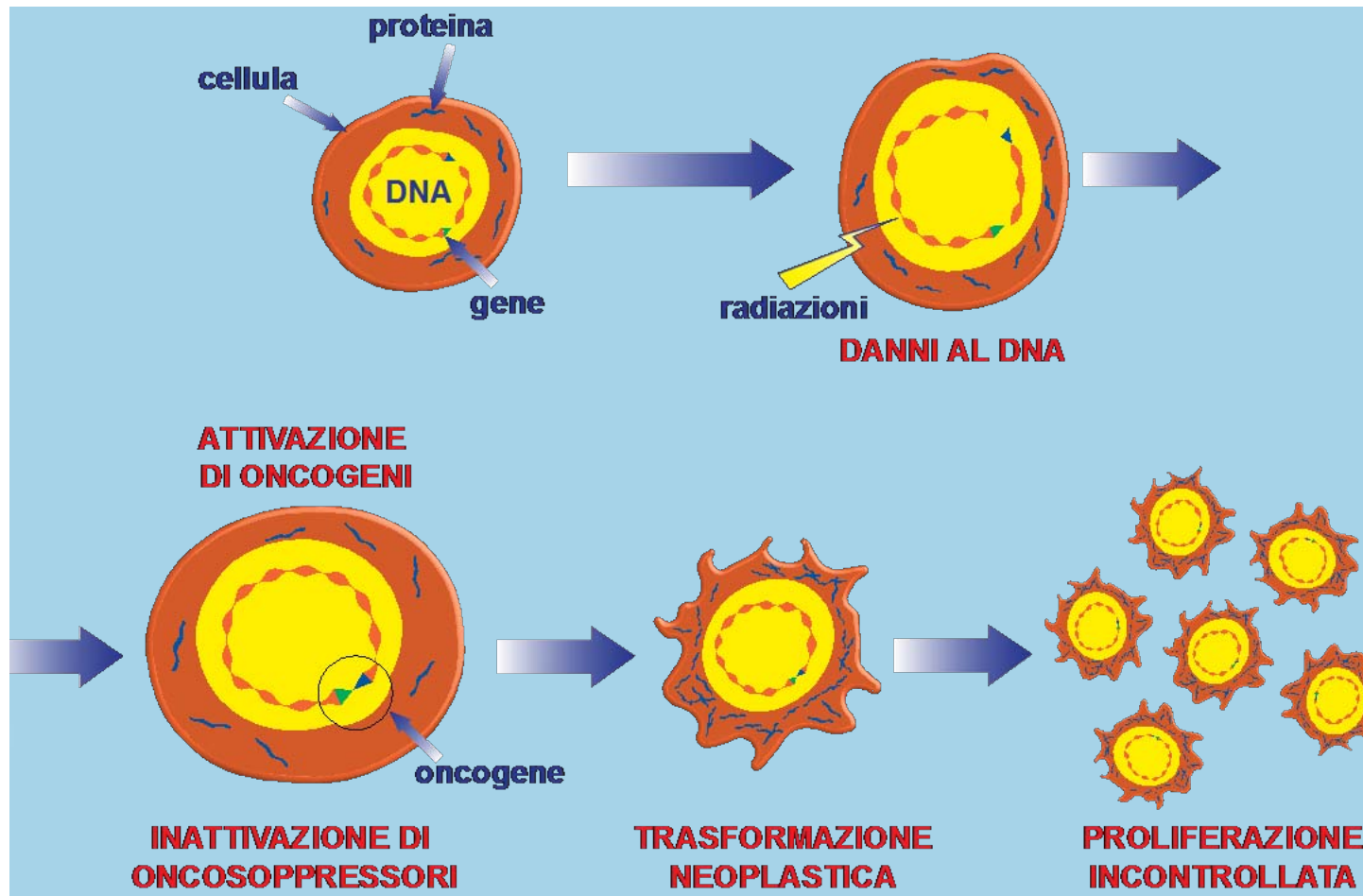
Variabilità interindividuale
nella capacità
di riparazione del DNA

Malattie legate all'esposizione ai raggi ultravioletti

L'**Organizzazione Mondiale della Sanità** ha identificato 9 malattie legate all'esposizione ai raggi ultravioletti:

- ❖ **Ustioni**, reazioni cutanee all'eccessiva esposizione al calore. Le più leggere (ustioni di primo grado che coinvolgono il primo strato della pelle) sono dette scottature;
- ❖ Riattivazione dell'**herpes labiale**, infezione latente che torna a manifestarsi quando le difese immunitarie dell'organismo sono ridotte, come quando esposte ai raggi UV;
- ❖ **Cheratosi**, malattie croniche della pelle che possono talvolta degenerare in forme pretumorali;
- ❖ Tre forme di **cancro della pelle**:
 - **Melanoma** cutaneo, che colpisce i melanociti (cellule che producono la melanina);
 - **Carcinoma squamoso** della pelle;
 - **Basalioma** o carcinoma basocellulare, più diffuso negli anziani;In genere emergono nelle zone più esposte al sole (viso, testa, collo, mani e braccia) e colpiscono maggiormente chi sta più frequentemente al sole (soprattutto se si scotta), chi ha pelle e occhi chiari, chi ha avuto casi di cancro della pelle in famiglia e chi ha più di 50 anni;
- ❖ **Cataratta**, degenerazione del cristallino che può portare alla cecità;
- ❖ **Pterigio**, inspessimento della congiuntiva (parte esterna dell'occhio) che porta all'opacizzazione dell'occhio e alla limitazione dei movimenti oculari;
- ❖ **Carcinoma squamoso della cornea o della congiuntiva**, rara forma di cancro oculare.

Effetti delle mutazioni indotte dai raggi UV



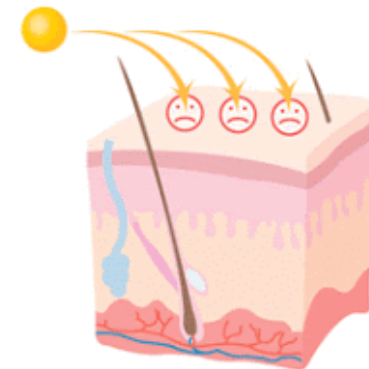
Filtri chimici

Mimano il meccanismo della melanina => efficaci nell'assorbire energia elettromagnetica restituendola sotto forma di altra energia.

- Sostanze di sintesi in grado di catturare l'energia delle radiazioni UV per evitare che queste raggiungano e danneggino le cellule dell'epidermide e del derma.
- Assorbimento selettivo UVA e UVB.
- Scompongono le radiazioni del sole, trattengono l'energia per poi rilasciarla sotto forma di calore e/o fluorescenza.
- => Sensazione di caldo provata sulla pelle.
- Più economici, più facilmente lavorabili e di consentire la realizzazione di cosmetici più confortevoli per l'utilizzatore, più leggeri e facilmente spalmabili.
- **LIMITI:** irritazioni, fototossicità e sensibilizzazioni, assorbendo l'energia solare, possono dare il via, infatti, a reazioni fotochimiche e in alcuni casi ad una riduzione dell'efficacia.
- Sembrano essere associabili a danni al sistema endocrino, o di tipo biochimico.
- Filtri chimici sono inquinanti per pesci, molluschi, alghe e coralli poiché possono generare delle modificazioni genetiche alterando comportamenti neurologici e riproduttivi di diverse specie.
- Studio recente (2019) => rischio che le sostanze contenute nei filtri chimici possano essere assorbite dalla pelle entrando in circolo nel sangue.

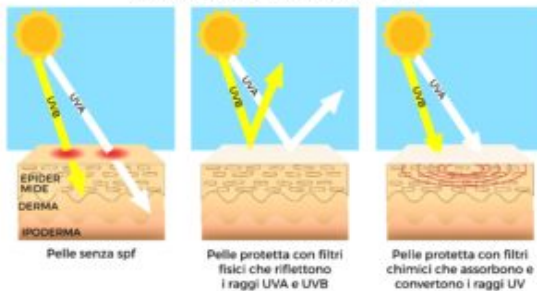


FILTRI CHIMICI

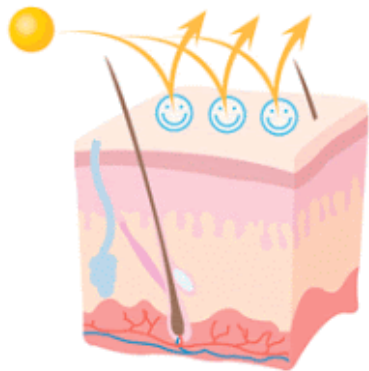


- agiscono assorbendo i raggi solari
- surriscaldano la pelle
- alto potenziale di tossicità per gli organismi acquatici e per l'ambiente marino
- sono potenzialmente allergizzanti
- possono superare la barriera cutanea ed essere assorbiti dall'organismo
- limitata stabilità delle molecole utilizzate
- in virtù della loro non-ecologicità, sono vietati da tutti gli organismi di certificazione biologica

La nostra pelle con e senza filtri solari



FILTRI FISICI



- agiscono riflettendo i raggi solari come fossero uno specchio
- sono ecocompatibili
- restano sulla superficie della pelle e si possono eliminare semplicemente lavandosi
- garantiscono una protezione solare ottimale, in ogni situazione
- non rappresentano un rischio per la salute dell'uomo e per il benessere di ambiente e animali

Filtri fisici

- **Pigmenti opachi alla radiazione luminosa e riflettono e/o diffondono la luce ultravioletta e la radiazione visibile.**
- **I più comuni sono: il biossido di titanio (TiO₂), l'ossido di zinco (ZnO), il biossido di silicio (SiO₂), il caolino, l'ossido di ferro o magnesio.**

Ossido di zinco (Zinc Oxide)

Riflette UVB & UVA.

Ha proprietà antibatteriche, lenitive ed effetto barriera. E' molto ben tollerato dalla pelle, tanto che l'applicazione più conosciuta è quella della "pasta di Hoffmann" il rimedio galenico per le dermatiti da pannolino, da cui oggi derivano le diverse paste all'ossido di zinco che possono trovarsi in commercio.

Biossido di titanio (Titanium Dioxide)

E' inerte, fotostabile e ben tollerato dalla pelle.

Efficace >> contro raggi UVB e > raggi UVA.

Per aumentare la capacità di assorbimento degli UVA può essere arricchito con un altro ione, il manganese.

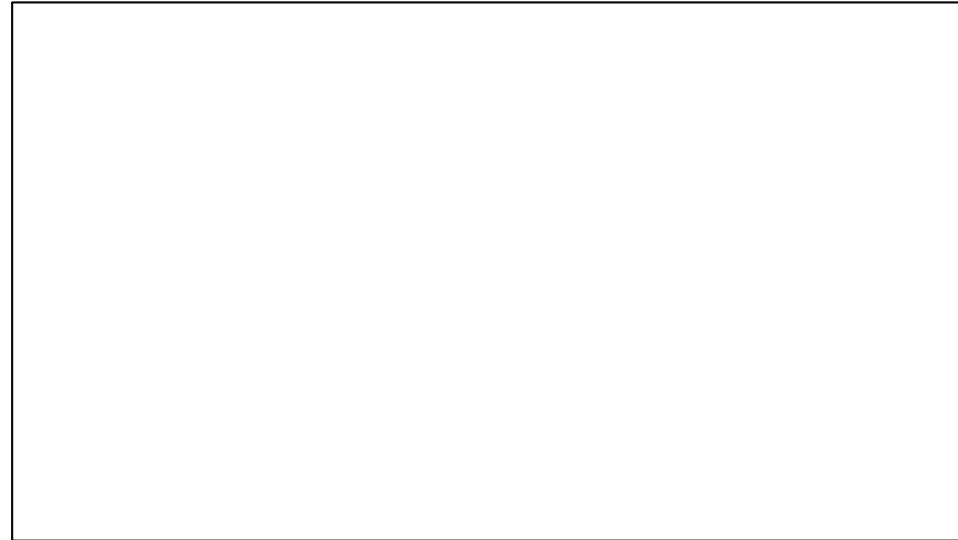
Paradossi temporali....

<https://youtu.be/Wwvg89KQafM>

**Il cancro si
sviluppa
generalmente
dopo 10-20 anni
dall'esposizione
alle radiazioni**

ma...

**Le radiazioni
ionizzanti
uccidono le
cellule dopo
poche ore
dall'esposizione**



Il **Sistema CyberKnife** prodotto dalla Accuray Inc. è un sistema robotico ad elevata accuratezza per radiocirurgia full-body. Grazie al sistema di guida mediante immagini, alla tecnologia robotica e al tracking dinamico di bersagli che si muovono col respiro, il Sistema Cyberknife® permette di ottenere un'accuratezza sub-millimetrica ed un elevato gradiente di dose, in modo da colpire il bersaglio con dosi elevate e salvaguardare allo stesso tempo gli organi critici circostanti. E' così possibile trattare con estrema precisione, oltre alle lesioni intracraniche, anche aree cliniche critiche quali la spina dorsale, i polmoni, il fegato, il pancreas e la prostata.

<http://www.radiochirurgia.tv/2009/08/cyberknife.php>