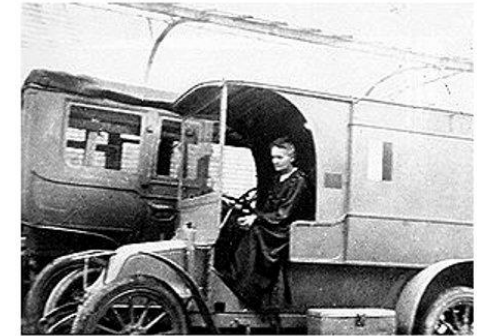




Cancerogenesi da RADIAZIONI



08/11/1895:

01/1896:

1906-1912:

1913:

1916:

scoperta dei raggi X (Wilhelm Conrad Roentgen)

uso dei Raggi X in campo medico (John Hall-Edwards)

utilizzo di un agente di contrasto per prima "angiografia"








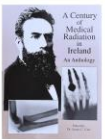









primo tubo sottovuoto (Coolidge) generatore di Raggi X usato per scopi diagnostici.

Marie Curie ottiene licenza per condurre prima effettiva ambulanza radiologica ("Petite Curie")



A STEP THROUGH TIME

<https://www.radiology.ie/about-us/faculty-history1>

<p>NOVEMBER 1895 DISCOVERY OF X-RAYS BY WILHELM CONRAD RÖNTGEN</p>  <p>Image of Roentgen's wife's hand</p>	<p>FEBRUARY 1896</p>  <p>FIRST CLINICAL X-RAY IN IRELAND</p> <p>Dr. Cecil Shaw, Belfast, is credited with producing the first clinical X-ray in Ireland, documented in the February edition of the <i>Lancet</i> 1896.</p>	<p>APRIL 1897 DR. WILLIAM STEELE HAUGHTON</p>  <p>Dr. William Steele Haughton, an orthopaedic surgeon at St. Patrick's Hospital, was the first practising radiologist in Ireland. The Haughton Lecture is delivered each year at the Faculty of Radiology Annual Scientific Meeting in his honour.</p>	<p>DECEMBER 1932</p>  <p>RADIOLOGICAL SOCIETY OF IRELAND</p> <p>Inaugural meeting of the Radiological Society of Ireland and held in 1932, convened by Dr. Michael O'Keefe, Radiologist at St. Vincent's Hospital. Dr. W.S. Haughton was elected the first President.</p>	<p>MAY 1961 FOUNDATION OF THE FACULTY OF RADIOLOGISTS OF IRELAND</p>  <p>Foundation of the Faculty of Radiologists of Ireland. Dr. Desmond J. Rodden, Radiologist and Director of St. Anne's Hospital, was appointed first Dean.</p>	<p>FEBRUARY 1972 FIRST COMMERCIALLY AVAILABLE CT SCANNER</p>   <p>The first commercially available CT scanner was invented by Sir Godfrey Hounsfield in 1971, and Dr. James C. Carr, former Dean of the Faculty, was awarded the Hounsfield Award in 1972. He was awarded the Nobel Prize for Physiology or Medicine, shared with Allen M. Cormack in 1979.</p>	<p>JANUARY 1995 "A CENTURY OF MEDICAL RADIATION IN IRELAND - AN ANTHOLOGY"</p>  <p>Publication of "A Century of Medical Radiation in Ireland - An Anthology" by Dr. James C. Carr, former Dean of the Faculty, to commemorate the centenary of the discovery of X-rays by Roentgen.</p>	
<p>JANUARY 1896 THE FIRST ANGIOGRAM</p>  <p>Headrick and Linnell performed the first angiogram by injecting contrast material into blood vessels of an amputated hand.</p>	<p>MARCH 1896</p>  <p>EARLY FLUOROSCOPE</p> <p>Thomas A. Edison created the fluoroscope, permitting direct observation of an object rather than imaging it on a photographic plate.</p>	<p>AUGUST 1922</p>  <p>ST VINCENT'S ON THE GREEN</p> <p>St Vincent's on the Green was opened by the Irish Sisters of Charity in 1824. This was where the X-Ray Department at the hospital in 1922. An X-Ray print is held over the patient. Small signs are the only positive clothing worn.</p>	<p>FEBRUARY 1925 NUCLEAR MEDICINE</p>  <p>Blumgart, Wilson and Henz performed the first nuclear study in clinical medicine that used radioisotopes in Boston, MA, USA.</p>	<p>1947-1948 ULTRASOUND</p>  <p>The first medical application of ultrasound was reported by Karl and Friedrich Dussik, Austrian physicians. They introduced a through-transmission technique that produced what they believed were ventriculograms, which were in fact, variations in attenuation caused by the skull.</p>	<p>MAY 1966 FIRST FACULTY RADIOLOGY EXAMINATIONS</p>  <p>First examinations of the Faculty were held in May 1966. They were Primary Fellowship and Final Fellowship Examinations in Diagnostic Radiology and Radiotherapy.</p>	<p>JULY 1977 FIRST MRI SCAN</p>   <p>The first MRI scan of a healthy human body, Raymond Damadian built the first MRI scanner by hand, assisted by two post-doctoral fellows, Michael Goldstein and Larry Mittelfelt at Brooklyn Downstate Medical Center, New York.</p>	<p>MAY 2011</p>  <p>50TH ANNIVERSARY</p> <p>50th anniversary of the Faculty of Radiologists of Ireland. The current Faculty chair was introduced to commemorate the occasion.</p>

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

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

Prodotti Radioattivi Tossici degli Anni '20

<https://www.ornl.gov/health-physics-museum/index.html>

- “La radioattività è l’essenza stessa della vita [...] previene la pazzia, stimola le emozioni nobili, ritarda la vecchiaia e crea una splendida, lieta vita giovanile”
American Journal of Clinical Medicine, 1921, Charles G. Davis (Chicago)
- La radioattività “trasporta energia elettrica nelle profondità del corpo e ivi sottopone i fluidi, i protoplasmici e i nuclei delle cellule a un bombardamento immediato di esplosioni di atomi elettrici causando l’eliminazione dei prodotti di scarto”
Prof. Boltwood, noto radiochimico amico del premio Nobel Ernest Rutherford.
- ❖ **Ipotesi di ORMESI:** esistenza di reazioni opposte a determinati stimoli, da parte degli organismi viventi, a seconda della dose.

Prodotto	Contenuto	Caratteristiche
Acqua	Radon	tempo dimezzamento 4 giorni
Radithor	Acqua distillata + un microcurie di Radio 226 e Radio 228	cura della dispepsia, impotenza ed altre 150 malattie endocrinologiche
Revigator	Giara di ceramica rivestita da carnotite (minerale contenente uranio che, decadendo, produceva il radio e successivamente il radon)	riempiendo la giara d’acqua o di altre bevande, il radon passava in infusione rendendole radioattive
Radioendocrinator	tavoletta d’oro contenente carta impregnata di radio e incastonata in una custodia di finta pelle e velluto	da indossare tramite una cinghia adattabile nei pressi della ghiandola d’interesse: tiroide, surrenali, ovaie o testicoli (con un adattatore speciale per lo scroto)
Tho-Radia	Cosmetici contenenti sali di torio e radio: creme per il viso, polveri, balsami, saponi, dentifrici, compresse per l’igiene intima	Il lancio avvenne nel 1933 e rimasero molto popolari fino alla fine della Seconda Guerra Mondiale, quando l’impatto del bombardamento atomico di Hiroshima e Nagasaki conferì alla radioattività un’immagine pubblica troppo funesta
Cuscini, tappetini, fermacarte e fibbie	Radio	Gadgets



<https://www.fisicamedica.it/archivio/sites/default/files/museo/Scandalo%20Radium%203.pdf>

Le “Radium Girls”

<https://ahf.nuclearmuseum.org/ahf/history/radium-girls/>

Radio (emivita 1602 anni): scoperto dai coniugi Pierre e Marie Curie nel 1898 nel minerale di Uraninite/Pechblenda. Particolarità più evidente: **luminescenza verdognola ed il calore che emanavano i suoi sali**, caratteristiche che avrebbero sancito il suo successo industriale.

USA 1910-1920: l'industria americana si appropriò del nuovo affascinante elemento e cominciò a inserirlo in una quantità di prodotti: burro, acqua minerale, sigarette, bevande, dentifrici, cosmetici, lozioni per capelli, lana per neonati, giocattoli.

Francia: il Dr Alfred Curie creò una linea di cosmetici chiamata Tho-Radia, le cui ciprie contenevano torio e radio.

Italia: consumo di acque minerali naturalmente radioattive.

USA 1917-1926: richiestissimi gli orologi militari (“UnDark”) con i quadranti luminosi e questo produsse enormi introiti per la società Us Radium Corporation, fondata nel 1914.

❖ **Lip-pointing:** operazione di stendere la vernice luminescente sulle lancette degli orologi



1922: Prime manifestazioni

1927: Processo



<https://youtu.be/Vow58PdBfA>

RADIAZIONI

RADIAZIONI

Radiazioni elettromagnetiche:

- ❖ Propagano energia con velocità uguale a quella della luce (circa 300.000 km/s) nel vuoto.
- ❖ Non hanno massa e non sono composte da particelle.
- ❖ Sono costituite da campi elettrici e magnetici oscillanti perpendicolarmente tra loro.
- ❖ La loro energia è trasportata da fotoni, particelle elementari di luce.
- ❖ Sono caratterizzate da lunghezza d'onda, frequenza e energia.
- ❖ Esempi: luce visibile, raggi X, raggi gamma, onde radio, microonde.

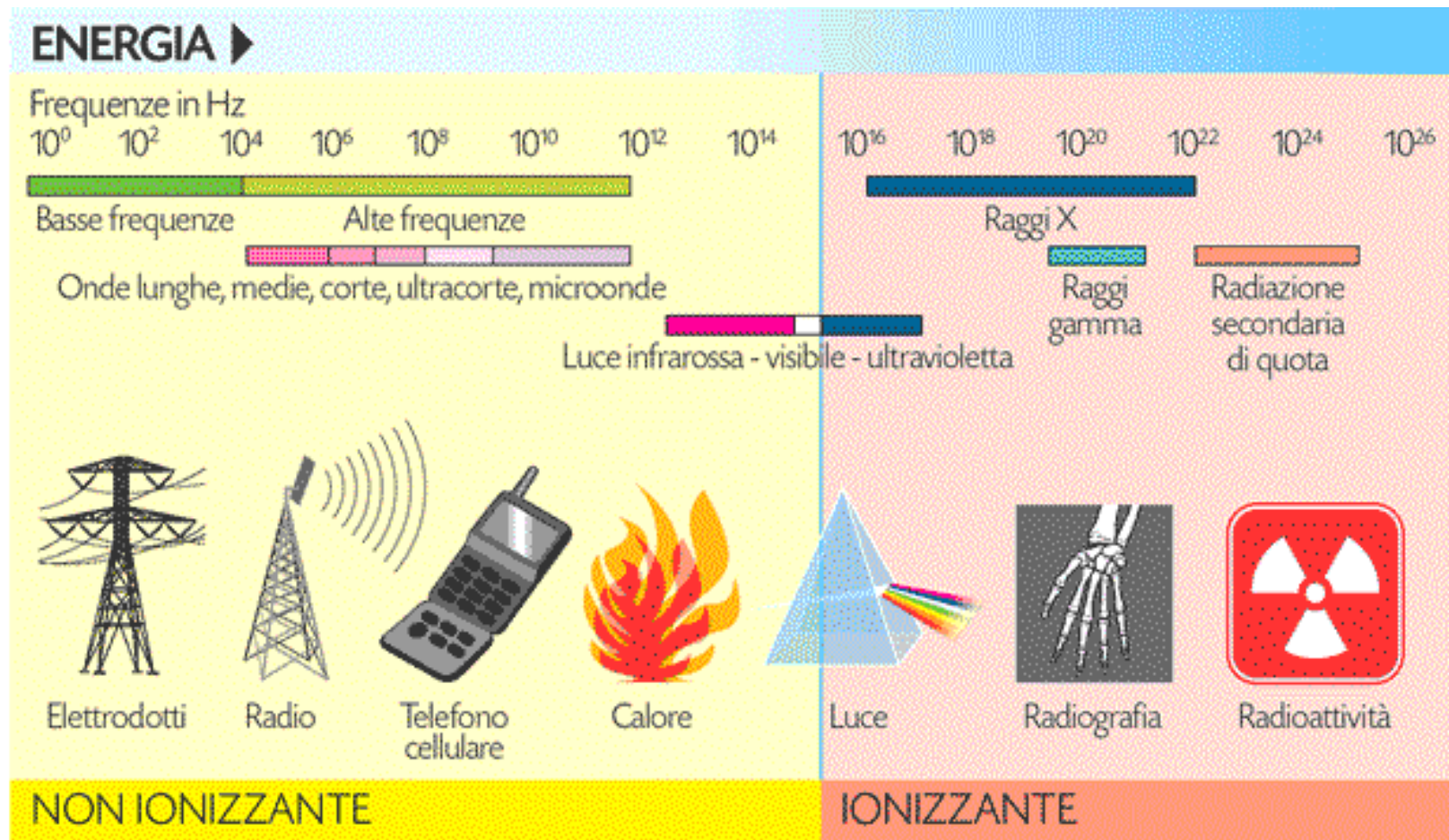
Radiazioni corpuscolari:

- ❖ Propagano energia mediante particelle atomiche o subatomiche dotate di alta velocità e quindi di energia cinetica.
- ❖ Hanno massa e sono composte da particelle.
- ❖ La loro velocità di propagazione è inferiore a quella della luce e dipende dalla massa e dall'energia della particella.
- ❖ Esempi: particelle alfa (nuclei di elio), particelle beta (elettroni o positroni), neutroni, protoni.
- ❖ Sono generalmente più ionizzanti delle radiazioni elettromagnetiche.

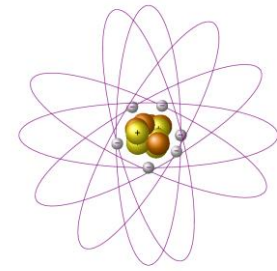
Differenze principali:

- **Natura:** r. **elettromagnetiche** sono **onde**, mentre quelle **corpuscolari** sono **particelle**.
- **Massa:** r. **elettromagnetiche non hanno massa**, mentre quelle **corpuscolari sì**.
- **Velocità di propagazione:** r. **elettromagnetiche** si propagano alla **velocità della luce**, mentre quelle **corpuscolari no**.
- **Potere ionizzante:** r. **corpuscolari** sono generalmente **più ionizzanti di quelle elettromagnetiche**.

Spettro delle radiazioni elettromagnetiche



Radiazioni Ionizzanti



Radioattività:

Fenomeno fisico per il quale la materia libera energia sotto forma di radiazioni. Avviene quando un elemento instabile (radionuclide) emette radiazioni per raggiungere un nucleo più stabile.

Tipi di radiazioni ionizzanti:

Radiazioni alfa (α): formate da nuclei di elio (2 protoni e 2 neutroni).
Radiazioni beta (β): formate da **elettroni o positroni**.
Radiazioni gamma (γ) e raggi X: **fotoni ad alta energia**.

} **CORPUSCOLARI**

ELETTROMAGNETICHE

Proprietà:

Possono ionizzare la materia (strappare elettroni dagli atomi).
Hanno alta energia e penetrabilità.
Possono essere dannose per la salute umana.

Decadimento radioattivo:

Processo spontaneo che porta un radionuclide a trasformarsi in un altro elemento. Il numero di protoni e neutroni nel nucleo cambia. L'emissione di radiazioni accompagna il decadimento.

Unità di misura:

Attività: Becquerel (Bq) o Curie (Ci).
Indica il numero di trasformazioni radioattive che avvengono in un campione di materiale in un secondo.

Esempi di radionuclidi:

Carbonio-14 (C-14): usato nella datazione archeologica.
Uranio-235 (U-235): usato nelle centrali nucleari.
Radio-226 (Ra-226): usato in medicina per la radioterapia.

type of radiation	nuclide	half-life
α	uranium-238	4.47 billion years
β	thorium-234	24.1 days
β	protactinium-234m	1.17 minutes
α	uranium-234	245000 years
α	thorium-230	8000 years
α	radium-226	1600 years
α	radon-222	3.823 days
α	polonium-218	3.05 minutes
β	lead-214	26.8 minutes
β	bismuth-214	19.7 minutes
α	polonium-214	0.000164 seconds
β	lead-210	22.3 years
β	bismuth-210	5.01 days
α	polonium-210	138.4 days
	lead-206	stable

Diversi tipi di radiazione caratterizzati da diverso potere di penetrazione

RADIAZIONI E LORO POTERE DI PENETRAZIONE

❖ Radiazioni alfa:

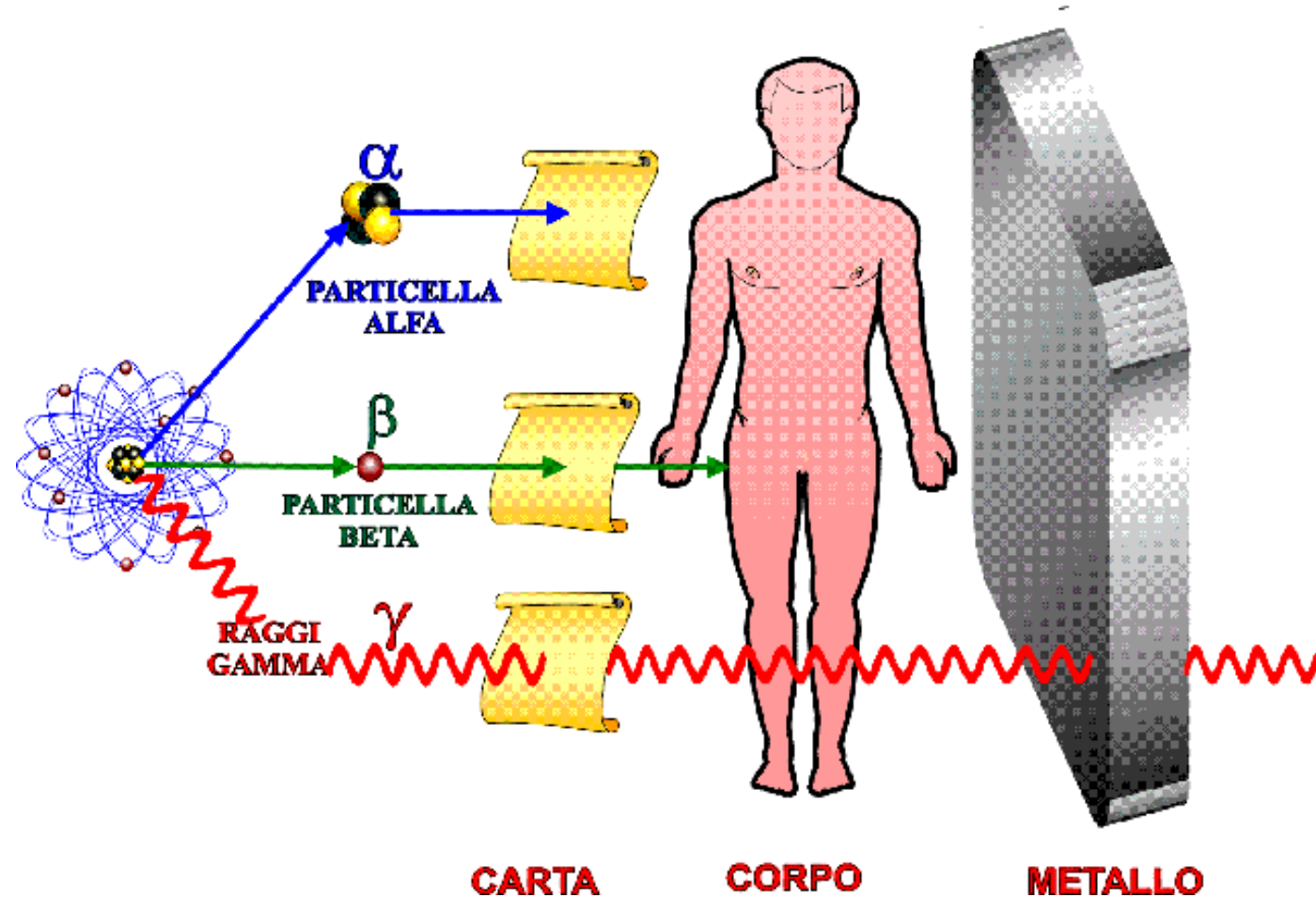
- scarso potere di penetrazione e possono essere fermate da carta ed indumenti.

❖ Radiazioni beta:

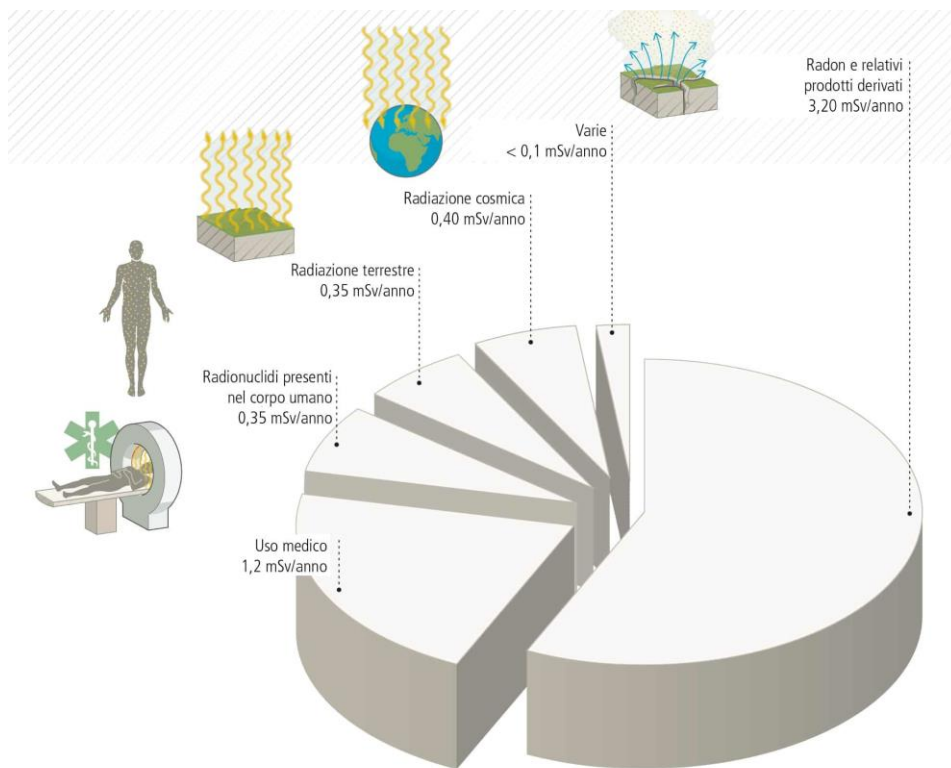
- passano per pochi millimetri lo strato dermo-epidermico

❖ Radiazioni elettromagnetiche:

- si propagano attraverso il corpo umano
- possono venire bloccate solo da materiali come il piombo o da elevati spessori di cemento.



Quante radiazioni riceviamo?



Sievert: unità di misura della dose equivalente di radiazione nel Sistema Internazionale. Misura degli effetti e del danno provocato dalla radiazione su un organismo. La dose equivalente ha le stesse dimensioni della dose assorbita, che si misura in **gray (Gy)**, ovvero energia per unità di massa.

La quantità di radiazioni naturali che riceviamo ogni anno varia a seconda di diversi fattori:

- ❖ **Regione in cui viviamo:** alcune zone hanno livelli di radiazioni naturali più alti a causa della presenza di rocce e minerali radioattivi nel terreno.
- ❖ **Altitudine:** a quote più elevate, la protezione dall'atmosfera terrestre contro le radiazioni cosmiche è minore, esponendoci a livelli più alti di radiazioni.
- ❖ **Abitudini:** alcune attività, come volare in aereo o vivere in edifici con materiali da costruzione radioattivi, possono aumentare la nostra esposizione alle radiazioni.

In media, una persona in Italia riceve circa 3,1 milliSievert (mSv) di radiazioni naturali all'anno. Questa quantità può variare da 2 a 20 mSv a seconda dei fattori sopra menzionati.

Principali fonti di radiazioni naturali sono:

- ❖ **Radiazioni cosmiche:** radiazioni ad alta energia provenienti dallo spazio. La quantità di radiazioni cosmiche che riceviamo aumenta con l'altitudine.
- ❖ **Radioattività terrestre:** radiazioni provenienti da rocce e minerali radioattivi nel terreno.
- ❖ **Radioattività interna:** piccole quantità di isotopi radioattivi presenti naturalmente nel nostro corpo.
- ❖ **Radon:** gas radioattivo presente nel terreno e nell'aria che respiriamo. Il radon è la principale fonte di radiazioni ionizzanti per la maggior parte delle persone.

Quantità di radiazioni naturali che riceviamo è molto inferiore ai livelli considerati dannosi per la salute. Tuttavia, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti aumenta il rischio di cancro e altri problemi di salute.

❖ **Caratteristiche:**

- Gas nobile incolore, inodore ed insapore.
- **Isotopo principale ^{222}Rn (radon):** tempo di emivita di 3,86 giorni.

❖ **Origine:**

- Prodotto dal decadimento radioattivo dell'uranio, del torio e dell'attinio presenti nella crosta terrestre.
- Si trova nel terreno e nelle acque. Può fuoriuscire dal terreno ed entrare negli edifici attraverso crepe e fessure.

❖ **Effetti:**

- Il radon è un gas cancerogeno per l'uomo.
- **Particelle alfa**, bloccate dalla pelle.
- **Rischio di cancro = Concentrazione di radon x Durata dell'esposizione.**

❖ **Come si diffonde:**

- Il radon si diffonde dal terreno all'aria attraverso crepe e fessure negli edifici.
- Può anche essere presente nell'acqua potabile.
- L'aria interna può essere contaminata dal radon se non viene ventilata adeguatamente.

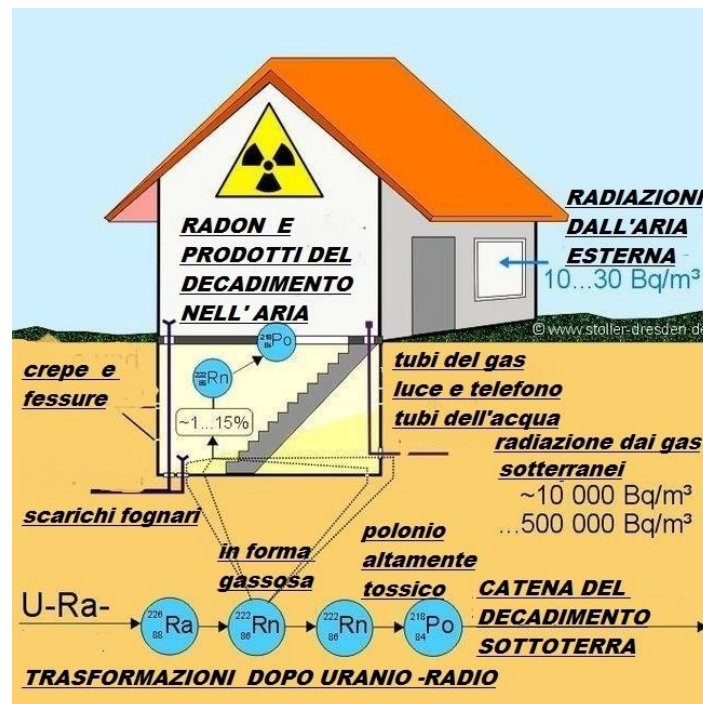
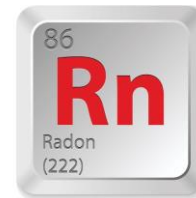
❖ **Come proteggersi:**

- Ridurre la concentrazione di radon mediante ventilazione o sigillatura di crepe e fessure.
- **Non fumare**

❖ **Limiti di concentrazione:**

- UE: livello di riferimento di 300 Bq/m^3 per il radon negli edifici.
- Italia: limite di concentrazione di radon negli edifici è di 200 Bq/m^3 .

RADON



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

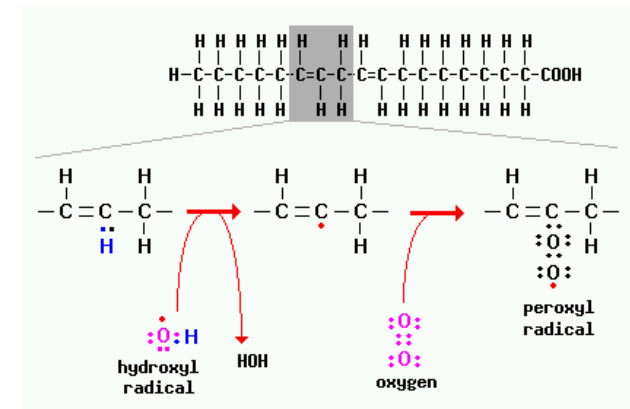
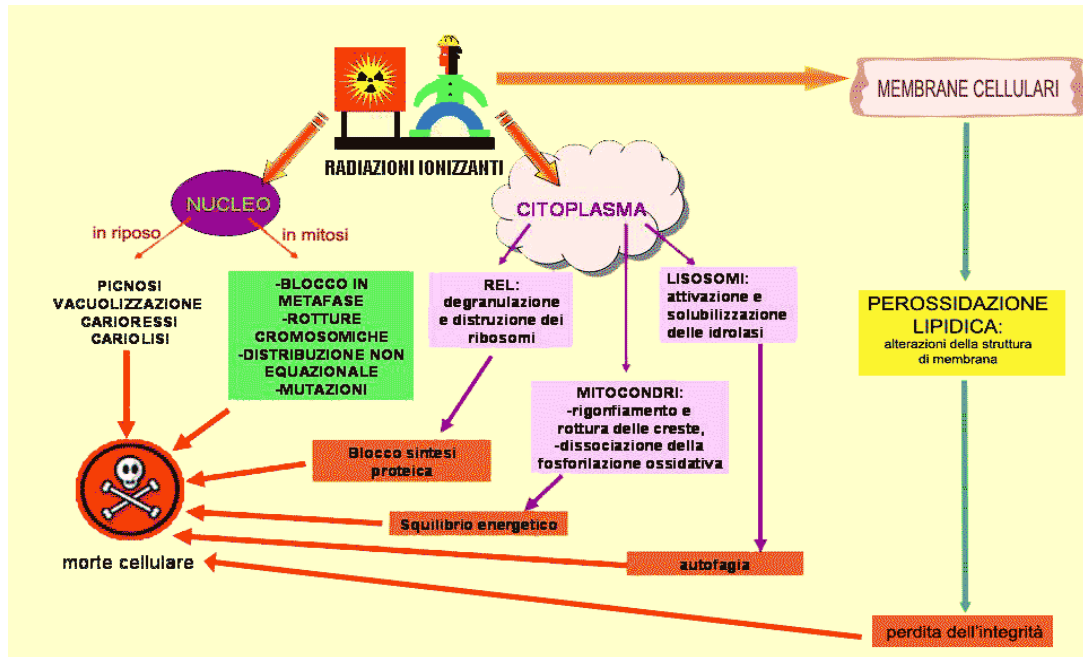
[Epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)

<http://www.salute.gov.it>

Effetti a livello cellulare

Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti = danni a proteine, lipidi ed 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 intraed 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

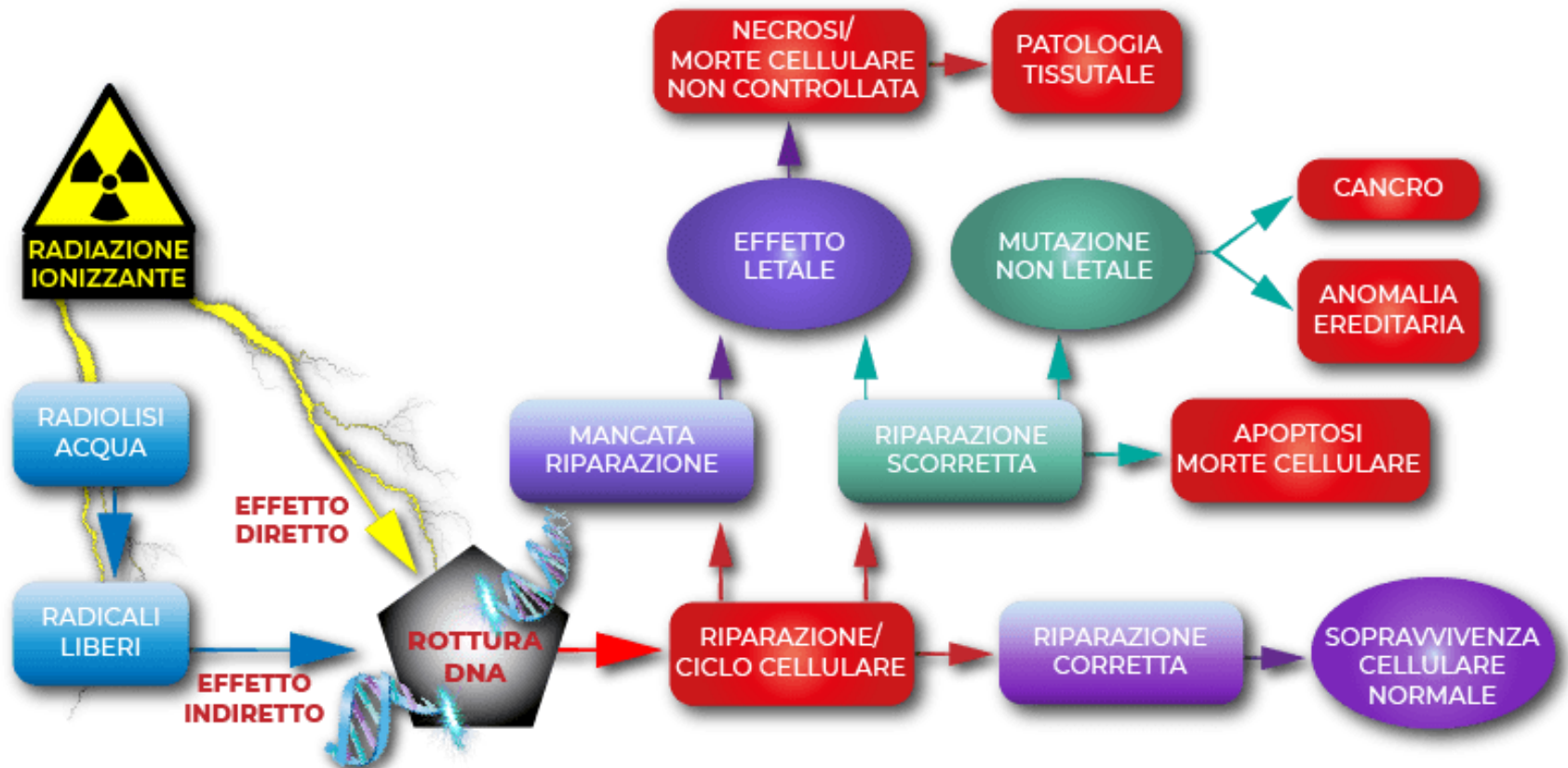
Effetto diretto

- 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



Quante radiazioni riceviamo in radioterapia?

- Dose totale assorbita in un trattamento radioterapico **60 Gy**
(es. 30 frazioni da 2 Gy, 5 volte alla settimana)
- Dose assorbita in un esame RX diagnostico qualche mGy
(in superficie) Dose Efficace dell'ordine dei **100mSv/mGy**
- Dose assorbita in esame di Medicina Nucleare (es.scintigrafia ossea)
 - Dose superfici ossee **10.5 mGy**
 - Midollo osseo **1.22 mGy**
 - Dose (total body) **1.03 mGy**
- Dose efficace annuale da sorgenti di radiazione naturale **2.0 mSv**
(in aree particolari si può arrivare a circa 17 mSv)

Quante radiazioni riceviamo per la diagnostica?

Tabella 3. Dosi efficaci relative ad alcune tra le indagini con radiazioni ionizzanti più frequentemente effettuate in Radiologia diagnostica convenzionale (NRPB-1990)

Procedura diagnostica	Dose efficace (mSv)	Equivalente a numero di radiografie toraciche
Torace	0.02	1
Colonna lombare	1.3	65
Colonna dorsale	0.7	35
Anca	0.3	15
Bacino	0.7	35
Cranio	0.07	3,5
Addome	1.0	50
Esofago baritato	1.5	75
Transito baritato	3	150
Prime vie dig.ti	3	150
Clisma opaco	7	350
Urografia	2.5	125

Tabella 4. Dosi efficaci relative ad alcuni esami di Tomografia Assiale Computerizzata (G. Tosi 2003, Comunicazione personale)

Indagine TAC	Dose efficace (mSv)	Equivalente a numero di radiografie toraciche
Cranio	1.7	85
Colonna cervicale	1.7	85
Colonna dorsale	4.4	220
Torace	7.7	385
Addome	7.8	390
Colonna lombare	5.1	2,55
Pelvi	8.8	440

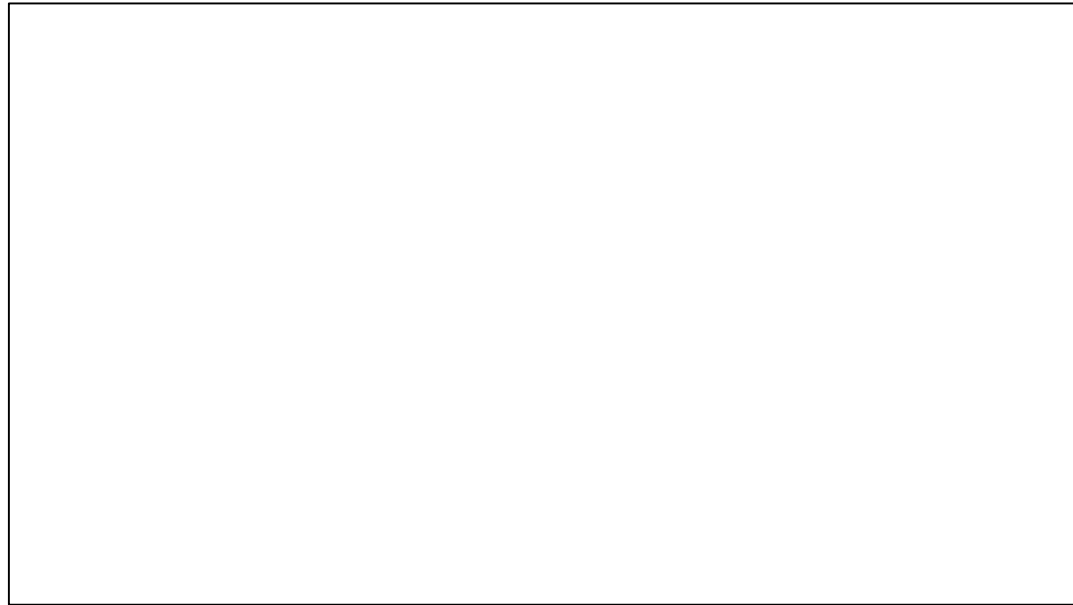
Esposizioni radiologiche: comprendiamone il rischio

<https://youtu.be/BaQV1ref8IE>



Paradossi temporali

<https://youtu.be/Wwvvg89KQafM>



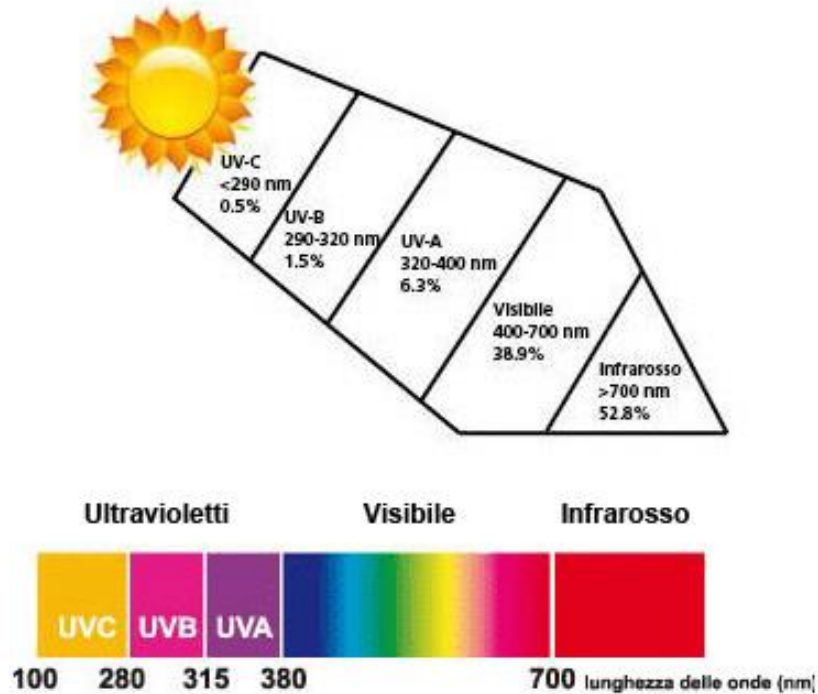
**Il cancro si sviluppa
generalmente dopo
10-20 anni
dall'esposizione alle
radiazioni**

ma...

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

- ❖ **Sistema CyberKnife** (Accuray Inc.): sistema robotico 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, 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.
- ❖ Aree cliniche critiche: spina dorsale, polmoni, fegato, pancreas, prostata.

Spettro solare e radiazioni UV



RAGGI INFRAROSSI:

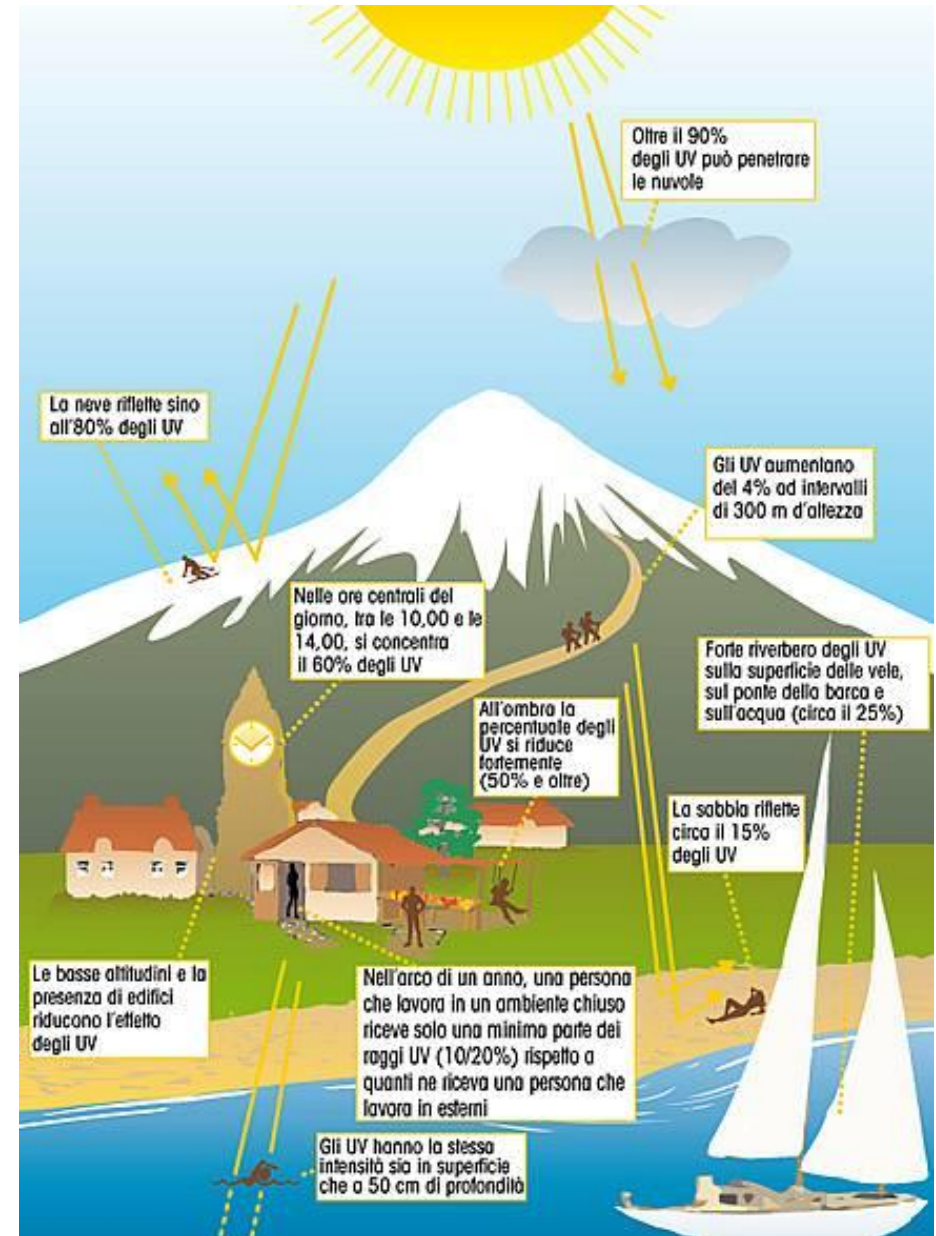
800 – 1400 nm (invisibili, percettibili)
44% dei raggi solari (calore).

RADIAZIONE VISIBILE (LUCE):

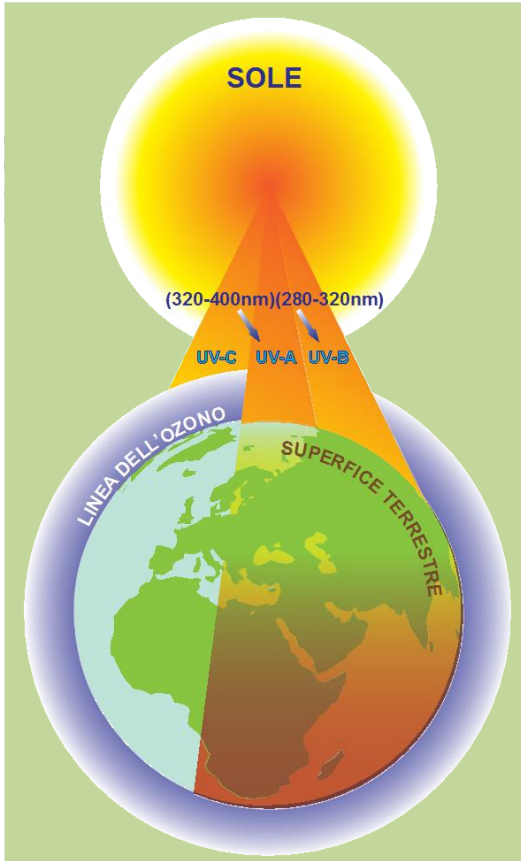
400 e 800 nm (visibile, impercettibile)
52% dei raggi solari.

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)

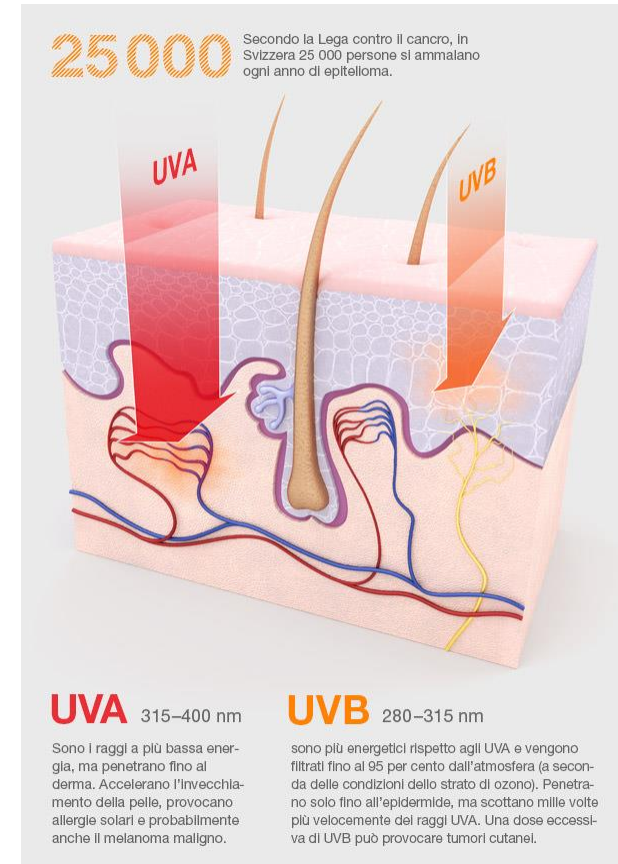
90%

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.

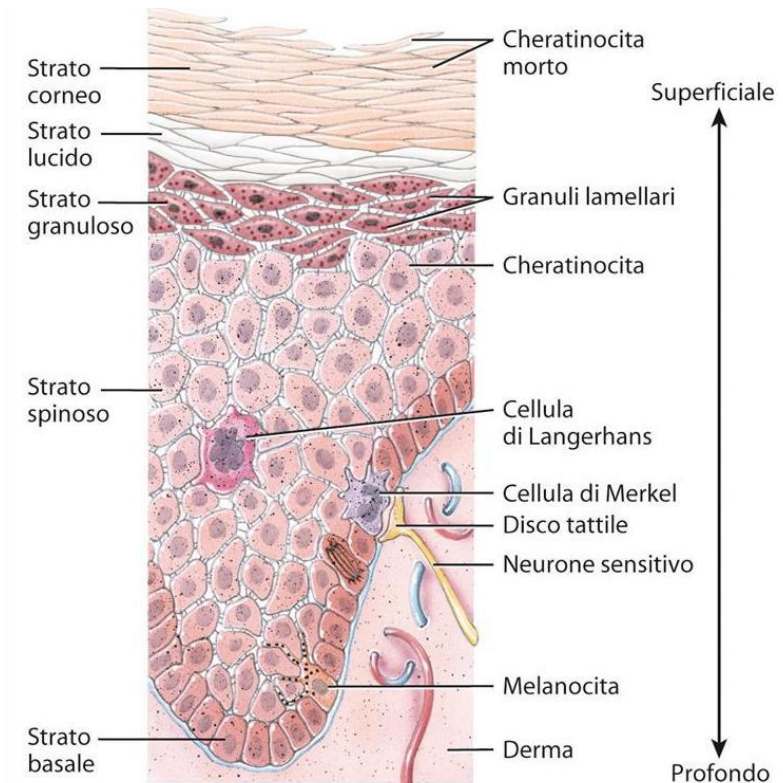
UVA

- 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

Pelle & UV

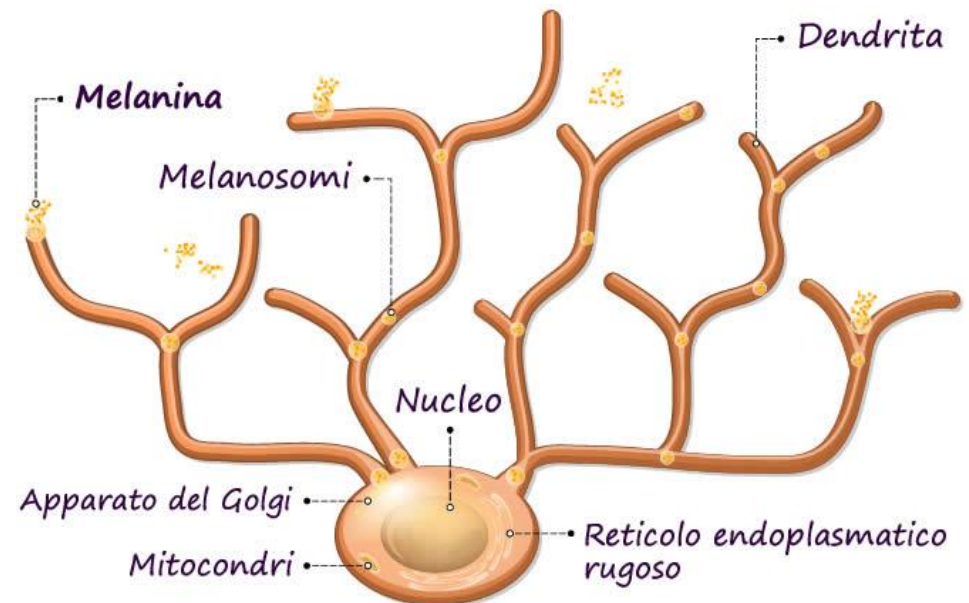
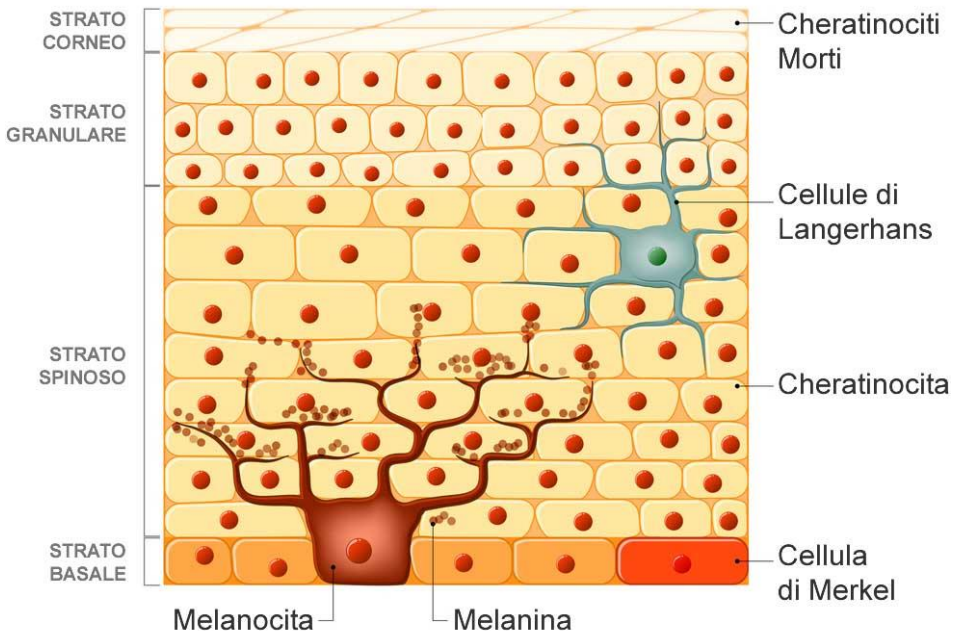
- ❖ **Epidermide:** strato più esterno e più sottile della CUTE. Spessore 0.07~1.4 mm
 - ❖ Epitelio polistratificato ad elementi labili.
 - ❖ Formata da 5 strati di cheratinociti, nel cui contesto si trovano altre cellule.
- **Strato basale:** un'unica fila di cellule cilindriche e rappresenta la zona 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.

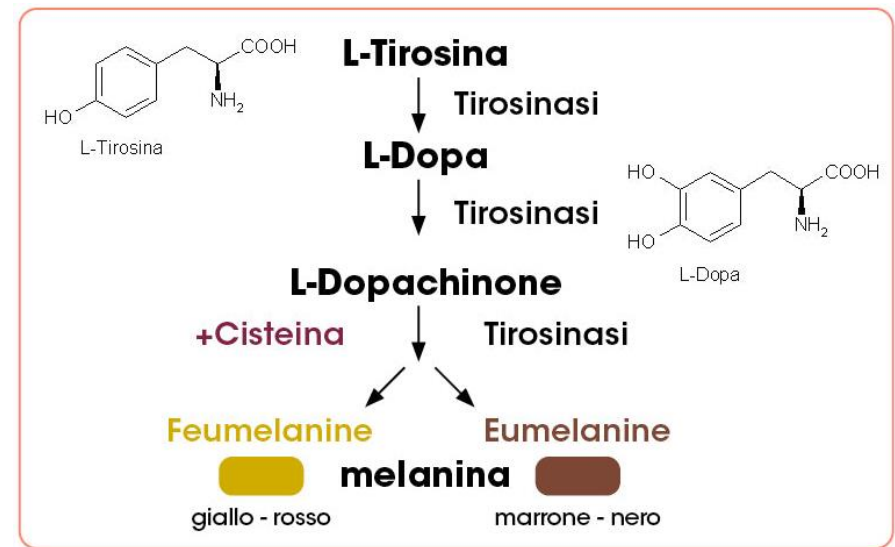
EPIDERMIDE



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)

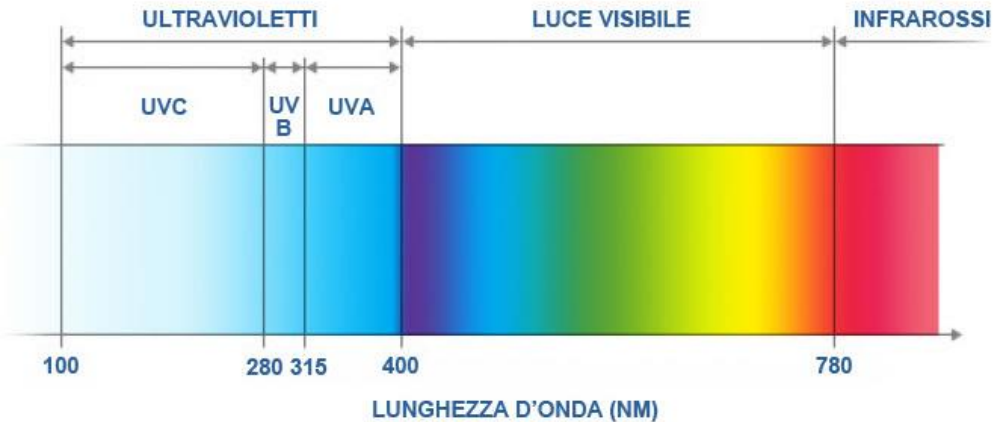
- **Sintesi della melanina:** parte dalla **tirosina** (prodotta a partire dalla fenilalanina).
- Due tipi di melanina:
 - **Eumelanina** (pigmento più scuro ed insolubile) e
 - **Feomelanina** (pigmento rosso-giallastro ricco di zolfo).
- A seconda del tipo di melanina e delle dimensioni dei melanosomi,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



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



RAGGI INFRAROSSI: 800 – 1400 nm
44% dei raggi solari (calore).

RADIAZIONE VISIBILE (LUCE): 400 e 800 nm
52% dei raggi solari.

RAGGI ULTRAVIOLETTI (UV): 100 e 400 nm
4% dei raggi solari

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.

Luce UV e i suoi effetti

<https://youtu.be/kell-Neu-VM>



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

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

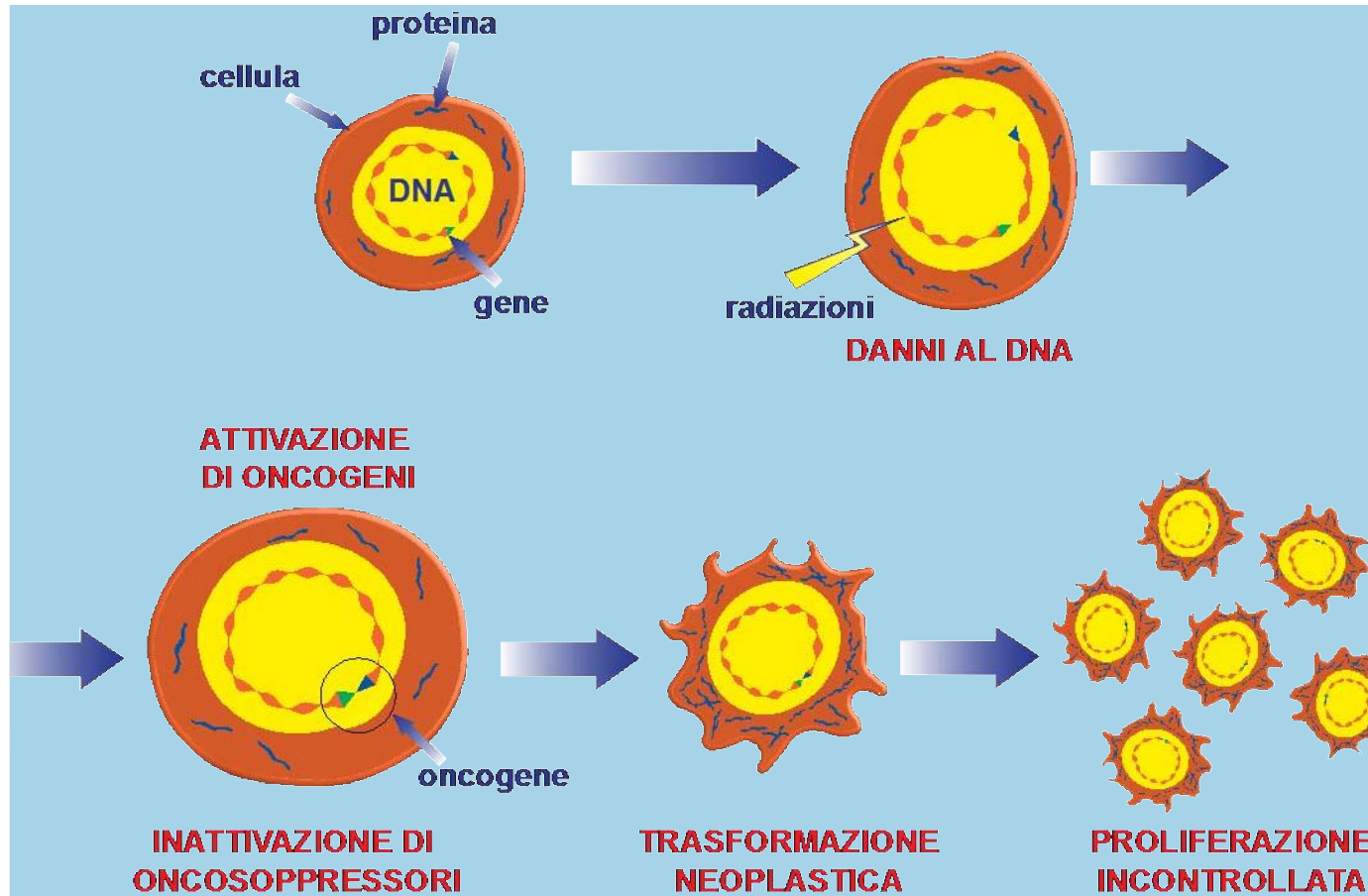
- ❖ Promuovono la produzione di ROS (Targets: carboidrati, lipidi, proteine e DNA).
- ❖ **ROS ⇔ DNA:**
 - rottura del singolo filamento (SSB)
 - crosslink tra DNA e proteine
 - ossidazione delle basi
- ❖ Base più suscettibile all'ossidazione: **Guanina => 8-oxo-7,8-diidroguanina (8-oxoG).**
- ❖ La **8-oxoG (8-oxo-7,8-diidroguanina)**: prodotto dell'ossidazione della guanina, una base azotata del DNA.
- ❖ L'ossidazione può essere causata da diversi fattori, tra cui gli UVA, le radiazioni ionizzanti e gli agenti chimici.
- ❖ La **8-oxoG può accoppiarsi con sia l'adenina (A) che la citosina (C)** durante la replicazione del DNA.
- ❖ L'accoppiamento **8-oxoG:A** porta alla formazione di una coppia di basi non canonica che può essere erroneamente riparata dalla DNA polimerasi, causando una **mutazione G>T**.
- ❖ L'accoppiamento **8-oxoG:C** può portare alla formazione di una coppia di basi canonica, ma la 8-oxoG è instabile e può decadere spontaneamente in citosina (C).
- ❖ Se la 8-oxoG non viene correttamente riparata prima della replicazione del DNA, la sua deaminazione può generare una mutazione C>A.
- ❖ Accoppiamento **8-oxoG:C** deve essere rilevato da **OGG1 prima della replicazione del DNA**.
- ❖ Accoppiamento **8-oxoG:A** non deve essere necessariamente riconosciuto da **MUTYH dopo il primo ciclo di replicazione**.

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**, **ispessimento della congiuntiva** (parte esterna dell'occhio) che porta all'opacizzazione dell'occhio ed alla limitazione dei movimenti oculari;
- ❖ **Carcinoma squamoso della cornea o della congiuntiva**, rara forma di cancro oculare.

Effetti delle mutazioni indotte dai raggi UV



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**

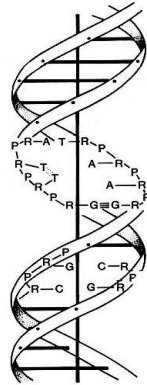
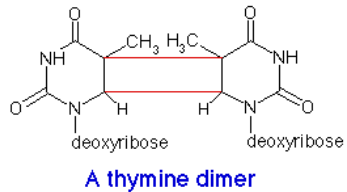
❖ **Morte cellulare**

❖ **Mutazioni**

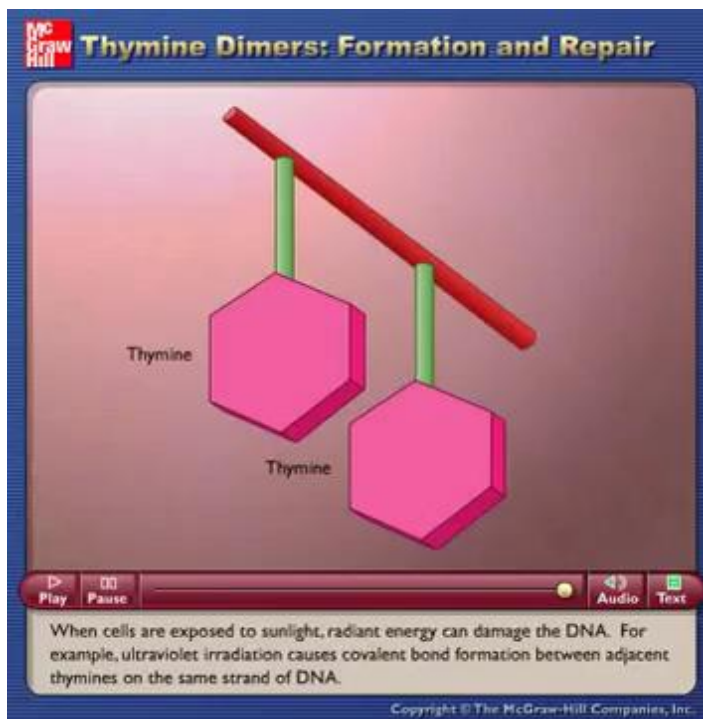
❖ **Tumori**

- **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 dei raggi UV sul DNA



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



McGraw-Hill Thymine Dimers: Formation and Repair

Thymine

Thymine

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.

The screenshot shows a video player interface. At the top left is the McGraw-Hill logo. The title "Thymine Dimers: Formation and Repair" is displayed in a blue banner. The main content area shows a 3D model of a DNA strand (red rod) with two thymine bases (pink hexagons) attached to it by green stems. A red line connects the two thymine bases, representing a covalent bond. Below the model is a control bar with "Play", "Pause", "Audio", and "Text" buttons. At the bottom, there is a text box with the following text: "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." The copyright notice "Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc." is at the bottom right.

❖ Effetti sul DNA:

- I raggi UV possono danneggiare il DNA causando dimeri di timina, rotture della catena singola e doppie epiteliali.
- Questi danni possono portare a mutazioni, invecchiamento precoce e tumori della pelle.

❖ Sistemi di riparazione:

- Riparazione per escissione di basi (BER): rimuove le basi danneggiate e le sostituisce con quelle corrette.
- Riparazione per ricombinazione omologa (HRR): ripara le rotture della catena doppia del DNA usando un filamento di DNA integro come stampo.

❖ Polimorfismi:

- Esistono polimorfismi nei geni che codificano per le proteine di riparazione del DNA.
- Questi polimorfismi possono influenzare la capacità di riparare i danni da UV e quindi il rischio di sviluppare tumori della pelle.

Filtri SOLARI

Regolamento CE n.1223/2009 del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici

i filtri UV:

“sostanze destinate esclusivamente o prevalentemente a proteggere la pelle da determinate radiazioni UV attraverso l'**assorbimento**, la **riflessione** o la **diffusione** delle radiazioni UV” (articolo 2).

Le molecole autorizzate come filtri solari differiscono da paese a paese; attualmente l'Unione Europea ha ammesso l'utilizzo di 28 molecole (allegato VI) utilizzabili come filtri solari nei prodotti cosmetici, alle quali possono essere aggiunti altri prodotti cosmetici nei limiti ed alle condizioni stabilite nell'allegato VI di tale regolamento.

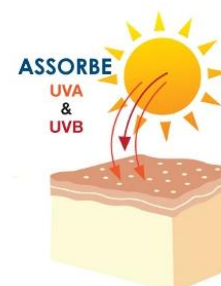
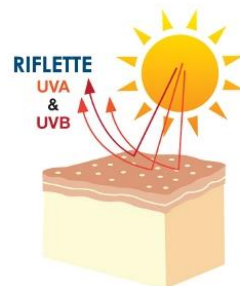
In USA, secondo la lista dalla FDA (Food and Drug Administration), invece, vengono ammessi solamente 16 filtri UV, in quanto sono considerati non come cosmetici ma come farmaci OTC (Cosmetic News, 2001).



Filtri fisici

Filtri chimici

CONFRONTO



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

1. Assorbimento selettivo UVA e UVB

- I filtri chimici assorbono selettivamente le radiazioni UVA e UVB, impedendo loro di raggiungere le cellule dell'epidermide e del derma e causare danni.
- Questo meccanismo di assorbimento avviene attraverso reazioni chimiche che convertono l'energia UV in calore o fluorescenza.

2. Vantaggi

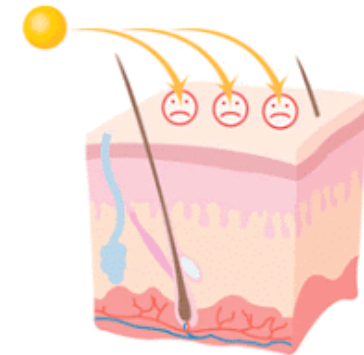
- **Economicità:** I filtri chimici sono generalmente più economici dei filtri fisici.
- **Lavorabilità:** Sono più facilmente lavorabili e consentono la realizzazione di cosmetici più confortevoli, leggeri e facilmente spalmabili.

3. Limiti

- **Irritazioni, fototossicità e sensibilizzazioni:** In alcuni casi, i filtri chimici possono causare irritazioni cutanee, fototossicità (reazioni allergiche alla luce solare) o sensibilizzazione (aumento della sensibilità della pelle alla luce solare).
- **Danni al sistema endocrino:** Alcune ricerche suggeriscono che i filtri chimici potrebbero essere associati a danni al sistema endocrino, sebbene siano necessarie ulteriori indagini.
- **Inquinamento ambientale:** I filtri chimici possono essere dannosi per l'ambiente marino, inquinando pesci, molluschi, alghe e coralli.
- **Assorbimento cutaneo:** Studi recenti suggeriscono che alcune sostanze contenute nei filtri chimici potrebbero essere assorbite dalla pelle ed entrare in circolo nel sangue.



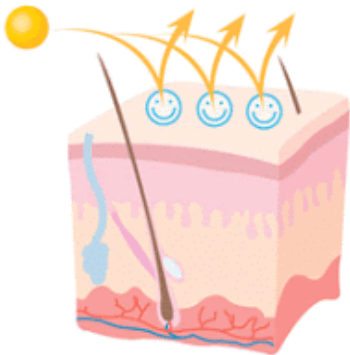
FILTRI CHIMICI



- 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



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

1. Meccanismo d'azione

- Noti anche come **schermi minerali**: pigmenti minerali opachi che creano una barriera fisica sulla pelle.
- Questa barriera riflette e/o diffonde la luce ultravioletta (UV) e la radiazione visibile.

2. Vantaggi

- **Alta protezione**: I filtri solari fisici offrono un'ampia protezione contro i raggi UVA e UVB, anche ad alti livelli di SPF.
- **Sicurezza**: Sono generalmente considerati sicuri e ben tollerati dalla pelle, anche da quella sensibile.
- **Resistenza all'acqua**: Mantenendo la loro efficacia anche dopo il nuoto o la sudorazione.
- **Effetti benefici aggiuntivi**: Alcuni filtri fisici, come l'ossido di zinco, possiedono proprietà antibatteriche, lenitive e barriera.

3. Esempi

- Biossido di titanio (TiO_2); Ossido di zinco (ZnO); Biossido di silicio (SiO_2); Caolino; Ossido di ferro o magnesio.
- **Ossido di zinco (ZnO)**:
 - Riflette i raggi UVB e UVA.
 - Possiede proprietà antibatteriche, lenitive e barriera.
 - Ben tollerato dalla pelle, utilizzato anche nella "pasta di Hoffmann" per le dermatiti da pannolino.
- **Biossido di titanio (TiO_2)**:
 - Inerte, fotostabile e ben tollerato dalla pelle.
 - Efficace contro i raggi UVB e UVA.
 - Può essere arricchito con altri ioni, come il manganese, per aumentare la protezione UVA.

APPENDICE

Onde elettromagnetiche e cancro: vero o falso?

- I **cellulari emettono radiazioni non-ionizzanti**, le quali, al contrario di quelle ionizzanti, non hanno abbastanza energia per causare un danno diretto al DNA. Queste radiofrequenze cadono nel range di **450-2700 Mhz**, che è un valore sufficiente però per attivare alcune reazioni chimiche.
- Esperimenti su animali non hanno attualmente portato a nessun risultato rilevante. Solamente in alcuni studi effettuati su topi, le radiazioni abbiano dimostrato una potenziale capacità di danneggiare le cellule cerebrali.
- I **campi a radiofrequenza (da 10 MegaHertz a 30 GigaHertz)** sono cancerogeni o no?
 - Ad oggi, non esiste una risposta definitiva a questa domanda: IARC (International Agency for Research on Cancer) ha classificato i campi di **radiazioni elettromagnetiche come possibili cancerogeni** per l'uomo sulle basi di studi epidemiologici e su animali.
 - Il **Gruppo è 2B**: associazione è credibile, ma che non possano essere esclusi bias o confondenti in grado di alterare i risultati.
- **ATTENZIONE!**
 - 287 sostanze sono state incluse come **possibili cancerogeni** nella **categoria 2B**
 - **fenobarbital, metronidazolo, nickel, digossina, progesterone, ginkgo biloba, aloe vera, caffè.**
 - **Alcol** appartiene al **Gruppo 1** (due classi di rischio sopra alle onde elettromagnetiche) in quanto considerata sostanza **sicuramente cancerogena**.

A Rough Guide to
IARC CARCINOGEN CLASSIFICATIONS

The International Agency for Research on Cancer (IARC) classifies substances to show whether they are suspected to cause cancer or not. It places substances into one of five categories depending on the strength of evidence for their carcinogenicity.

GROUP	WHAT DOES IT MEAN?	WHAT DOES IT INCLUDE?
GROUP 1	CARCINOGENIC TO HUMANS Sufficient evidence in humans. Causal relationship established.	Smoking, exposure to solar radiation, alcoholic beverages and processed meats.
GROUP 2A	PROBABLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Sufficient evidence in animals.	Emissions from high temp. frying, steroids, exposures working in hairdressing, red meat.
GROUP 2B	POSSIBLY CARCINOGENIC TO HUMANS Limited evidence in humans. Insufficient evidence in animals.	Coffee, gasoline & gasoline engine exhaust, welding fumes, pickled vegetables.
GROUP 3	CARCINOGENICITY NOT CLASSIFIABLE Inadequate evidence in humans. Inadequate evidence in animals.	Tea, static magnetic fields, fluorescent lighting, polyethylene.
GROUP 4	PROBABLY NOT CARCINOGENIC Evidence suggests no carcinogenicity in humans/animals	1 ONLY 1 CHEMICAL EVER PLACED IN THIS GROUP OF ALL SUBSTANCES ASSESSED Caprolactam, which is used in the manufacture of synthetic fibres.

THE IARC'S INDEX ONLY TELLS US HOW STRONG THE EVIDENCE IS THAT SOMETHING CAUSES CANCER. SUBSTANCES IN THE SAME CATEGORY CAN DIFFER VASTLY IN HOW MUCH THEY INCREASE CANCER RISK.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | @COMPOUNDCHEM
Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

Criticità della relazione tra tumori ed onde elettromagnetiche

Mancanza di un aumento di tumori della pelle:

- ❖ Le cellule della cute hanno un elevato turnover, riparando il DNA danneggiato più efficientemente rispetto ad altri tipi cellulari.
- ❖ Il melanoma, pur essendo un tumore della pelle, ha una diversa eziologia rispetto ai basaliomi e spinaliomi, non essendo direttamente associato all'esposizione solare.

Difficoltà nell'attribuire causalità:

- ❖ L'aumento di incidenza di alcuni tumori potrebbe essere dovuto a fattori diagnostici migliorati, come l'uso più frequente di risonanza magnetica.
- ❖ Distinguere l'effetto delle onde elettromagnetiche da altri fattori di rischio (es. stile di vita) è complesso.

Mancanza di correlazione con il lato di utilizzo del telefono:

- ❖ I tumori cerebrali possono avere una latenza di anni, rendendo difficile associare la loro comparsa al lato di utilizzo del telefono.
- ❖ Altri fattori, come la predisposizione genetica, possono influenzare la localizzazione del tumore.

Nessun aumento di tumori in zone di contatto con il telefono:

- ❖ La bassa penetrazione dei segnali RF potrebbe non essere sufficiente a danneggiare il DNA in queste zone.
- ❖ Altri tessuti, come quelli genitali, potrebbero avere una maggiore capacità di riparare il DNA danneggiato.

Difficoltà nel limitare il "recall bias":

- ❖ La memoria umana è fallace, e i pazienti potrebbero non ricordare con precisione l'esposizione alle onde elettromagnetiche.
- ❖ L'utilizzo di questionari strutturati e di interviste condotte da personale esperto può aiutare a ridurre questo bias.

Epidemiologia:

- ❖ La maggior parte degli studi epidemiologici non ha trovato un'associazione causale tra tumori e onde elettromagnetiche.

https://youtu.be/JeSks1_uH7o

