

Radiazioni

Ricerca e Applicazioni

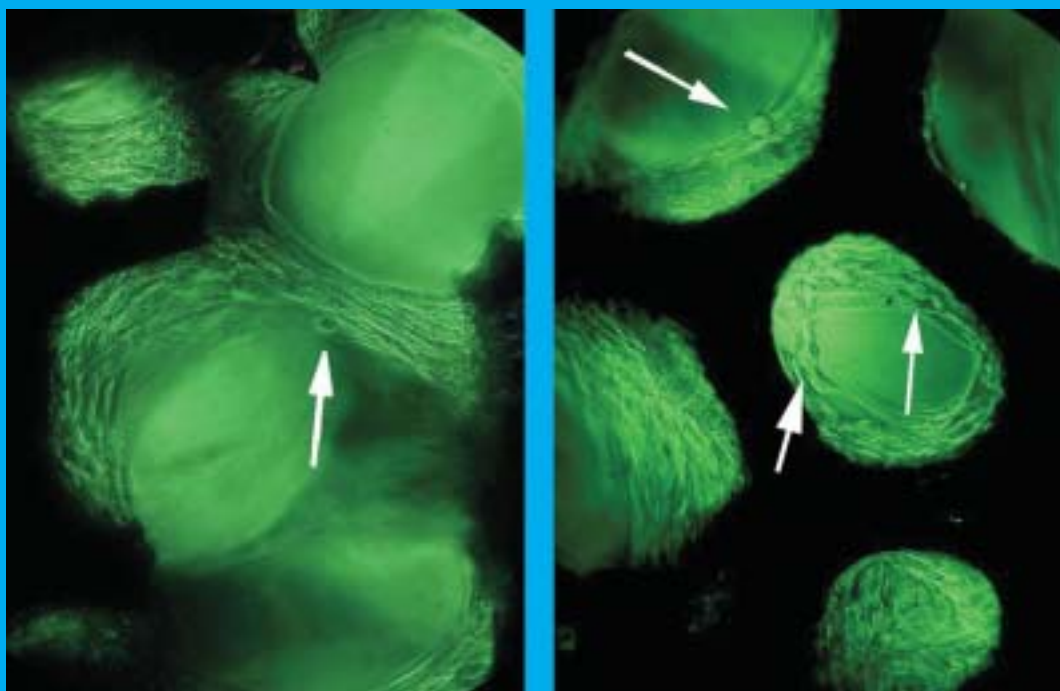
Periodico della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni

***RADIOBIOLOGIA DELLE BASSE
DOSI DI RADIAZIONI IONIZZANTI:
FENOMENOLOGIA***

***LA DOSIMETRIA CON GEL DI
FRICKE IN ALTI FLUSSI DI
NEUTRONI***

***RUOLO DELLA FOLLICOLOGENESI
PILIFERA NELLA
CANCEROGENESI CUTANEA***

***REPORT SUL "14th
INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON
MICRODOSIMETRY"***



SIRR 2006

XIII Convegno Nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni
Bologna, Area della Ricerca del CNR
21-24 novembre 2006



Presidente

Salvatore S. Emmi, *CNR-ISOF, Bologna*

Comitato Scientifico

Raffaele De Vita
ENEA, Roma

Salvatore S. Emmi
CNR-ISOF, Bologna

Laura Guidoni
ISS, Roma

Andrea Ottolenghi
Università di Pavia

Simona Pazzaglia
ENEA, Roma

Orazio Sapora
ISS, Roma

Anna Saran
ENEA, Roma

Sandro Squarcia
Università di Genova

Margherita Venturi
Università di Bologna

Cristiana Vidali
*Az. Ospedaliero-
Universitaria, Trieste*

Comitato Organizzatore Locale

Angelo Alberti
CNR-ISOF, Bologna

Stefano Boschi
*Az. Ospedaliero-
Universitaria, Bologna*

Roberta Chiodini
CNR-ISOF, Bologna

Ugo Corda
CNR-ISOF, Bologna

Piergiorgio Fuochi
CNR-ISOF, Bologna

Marco Lavalle
CNR-ISOF, Bologna

Maurizio Minghetti
CNR-ISOF, Bologna

Armida Torreggiani
CNR-ISOF, Bologna

Margherita Venturi
Università di Bologna

Scadenze

Invio contributi	30 giugno 2006
Comunicazione accettazione	31 agosto 2006
Iscrizioni	7 settembre 2006

Il Convegno è aperto a tutti gli interessati anche non iscritti alla SIRR

martedì, 21 novembre 2006

Corso su

Radiofarmaci per imaging molecolare e terapia

CREDITI FORMATIVI



Aggiornamenti disponibili sulla pagina web del Convegno www.isof.cnr.it/SIRR2006
dal 6 marzo 2006

Informazioni scientifiche

salvatore.emmi@isof.cnr.it

SOMMARIO

Radiazioni Ricerca e Applicazioni
 Periodico della Società Italiana
 per le Ricerche sulle Radiazioni
 Pubblicazione Periodica
 Quadrimestrale
 Dicembre 2005 - Vol. VIII n. 3

Direttore Responsabile
Francesca Ballarini
 francesca.ballarini@mi.infn.it

Direttore Editoriale
Raffaele De Vita
 devita@casaccia.enea.it

Capo Redattore
Lorenzo Manti
 lorenzo.manti@na.infn.it

Comitato di Redazione
Maurizio Amichetti
 amichett@atrep.ect.it
Mauro Bonardi
 mauro.bonardi@mi.infn.it
Martino Grandolfo
 martino.grandolfo@iss.it
Matteo Merzagora
 merzagora@libero.it

Per Informazioni e Corrispondenza
Francesca Ballarini
 Tel. 02 50317399
 Tel. 0382 987906
 Fax 02 50317630
 e-mail: francesca.ballarini@mi.infn.it

Editrice: Società Italiana
 per le Ricerche sulle Radiazioni

Registrazione del Tribunale di Roma
 n. 406 del 6 Agosto 1998

Grafica: Renato Cafieri

Stampa: Tipolitografia SEA srl
 Zona Ind. Settevene Nepi (VT)
 Tel. 0761527323

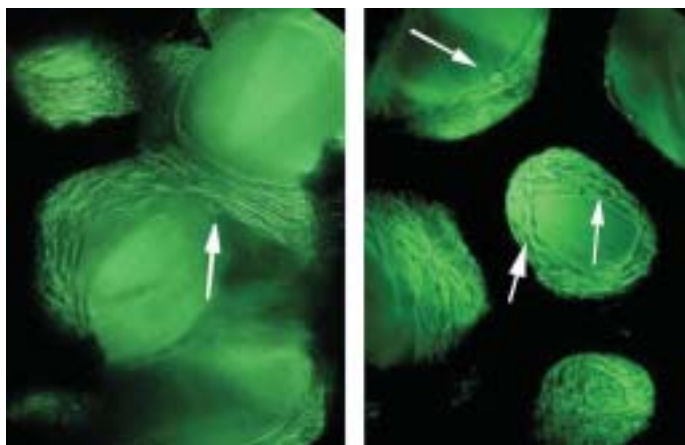
Pubblicità: Tipolitografia SEA

**RADIOBIOLOGIA DELLE BASSE DOSI
 DI RADIAZIONI IONIZZANTI:
 FENOMENOLOGIA** 5
 Massimo Pinto

**LA DOSIMETRIA CON GEL DI FRICKE
 IN ALTI FLUSSI DI NEUTRONI** 8
 Simona Gay

**RUOLO DELLA FOLLICOLOGENESI
 PILIFERA NELLA CANCEROGENESI
 CUTANEA** 11
 Simona Leonardi e Mariateresa Mancuso

**REPORT SUL “14th INTERNATIONAL
 SYMPOSIUM ON MICRODOSIMETRY”** 14
 Francesca Ballarini



Colture tridimensionali di fibroblasti umani AG1522 su matrici di carbonio rivestite con fibronectina (Cytomatrix, TM). Le frecce indicano cellule in corso di divisione mitotica, arrotondate. Immagine fornita da Massimo Pinto, Radiation Research Division, Radiology Department, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, USA.



Segreteria
 Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni

Unità Tossicologia e Scienze Biomediche
 ENEA Centro Ricerche Casaccia, s.p. 016
 Via Anguillarese, 301 - 00060 ROMA
 ☎ 06/30484671 Fax 06/30484891
 e-mail: devita@casaccia.enea.it
 http://www.sirr.unina.it

RADIOBIOLOGIA DELLE BASSE DOSI DI RADIAZIONI IONIZZANTI: FENOMENOLOGIA

Massimo Pinto

Radiation Research Division, Radiology Department, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, USA
e-mail: pintoma@umdnj.edu

La radiobiologia degli ultimi due decenni si è confrontata con fenomeni non immediatamente riconducibili al danno da radiazioni al DNA. Alle basse dosi di radiazioni ionizzanti (< 1 Gy) sono state osservate risposte adattative, effetti *bystander*, instabilità genomica ed ipersensibilità. Questi quattro fenomeni, basati sui processi biochimici cellulari e/o sulla comunicazione intercellulare, piuttosto che sul ruolo del danno diretto al DNA, sembrano dominare la risposta biologica alle basse dosi; si è infatti parlato di un radicale cambio di paradigma e dell'abbandono della concezione DNA-centrica del danno biologico da radiazioni [1, 2]. Sebbene questi fenomeni siano già stati osservati in altre discipline della biologia (e.g. tossicologia), essi sono relativamente nuovi alla radiobiologia; la conoscenza ancora limitata non consente di ipotizzarne l'utilizzo nella radioterapia del cancro e nella radioprotezione. La discussione di questi argomenti, attualissimi e di grande importanza per l'uomo, esula dagli scopi di questo breve trattato; pertanto al lettore saranno suggeriti altri manoscritti. Verranno invece descritti i quattro effetti che gravitano intorno alla radiobiologia delle basse dosi, evidenziando i legami fenomenologici che li accomunano, nel tentativo di offrire al lettore una chiave d'interpretazione a largo spettro.

Risposta (radio)adattativa

L'esposizione a una bassa dose di radiazioni ionizzanti (dell'ordine di 10 mGy) rende più tollerabile una seconda dose (dell'ordine di 1Gy ed impartita alcune ore dopo), in confronto agli effetti che essa causerebbe in assenza della prima dose. La prima dose è detta di adattamento o di condizionamento, la seconda viene sovente chiamata *challenge* dose. Questo fenomeno fu descritto per la prima volta in radiobiologia nel 1984, nel laboratorio di Sheldon Wolff [3], ed è stato osservato in numerosi sistemi sia *in vitro* sia *in vivo*. La dose di condizionamento può essere anche impartita in più frazioni, fino al limite di irraggiamento cronico a basso rateo di dose (come nel caso dei lavori di Wolff e collaboratori). Tipicamente si osservano risposte adattati-

ve quando la dose di condizionamento è dovuta a radiazioni sparsamente ionizzanti. Nel caso di particelle α , invece, anche un solo attraversamento nucleare può impartire una dose troppo alta per iniziare il processo di radio-adattamento.

Ipersensibilità e radio-resistenza indotta

In esperimenti di sopravvivenza, le cellule muoiono per eccesso di sensibilità a dosi di radiazioni ionizzanti dell'ordine di 100 mGy, diventando però radioresistenti (per unità di dose) a dosi dell'ordine di 300-400 mGy. La prima fase è chiamata ipersensibilità, la seconda è detta di radioresistenza indotta. I primi esperimenti in questo settore sono stati eseguiti nel 1991 da Calkins e collaboratori [4] e successivamente da Joiner e collaboratori [5]. Secondo i modelli correnti, l'ipersensibilità e la radio-resistenza indotta sono associate a cellule in fase G2 [6] e la transizione dalla prima alla seconda è dovuta all'auto-attivazione della proteina ATM a circa 400 mGy [7]. L'ipersensibilità alle basse dosi di radiazione in cellule proliferanti (parte delle quali sono in fase G2) ha anche promosso la sperimentazione di protocolli di radioterapia iper-frazionata per la cura di alcuni tumori della regione della testa e del collo [8]. Sebbene la combinazione di ipersensibilità e radio-resistenza indotta possa sembrare una risposta di tipo adattativo, i due fenomeni sono distinti. Si parla di risposte di tipo adattativo quando le cellule hanno il tempo di predisporre alla *challenge* dose, dopo aver ricevuto la dose di condizionamento. Al contrario nel fenomeno dell'ipersensibilità e radio-resistenza indotta non c'è successione temporale tra due dosi; piuttosto le cellule rispondono diversamente a *single* dosi, di diversa grandezza.

Instabilità Genomica

Ci si riferisce ad instabilità genomica quando si osservano alterazioni genomiche in una frazione dei cloni di cellule che sopravvivono alla radiazione. Nel caso in cui tali alterazioni interessino tutte le cellule della progenie si parla invece di alterazioni clonali. Tra i primi

a documentare instabilità genomica in forma di aberrazioni cromosomiche sono stati Kadhim e collaboratori nel 1992 [9]. Altri effetti osservati comprendono mutazioni, apoptosi e micronuclei. Per una *review* recente sull'instabilità genomica e sul suo ruolo nella carcinogenesi si rimanda alla lettura dello speciale di *Oncogene*, Vol. 22(45) del 2003.

Effetto bystander

Cellule che non sono state direttamente esposte alle radiazioni ionizzanti possono manifestare risposte simili a quelle di cellule colpite. Si definiscono dunque *bystander* le cellule che non sono colpite dalla radiazione, ma che si trovano in diretto contatto con cellule irraggiate, oppure ne condividono il terreno di coltura. La prima documentazione di questo fenomeno, in contesto radiobiologico, è spesso attribuita a Jack Little e collaboratori e porta la data del 1992 [10]. Effetti bystander quali l'induzione di aberrazioni cromosomiche, micronuclei, mutazioni, morte clonogenica, apoptosi, varie alterazioni funzionali, *etc.* sono stati osservati *in vitro* e *in vivo*, in seguito ad irraggiamento con radiazioni di diverse qualità e in cellule di diversi fenotipi [11].

Interrelazioni e Conclusioni

Mentre la fenomenologia di risposte adattative, instabilità genomica, effetti *bystander* ed ipersensibilità alle basse dosi appare relativamente chiara, pochi sono gli studi pubblicati che hanno cercato di mettere tali fenomeni in relazione tra loro. Evidenziare le relazioni tra questi fenomeni può aiutare non solo a comprendere più approfonditamente ciascuno di essi, ma anche al raggiungimento di una prospettiva grandangolare della radiobiologia delle basse dosi. L'argomento è già stato oggetto di *review* recenti [12-15].

Utilizzando fibroblasti umani non trasformati, Azzam e collaboratori (*in preparazione*) hanno osservato instabilità genomica nella progenie di cellule bystanders, sotto forma di un aumento di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e formazione di micronuclei; pertanto non è solo l'irraggiamento diretto a provocare instabilità genomica. L'instabilità genomica è molto diffusa nelle cellule tumorali, nelle quali è spesso compromessa la comunicazione intercellulare, essenziale per l'osservazione di effetti tipo *bystander*. È legittima quindi la domanda complementare: cellule genomicamente destabilizzate (per esempio, a causa di una precedente esposizione alla radiazione) sono suscettibili all'effetto *bystander*?

L'effetto *bystander* è ridotto o eliminato se le cellule vengono prima esposte ad una dose adattativa; ciò suggerisce che risposte adattative possono disturbare i processi di comunicazione *bystander* [16-18]. Analogamente, cellule *bystander* si comportano come radioadattate, cioè come se fossero state esposte ad una dose di condizionamento. Come mostrato in [18], il numero



Figura 1. Schema delle interrelazioni tra i quattro fenomeni che dominano la risposta biologica alle basse dosi di radiazione ionizzante. I riferimenti ai lavori che ne hanno evidenziato i legami sono riportati in parentesi.

di trasformanti, in seguito ad una dose acuta di radiazione, risulta attenuato se le cellule sono state precedentemente poste in condizioni *bystander*. Allo stesso modo fibroblasti umani, esposti ad una dose di 4 Gy di raggi gamma, presentano un arresto in G1 più breve, se sono stati mantenuti in coltura tridimensionale con cellule che venivano irraggiate cronicamente con trizio incorporato nel loro DNA (Pinto *et. al.*, in preparazione).

Come ha mostrato un recente lavoro condotto sempre su fibroblasti umani, i geni attivati alle basse dosi di radiazione non sono gli stessi di quelli attivati a dosi più alte. È ragionevole pensare che non sia possibile prevedere il comportamento delle cellule alle basse dosi basandosi su estrapolazioni dalle alte dosi. Alle basse dosi, quindi, piuttosto che affermare che alcuni geni vengono espressi in misura minore (in confronto al loro livello di trascrizione alle dosi più alte) è forse più corretto dire che sono espressi altri gruppi funzionali di geni, coinvolti in processi biologici distinti. Come evidenziato in [19], i geni espressi alle basse dosi riguardano la comunicazione intercellulare e la trasduzione dei segnali, mentre a dosi più alte sono maggiormente espressi gruppi funzionali di geni coinvolti nell'apoptosi e nella proliferazione cellulare.

La fenomenologia degli effetti delle basse dosi *in vitro* e *in vivo* ha stimolato domande sulla legittimità dell'utilizzo di dati epidemiologici alle dosi medio-alte (ottenuti principalmente da gruppi di persone sopravvissute ai bombardamenti di Hiroshima e Nagasaki del 1945) per effettuare previsioni, mediante estrapolazioni lineari, sul rischio di carcinogenesi indotta da basse dosi di radiazione [20].

Infine, lo studio della radiobiologia alle basse dosi richiede una speciale attenzione alle condizioni del sistema biologico impiegato, quali microambiente ed ossigenazione. La matrice extracellulare, tramite il legame con le integrine, proteine di "integrità" transmembrana, regola il differenziamento, la proliferazione, l'attivazione di fattori di crescita ed il mantenimen-

to di segnali a favore della sopravvivenza cellulare e a sfavore dell'apoptosi [21]. Diventa dunque imperativo riprodurre nel proprio modello sperimentale, con minuziosa cura per i dettagli, le condizioni di ossigenazione, l'ambiente extracellulare e tutte le altre condizioni che caratterizzano l'oggetto del proprio studio. Ringrazio la Dottoressa Manuela Buonanno per i preziosi commenti al manoscritto, e i Professori Roger Howell ed Edouard Azzam per le numerose discussioni che hanno contribuito a delineare il filo conduttore qui seguito.

Referenze

1. Waldren, C.A., *Classical radiation biology dogma, bystander effects and paradigm shifts*. Hum. Exp. Toxicol., 2004, **23**(2), 95-100.
2. Baverstock, K. and Belyakov O.V., *Classical radiation biology, the bystander effect and paradigms: a reply*. Hum. Exp. Toxicol., 2005, **24**(10), 537-42.
3. Olivieri, G., J. Bodycote, and S. Wolff, *Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine*. Science, 1984, **223**(4636), 594-597.
4. Calkins, J., et al., *Observations and an interpretation of dose-response relationships for cellular transformation in terms of induced (T) repair*. Int. J. Radiat. Biol., 1991, **59**(1), 41-51.
5. Lambin, P., et al., *Hypersensitivity of a human tumour cell line to very low radiation doses*. Int. J. Radiat. Biol., 1993, **63**(5), 639-50.
6. Marples, B., *Is low-dose hyper-radiosensitivity a measure of G2-phase cell radiosensitivity?* Cancer Metastasis Rev., 2004, **23**(3-4), 197-207.
7. Bakkenist, C.J. and Kastan M.B., *DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation*. Nature, 2003, **421**(6922), 499-506.
8. Harney, J., et al., *Low dose hyper-radiosensitivity in metastatic tumors*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2004, **59**(4), 1190-5.
9. Kadhim, M.A., et al., *Transmission of chromosomal instability after plutonium alpha-particle irradiation*. Nature, 1992, **355**(6362), 738-740.
10. Nagasawa, H. and Little J.B., *Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles*. Cancer Res., 1992, **52**(22), 6394-6396.
11. Azzam, E.I. and Little J.B., *The radiation-induced bystander effect: evidence and significance*. Hum. Exp. Toxicol., 2004, **23**(2), 61-65.
12. Mothersill, C. and Seymour C., *Radiation-induced bystander effects: are they good, bad or both?* Med. Confl. Surviv., 2005, **21**(2), 101-10.
13. Mothersill, C. and Seymour C., *Radiation-induced bystander effects and adaptive responses—the Yin and Yang of low dose radiobiology?* Mutat. Res., 2004, **568**(1), 121-128.
14. Kadhim, M.A., Moore S.R., and Goodwin E.H., *Interrelationships amongst radiation-induced genomic instability, bystander effects, and the adaptive response*. Mutat. Res., 2004, **568**(1), 21-32.
15. Prise, K.M., et al., *New insights on cell death from radiation exposure*. Lancet Oncol., 2005, **6**(7), 520-528.
16. Zhou, H., et al., *Interaction between radiation-induced adaptive response and bystander mutagenesis in mammalian cells*. Radiat. Res., 2003, **160**(5), 512-516.
17. Sawant, S.G., et al., *Adaptive response and the bystander effect induced by radiation in C3H 10T(1/2) cells in culture*. Radiat. Res., 2001, **156**(2), 177-180.
18. Mitchell, S.A., et al., *Bystander effect and adaptive response in C3H 10T(1/2) cells*. Int. J. Radiat. Biol., 2004, **80**(7), 465-472.
19. Ding, L.H., et al., *Gene expression profiles of normal human fibroblasts after exposure to ionizing radiation: a comparative study of low and high doses*. Radiat. Res., 2005, **164**(1), 17-26.
20. Brenner, D.J., et al., *Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, **100**(24), 13761-13766.
21. Stevens, M.M. and George J.H., *Exploring and engineering the cell surface interface*. Science, 2005, **310**(5751), 1135-1138.



IN LIBRERIA

a cura di Raffaele De Vita

GENETICA UMANA

Dal problema clinico ai principi fondamentali
Bruce R. Korf - Springer pag 386

www.springer.it

La genetica è diventata indispensabile sia nella ricerca che nella pratica clinica. Il volume tratta tutti i concetti basilari della genetica medica e combina l'aspetto descrittivo con l'acquisizione dei principi fondamentali di questa materia attraverso la soluzione guidata di specifici problemi e, pertanto, il libro ideale per un processo di apprendimento indirizzato ed in parte autogestito. Partendo da un caso clinico, ciascun capitolo mette a fuoco un concetto cardine della genetica umana: è il caso clinico stesso a guidare il lettore attraverso i principi fondamentali descritti nel testo. Gli strumenti forniti dalla genetica mendeliana classica, dalla genetica molecolare e dalla genetica quantitativa definiscono un quadro unitario in cui il ruolo dei geni nella patologia risulta più facilmente comprensibile. Vengono descritti i modi in cui i principi della genetica possono integrarsi nella pratica clinica quotidiana ed è arricchito da un contributo personale redatto da pazienti reali, collocando così i problemi di natura medica nella prospettiva della vita di tutti i giorni del malato e della sua famiglia. Il libro di Korf è uno strumento utile anche per la chiarezza e la fluidità con cui vengono trattati tutti i temi, compresi quelli più complessi, della genetica umana e data la sua natura applicativa può essere un prezioso punto di riferimento anche per i medici.



LA DOSIMETRIA CON GEL DI FRICKE IN ALTI FLUSSI DI NEUTRONI

Simona Gay

Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Milano

e-mail: simona.gay@unimi.it

Introduzione

Un dosimetro a gel è un dosimetro chimico incorporato in una matrice gelatinosa che risulti tessuto- equivalente; essendo misurabile l'effetto della radiazione ionizzante, possono essere ottenute informazioni quantitative circa la distribuzione spaziale della dose assorbita nel volume del dosimetro stesso. Un dosimetro con gel di Fricke, in particolare, è un dosimetro chimico radiocromico, principalmente composto da una soluzione di solfato ferroso, un agente gelificante (Agarose oppure Porcine Skin) e acido solforico. La radiazione ionizzante produce una conversione degli ioni ferrosi in ferrici e, fino a saturazione, lo *yield* di ossidazione è proporzionale alla dose assorbita. Se un indicatore di ioni metallici, quale lo Xylenol Orange (XO), è aggiunto alla soluzione, il complesso che questo forma con gli ioni ferrici provoca un assorbimento di luce visibile attorno ai 585 nm, ed è quindi possibile ottenere distribuzioni spaziali della dose assorbita per mezzo di un'analisi ottica di trasmittanza o assorbimento [1].

A causa della diffusione degli ioni ferrici i dosimetri preparati con gel di Fricke devono essere analizzati in un breve tempo dopo l'irraggiamento, pena la perdita dell'informazione sulla distribuzione spaziale della dose assorbita: per questo motivo è utile possedere una strumentazione portatile, nel caso l'irraggiamento non avvenga nelle immediate vicinanze del laboratorio di preparazione e analisi. La strumentazione attualmente utilizzata e adatta a tali esigenze consiste di una camera a CCD, collegata a un computer, fornita di filtro ottico e di una sorgente piana di luce. Gli strati, sottili, sono la geometria più adatta a questo tipo di analisi.

La legge tramite cui è possibile quantitativamente mettere in relazione il cambiamento di colore del gel con la dose assorbita è la legge di Beer-Lambert, valida nell'approssimazione in cui si possano trascurare scattering e riflessione della luce. Tale legge correla l'assorbimento A (o densità ottica DO) del campione, definita come il logaritmo in base 10 del rapporto tra l'intensità di luce incidente I_0 e quella trasmessa I ($A = \log_{10}(I_0/I)$), ad alcune proprietà della soluzione che

la luce deve attraversare. Secondo tale legge $A = \epsilon cL$, dove:

ϵ è il coefficiente di estinzione molare espresso in $\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, c è la concentrazione delle molecole di soluto espressa in mol dm^{-3}

L è il cammino ottico espresso in cm.

La dose assorbita D risulta quindi proporzionale alla differenza di densità ottica $\Delta(DO)$, calcolata come differenza delle densità ottiche del campione prima e dopo l'irraggiamento: $\Delta(DO) = \log_{10}(I_{\text{prima}}/I_{\text{dopo}})$. In particolare $\Delta(DO)$ può essere valutata dai livelli di grigio (GL) delle immagini acquisite con la camera a CCD, risultando: $D \propto \Delta(DO) = \log_{10}(GL_{\text{prima}}/GL_{\text{dopo}})$. Il coefficiente di proporzionalità tra la dose assorbita e $\Delta(DO)$ è il fattore di taratura del dosimetro.

Per ottenere immagini di dose con un dosimetro di gel di Fricke a strati occorre seguire una procedura standardizzata che è qui riassunta per *step*: (i) acquisire con la camera a CCD le immagini digitali di trasmittanza prima e dopo l'irraggiamento, (ii) registrare i livelli di grigio (GL) delle immagini digitali, (iii) elaborare pixel per pixel le immagini in livelli di grigio per ottenere una immagine di differenza di densità ottica $\Delta(DO)$, (iv) convertire l'immagine di $\Delta(DO)$ in dose per mezzo di un'opportuna calibrazione [2][3]. L'elaborazione delle immagini è effettuata con un software sviluppato *ad hoc*.

Applicazioni alla BNCT

La principale applicazione della dosimetria con gel di Fricke in forma di strati è rivolta alla BNCT (*Boron Neutron Capture Therapy*), un tipo di radioterapia in fase di ricerca e sviluppo che ha da qualche anno risvegliato un ampio interesse internazionale. Questa terapia si basa sulla possibilità di accumulare l'isotopo ^{10}B selettivamente nelle cellule tumorali e sfrutta l'elevata sezione d'urto dei neutroni termici per la reazione $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ (3840 barn). A causa del breve *range* e dell'elevato LET (*Linear Energy Transfer*) delle particelle cariche generate da questa reazione, questa terapia è particolarmente promettente per tumori diffusi e radio-resistenti.

La determinazione della dose assorbita in campi di neutroni termici o epitermici quali quelli coinvolti nella BNCT, cioè prodotti – per il momento – da reattore nucleare, è particolarmente complessa. I neutroni, particelle indirettamente ionizzanti, rilasciano energia con meccanismi diversi, che coinvolgono radiazioni con diverso LET. Per energie sotto 1 MeV, sono importanti le interazioni elastiche dei neutroni con i nuclei atomici: nel caso di nuclei leggeri l'energia persa è alta, e i nuclei di rinculo producono ionizzazione, effetto particolarmente significativo nel tessuto, a causa dell'abbondanza dell'idrogeno. I neutroni epitermici e termici si propagano nei mezzi e danno luogo a reazioni nucleari con sezione d'urto caratteristica dei singoli isotopi. Questi processi sono accompagnati da emissione di raggi gamma o di particelle cariche ionizzanti. Le sezioni d'urto σ delle reazioni nucleari dipendono fortemente dall'energia dei neutroni e quindi la distribuzione della dose assorbita risulta fortemente dipendente dallo spettro energetico del fascio di neutroni incidenti. In tessuto, i principali contributi alla dose assorbita sono dovuti alle reazioni $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ ($\sigma = 0.33$ barn) e $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ ($\sigma = 1,81$ barn). Occorre considerare inoltre il contributo dei protoni di rinculo prodotti dalla componente veloce del campo e quello della radiazione gamma di fondo del reattore. Infine, in caso di accumulo di boro nel tessuto, vi è anche la dose dovuta alle particelle cariche α e ^7Li .

È possibile ottenere matrici di gel che simulino il tessuto di interesse, con una buona tessuto-equivalenza per i neutroni e per tutte le radiazioni secondarie emesse. In particolare il dosimetro di Fricke gel a strati sottili si è rivelato uno strumento utile e attendibile per rivelare e separare le varie componenti di dose presenti in tali campi neutronici. Il metodo seguito per raggiungere tale scopo è basato sull'analisi comparativa di immagini rivelate con due diversi strati di dosimetro a gel irraggiati nella stessa posizione entro il fantoccio: un gel di composizione standard e uno la cui composizione differisca solo per l'aggiunta di un isotopo responsabile della produzione di particelle cariche. Essendo i dosimetri sotto forma di strato sottile, la variazione isotopica della loro composizione non provoca variazioni sensibili nel trasporto neutronico [3].

Nel gel standard la dose assorbita in campi di neutroni è la somma della dose gamma di *background* del reattore, di quella dovuta alla reazione $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ e della dose dovuta ai protoni di rinculo (dose veloce). In un gel a cui è stato aggiunto ^{10}B , la dose assorbita è la somma delle tre componenti di cui sopra più la dose rilasciata dalle particelle cariche α e ^7Li . Quindi da una coppia formata da una preparazione di gel standard e una di gel borato, cioè con l'aggiunta di opportune parti per milione (ppm) di ^{10}B , è possibile discriminare la dose da particelle cariche (chiamata anche dose da boro) da quella che risulta essere la somma della dose gamma e della dose veloce. Se è aggiunto azoto al

posto del boro, allora la dose da particelle cariche che viene separata è la dose da protoni emessi nella reazione $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$. Infine, la dose gamma e quella da protoni di rinculo possono essere separate a loro volta con una coppia di dosimetri, uno preparato con soluzione in H_2O e l'altro con soluzione in D_2O , considerando il rapporto, calcolato con simulazioni Monte Carlo, tra le energie assorbite da protoni e deutoni di rinculo. Gli algoritmi usati per effettuare la separazione delle varie componenti tengono infine conto anche della dipendenza della sensibilità del dosimetro dal LET della radiazione.

Risultati e sviluppi

In Figura 1 sono riportati i ratei di dose misurati lungo l'asse centrale di un fantoccio cilindrico tessuto-equivalente nella colonna termica del reattore TAPIRO dell'ENEA di Roma: sono state separate tutte le componenti di dose presenti nel campo di radiazione. L'attendibilità del metodo è stata verificata per ogni componente di dose per confronto con altre tecniche quali la dosimetria a termoluminescenza, l'attivazione nucleare e le simulazioni Monte Carlo effettuate con il codice MCNP4B [4,5]. In Figura 2 è riportata la misura del flusso neutronico con un dosimetro contenente 35 ppm di ^{10}B , confrontato con il risultato dell'applicazione della tecnica di attivazione con foglietti d'oro.

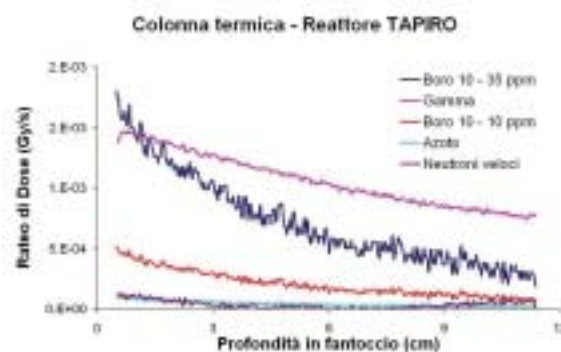


Figura 1. Ratei di dose misurati lungo l'asse centrale di un fantoccio cilindrico tessuto-equivalente nella colonna termica del reattore TAPIRO dell'ENEA di Roma

In Italia, la dosimetria con gel di Fricke in strati sottili è stata applicata, nel campo della BNCT, per caratterizzare le colonne termica ed epitermica del reattore TAPIRO dell'ENEA e per effettuare dosimetria in fantoccio per la valutazione della dose in tessuto cerebrale sano e tumorale in tali colonne [3]. Inoltre, tale dosimetria è stata utilizzata per effettuare misure presso il reattore TRIGA MARK II dell'Università di Pavia dove è operativo un protocollo di irraggiamento, in colonna termica, del fegato espantato [6]. Infine, il metodo della separazione delle dosi in alti flussi di neutroni con il gel di Fricke in forma di strati è stato

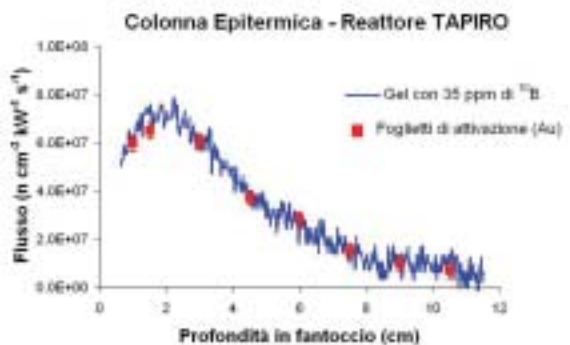


Figura 2. Misura del flusso neutronico effettuata con un dosimetro contenente 35 ppm di ¹⁰B, confrontato con il risultato dell'applicazione della tecnica di attivazione con foglietti d'oro.

applicato anche presso il reattore HFR del Joint Research Center di Petten (Olanda) dove da tempo la BNCT è applicata alla cura di tumori cerebrali, allo scopo di verificare la possibilità di estendere i trattamenti anche ai casi di tumore epatico in cui si possa procedere all'espianto del fegato.

Recentemente, la dosimetria con il gel di Fricke a strati è stata applicata con successo anche alla radioterapia convenzionale come sistema di verifica tridimensionale dei sistemi di calcolo della dose per i piani di tratta-

mento, al fine di proporre un metodo alternativo per quanto riguarda la radioterapia a intensità modulata (IMRT), per la quale dosimetri tradizionali come camere a ionizzazione, film, diodi o rivelatori a termoluminescenza non risultano idonei.

Referenze

1. Appleby, A., Leghrouz, A., *Imaging of radiation dose by visible color development in ferrous-agarose-xylene orange gels.* Med. Phys. 1991, 18, 309-312.
2. Gambarini, G., Birattari, C., Mariani, M., Marchesini, R., Pirola, L., Prestini, P., Sella, M., Tomatis, S., *Study of light transmittance from layers of Fricke-xylene-orange-gel dosimeters having different composition and analysed with various modalities.* Nucl. Instr. Methods B 2004, 213, 321-324.
3. Gambarini, G., Colli, V., Gay, S., Petrovich C., Pirola, L., Rosi, G., *In-phantom imaging of all dose components in boron neutron capture therapy by means of gel dosimeters.* Appl. Rad. Isot. 2004, 61, 759-763.
4. Briesmeister, J.F. (Ed.), *MCNPTM, A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 4B, LA-12625-M.* 1997.
5. Burn, K.W., Gualdrini, G., Nava, E., *Variance reduction with multiple responses.* Proceedings of the Conference Monte Carlo, Lisbon, 2000, pp. 687-695.
6. Pinelli, T. et al., *TAOrMINA: From the first idea to the application to the human liver.* (Bologna: Monduzzi Editore) 2002, 1065-1072.



INVITO ALLA LETTURA

a cura di Raffaele De Vita

VEGFR1-POSITIVE HAEMATOPOIETIC BONE MARROW PROGENITORS INITIATE THE PRE-METASTATIC NICHE

R.N.Kaplan et al., Nature, vol.438, 8 dicembre 2005, pag. 820-827.

La lotta contro le metastasi generate da un tumore primario rimane ancora oggi uno dei problemi più complessi nel trattamento della patologia oncologica. Molti sono infatti i punti interrogativi sul come le cellule tumorali riescano a colonizzare altri organi e perchè alcuni organi piuttosto che altri vengano prescelti. Kaplan et al. propongono nel loro studio un originale esperimento, iniettando cellule di midollo marcate con fluorescenza verde in topi irradiati. Una volta verificato l'attecchimento delle cellule, hanno iniettato sottocute cellule di melanoma o tumore del polmone, con fluorescenza rossa. Circa dodici giorni dopo sono apparse nel polmone cellule marcate in verde, derivate dal midollo, seguite a distanza di una settimana dalle cellule tumorali, marcate in rosso, che dopo circa un'altra settimana iniziavano a sviluppare micrometastasi, localizzate nella quasi totalità dei casi dove all'inizio erano state osservate cellule con fluorescenza verde. Risultati analoghi sono stati ottenuti iniettando, invece che cellule tumorali, il loro terreno di coltura, indicando che le cellule producono sostanze capaci di mobilitare le cellule di midollo, come per esempio VEGFR1 (vascular endothelial growth factor receptor 1), per prepararsi una "nicchia" di attecchimento.

Lo studio e la produzione di sostanze atte a bloccare questi fattori potrebbe significare un altro passo avanti nell'eliminare uno dei risvolti ancora più sfuggenti della patologia tumorale.

RUOLO DELLA FOLLICOLOGENESI PILIFERA NELLA CANCEROGENESI CUTANEA

Simona Leonardi e Mariateresa Mancuso

Tossicologia e Scienze Biomediche, ENEA C.R. Casaccia, Roma
e-mail: mariateresa.mancuso@casaccia.enea.it

Introduzione

Il follicolo pilifero è un sistema biologico altamente specializzato e complesso che subisce delle trasformazioni durante tutta la vita in relazione alla fase di crescita in cui si trova. La follicologenesi pilifera nella vita postnatale segue un andamento ciclico ed è suddivisa in tre fasi: una fase di rapida proliferazione e crescita del follicolo detta anagena, una fase di regressione mediata da un meccanismo apoptotico detta catagena ed infine una fase di quiescenza detta telogena (Jahoda e Reynolds, 1996). Le cellule staminali del compartimento epidermico risiedono in un'area specializzata della guaina esterna della radice del pelo e vanno incontro a fasi di quiescenza e di attiva proliferazione in relazione alle diverse fasi del ciclo di crescita del follicolo pilifero (Cotsarelis *et al.*, 1990).

Il carcinoma a cellule basali (*Basal Cell Carcinoma*, BCC) è il più comune tumore maligno di origine epiteliale; è descritto come un tumore follicolare e secondo l'ipotesi più accreditata si origina dalle cellule staminali del compartimento epidermico. Recentemente è stato proposto un meccanismo *multistep* per lo sviluppo del BCC, che prevede la progressione cronologica dalle aree di iperproliferazione di cellule basali, ai BCC nodulari ed infine al basalioma infiltrativo, attraverso l'accumulo di alterazioni genetiche (Mancuso *et al.*, 2004). La maggior parte dei BCC è di origine sporadica, mentre circa lo 0,5% di questi tumori è attribuibile alla sindrome di Gorlin, una rara malattia autosomica dominante, dovuta ad una mutazione germinale in eterozigosi a carico del gene *Ptch1*. L'inattivazione di entrambi gli alleli di *Ptch1* è una condizione molto comune sia nei BCC sporadici che in quelli di origine familiare e costituisce un evento precoce nello sviluppo del basalioma. Il gene *Ptch1* svolge la funzione di oncosoppressore ed agisce come antagonista della proteina Shh, coinvolta in una delle più importanti vie di traduzione che regolano lo sviluppo embrionale e post-embriionale.

Il carcinoma a cellule squamose (*Squamous Cell Carcinoma*, SCC) è il secondo tipo di tumore più comune della pelle dopo il basalioma. Generalmente si origina da lesioni benigne note come papillomi, che in seguito vanno incontro a trasformazione maligna. L'analisi

molecolare dei carcinomi a cellule squamose ha rivelato la presenza costante di mutazioni nei geni della famiglia *Ras* (Pazzaglia *et al.*, 2001).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare la suscettibilità delle cellule staminali dell'epidermide all'induzione di un danno genetico ed alla trasformazione tumorale in funzione del loro stato proliferativo. A questo scopo sono stati utilizzati due diversi modelli murini: il modello *knockout* eterozigote per il gene *Ptch1*, in cui è possibile indurre il carcinoma a cellule basali mediante esposizione a raggi X, e la linea murina (Car-S) selezionata per la sua elevata suscettibilità all'induzione del carcinoma a cellule squamose mediante un protocollo di cancerogenesi chimica a due stadi (Saran *et al.*, 2000). Per entrambi i modelli murini sono stati previsti due gruppi sperimentali sottoposti ad iniziazione tumorale a 35 giorni di età, durante la fase anagena, di attiva proliferazione, ed a 60 giorni di età, durante la fase di quiescenza. I topi eterozigoti per *Ptch1* e rispettivi controlli sono stati iniziati mediante irraggiamento a corpo intero con una singola dose di 3 Gy di raggi X; i topi Car-S sono stati sottoposti ad un protocollo di cancerogenesi chimica a due stadi utilizzando DMBA e TPA.

Risultati

L'esame istologico della pelle degli animali eterozigoti per *Ptch1* ha dimostrato che in seguito ad esposizione a raggi X si determina un aumento di incidenza delle aree di iperproliferazione di cellule basali (che insorgono anche spontaneamente nella pelle dei topi eterozigoti in età tardiva) e l'insorgenza di BCC nodulari. L'irraggiamento induce, inoltre, lo sviluppo di basaliomi infiltrativi (Figura 1).

L'incidenza e la latenza delle lesioni microscopiche (aree di iperproliferazione e BCC nodulari) sono state determinate in maniera retrospettiva dall'esame istologico della pelle degli animali autopsiati. Al fine di valutare la cinetica di insorgenza delle lesioni, i campioni sono stati analizzati suddividendoli in tre intervalli di tempo corrispondenti a 15-30, 30-45 e 45-60 settimane di latenza dall'irraggiamento. L'incidenza totale delle aree di iperproliferazione del gruppo anagena e del gruppo telogena sono confrontabili, ma nel-

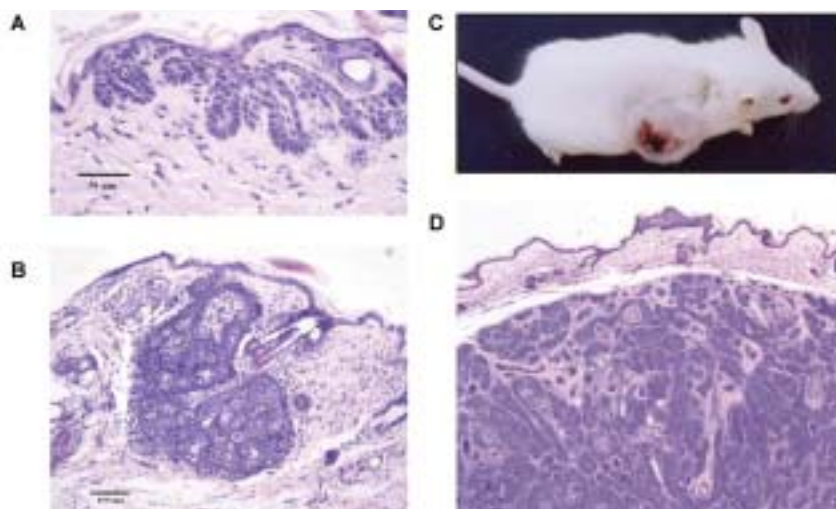


Figura 1. Stadi di sviluppo del carcinoma a cellule basali. (A e B) Lesioni microscopiche di BCC; area di iperproliferazione (A) e BCC nodulare (B). (C e D) BCC infiltrativo; visione macroscopica (C) e sezione istologica (D).

l'ultimo intervallo di latenza si osserva un aumento percentuale nel gruppo anagena rispetto al gruppo telogena. Anche nel caso dei BCC nodulari l'incidenza totale dei due gruppi non risulta diversa, ma nel gruppo anagena si osserva un accorciamento della latenza, ed un'incidenza percentuale sempre maggiore rispetto al gruppo telogena nei tre intervalli considerati. Infine la valutazione della molteplicità tumorale nei gruppi anagena e telogena ha confermato una maggiore suscettibilità dei topi irraggiati in fase anagena (Figura 2, A-C).

La cinetica d'induzione del basalioma infiltrativo ha mostrato che i BCC insorgono più precocemente nel gruppo anagena e con un'incidenza 1,4 volte maggiore rispetto al gruppo telogena (Figura 2D). La fase del ciclo del pelo in cui avviene l'irraggiamento non ha influenza sulla morfologia delle lesioni neoplastiche nei vari stadi di sviluppo. In entrambi i gruppi speri-

mentali, l'origine basale delle diverse lesioni osservate è stata confermata attraverso la marcatura con citocheratina 14.

Sui basaliomi nodulari ed infiltrativi ottenuti nei due gruppi sperimentali è stata condotta l'analisi molecolare per valutare lo stato allelico al locus *Ptch1*. I risultati hanno mostrato la perdita dell'allele *wild type* in tutti i BCC infiltrativi; nei BCC nodulari l'allele *wild type* è, invece, ritenuto.

Per quanto riguarda il carcinoma squamoso, dalla cinetica di induzione dei papillomi ottenuti nei topi Car-S si osserva che la massima incidenza tumorale nei due gruppi sperimentali viene raggiunta dopo 50 giorni di promozione. Il calcolo della molteplicità tumorale ha, però, evidenziato, un numero di papillomi/topo maggiore nel gruppo anagena rispetto al gruppo telogena (14 vs 9,4). La progressione da papilloma a carcinoma squamoso è stata valutata dopo quattro mesi dalla

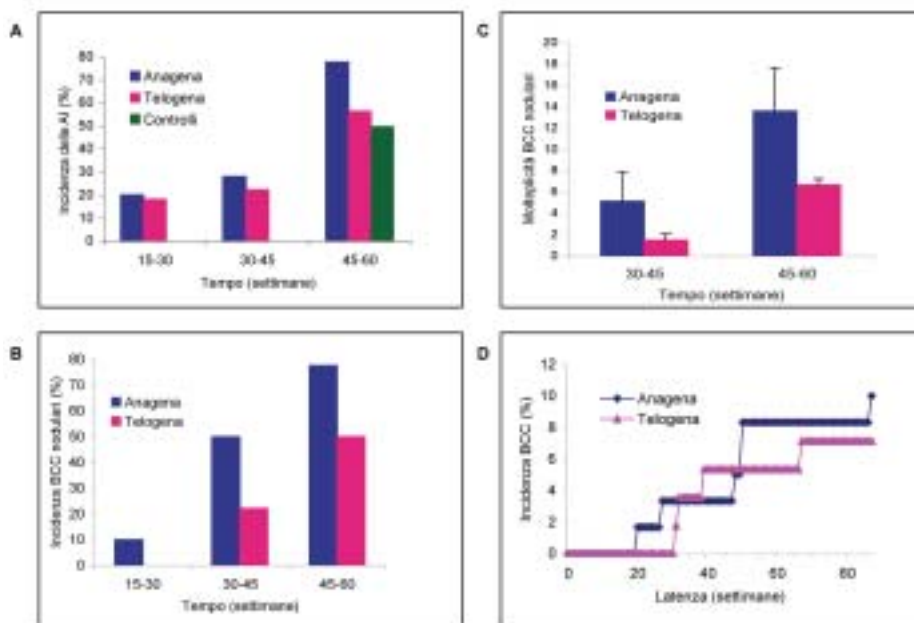


Figura 2. (A e B) Istogrammi che descrivono l'incidenza delle aree di iperproliferazione (A) e dei BCC nodulari (B) relative ai diversi intervalli di latenza. C) Molteplicità tumorale dei BCC nodulari. D) Cinetica di induzione del basalioma infiltrativo.

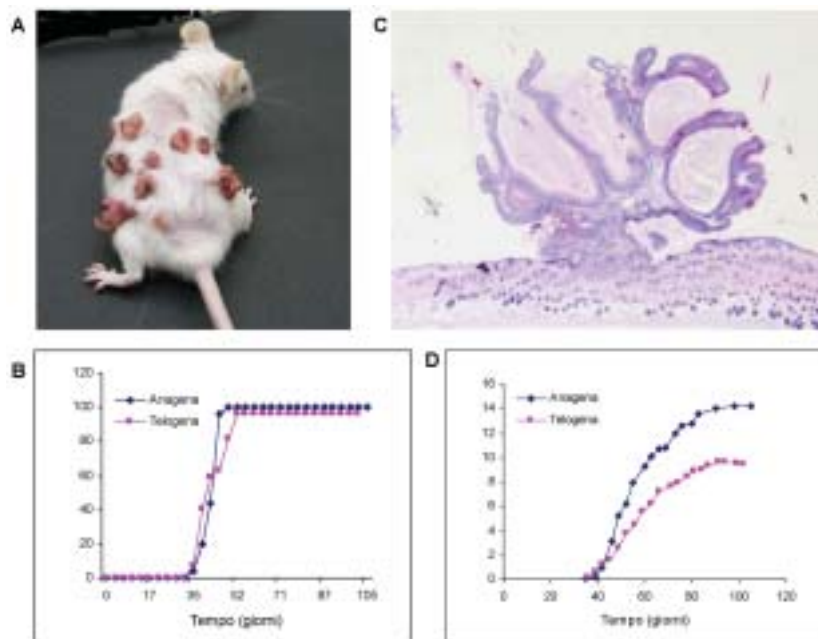


Figura 3. A) Papillomi visibili sulla cute; B) sezione istologica di un papilloma; C) incidenza tumorale; D) molteplicità tumorale.

sospensione del trattamento con il promotore. L'incidenza di SCC del gruppo anagen è risultata 1,5 volte maggiore rispetto al gruppo telogen. Su un campione rappresentativo di papillomi e carcinomi squamosi è stata condotta l'analisi molecolare dei siti preferenziali di mutazione del gene *H-ras*. Il codone 61 ha mostrato la presenza di mutazioni nel 100% dei papillomi (n =10) e carcinomi (n =10) esaminati in entrambi i gruppi in esperimento. Nessuna mutazione è stata riscontrata a carico degli esoni 12 e 13 in tutti i tumori esaminati.

Conclusioni

L'analisi istologica e molecolare delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche sviluppate nei due gruppi sperimentali in entrambi i modelli murini ha mostrato che non esistono differenze qualitative tra i tumori insorti nel gruppo anagen e nel gruppo telogen. I dati di incidenza, latenza e molteplicità mostrano una maggiore risposta tumorale quando il danno è indotto durante la fase anagen, suggerendo l'esistenza di una finestra di suscettibilità alla cancerogenesi cutanea in relazione allo stadio del ciclo di crescita del follicolo pilifero. La maggiore risposta tumorale, soprattutto per quanto riguarda le lesioni preneoplastiche, sia dei tumori basocellulari che di quelli spinocellulari, è correlabile allo stato proliferativo delle cellule staminali al momento dell'esposizione della cute ad un cancerogeno fisico o chimico. Un più modesto incremento, associato all'induzione in fase anagen, è stato invece osservato nell'incidenza di lesioni neoplasticamente più progredite, quali BCC infiltrativi e SCC.

Nel complesso questi risultati sono compatibili con l'ipotesi che le cellule bersaglio implicate nella cancerogenesi cutanea possono essere sia i) le cellule staminali multipotenti del *bulge*, caratterizzate da un altissimo

potenziale replicativo, ma numericamente limitate e ben protette, che potrebbero dare origine a lesioni cutanee ad alta possibilità di conversione maligna, sia ii) la loro progenie interfollicolare (cellule TA) che, pur essendo più numerosa, ha una limitata capacità replicativa e potrebbe quindi dare origine a lesioni preneoplastiche caratterizzate da un più basso rischio di conversione maligna. Il profilo fenotipico tumorale (BCC nodulare o papilloma) che ne consegue è imputabile al diverso evento genetico indotto dal cancerogeno utilizzato.

Bibliografia

1. Cotsarelis G., Sun T.T. e Lavker R.M. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*, 61: 1329-1337, 1990.
2. Jahoda C.A. e Reynolds A.J. Dermal-epidermal interactions. Adult follicle-derived cell populations and hair growth. *Dermatol Clin*, 14: 573-583, 1996.
3. Mancuso M., Pazzaglia S., Tanori M., Hahn H., Merola P., Rebessi S., Atkinson M.J., Di Majo V., Covelli V. e Saran A. Basal cell carcinoma and its development: insights from radiation induced tumors in *Ptch1* deficient mice. *Cancer Res*, 64: 934-941, 2004.
4. Pazzaglia S., Mancuso M., Primerano B., Rebessi S., Biozzi G., Covelli V. e Saran A. Analysis of c-Ha-ras gene mutations in skin tumors induced in carcinogenesis-susceptible and carcinogenesis-resistant mice by different two-stage protocols or tumor promoter alone. *Mol Carcinogen*, 30: 111-118, 2001.
5. Saran A., Neveu T., Covelli V., Mouton D., Pazzaglia S., Rebessi S., Doria G. e Biozzi G. Genetics of chemical carcinogenesis: analysis of bidirectional selective breeding inducing maximal resistance or maximal susceptibility to 2-stage skin tumorigenesis in the mouse. *Int J Cancer*, 88: 424-431, 2000.

REPORT SUL “14th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MICRODOSIMETRY”

Francesca Ballarini

Dipartimento di Fisica Nucleare e Teorica, Università degli Studi di Pavia
e-mail: francesca.ballarini@pv.infn.it

Tra domenica 13 e venerdì 18 novembre 2005 si è tenuta a Venezia, sull'isola di San Servolo, la quattordicesima edizione dell'*International Symposium on Microdosimetry*, organizzata da Roberto Cherubini, Silvia Gerardi e Andrea Ottolenghi. La conferenza, con forte carattere interdisciplinare come ormai da tradizione, ha beneficiato dell'adesione di circa duecento partecipanti - soprattutto fisici e biologi, ma non solo - impegnati, a diversi livelli, nella ricerca sulle radiazioni ionizzanti.

La relazione di apertura, in memoria di Harald Rossi, è stata tenuta da Dudley Goodhead (UK), che ha sviluppato un excursus particolarmente completo e interessante sul tema “Energy deposition stochasticity and track structure”. Alla *opening lecture* hanno fatto seguito il party di benvenuto e il concerto con strumenti d'epoca, che ha chiuso la giornata inaugurale. A partire da lunedì mattina si sono succedute ben sedici sessioni; ogni giornata si è aperta con un *refresher course* di un'ora su tematiche che hanno trattato i principali aspetti della struttura di traccia (M. Dingfelder, USA), del danno e riparo al DNA (P. Jeggo, UK), del *signaling* cellulare (O. Sabora, Italia), della biodosimetria (G. Pantelias, Grecia) e infine delle tecniche di dosimetria e microdosimetria (A. Waker, Canada). Nel pomeriggio della prima giornata A. Chatterjee (USA) ha ricordato la figura di Bill Holley, suo strettissimo collaboratore per molti anni a Berkeley sulla modellizzazione del danno radioindotto a DNA e cromosomi, mentre la sessione finale è consistita in una *panel discussion*, guidata da D. Brenner (USA), sull'evoluzione del concetto di microdosimetria rispetto alle edizioni precedenti, in particolare quella tenutasi a Stresa nella primavera del 2001. I numerosi poster, esposti per tutta la durata della conferenza, sono stati discussi in due sessioni serali al termine della seconda e della quarta giornata.

Nelle sessioni orali si è seguito un ordine logico che ha portato dagli aspetti fisici dei meccanismi di base dell'interazione radiazione-materia al rischio da radiazioni, passando per il danno al DNA, gli effetti non-targeted, la radioprotezione nello spazio e l'adroterapia. Molti degli argomenti sono stati trattati da un punto di vista sia sperimentale, sia teorico modellistico.

In particolare durante le prime due sessioni, dedicate ai meccanismi di base, P. Sala (INFN-Milano) ha fornito una *review* sulle caratteristiche e sulle applicazioni di FLUKA, un codice di simulazione Monte Carlo per il trasporto e interazione di particelle adroniche ed elettromagnetiche in diversi materiali, mentre una relazione analoga è stata tenuta da M.G. Pia (INFN-Genova) sul codice Geant4. H. Nikjoo (USA) ha invece parlato degli elettroni Auger come *nanoprobe* per i processi molecolari e cellulari.

Le sessioni III e IV sono state dedicate al danno radioindotto al DNA, da un punto di vista sia sperimentale sia modellistico. P. O'Neill (UK) ha discusso il ruolo del danno clusterizzato in relazione all'induzione di mutazioni e alla qualità della radiazione, mentre J. Shay (USA) ha trattato la relazione tra danno al DNA e telomeri. A livello modellistico, M. Begusova-Davidkova (Repubblica Ceca) ha trattato le modifiche della radiolisi del DNA in seguito al legame tra il DNA stesso e specifiche proteine, e W. Friedland (Germania) ha presentato i risultati di simulazioni di danno al DNA indotto da ioni “leggeri”, carbonio e ossigeno inclusi. Il tema delle conseguenze molecolari e cellulari del danno alla doppia elica è stato affrontato nella V sessione, in cui L. Sabatier (Francia) ha parlato di riparo, invecchiamento e radiosensibilità in relazione al cancro, evidenziando in particolare il ruolo giocato dai telomeri. M. Frankenberg-Schwager (Germania) ha invece posto il problema di una possibile maggiore efficacia dei raggi X da mammografia nell'induzione di trasformazione neoplastica radioindotta. Le sessioni VI e VII sono state dedicate alle affascinanti problematiche legate ai cosiddetti effetti non targeted, che si riferiscono a tutti quegli scenari in cui vi è manifestazione di danno citogenetico in cellule non direttamente attraversate dalla radiazione (*vedasi in proposito anche l'articolo di Massimo Pinto su questo stesso numero*). Mentre M. Kadhim (UK) ha trattato il possibile ruolo della qualità della radiazione rispetto all'instabilità genomica, C. Limoli (USA) ha discusso l'interazione tra le radiazioni e lo stress ossidativo, che gioca un ruolo importante a livello dei meccanismi che governano gli effetti non-targeted. M. Pinto (USA, ex Università di Napoli) ha presentato una serie di dati sperimentali sulla risposta bystander in culture tridi-

mensionali di cellule umane contenenti sia cellule irraggiate sia cellule non irraggiate. Gli studi tridimensionali sono probabilmente i più innovativi e interessanti in questo campo in quanto, come sottolineato anche da F. Ballarini (Università di Pavia) nel corso di una relazione di *overview* sugli approcci modellistici finalizzati allo studio degli effetti bystander e della comunicazione cellulare, permettono di studiare la manifestazione di questi effetti in condizioni che possiedono un certo grado di organizzazione tridimensionale e di architettura tissutale, le quali giocano un ruolo importante nella modulazione della risposta in seguito ad esposizione *in vivo*. La serie di relazioni sul tema si è chiusa con la presentazione, da parte di N. Metting (USA), del programma di ricerca sulle basse dosi del Dipartimento per l'energia (DOE) statunitense.

La sessione IX è stata dedicata ai *microbeams*, con relazioni da parte di S. Gerardi (INFN-Legnaro) sulle caratteristiche e potenzialità dell'apparato orizzontale costruito presso i Laboratori di Legnaro e di G. Garty (USA) sul microbeam della Columbia University. Nell'ambito della questione della carcinogenesi da radiazioni (sessione X) S. Andreev (Russia) ha poi parlato della modellizzazione di danni citogenetici quali le aberrazioni cromosomiche, H. Bijwaard (Paesi Bassi) ha presentato modelli di induzione di tumori ossei da radio e plutonio, mentre P. Jacob (Germania) ha discusso i casi di cancro tra i lavoratori di Mayak. Il tema della radioprotezione nello spazio è stato trattato nella sessione XI, in cui F. Cucinotta (USA) ha presentato i principali aspetti degli approcci modellistici

sistemici e W. Schimmerling (USA) ha trattato l'efficacia della radiazione spaziale in termini di dose e *dose-rate*. Mentre la sessione XII è stata interamente dedicata agli sviluppi nel campo della microdosimetria sperimentale, la XIII ha trattato l'attualissimo tema dell'adroterapia, con interventi di D. Brenner (USA) sul ruolo della microdosimetria e di A. Wambersie (Belgio) sulle considerazioni dell'ICRU e dell'IAEA in relazione alle grandezze e unità di interesse. Infine nella sessione XV, sul "risk assessment", M.H. Barcellos-Hoff (USA) ha discusso l'applicazione della *system biology* alla risposta da parte di sistemi multicellulari e multi-generazionali.

Anche questa edizione del simposio, i cui atti saranno pubblicati in un numero speciale di *Radiation Protection Dosimetry* dopo le usuali procedure di revisione, ha visto la trattazione dei principali temi d'interesse nel campo delle ricerche sulle radiazioni da parte sia di oratori esperti, specialmente nei *refreshing courses* mattutini e nelle relazioni su invito, sia di *speakers* più giovani. In particolare questi ultimi hanno trovato in questa conferenza un'occasione per esporre i loro lavori e confrontarsi con un'audience internazionale estremamente omogenea a livello sia di competenze, sia di nazionalità, di età e, perché no, anche di sesso, sebbene le donne, analogamente a quanto accade in molti altri campi, continuano a giocare un ruolo molto maggiore come spettatrici piuttosto che come "attrici"...per la qual cosa confidiamo che la 15ma edizione rappresenti un modello per tutte le altre conferenze!

CONGRESSI E SCUOLE

15-17 marzo 2006: 7th International Workshop on Microbeam Probes of Cellular Radiation Response, Columbia University, New York, NY, <http://www.raraf.org/workshop>

27-31 marzo 2006: a 5-day FLUKA course, University of Pavia

giugno 2006: 4th International Workshop on Space Radiation Research and 17th Annual NASA Space Radiation Health Investigators' Workshop, Moscow and St. Peterburg, Russia

1-5 giugno 2006: FOCIS 2006, San Francisco Marriott, San Francisco, Calif., mkelley@focisnet.org

12-16 giugno 2006: 11th International Conference on Nuclear Reaction Mechanisms, Varenna, Villa Monastero, <http://lxmi.mi.infn.it/~gadioli/Varenna2006/villa.htm>

19 giugno - 1 luglio 2006: Fourth International Summer School 'DNA and Chromosomes: Physical and Biological Approaches', Cargèse, Corsica, France, <http://www-dna2006.cea.fr/>

16-23 luglio 2006: 36th Scientific Assembly of the Committee on Space Research (COSPAR), Beijing, China, <http://meetings.copernicus.org/cospar2006/>

16-19 luglio 2006: 2nd International Symposium on Energy, Informatics and Cybernetics Orlando, Florida, USA, <http://www.iiisci.org/eic06>

9-11 agosto 2006: International Workshop on Non-targeted and Non-linear Effects of Ionizing Radiation, Heriot-Watt University Edinburgh Conference Centre, Edinburgh

17-22 settembre 2006: 10th International Symposium on Radiation Physics, Coimbra, Portugal, <http://pollux.fis.uc.pt/isrp10/>

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

La rivista pubblica articoli scientifici, sia originali sia di rassegna, e *reports* di congressi inerenti alle radiazioni (ionizzanti e non), dal punto di vista sia fisico-chimico, sia medico-biologico. I contributi, redatti in Times 12 interlinea singola, devono avere lunghezza pari a circa 3 pagine, incluse eventuali tabelle e/o figure. Le tabelle vanno inserite nello stesso documento Word contenente il testo, mentre ciascuna figura va sottomessa come singolo file jpg ad alta risoluzione.

Al titolo, scritto in grassetto maiuscolo, devono seguire i nomi degli autori (in grassetto), le loro affiliazioni e l'indirizzo di posta elettronica dell'autore principale. Il testo va organizzato in paragrafi *non* numerati, con titolo in grassetto. Le referenze, elencate alla fine in ordine di citazione, vanno incluse nel testo mediante numeri progressivi inseriti tra parentesi quadre come nell'esempio riportato sotto [1]. Onde evitare eccessivo lavoro alla redazione, si raccomanda di fare uso del correttore ortografico; si accettano anche contributi in inglese. La sottomissione iniziale va effettuata mediante posta elettronica a Francesca Ballarini (francesca.ballarini@pv.infn.it) ed eventualmente anche agli altri componenti della redazione, i quali riceveranno comunque il manoscritto successivamente per commenti e/o correzioni.

1. A. Aaaaaa, B.bbbbbb and C.ccccc (2006), *Titolo*. Nome della rivista abbreviato **Vol**, 123-456.

QUOTA ASSOCIATIVA S.I.R.R. 2006... E QUELLE ARRETRATE!

Carissimo Socio,

come sai, la quota sociale, oltre ad essere la principale fonte di finanziamento per il funzionamento della nostra Società, è anche un segno annuale di adesione e partecipazione.

La quota sociale, attualmente ad un livello minimo, è un dovere che ogni Socio deve assolvere **entro il 31 marzo** di ogni anno, onde evitare che la gestione delle quote con relativi solleciti e verifiche abbia un costo superiore alla stessa quota.

La quota per il 2006 è di € 30,00 e potrà essere versata tramite assegno circolare o bancario, non trasferibile, intestato a S.I.R.R. oppure tramite versamento in contanti alla Segreteria oppure mediante bonifico bancario: c/c n. 1488 c/o Banca Nazionale del Lavoro 6385 Roma Nord Casaccia Via Anguillarese 301 - 00060 Roma. Coordinate: CIN: T; ABI: 01005 CAB: 03385.

Con l'intento di favorire i cosiddetti "non strutturati" (studenti, borsisti, etc.) la quota sociale è ridotta a € 15,00, chi si trova in questa condizione dovrà esplicitamente dichiararlo mediante autocertificazione contestualmente all'invio della quota annuale. Fiduciosi della tua collaborazione e partecipazione, cogliamo l'occasione per inviarti i nostri più cari saluti.

LA SEGRETERIA

PROGETTIAMO UN FUTURO PIU' VERDE.



La rimozione definitiva degli impianti nucleari dal territorio è possibile solo grazie a un'esperienza e a un know-how altamente specialistici e all'utilizzo delle tecnologie più avanzate. Sogin è tutto questo. Una società pubblica che offre il grado più elevato di competenza tecnica ed esperienza al servizio di un futuro di tranquillità e sicurezza per le popolazioni e per l'ambiente. Oltre 800 tecnici ed esperti formati ai massimi livelli lavorano alla messa in sicurezza degli impianti nucleari presenti in Italia: la migliore garanzia per un rinnovato sviluppo del territorio. È un progetto che guarda al futuro, con competenza e fiducia. È un progetto per un futuro più verde.

www.sogin.it

sogin 
TECNOLOGIA, SICUREZZA, AMBIENTE.