



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Radiazioni ionizzanti: meccanismi d'azione e applicazioni biomediche



Francesca Ballarini, Mario P. Carante



*Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Fisica
INFN, Sezione di Pavia*

francesca.ballarini@unipv.it
mariopietro.carante01@universitadipavia.it

incontri del martedì, Pavia, 15 dicembre 2015

Indice



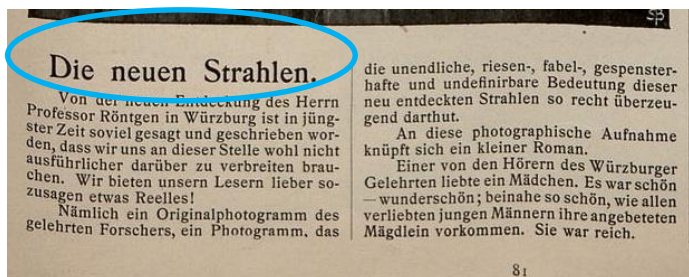
- cosa sono le radiazioni ionizzanti
- dove si trovano e come si misurano
- effetti biologici delle radiazioni
- come si usano le radiazioni in medicina



- radioterapia e adroterapia
- ruolo dei modelli teorici
- un modello di morte cellulare e aberrazioni cromosomiche
(con applicazioni al fascio di protoni usato a Catania per i tumori oculari)

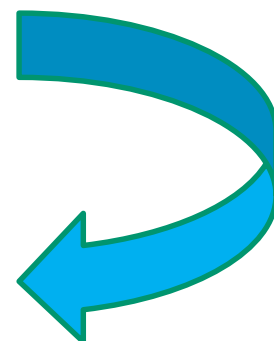
Cosa sono le radiazioni ionizzanti

1895: Roentgen (1845-1923, Nobel nel 1901) scopre “un nuovo tipo di raggio”



{ raggi X e γ (fotoelettrico, Compton)
neutroni (interazioni nucleari)

{ elettroni
protoni
particelle α
ioni “pesanti” (es.: C \Rightarrow adroterapia)



Stopping Power o LET
(Linear Energy Transfer)

$$-dE/dx = 2\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho (Z/A) (z^2/\beta^2) [\ln(2m_e v^2 \gamma^2 W_{max}/I^2) - 2\beta^2 - \delta - 2C/Z]$$

z, v = carica e velocità della particella incidente ($\beta = v/c$, $\gamma^2 = 1/(1 - \beta^2)$)

Z, A, ρ , I = numero atomico, massa atomica, densità e potenziale medio di eccitazione del bersaglio

W_{max} = trasferimento massimo di energia; δ, C = correzioni (per alte e basse energie)

Dove si trovano le radiazioni ionizzanti

Sources of Radiation

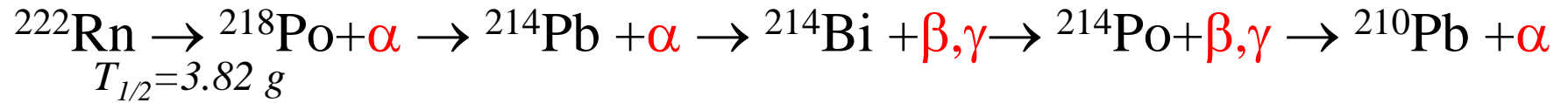


Reference: Sources and Effects of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2008 Report

~ 2.4 mSv/anno

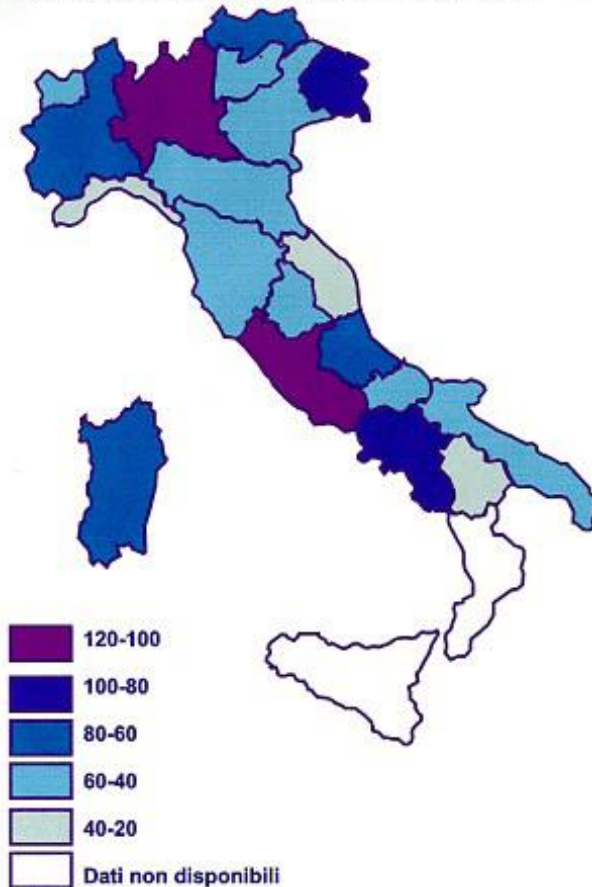
~ 0.6 mSv/anno

Il radon



Concentrazione di radon (Bq m^{-3})

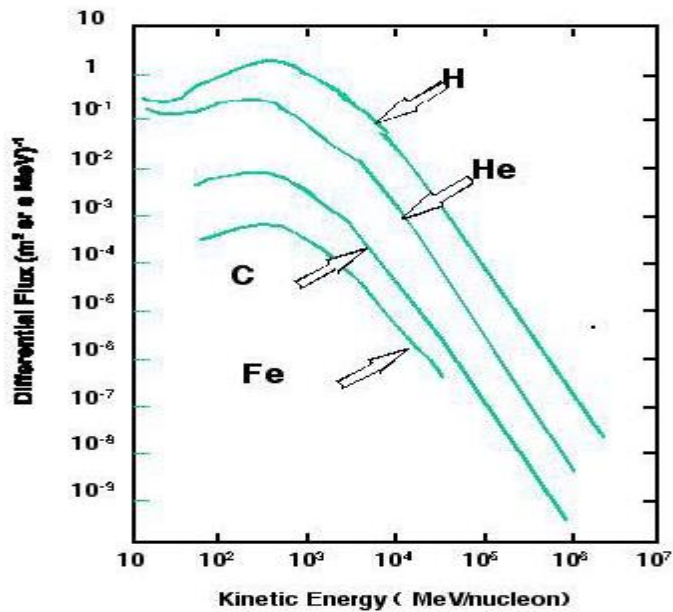
Health Physics Novembre 1996, Vol. 71 n. 5 pp 741-748



- concentrazione media su 4866 abitazioni monitorate per 1 anno:
 77 Bq/m^3 ($1 \text{ Bq} = 1 \text{ decadimento/s}$)

- limite per radioprotezione: 500 Bq/m^3

Raggi cosmici



(NASA pub. 1998)

- spettro: protoni (87%), ioni Elio (12%) e ioni più pesanti (1%) di alta energia
- flusso: ~ 4 particelle/(cm² s)

I raggi cosmici si possono “vedere”
(Casolino et al. 2003, Nature)



Il cosmonauta S. Avdeev durante un esperimento di osservazione di “light flashes” sulla vecchia stazione spaziale Mir

Radioattività nel corpo umano

Elemento	Contenuto in peso in un corpo di 70 kg	Radioisotopo	Abbondanza isotopica
Carbonio	16 kg (23%)	$^{14}_6\text{C}$	$1.5 \cdot 10^{-10} \%$
Potassio	0.140 kg (0.02%)	$^{40}_{19}\text{K}$	1.17 %
Torio	0.1 mg ($1.4 \cdot 10^{-7}\%$)	$^{232}_{90}\text{Th}$	100 %
Uranio	0.1 mg ($1.4 \cdot 10^{-7}\%$)	$^{238}_{92}\text{U}$	99.3 %

corpo umano = sorgente radioattiva di attività $\sim 8000 \text{ Bq}$ (4000 dal ^{14}C + 4000 dal ^{40}K)

*curiosità: dormire per un anno accanto a qualcuno comporta una dose di $\sim 0.05 \mu\text{Sv}$
(e mangiare una banana comporta una dose di $\sim 0.1 \mu\text{Sv}$...)*

Come si misurano le radiazioni ionizzanti

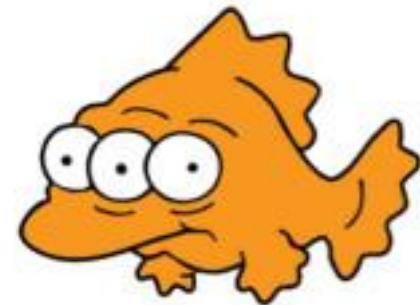
SIMPSONS GUIDE TO RADIATION



Bequerel [Bq]
How brightly your
Cesium glows



Gray [Gy]
How brightly
Cesium will make
you glow



Sieverts [Sv]
How many extra
eyes will you have
after glowing?

La dose

dose assorbita $D = dE/dm$

S.I.: $J/kg = \text{Gray (Gy)}$



L.H. Gray, 1905 – 1965

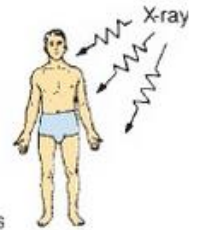
oss.: ciò che conta ai fini degli effetti biologici è la modalità di assorbimento dell'energia, non la quantità di energia assorbita!

es.: 4 Gy a un uomo di 70 kg (dose mortale!) $\Rightarrow E = 67$ cal, che è l'energia derivante da una tazzina di caffè...

Total-Body Irradiation

Mass = 70 kg
LD_{50/60} = 4 Gy
Energy absorbed =

$$70 \times 4 = 280 \text{ joules} \\ = \frac{280}{4.18} = 67 \text{ calories}$$



Drinking Hot Coffee

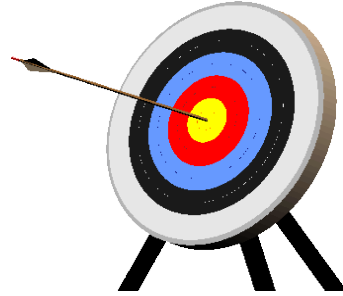
Excess temperature ($^{\circ}\text{C}$) = $60^{\circ} - 37^{\circ} = 23^{\circ}$
Volume of coffee consumed to
equal the energy in the LD_{50/60} = $\frac{67}{23}$
= 3 mL
= 1 sip



(E. Hall, "Radiobiology for the Radiologist")

Dose equivalente e dose efficace

(International Commission on Radiological Protection, 2007)



dose equivalente: $H_T = D_T \times W_R$ (Sv)

W_R è il “fattore di peso della radiazione”,
dipendente dal tipo di radiazione e dall'energia

<i>photons, electrons and muons:</i>	1
<i>protons and charged pions:</i>	2
<i>α particles, fission fragments, heavy ions:</i>	20
<i>neutrons:</i>	continuous function of neutron energy

es.: 1 Gy di raggi X \Rightarrow 1 Sv

1 Gy di protoni \Rightarrow 2 Sv

dose efficace: $E = \sum_T H_T \times W_T$ (Sv)

W_T è il “fattore di peso tissutale”,
dipendente dal tessuto/organo

<i>bone surface, skin, brain, salivary glands:</i>	0.01
<i>bladder, liver, oesophagus, thyroid:</i>	0.04
<i>gonads:</i>	0.08
<i>bone marrow, colon, lung, stomach, breast, remainder:</i>	0.12

Qualche numero

- **Medicina (partial body):**

Diagnostica: TAC addominale ~ 10 mSv *all'addome (acuto)*

Terapia: trattamento “standard” ~ 50 Gy *al tumore (in 5 settimane)*

- **Esposizione ambientale (total body):**

Terra: background totale 2.9 mSv/year

Spazio: volo NY-Tokyo 0.009 mSv/day

Stazione Spaziale 0.5 mSv/day

Luna 1.3 mSv/day

Marte 1.5 mSv/day

- **Limiti ICRP :**

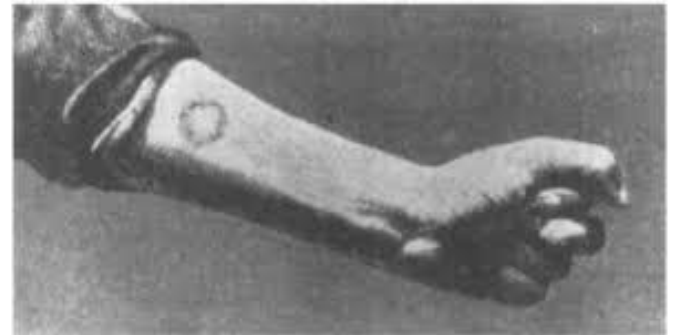
1 mSv/anno per la popolazione, 20 mSv/anno per i lavoratori esposti

Da dove vengono le conoscenze sugli effetti delle radiazioni

- sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki (*~120,000 persone seguite, di cui ~ 50,000 con dosi >5 mSv*)
- terapie mediche (*pazienti di spondilite anchilosante, tigna, tubercolosi...*)
- incidenti
- esperimenti *in vivo* su animali
- esperimenti su cellule coltivate *in vitro*

Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti

- primo «esperimento» di radiobiologia: sorgente di Radio dimenticata in tasca da Henri Becquerel (1852-1908, Nobel nel 1903) \Rightarrow eritema cutaneo con ulcerazione
- esperimento involontario, ma ripetuto volontariamente (!) da Pierre Curie (1859-1906, Nobel nel 1903)

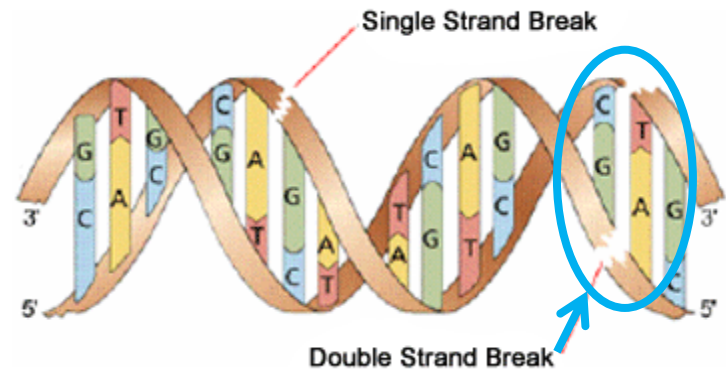


“Professor Curie’s arm, showing a scar resulting from a radium sore.”
(C. Baskerville, 1905)

DNA e Double-Strand Breaks (DSB)



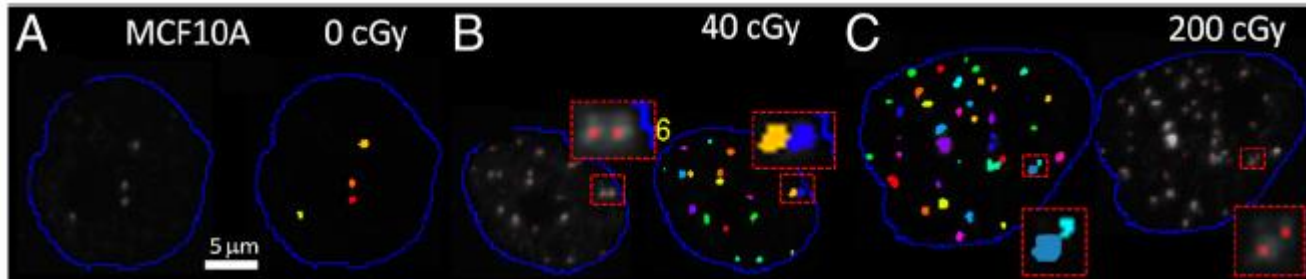
lunghezza del DNA contenuto nel corpo umano ≈ 2 “giri” attorno al sistema solare ($7.4 \times 10^{13} \text{ m} = 3.7 \times 10^{13} \text{ cellule} \times 2 \text{ m di DNA/cellula}$)



1 Gy $\Rightarrow \sim 30\div 40$ DSB/cellula

Riparo del danno al DNA

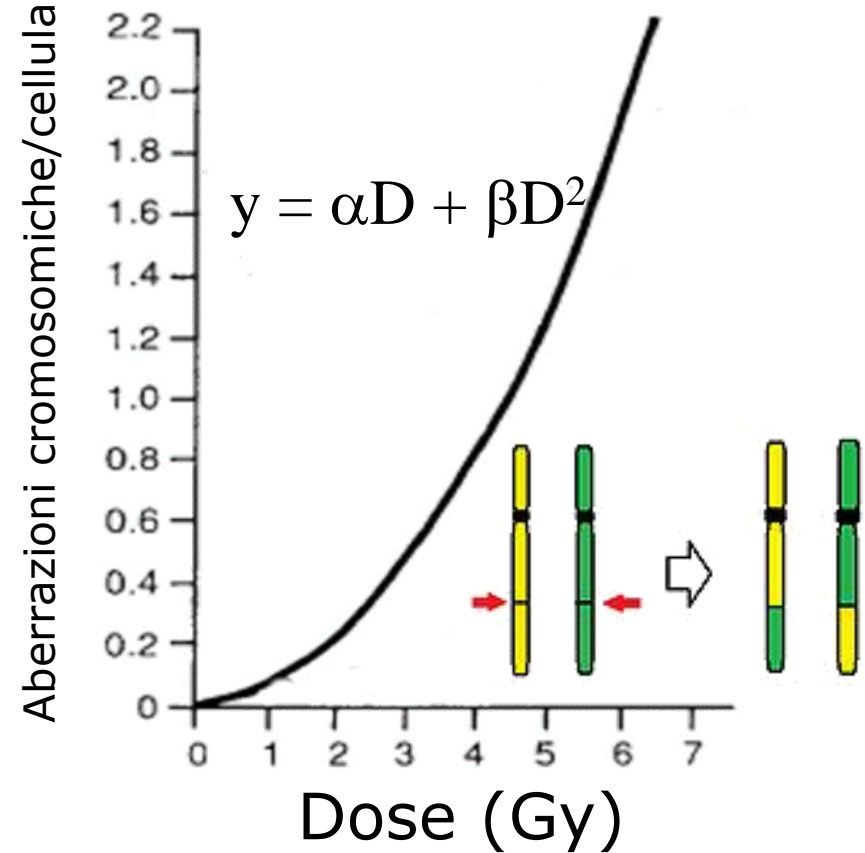
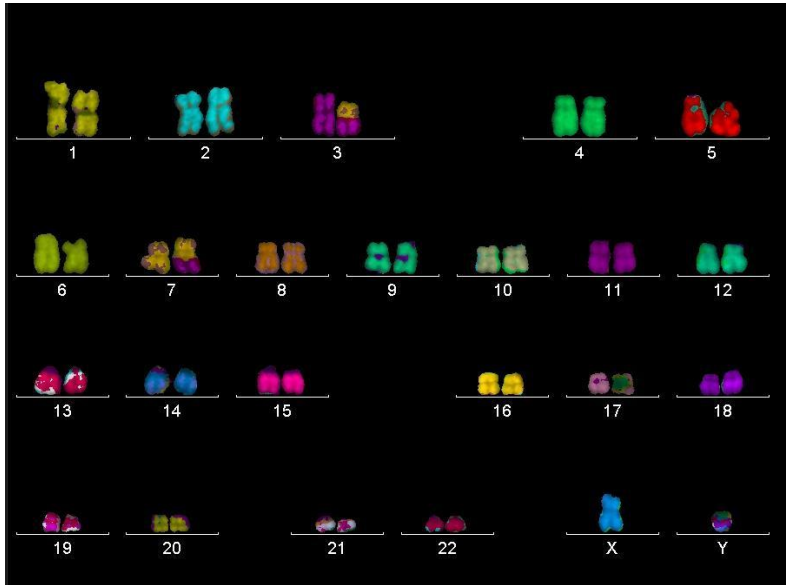
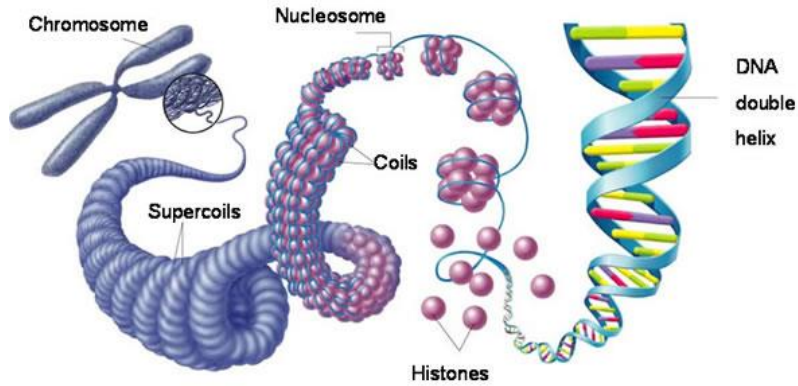
“motor proteins can act like a DNA ‘ambulance’ that helps transport damaged DNA to ‘DNA hospitals’ “ (*Chung and Mekhall 2015, Oncotarget*)



evidence for “repair centres”, where multiple DSBs migrate for repair after travelling a few microns

(*Neumaier et al. 2012, PNAS*)

Cromosomi e aberrazioni cromosomiche

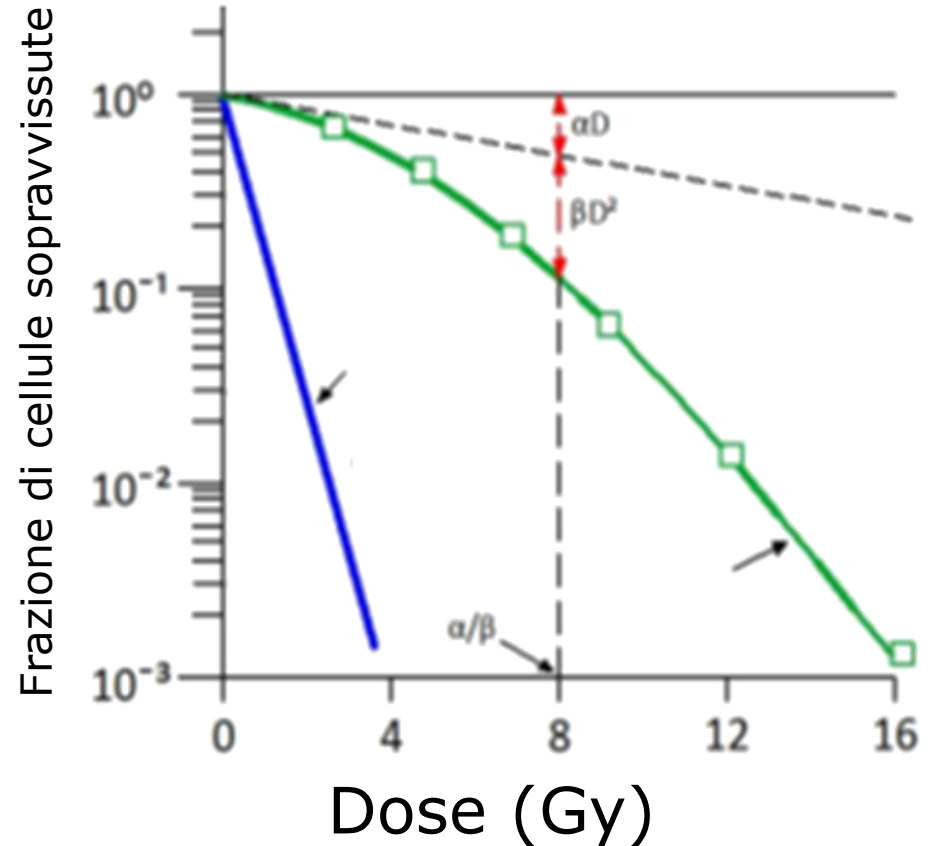


“traslocazione reciproca” tra i cromosomi 3 e 7
(<http://www.nasa.gov>)

1 Gy \Rightarrow < 1 aberrazione/cellula

Morte cellulare

(morte “clonogenica”, cioè morire = non riuscire a proliferare)



probabilità di sopravvivenza = probabilità di subire zero “danni letali”

Poisson

$\Rightarrow S = e^{-\lambda}$, con $\lambda =$ numero medio di “danni letali” per cellula

Danni a livello di organi/organismo (per esposizione acuta “total-body”)

Dose eff. (Sv):

Effetti:

- 0.25 – 1 lievi alterazioni del sangue, raddoppio del rischio di leucemia e anomalie genetiche
- 1 – 2 notevoli alterazioni del sangue, nausea e vomito, emorragie intestinali, elevato rischio di leucemia e anomalie genetiche
- 2 – 3 gravi emorragie, shock, stato di prostrazione
- 3 – 8 morte nel 30-60% dei casi (“*sindrome ematopoietica*”)
- > 8 morte nel 100% dei casi (“*sindrome gastrointestinale o cerebrovascolare*”)

$4 \text{ Gy} = LD_{50/60}$ (50% di probabilità di morte entro 60 gg)



Rischi da radiazioni e da altre attività

“Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit”
(Paracelso, 1493-1541)



ricevere 0.1 mSv (*per cfr: RX torace \Rightarrow 0.03 mSv*) fa aumentare la probabilità di morte allo stesso modo (1 su 1 milione) di....

fumare 1.4 sigarette al giorno (tumore ai polmoni)

guidare per 64 km (incidente)

stare 2 giorni a New York (inquinamento)

volare per 2500 miglia (incidente)

(Cohen 1991, Health Physics)

Come si usano le radiazioni in campo biomedico

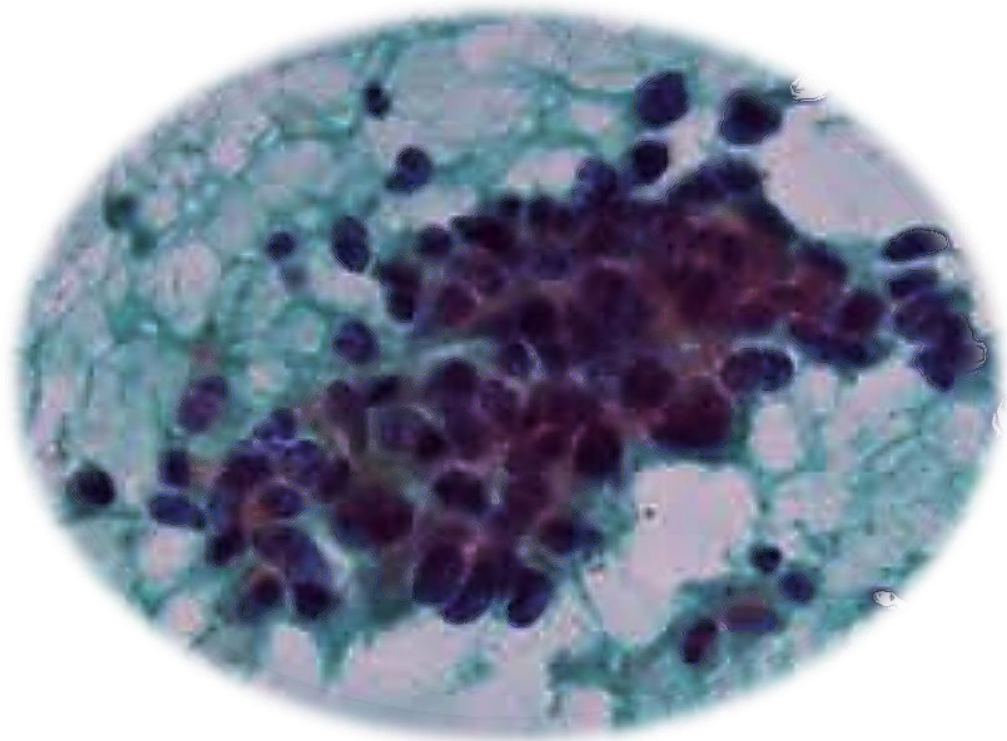
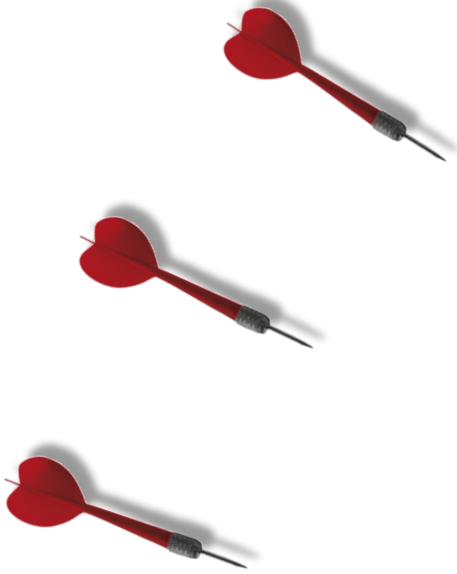
Primo utilizzo medico: radiografia X per localizzare un frammento di coltello nella schiena di un marinaio ubriaco (*T.G. Lyon, The Roentgen rays as a cure for disease. Lancet, 1896*)

- Diagnostica (*X e γ*)
- Terapia antitumorale (*raggi X, adroni, radionuclidi*)
- Terapia di “non-cancer diseases” (*aneurismi, malformazioni arterio-venose, fibrillazione atriale...v. Bert et al. 2012, Medical Physics*)



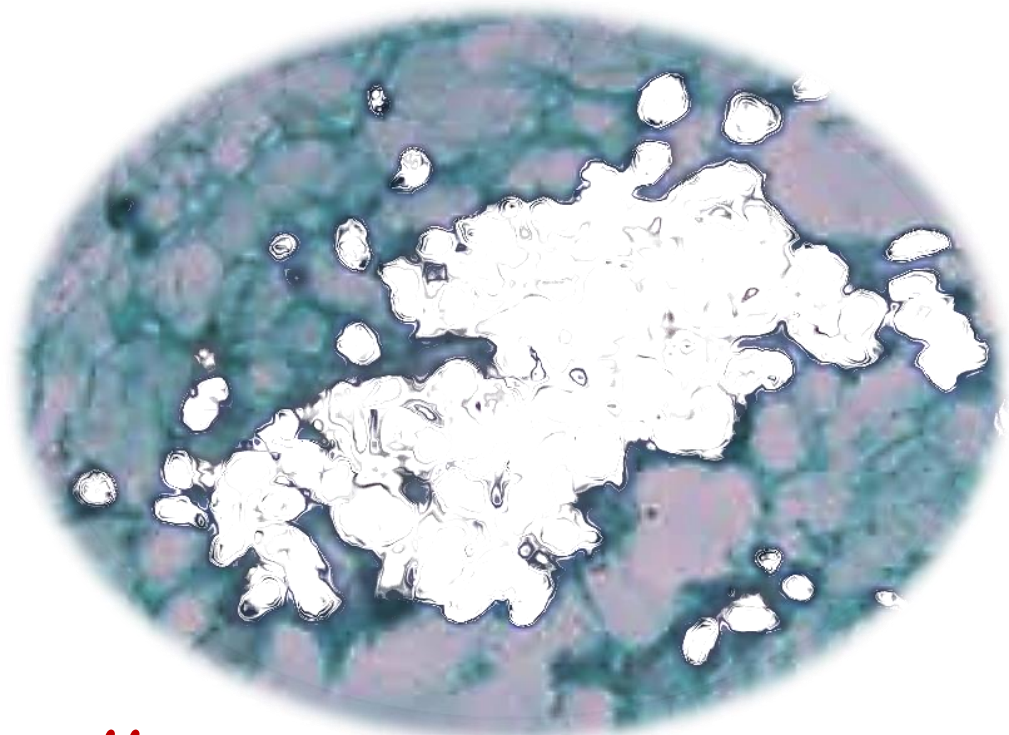
Le terapie antitumorali

*Obiettivo:
eliminare le cellule tumorali*



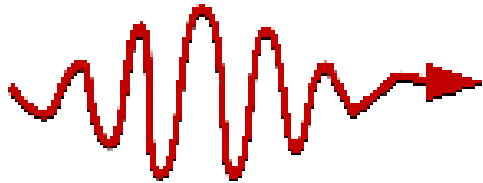
Le terapie antitumorali

*Obiettivo:
eliminare le cellule tumorali*



*Problema:
preservare le cellule sane!!*

Radioterapia



Raggi X e γ : 5-10 MeV

1895-96: scoperta raggi X e primi trattamenti

“E. H. Grubbé
12 Pacific Avenue

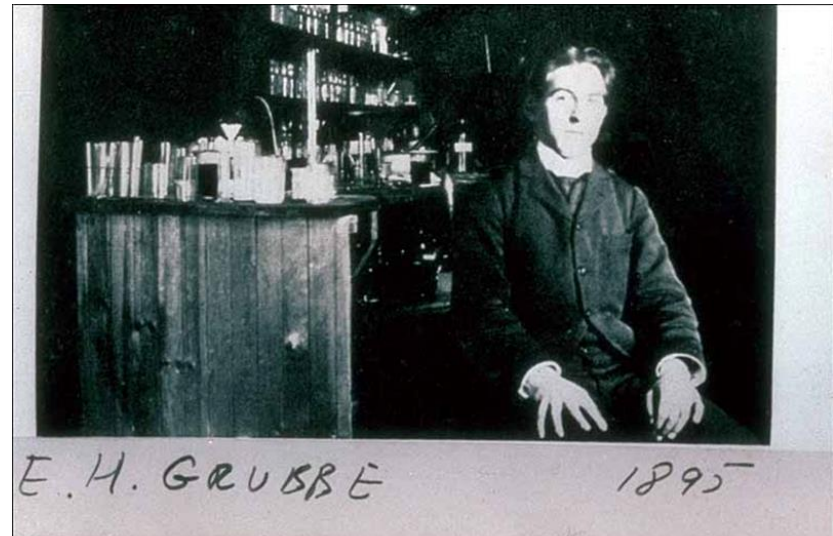
Dear Sir:

This will introduce Mrs. Rose Lee, who has carcinoma of the left breast. She is willing to have you make x-ray applications. I hope you can help her.

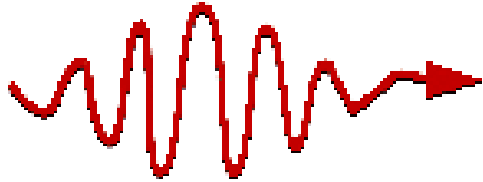
Yours truly,
R. LUDLAM, M.D.

January 28, 1896.”

X-RAY TREATMENT—ITS ORIGIN, BIRTH AND EARLY HISTORY. By Emil H. Grubbe, B.S., M.D., F.A.C.P. The Bruce Publishing Company, St. Paul, 1949. \$3.00.



Radioterapia



Raggi X e γ : 5-10 MeV

1895-96: scoperta raggi X e primi trattamenti

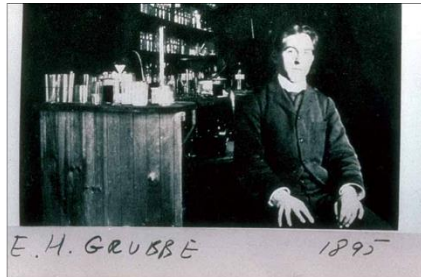
"E. H. Grubbé
12 Pacific Avenue
Dear Sir:

This will introduce Mrs. Rose Lee, who has carcinoma of the left breast. She is willing to have you make x-ray applications. I hope you can help her.

Yours truly,
R. LUDLAM, M.D.

January 28, 1896."

X-RAY TREATMENT—ITS ORIGIN, BIRTH AND EARLY HISTORY. By Emil H. Grubbe, B.S., M.D., F.A.C.P. The Bruce Publishing Company, St. Paul, 1949. \$3.00.



1950: primi acceleratori lineari medici

Limitazioni

Precisione migliorabile

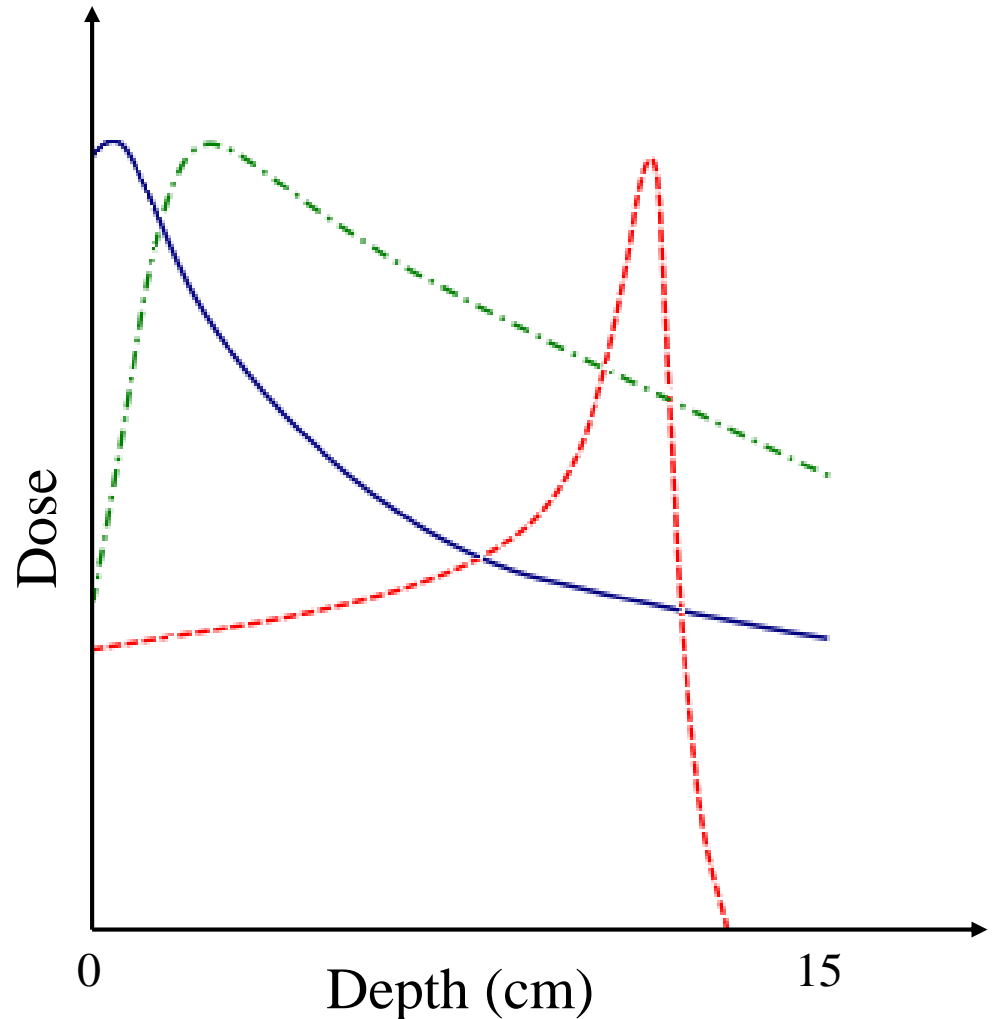
Tumori radioresistenti

Particelle cariche

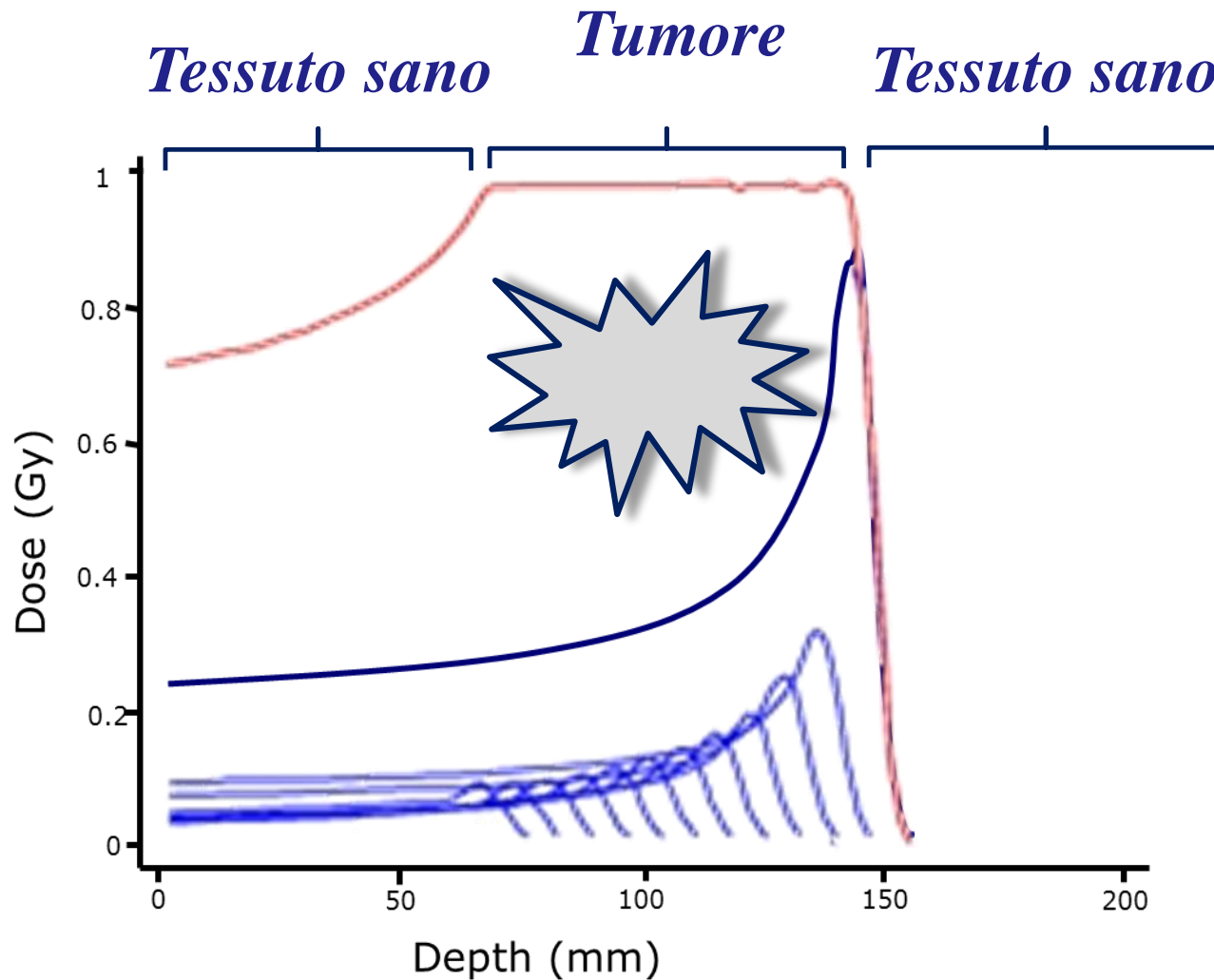
Raggi X (4 MeV):
depositano la maggior
parte della loro energia
all'inizio del percorso

Raggi X (20 MeV):
profondità maggiori

Protoni (150 MeV)
picco di Bragg

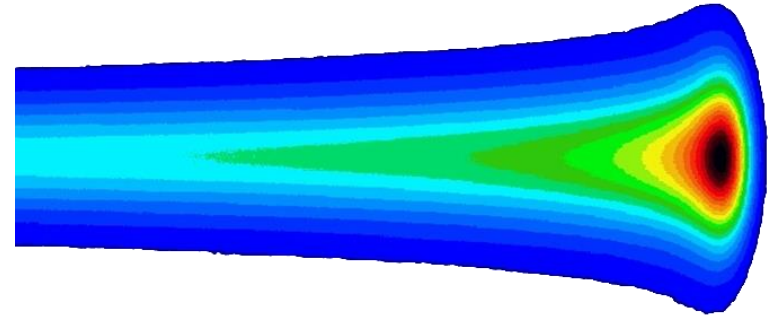


Spread Out Bragg Peak



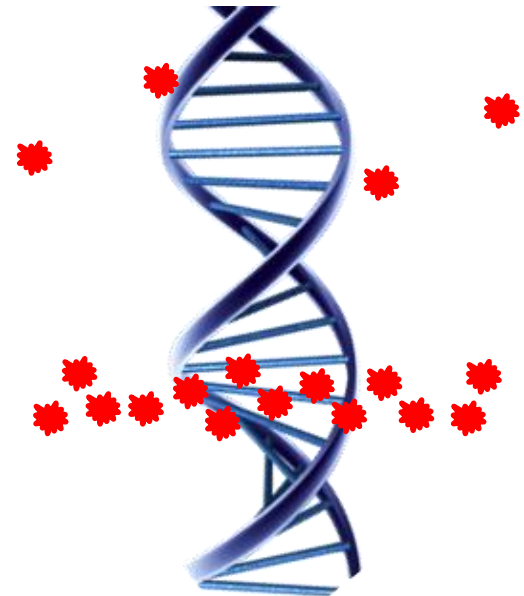
I vantaggi dell'adroterapia

Irraggiamento conforme del tumore (picco di Bragg e profilo laterale): tumori in prossimità di organi a rischio



Maggiore efficacia biologica (in particolare per gli ioni carbonio): tumori radioresistenti

fotoni



Ioni pesanti

Gli acceleratori



80 m	Circonferenza	27 km
< 200	Numero magneti	> 9000
$\sim 10^9$	Particelle per bunch	$\sim 10^{11}$
(p) 60-200 MeV	Energia	10^5 volte maggiore

Un po' di storia

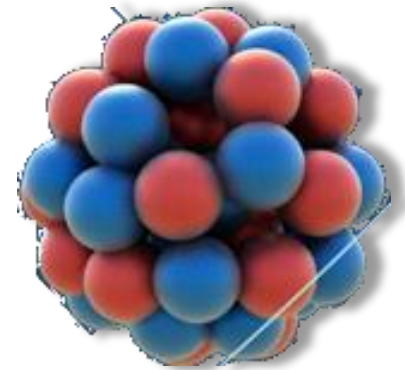
1946: prima proposta da parte di Robert Wilson

1954: primo paziente trattato con protoni (Berkeley, USA)

1977: primi trattamenti con ioni (Berkeley, USA)

1990: primo acceleratore di protoni clinico apposito
(Loma Linda, USA)

2011: primo paziente trattato al CNAO
(Pavia, Italia)



L'adroterapia nel mondo



L'adroterapia nel mondo



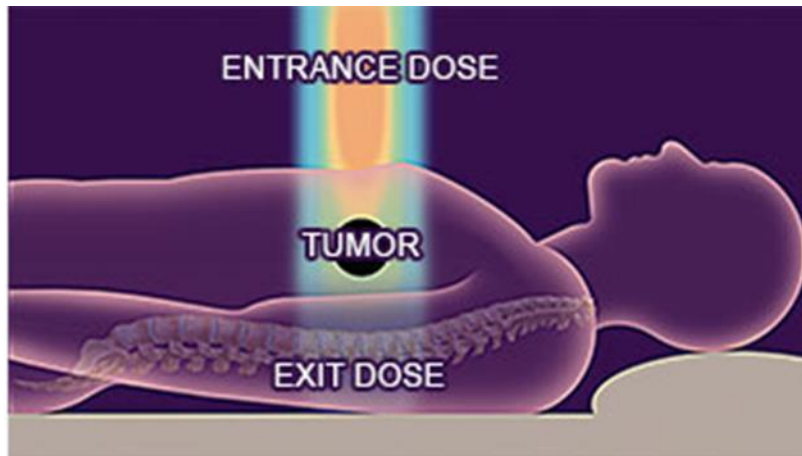
Diamo i numeri

NEL MONDO	<i>Protoni</i>	<i>Ioni carbonio</i>
<i>Centri attivi</i>	50	8
<i>Centri progettati</i>	~ 50	4
<i>Pazienti trattati</i>	~ 100000	~ 15000

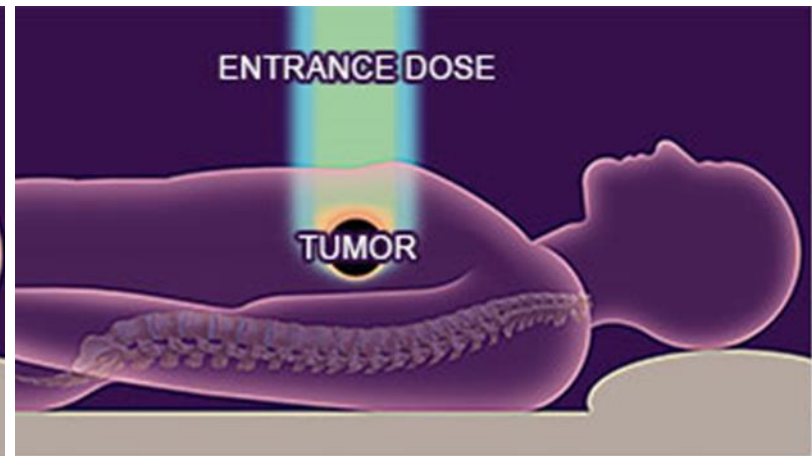
IN ITALIA	<i>Protoni</i>	<i>Ioni carbonio</i>
<i>Centri attivi</i>	3	1
<i>Pazienti trattati</i>	~ 500	~ 300

L'importanza dei modelli

**Per pianificare un trattamento è necessario un modello
(dose fisica e effetti biologici)**



Conventional therapy



Proton therapy

L'importanza dei modelli



La nostra attività

Modellizzazione di effetti biologici delle radiazioni ionizzanti

Aberrazioni cromosomiche

Morte cellulare

Comprensione dei **meccanismi** biofisici e applicazioni "pratiche"
(es. **adroterapia**)

Accuratezza



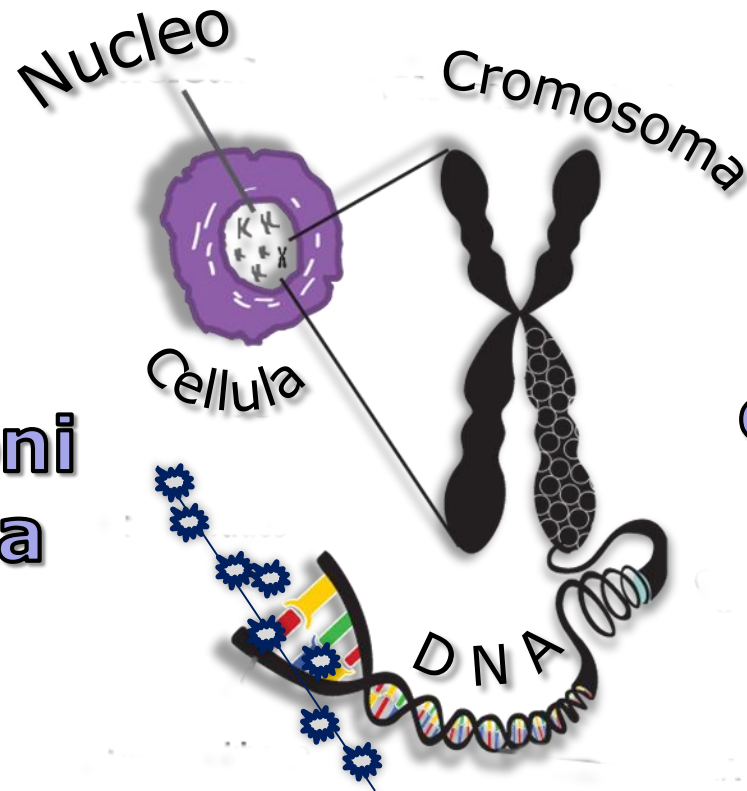
Semplicità di utilizzo

Modello BIANCA

(**BI**ophysical **AN**alysis of **C**ell death and chromosome **A**berrations)

Il modello BIANCA

Morte cellulare



Deposizioni
di energia

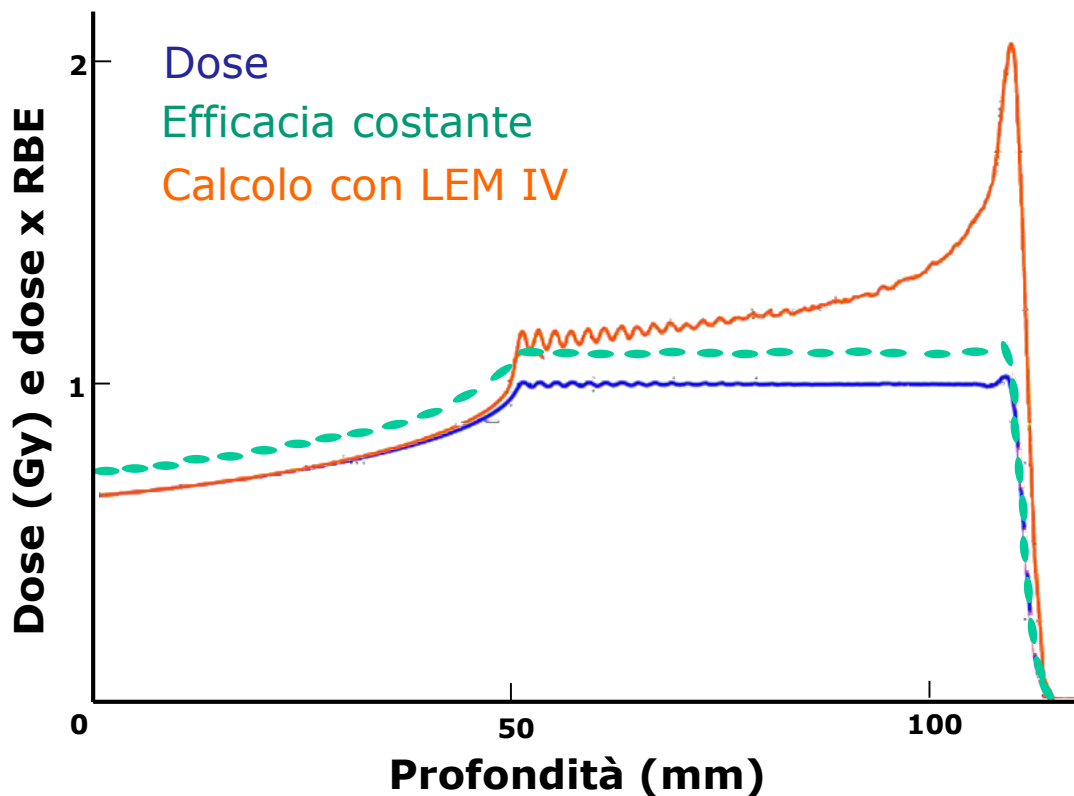
Aberrazioni
cromosomiche
letali (*d*, *f*)

Danni complessi
al DNA (**CL**)

Cosa non si sa ancora?

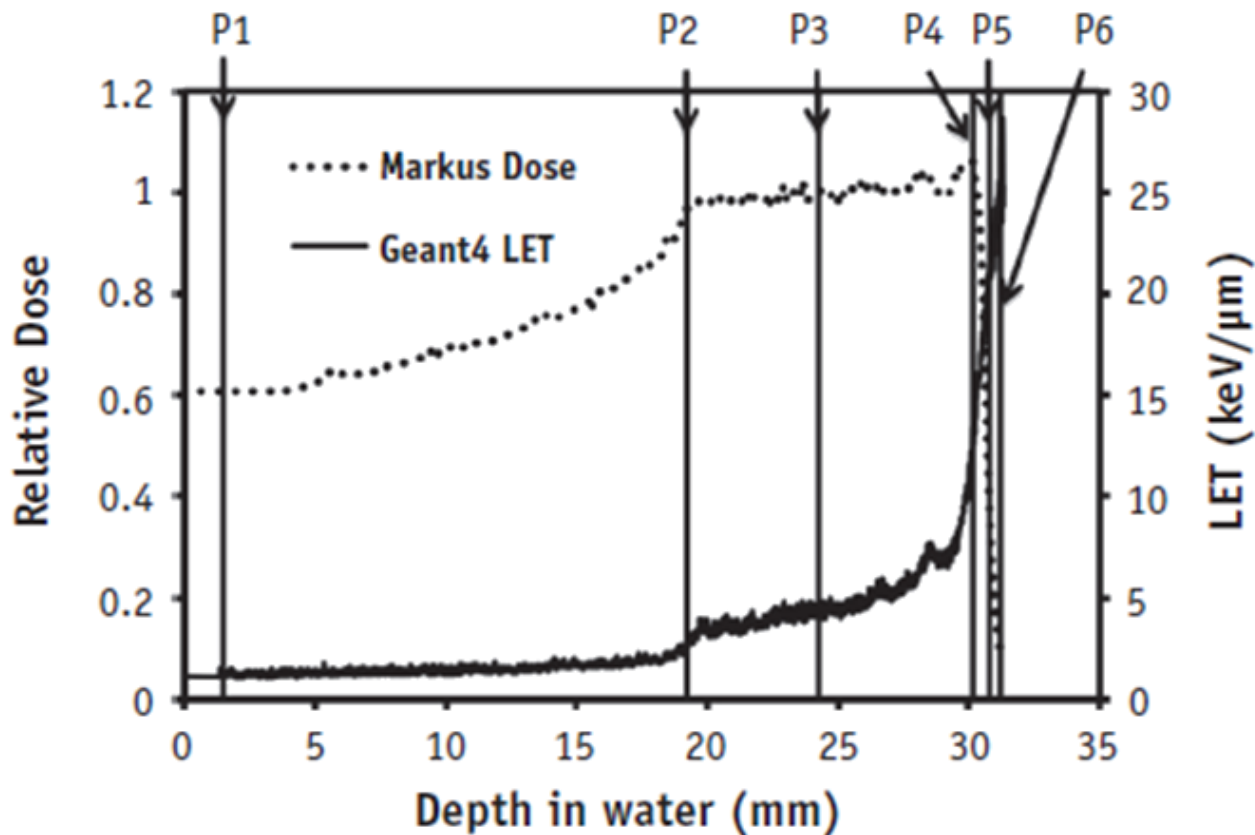
L'efficacia dei protoni è simile a quella dei fotoni... **Sempre?**

In clinica si assume un'efficacia costante lungo il SOBP, di poco maggiore rispetto ai fotoni



**È necessario
comprendere
meglio e
quantificare
questo effetto
(rischio per i
tessuti sani
oltre il tumore)**

Applicazione a un fascio di protoni

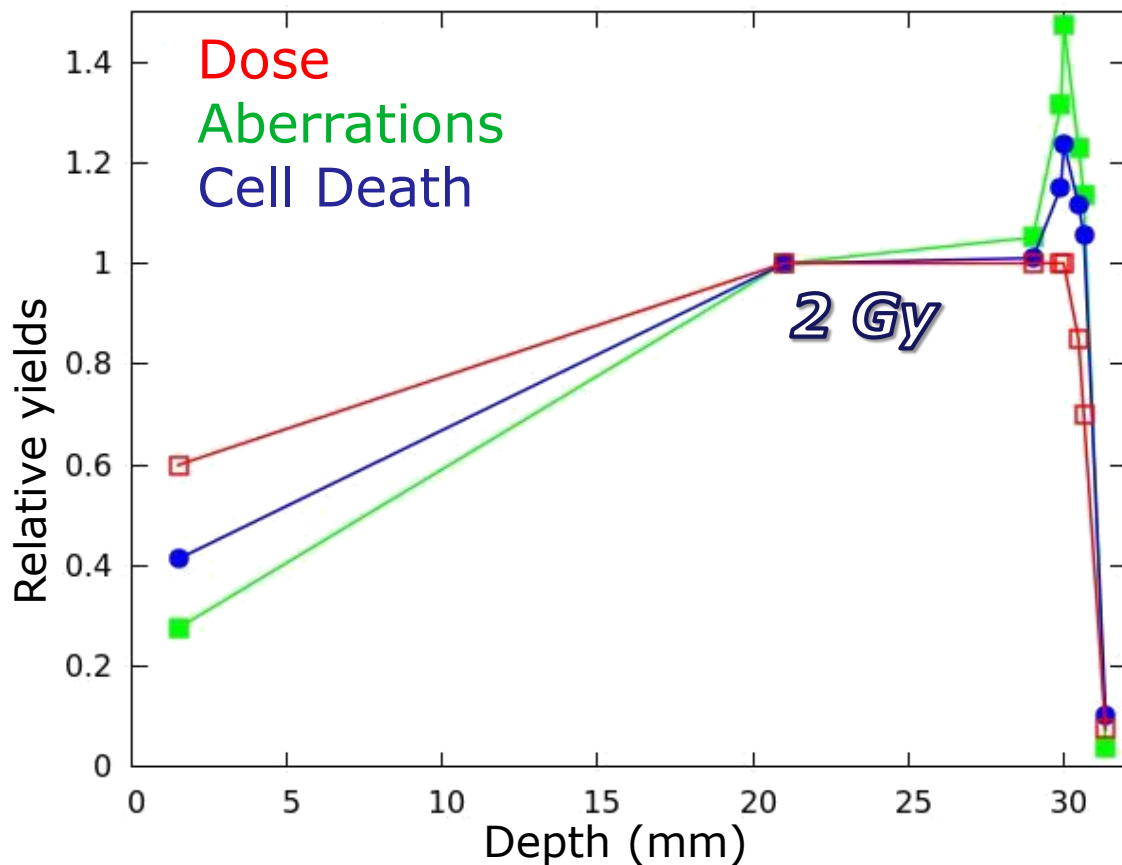


Profilo di **dose e LET** del fascio di protoni di Catania per il tumore dell'occhio (*Chaudhary et al. 2014*)

Le previsioni del modello - 1

Cellule tumorali*

Cellule radioresistenti,
rappresentative di*



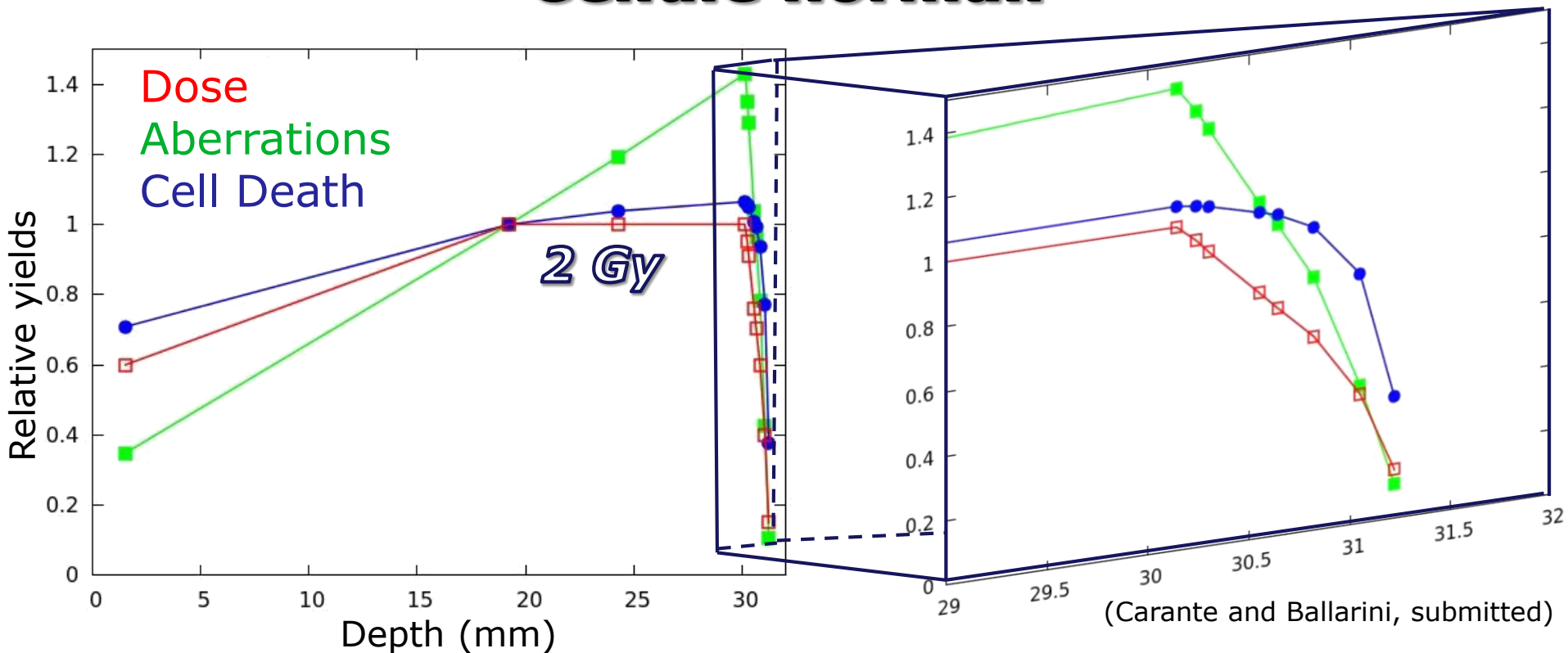
**Aumento
dell'efficacia nella
zona finale del
tumore**

Who cares?

(Carante and Ballarini, submitted)

Le previsioni del modello - 2

Cellule normali



Efficacia elevata anche oltre il SOBP (danni a organi sani)

Si possono usare i **modelli** per **ottimizzare** i piani di trattamento

Take-home messages



Viviamo in un mondo "radioattivo"



Le radiazioni possono comportare rischi per la salute (*come molte altre attività...*), ma sono anche un potente strumento per migliorarla



Oltre agli esperimenti sono necessari teoria e modelli

