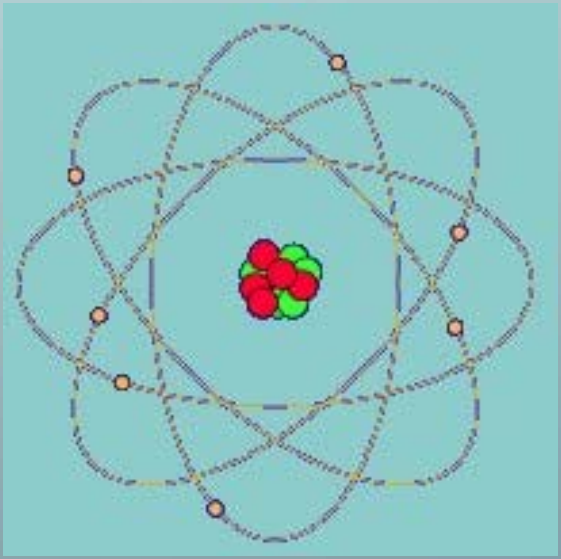
Francesco Mauro
EFFETTI (SULL'UOMO) DI (BASSE) DOSI DI RADIAZIONI IONIZZANTI



CONTENUTI

1. Le radiazioni ionizzanti e gli altri agenti nocivi
2. Il danno da radiazioni: i diversi tipi di effetti biologici, la relazione dose-effetto, i meccanismi d'azione
3. I fenomeni di riparazione del danno da radiazioni e di modulazione della risposta cellulare
4. Effetti dei test e degli incidenti nucleari
5. Radio-epidemiologia umana
6. L'esposizione alle radiazioni naturali e antropogeniche
7. Le zone ad alta radioattività naturale
8. Alcuni commenti conclusivi

(Dicembre 2011)

Le date della scienza delle radiazioni

1895 Wilhelm Roentgen scopre i raggi X.
1896 Antoine Henry Becquerel dimostra la radioattività.
1897 Marie Curie scopre il radio e il polonio radioattivi.
1899 Ernest Rutherford scopre i raggi α e i raggi β.
1913 Niels Bohr pubblica la teoria della struttura dell'atomo.
1927 Herman Blumgart usa traccianti radioattivi in diagnosi cardiaca.
Hermann Joseph Muller descrive la radiomutagenesi.
1929 Ernest O. Lawrence realizza il ciclotrone accelerando i protoni.
1930 John Crockcroft e E. T. S. Walton sviluppano l'acceleratore lineare.
1932 James Chadwick scopre il neutrone.
1934 Frédéric and Irène Joliot-Curie scoprono la radioattività artificiale.
1942 Enrico Fermi realizza la prima reazione a catena controllata.
1945 Primo test nucleare e quindi uso bellico della bomba atomica.
1946 Hal H. Gray avvia la declassificazione degli studi biologici.

Prima immagine ai raggi X

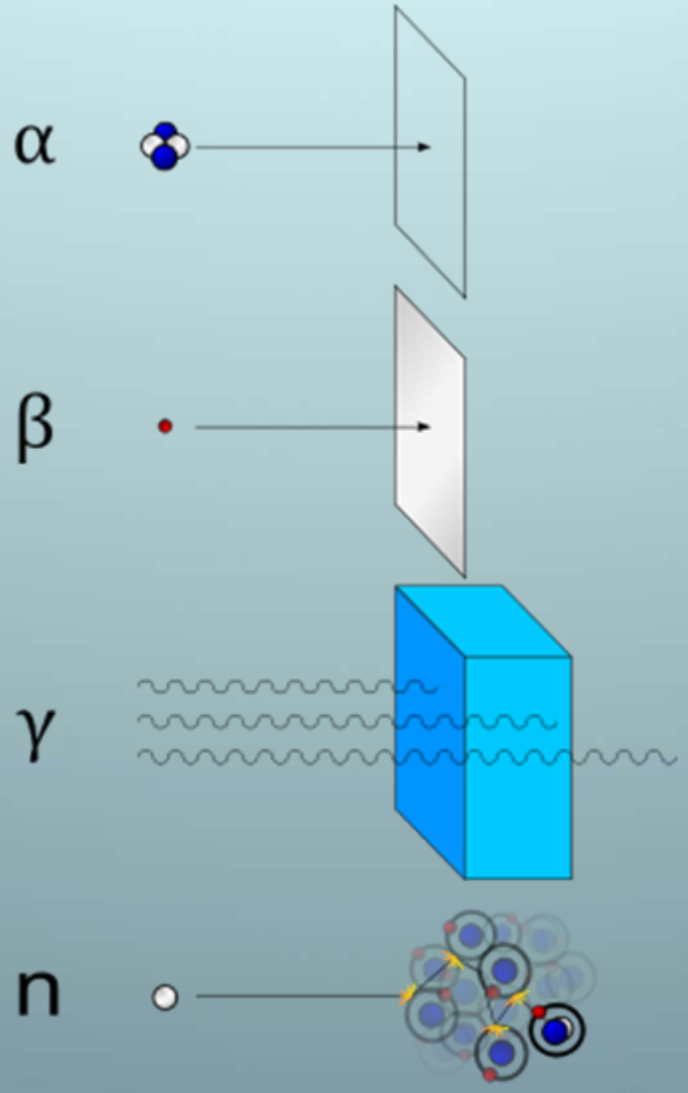
Le radiazioni ionizzanti sono una categoria di agenti nocivi che inducono danno biologico.

Differenza fondamentale tra due tipi di danno biologico:

- **stocastico (probabilistico): un "pacchetto particolato" (un neutrone, un fotone, una onda EM, molte molecole chimiche, un agente biologico in genere microscopico, ecc.) colpisce bersagli/organelli discreti (cromosomi, centriolo-fuso, ecc.) all'interno di una cellula appartenente a popolazioni di cellule (tessuti, organi, embrioni, tumori).**
- **non-stocastico (deterministico, tutto o nulla): molte sostanze chimiche avvelenano l'intero ambiente cellulare ed intercellulare oppure effetto di un trauma fisico.**

Il tipo di danno riflette meccanismi d'azione e governa il tipo di risposta dose-effetto. Gli agenti con danno stocastico spesso inducono effetti non-stocastici ad alte dosi in tessuti/organi.

Radiazioni ionizzanti



I tempi delle reazioni radiochimiche e radiobiologiche

fotone incidente	
|	
elettrone veloce	10^{-15} sec
|	
ione radicale	10^{-10} sec
|	
radicale libero	10^{-5} sec
|	
rottura di legame chimico	< 1 sec >=
|	
effetto biologico	h - anni

Agenti nocivi (talvolta) stocastici:

- **radiazioni ionizzanti: raggi X, γ, α, β, neutroni, ecc.**
- **radiazioni non-ionizzanti (eccitazione): raggi UV di vario tipo, luce visibile, infrarosso, onde EM, ecc.**
- **altri agenti fisici (calore, vibrazioni, gravità, ecc.)**
- **agenti chimici radiomimetici (agenti alchilanti: mostarde)**
- **molti agenti chimici citotossici (alcaloidi, antibiotici, analoghi, ecc.) o statmocinetici o mutageni/carcinogeni**
- **agenti biologici non-viventi (tossine, prioni)**
- **agenti biologici viventi infettivi (virus, rickettsie, batteri, miceti, protozoi, ecc.)**

Agenti nocivi non-stocastici:

- **veleni cellulari (contro la respirazione e il metabolismo cellulare), alcuni farmaci e narcotici**
- **veleni nervini**

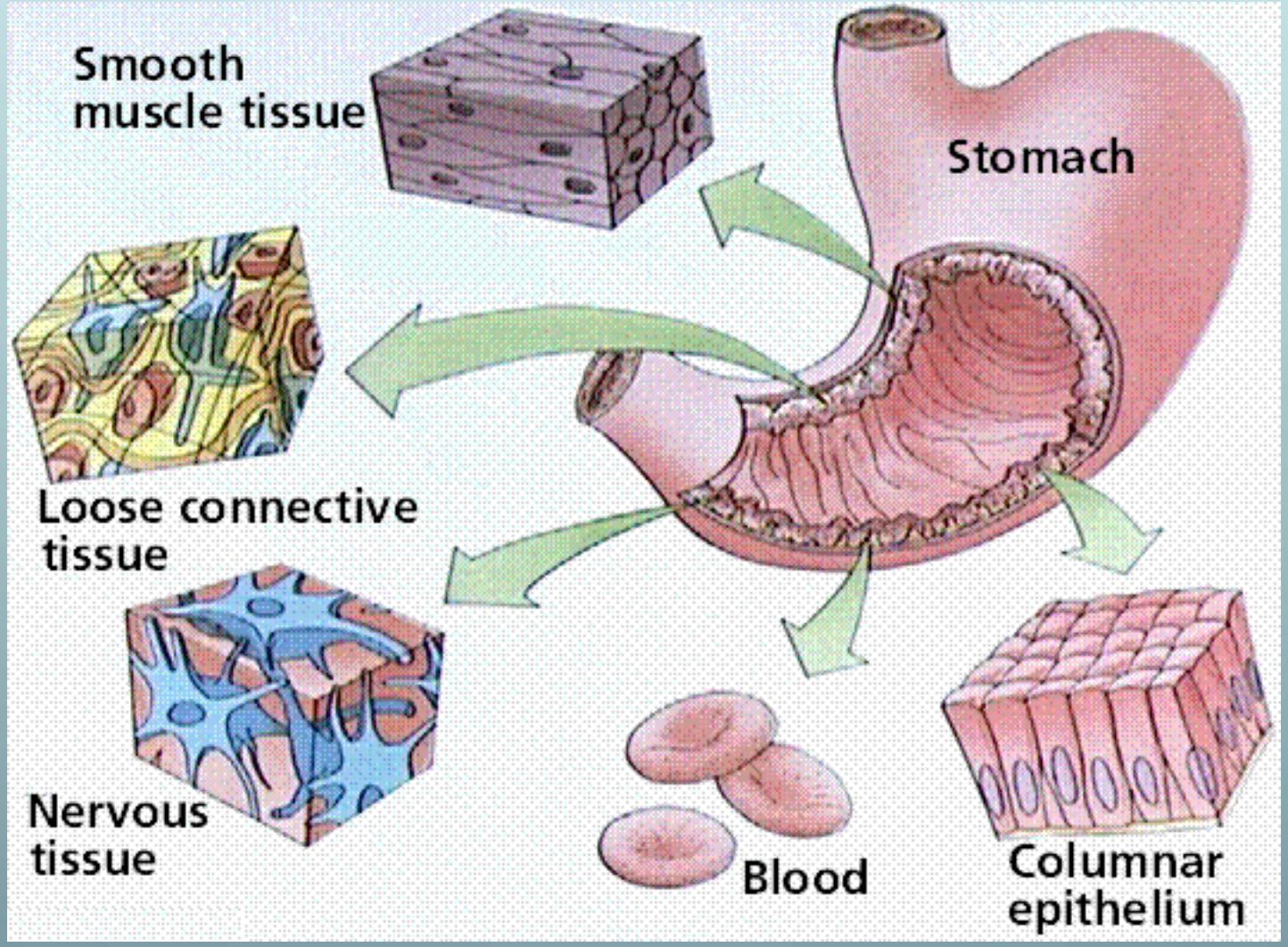
La misura della dose di radiazioni

- **1928: Il Roentgen (R) è la quantità di raggi X che produce 1 statcoulomb (1 Franklin, 1 unità elettrostatica di carica elettrica di qualsiasi segno, cioè una misura di ionizzazione) in 1 cm^3 di aria secca a 0^oC a pressione atmosferica; corrisponde a circa 90 erg di energia.**
- **Proposta del rep (Roentgen equivalent physical).**
- **1953: Il rad, unità di dose assorbita, indica l'acquisizione di 100 erg per g di materiale irradiato.**
- **Il rem è il rad x fattore di qualità (RBE aumenta con il diminuire del LET).**
- **1975: Gray (Gy): l'assorbimento di un Joule di radiazione ionizzante da parte di un kg di materia (in genere tessuto umano), pari circa a 0,01 rad.**
- **Sievert (Sv): unità di dose equivalente rispetto alla dose assorbita in Gy (elettroni, muoni, fotoni 1; protoni, pioni carichi 2; alfa, frammenti di fissione, ioni pesanti 20; neutroni 1->100 in funzione del LET.**
- **Unità di decadimento: Curie (Ci): la quantità di radionuclide con un rateo di decadimento di 3,5 x 10 exp 10 disintegrazioni per secondo.**
- **Unità di decadimento: Becquerel (Bq): la quantità di materiale radioattivo in cui un nucleo decade per sec; 1 Ci = 3,7 x 10 exp 10 Bq.**

Meccanismo d'azione: il paradigma cellulare

- Il DNA contiene il codice genetico, è strutturato in cromosomi organizzati nel nucleo cellulare, contenuto nella cellula (eucariotica), che è l'unità fondamentale dell'organismo, in cui le diverse popolazioni di cellule costituiscono l'organismo individuale: le popolazioni e gli individui compongono la specie e gli altri gruppi sistematici.
- La cellula è l'unità funzionale di base della vita. Cellule procariotiche sono relativamente meno complesse (senza distinzione tra nucleo e citoplasma). Si ipotizza che la cellula eucariotica abbia avuto origine da diversi organismi monocellulari procarioti uniti in simbiosi (Margulis,1967).
- La cellula eucariotica rende possibili i meccanismi della riproduzione cellulare e dell'organismo (mitosi e meiosi), riparazione, ripopolamento.
- La specie non solo è un raggruppamento sistematico di popolazioni di organismi procarioti o eucarioti, ma un'unità reale nel quadro di un meccanismo evolutivo.

Cellule e tessuti costituenti lo stomaco



Meccanismo d'azione: la teoria del bersaglio (Lea, 1947)

- L'effetto biologico della radiazione risulta dalla ionizzazione (formazione di particelle elettricamente cariche) da parte di quanta o fotoni singoli che sono assorbiti in punti discreti sensibili (bersagli) posizionati dentro la cellula e critici per la sopravvivenza e il benessere cellulare (e quindi dei tessuti e degli organismi). Si suppone che, per produrre un certo determinato effetto in una cellula, siano necessari probabilisticamente uno o più "urti" su di un determinato bersaglio.
- La ionizzazione di un determinato bersaglio molecolare di materiale genetico produce un effetto diretto sulla costituzione della cellula che può essere trasmesso alla progenie.
- La teoria ha permesso di indagare in termini quantitativi e come meccanismo d'azione il danno cellulare con particolare riguardo agli effetti genetici e di morte cellulare.
- Recentemente, sono stati anche osservati effetti su cellule non-irradiate (bystander) dovuti al rilascio di agenti nocivi (ossidativi) per danno alle membrane di cellule irradiate (Prise et al., 1998).

Altri fenomeni che determinano la risposta alla radiazione ionizzante

- **Effetti diretti e effetti indiretti (Hutchinson, 1957, formazione di radicali liberi in ambienti acquosi, ruolo di gruppi SH): 1:2**
- **Conseguenze della teoria del bersaglio:**

  - forma della curva dose-risposta,

  - indipendenza dal tempo,

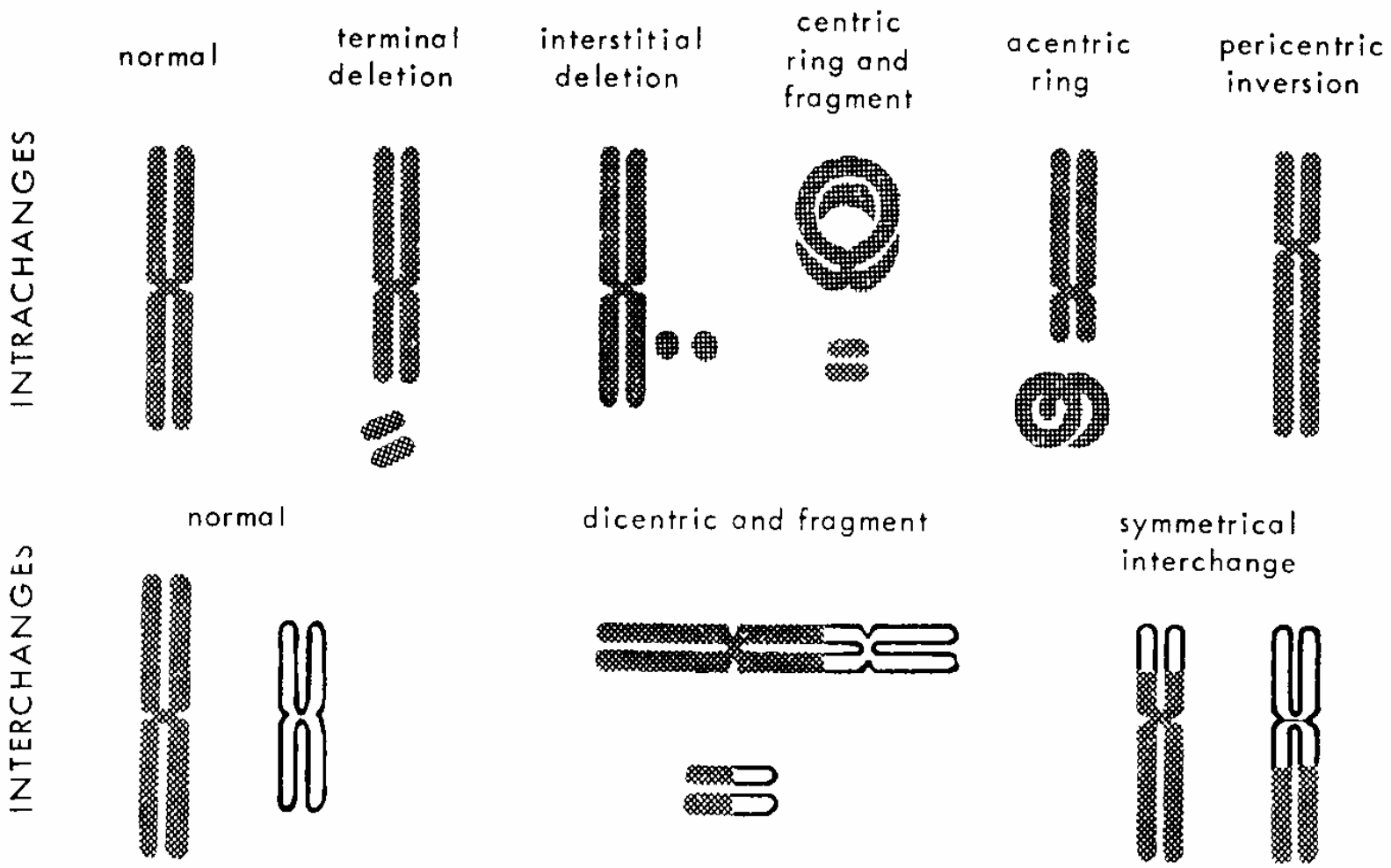
  - dipendenza dalla densità ionica.
- **Dipendenza dal tipo di radiazione (RBE aumenta con il diminuire del LET)**
- **Effetto ossigeno (DMF) (Thoday & Read, 1947) (OER 2).**
- **Effetto dell'intensità di dose: dose rate (Beford & Hall, 1963).**
- **Effetto di radiosensibilizzanti e radioprotettori, sinergie.**

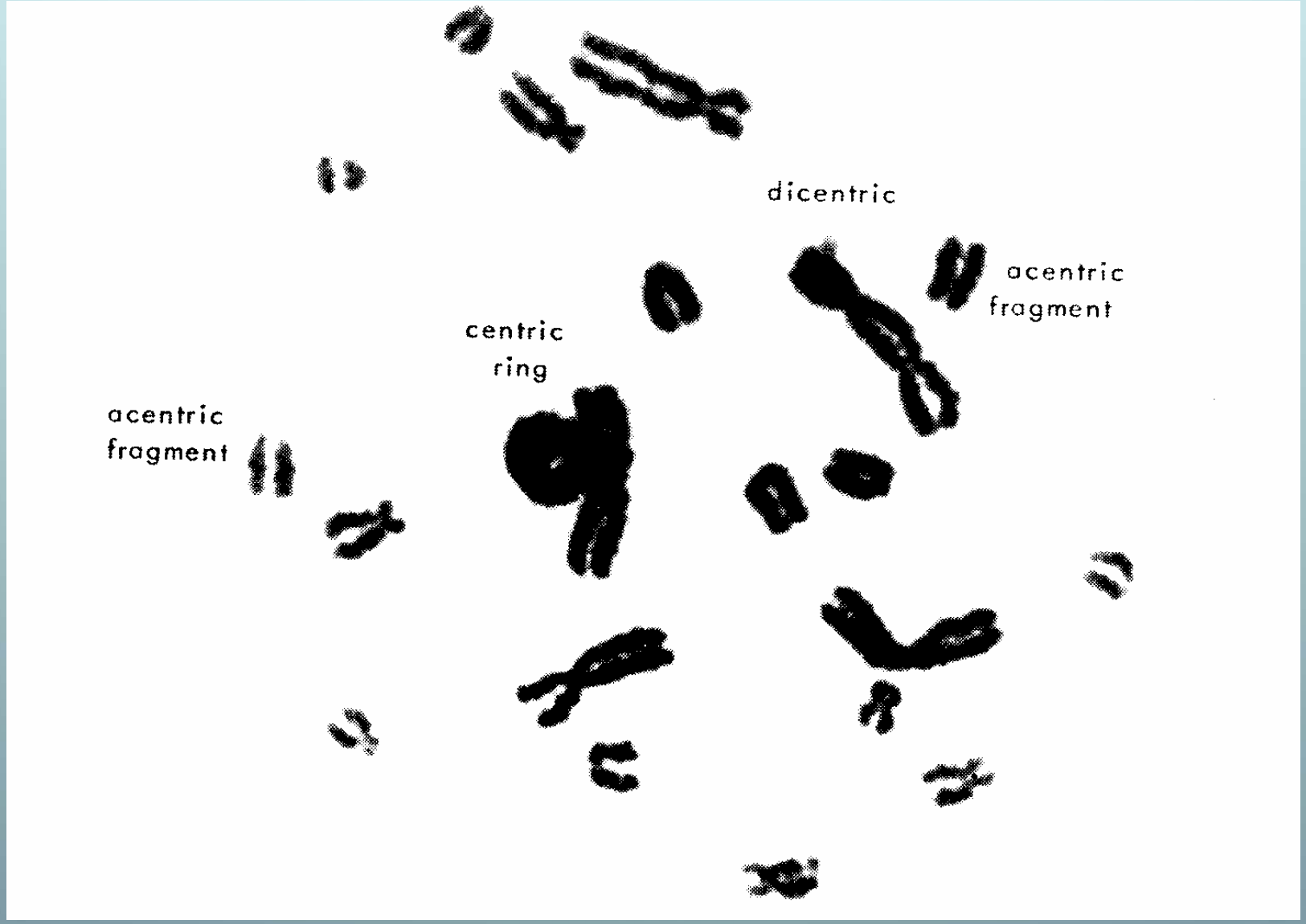
La storia iniziale della radiobiologia

- 1899 W.H. Rollins descrive effetti letali dei raggi X nei mammiferi.
- 1902 George Perthes osserva che i raggi X inibiscono la crescita tumorale.
- 1903 L. Bergonié & Tribondeau collegano la risposta alla proliferazione.
- 1926 H.J. Muller osserva mutazioni radio-indotte in *Drosophila*.
- 1927 Tumori ossei in lavoratori che dipingono con vernici radioattive.
- 1936 Primo uso dei radioisotopi in terapia da parte di John Lawrence.
- 1938 Louis Harold Gray descrive gli effetti dei neutroni.
- 1939 Alexander Hollaender osserva danni negli acidi nucleici.
- 1940 K. Sax descrive rotture cromosomiche.
- 1940-1945 Studi classificati durante la II Guerra Mondiale.

Come la biologia cellulare e molecolare, la radiobiologia/biofisica si sviluppa a valle della fisica nucleare. Molte ricerche vengono condotte durante la guerra nei laboratori americani e inglesi a fronte dello sviluppo delle armi atomiche, ma anche dei timori dei risultati degli scienziati tedeschi e giapponesi. Questi in effetti hanno proseguito nel settore analogo degli agenti chimici (dai gas della Prima GM allo sviluppo degli agenti

Cromosomi in metafase con danno cromosomico


INTRACHANGES
normal
terminal deletion
interstitial deletion
centric ring and fragment
acentric ring
pericentric inversion
INTERCHANGES
normal
dicentric and fragment
symmetrical interchange


dicentric
acentric
fragment
centric
ring
acentric
fragment

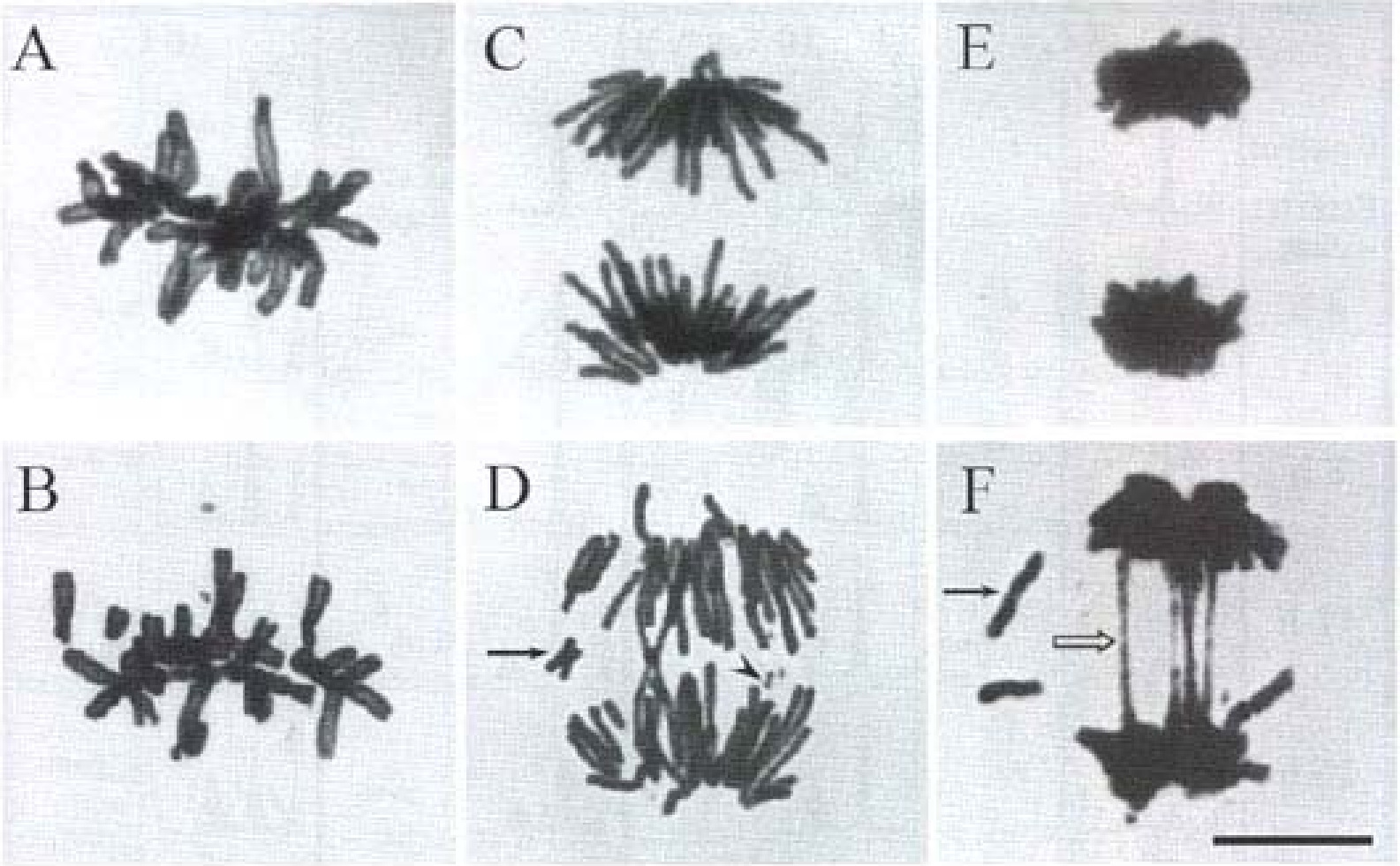
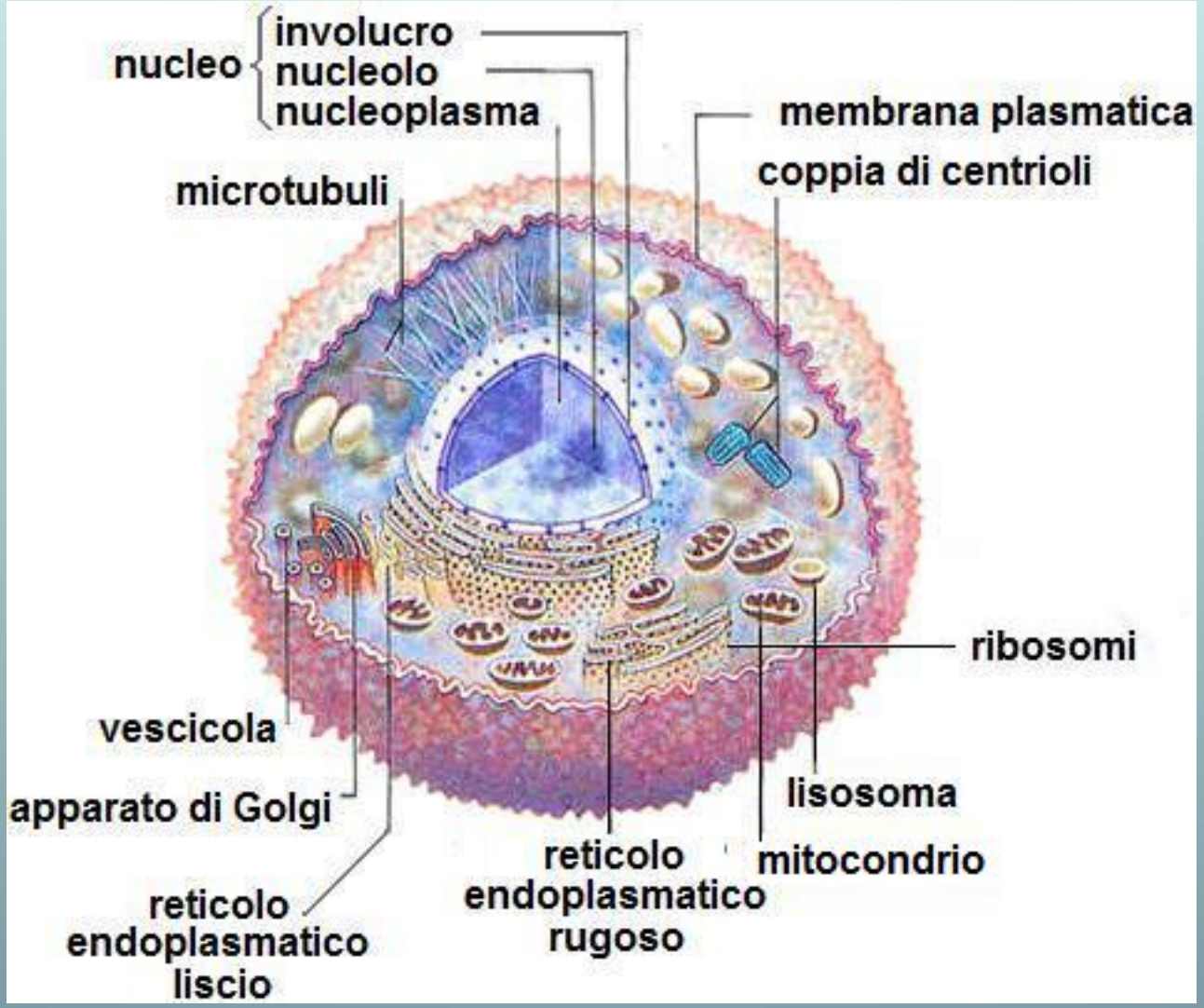
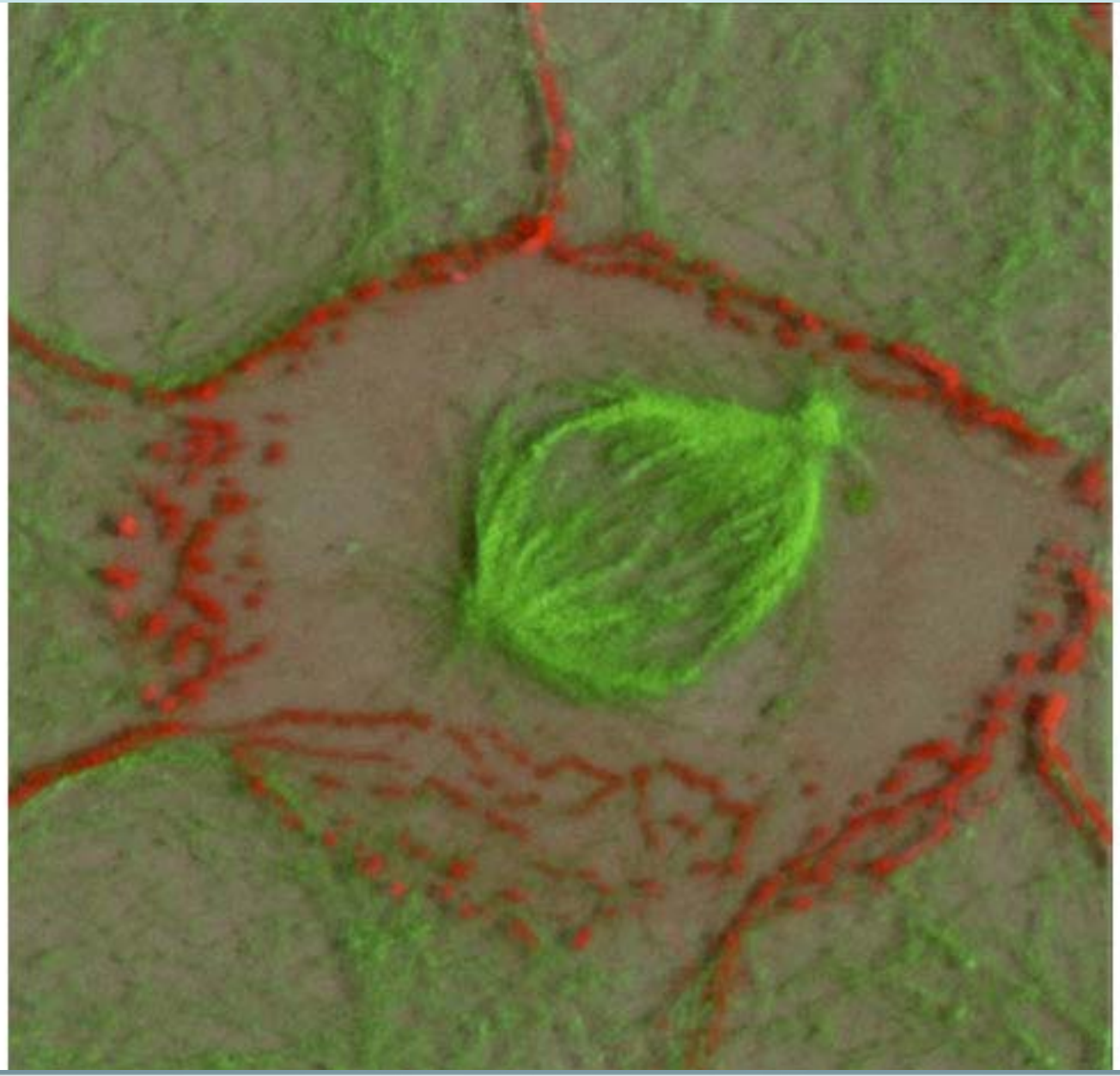


Figure 2: Effect of the X-rays on the mitotic chromosomes. Unirradiated (A, C, and E) and 20 Gy-irradiated (B, D, and F) metaphase, anaphase, and telophase. The irradiated ones correspond to mitoses observed in the post-irradiation mitotic wave. Acentric chromosome fragments (black arrows); double minute chromosomes (arrowhead); chromosomal bridges (empty arrow). Bar in F, also valid from A to E = 10 μm.

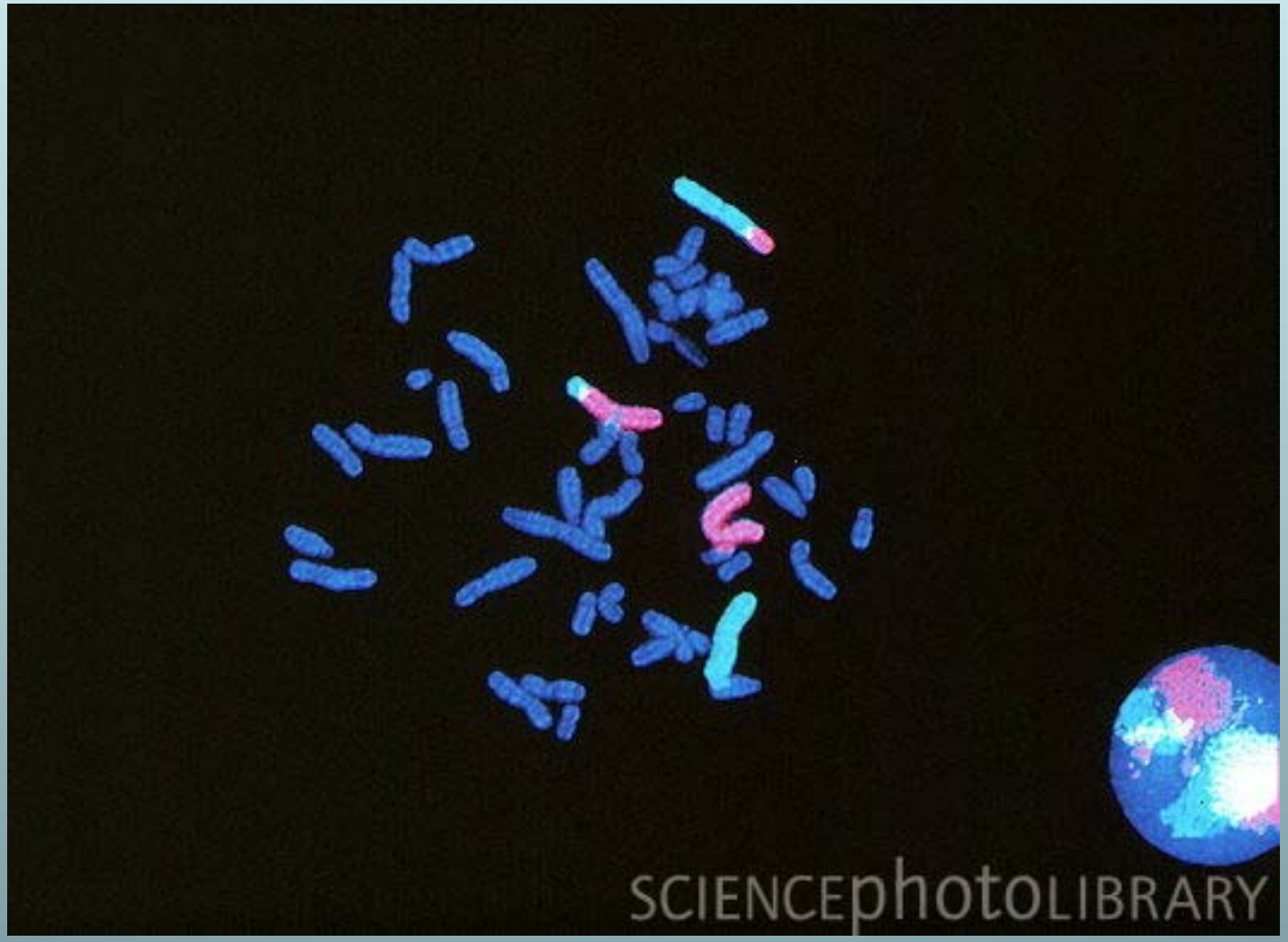
Cellula eucariotica vegetale



Fuso mitotico con centrioli e cromosomi



Piastra cromosomica metafasica con evidenza fluorimetrica di traslocazioni



I diversi livelli del danno biologico da radiazioni

Relativamente radiotolleranti:

- **Danno molecolare (con esclusione degli acidi nucleici)**
- **Effetti sulla permeabilità cellulare**
- **Danni su lisosomi, mitocondri, cloroplasti**

Relativamente radiosensibili:

- **Inibizione della sintesi di DNA, RNA, proteine**
- **Rotture cromosomiche e cromatidiche, ricongiungimento, aberrazioni**
- **Mutagenesi, induzione di mutazioni punto**
- **Trasformazione neoplastica: carcinogenesi**
- **Effetti su centriolo e fuso, mitosi, ciclo, riproduzione cellulare**
- **Morte cellulare riproduttiva, programmata (apoptosi), acuta (lisi)**
- **Effetti su tessuti: morte, riassortimento, <u>reclutamento, ripopolamento</u>**
- **Disturbi dell'embriogenesi, malformazioni, teratogenesi**
- **Malattia da raggi (pelle, mucose, sistema germinale, nervoso, ecc.)**
- **Invecchiamento, accorciamento della vita, morte dell'organismo**

Radiosensibilità dei tessuti dei mammiferi

In ordine decrescente (notare la maggiore sensibilità dei tessuti proliferanti labili/perenni rispetto ai tessuti non-proliferanti stabili):

- Sistema linfatico (specialmente linfociti)[#]
- Globuli bianchi e cellule emopoietiche del midollo
- Mucosa intestinale
- Gonadi
- Epidermide (soprattutto lo strato proliferativo)
- Vasi sanguigni ed altri strati mucosi
- Tessuti ghiandolari e fegato
- Tessuto connettivo
- Muscoli
- Tessuto nervoso

[#] sensibile anche per la presenza di membrane cellulari vulnerabili

Risposta dell'epidermide (Ellinger, 1941)

Risposta ad una SED (skin erythema dose) nell'uomo:

- **Primi 2 giorni: eritema precoce**
- **Dal giorno 3 al giorno 7: periodo di latenza**
- **Dal giorno 8 al giorno 27: eritema principale**
- **Dal giorno 21 in poi: pigmentazione (permane per anni)**

Risposta dei sistemi cellulari (*Fukuryu Maru*, 1954)

Tipo di cellule	*Normali (per mm³)*	*4-6 settimane post*
Leucociti	5.000-9.000	5 < 2.000
		1 < 1.000
		1 < 800
Eritrociti	5.400.000	< 4.000.000
Piastrine	200.000-900.000	10.000-20.000
Cellule del midollo osseo	150.000	10.000
Spermatozoi	120.000	0 - 1

Effetti somatici: malattia da raggi

Dose:	Moderata	Mediana letale	Letale
	100-300 R	400-700 R	800
Morte:	Improbabile	Possibile	Probabile
Settimane			
• 1			nausea, vomito
		nausea, vomito	
	fase latente		diarrea, mucose, ulcere, febbre, emaciazione,
• 2		epilazione,	morte
.		perdita appetito,	
•		mal di gola, petecchie	
• 3	stessi sintomi	diarrea	
	di mediana	emaciazione, morte	
• 4	diarrea		
	emaciazione		

Differenze di radiosensibilità fra specie (1)

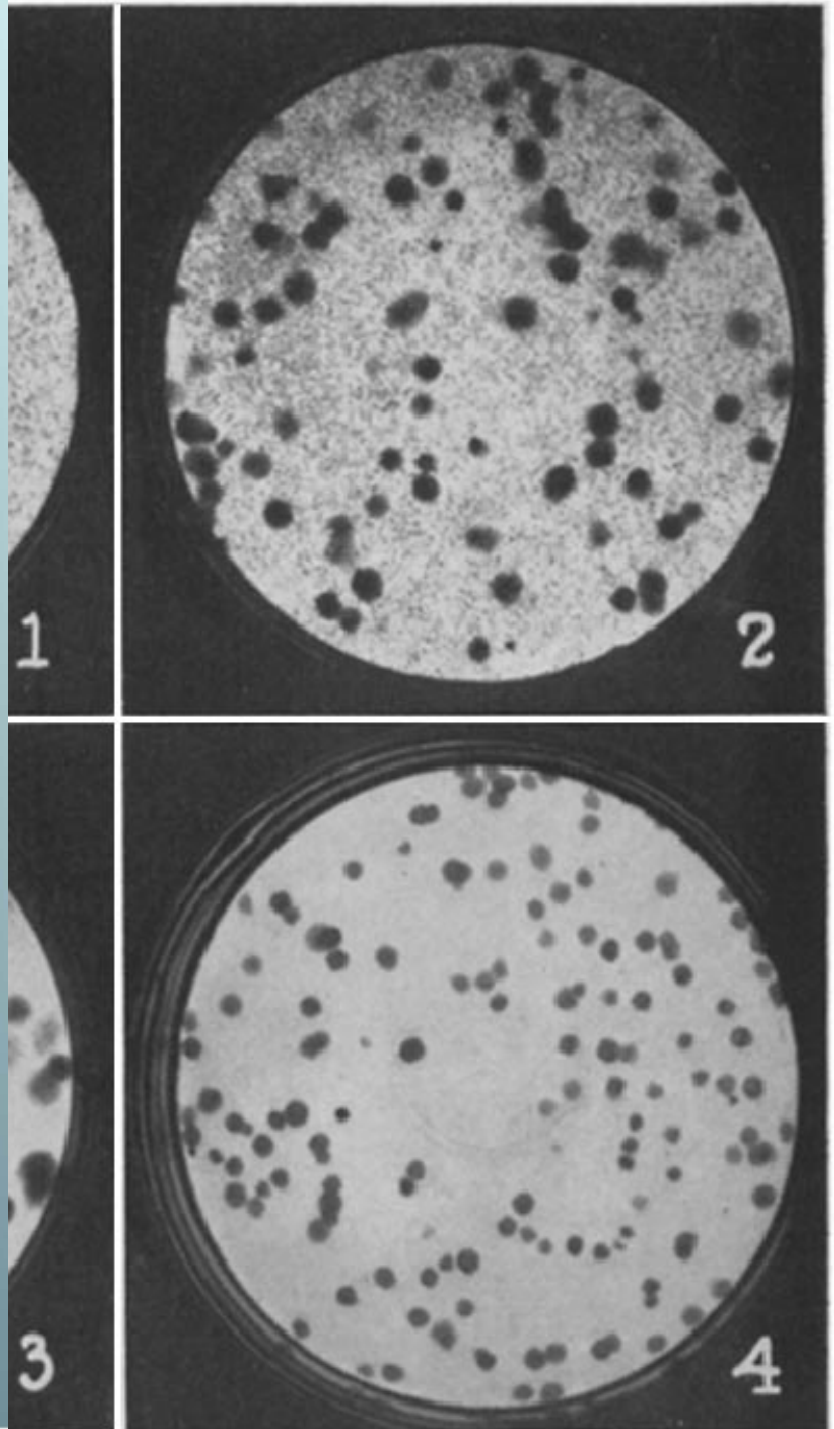
Specie	D50
Homo sapiens sapiens	4,5 Gy
Leucociti umani	100 R
Canis lupus	3,5 Gy
Mus musculus (diversi ceppi)	8,6-9 Gy
Mammiferi ibernati	800 R
Rettili	300-2000 R
Carassius auratus	20 Gy
Drosophila melanogaster (spermatozoi)	400 R
Chortophaga viridifasciata (neuroblasti)	24 R
Artemia salina o *Daphnia* spp.	210 rad
Tardigrada spp.	4000 Gy
Vicia faba o *Tradescantia* spp.	500 R
Mormoniella spp., *Habrobracon* spp. o *Saccharomyces* spp.	(ploidia)
Parmelia sulcata	100 krad
Deinococcus radiodurans o *Thermococcus gammatolerans*	5000 Gy

Differenze di radiosensibilità tra specie (2)

- **Alcuni autori sono riusciti a dimostrare che almeno in alcuni gruppi di organismi - virus, batteri, eucarioti monocellulari (Terzi, 1961), piante (Sparrow et al., 1963; Hutchinson, 1966) - esiste una relazione tra il volume cromosomico o il contenuto di DNA e la radiosensibilità. Una regola generale non sembra esistere in modo univoco.**
- **Diverse piante, anche di interesse alimentare, sono relativamente tolleranti all'irradiazione cronica (*Tradescantia* spp., *Vicia faba, Nicotiana* spp., *Lactuca* spp., *Lycopersicon esculentum, Solanum tuberosum, Lupinus albus, Allium cepa, Brassica oleracea*).**
- **Approssimativamente, in ordine di resistenza sempre maggiore si hanno: alberi, arbusti, specie erbacee, licheni (fino a 500.000 R).**
- **E' anche relativamente tollerante il *Triticum durum,* il che ha permesso di irradiare ed ottenere mutanti da uno dei progenitori del Creso: Cappelli irradiato x varietà Cymmit:**

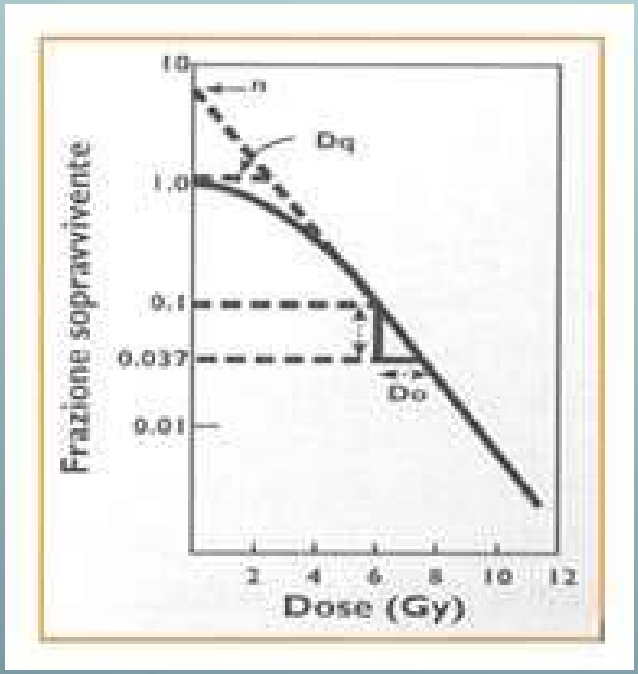
  Cp B144 x [(Yt54xN10-B) x Cp2-63] x Tc

  (primi mutanti ottenuti in CNEN Casaccia nel 1969, rilasciato nel 1974, brevettato nel 1975, accettato nel 1991).



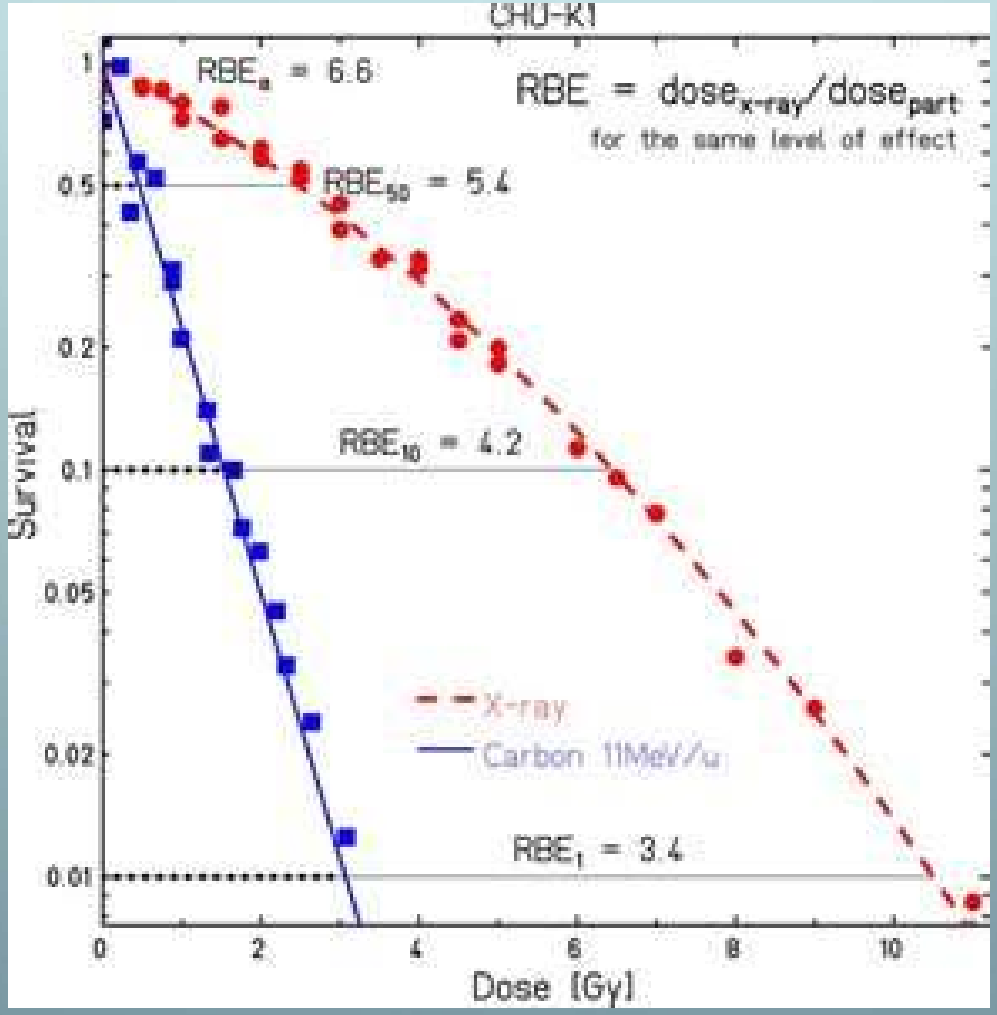
Colonie in vitro di cellule di mammifero (HeLa) da Puck, Marcus & Cieciura, 1956

Il metodo di coltura in vitro di cellule di mammifero (spesso di origine tumorale o embrionale), capaci di proliferare “indefinitamente” e formare colonie su una superficie plastificata in un terreno di coltura liquido appropriato (in genere addizionato con siero), messo a punto di Puck & Marcus (1956), permette una titolazione esatta del numero di cellule vitali all’atto e dopo il trattamento: rende quindi possibile la determinazione quantitative di curve dose-effetto riguardanti la morte cellulare, dette appunto curve di sopravvivenza, studiando e determinando la forma di queste curve.

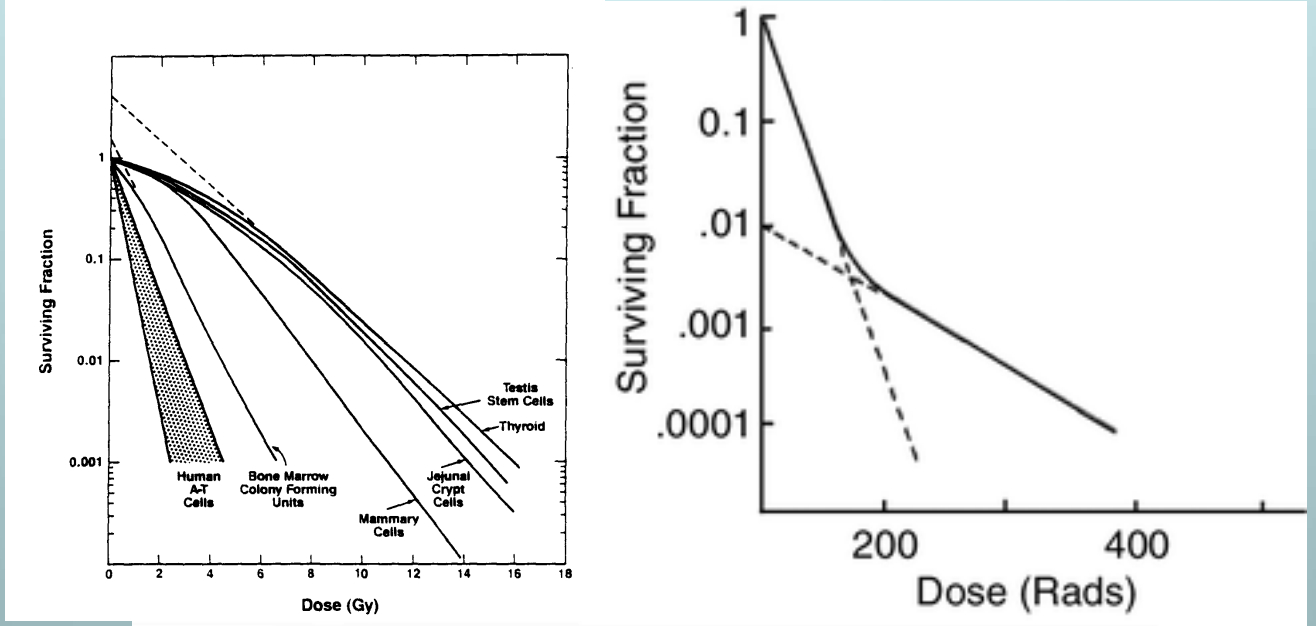


La curva di sopravvivenza ai raggi X risulta esponenziale su grafico semilogaritmico (sigmoide su grafico lineare), definita da una pendenza D37 sul tratto lineare, un numero di estrapolazione n a d=0 o una dose-soglia Dq a S=1. In altre parole, si ha una curva con una “spalla” che precede un tratto esponenziale. Inizialmente n venne creduto correlato agli “urti” della teoria del “bersaglio”.

Curve di sopravvivenza cellulare senza "spalla" vengono osservate come risposta al trattamento con neutroni (Barendsen, 1962), ed anche in molti casi nella risposta ai raggi X di batteri e virus (Haynes, 1957).



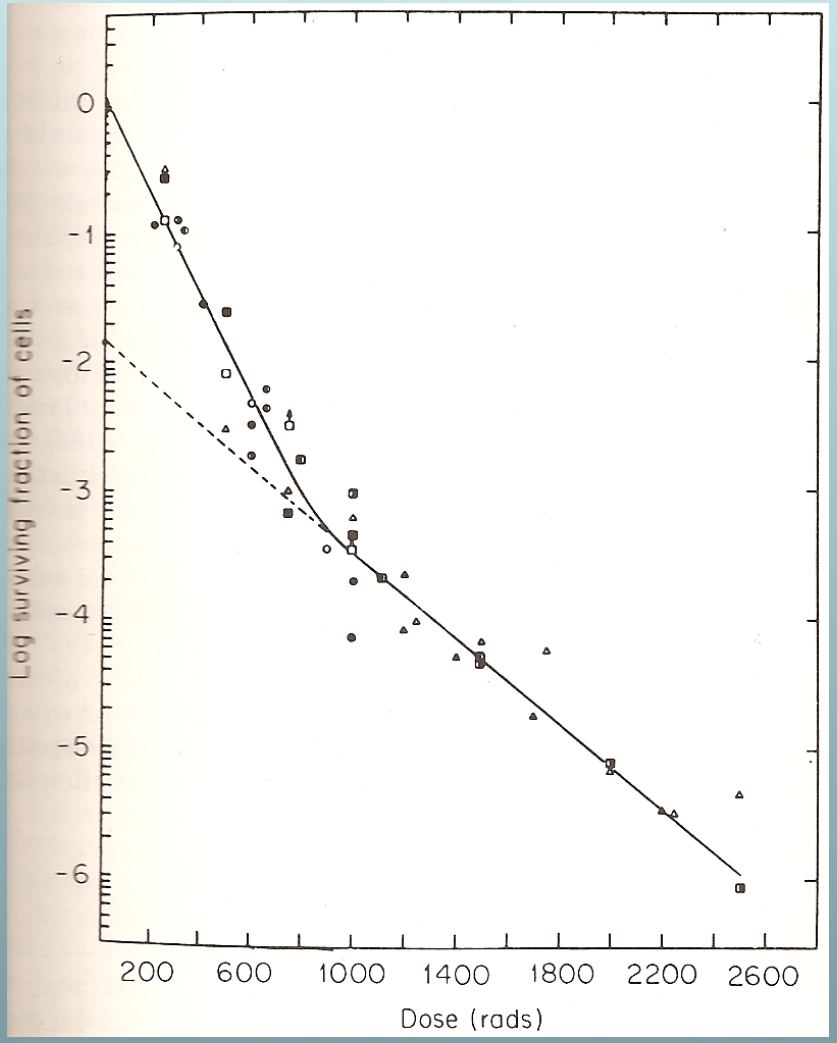
La curva di sopravvivenza talvolta risulta bifasica per le presenza di una componente radioresistente (ad esempio, anossica) che esibisce in un tratto una minore pendenza che estrapola a d=0 alla frazione che si riferisce alla sottopopolazione resistente.



Cells irradiated *in vivo*: hypoxia effect.
Powers & Tolmach, Nature 197:710, 1963

In effetti, la popolazione cellulare può essere costituita da sottopopolazioni con sensibilità diverse che possono esibire curve con soglie e "spalle" diverse.

Curva di sopravvivenza bifasica con in evidenza la frazione di cellule anossiche radioresistenti (Power & Tolmach, 1963)



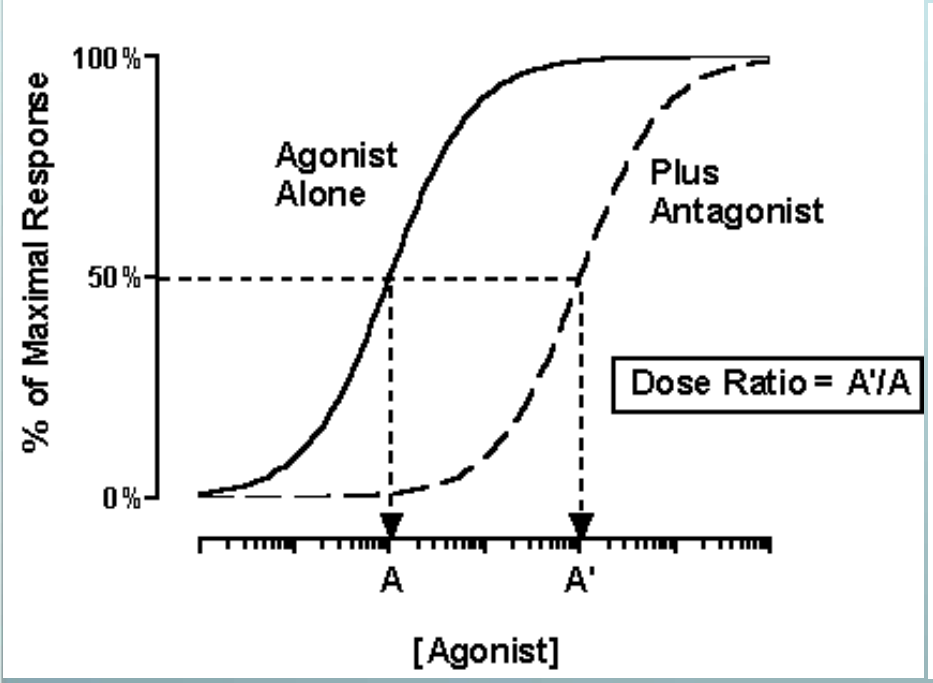
Il metodo della colture in vitro ha permesso di classificare la forma delle curve di sopravvivenza per diverse categorie di agenti citotossici.

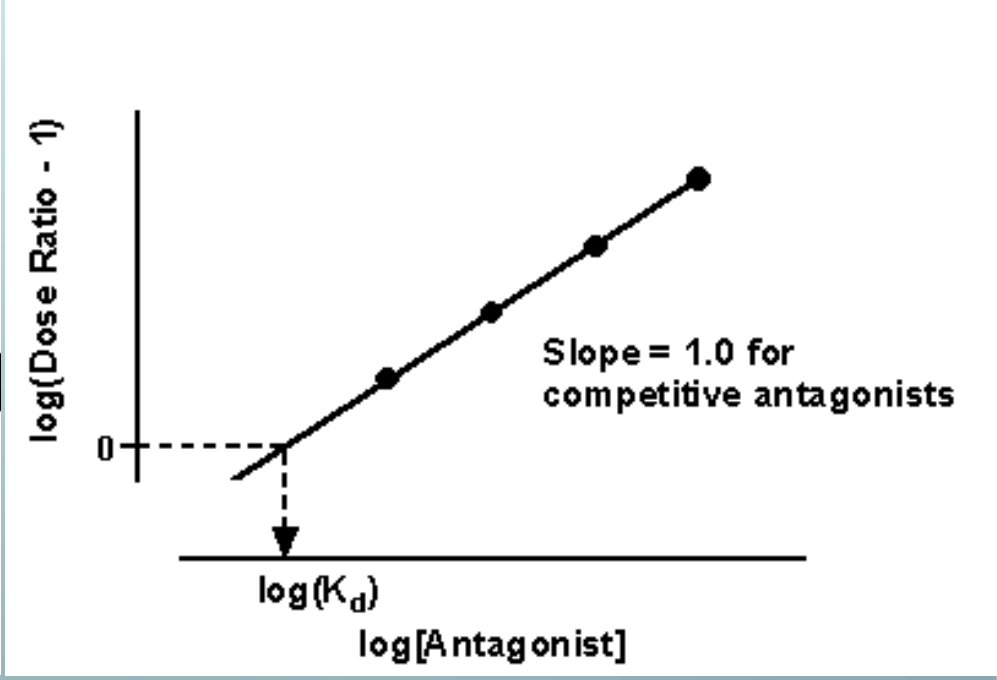
Forma della curva	*Agente citotossico*
Esponenziale con/senza spalla	Radiazioni ionizzanti
$S = (1 – (1 – \exp(-D/D_0))^n)$	Agenti alchilanti
	Raggi UV e altri fisici
Iperbolica[1]	Agenti tossici chimici
	Antibiotici, analoghi
Con spalla negativa[2]	Alcuni antibiotici

[1] Berenbaum, 1969

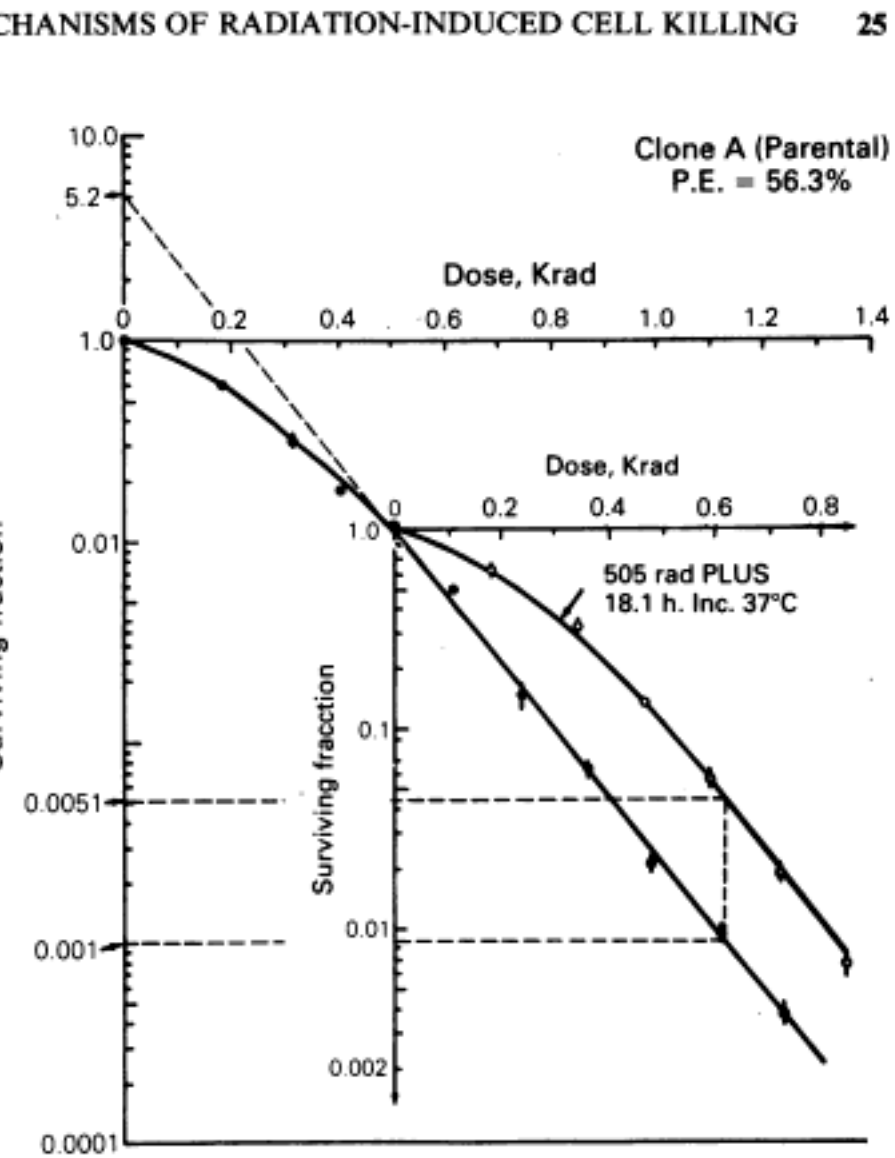
[2] Mauro et al., 1974

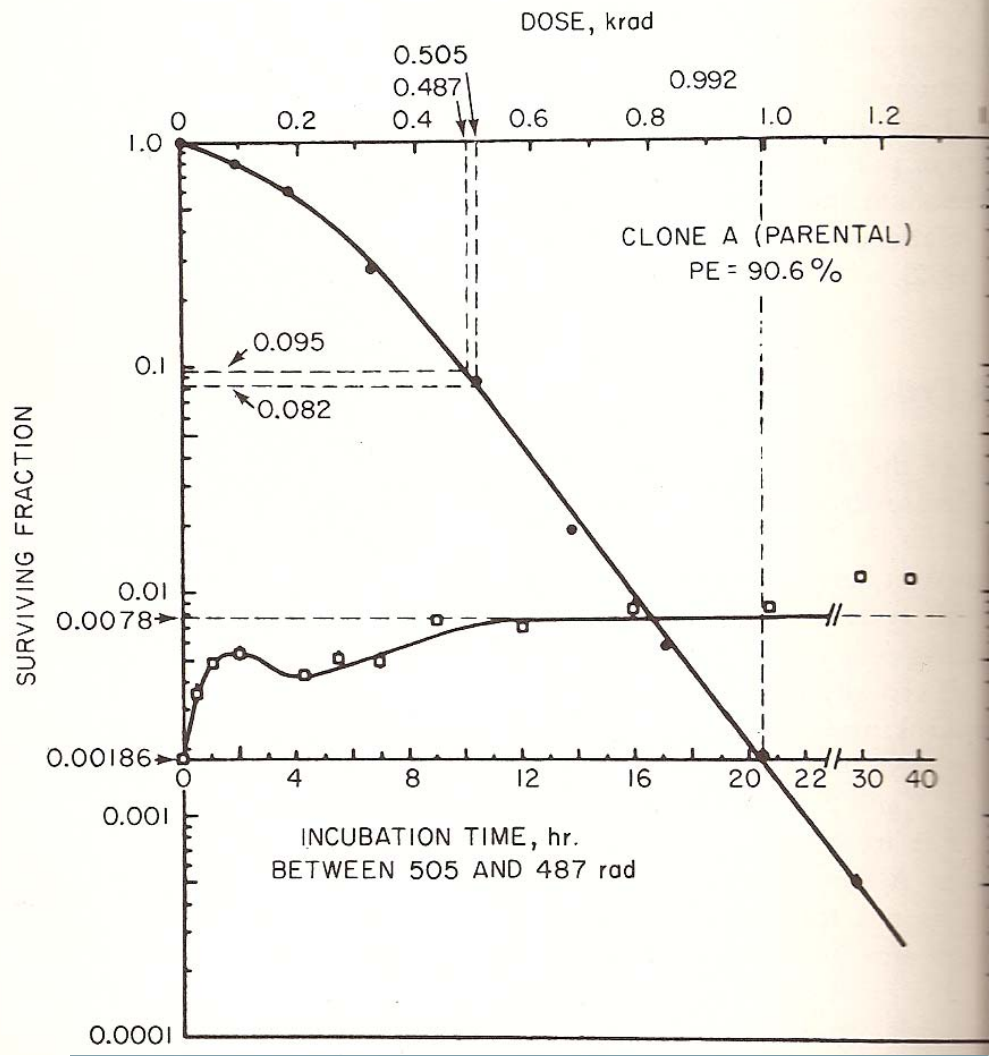
Risposta iperbolica

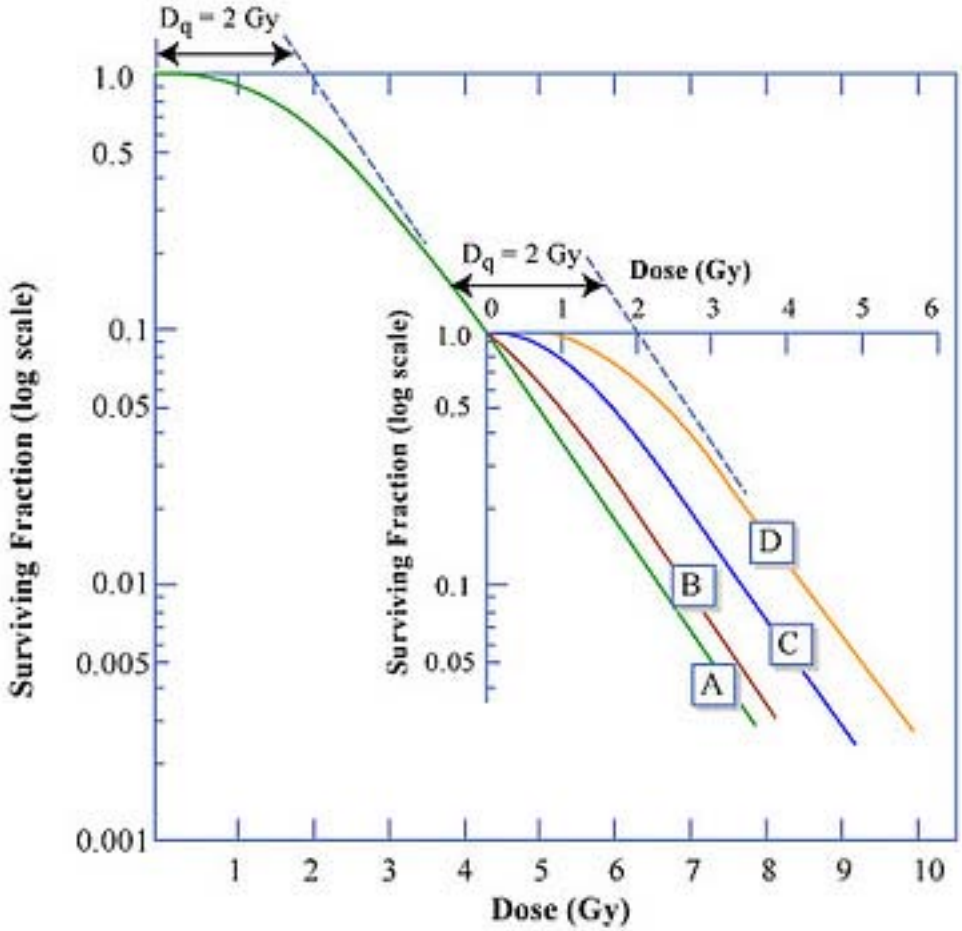




Riparazione del danno subletale con dosi frazionate (Elkind & Sutton, 1959)







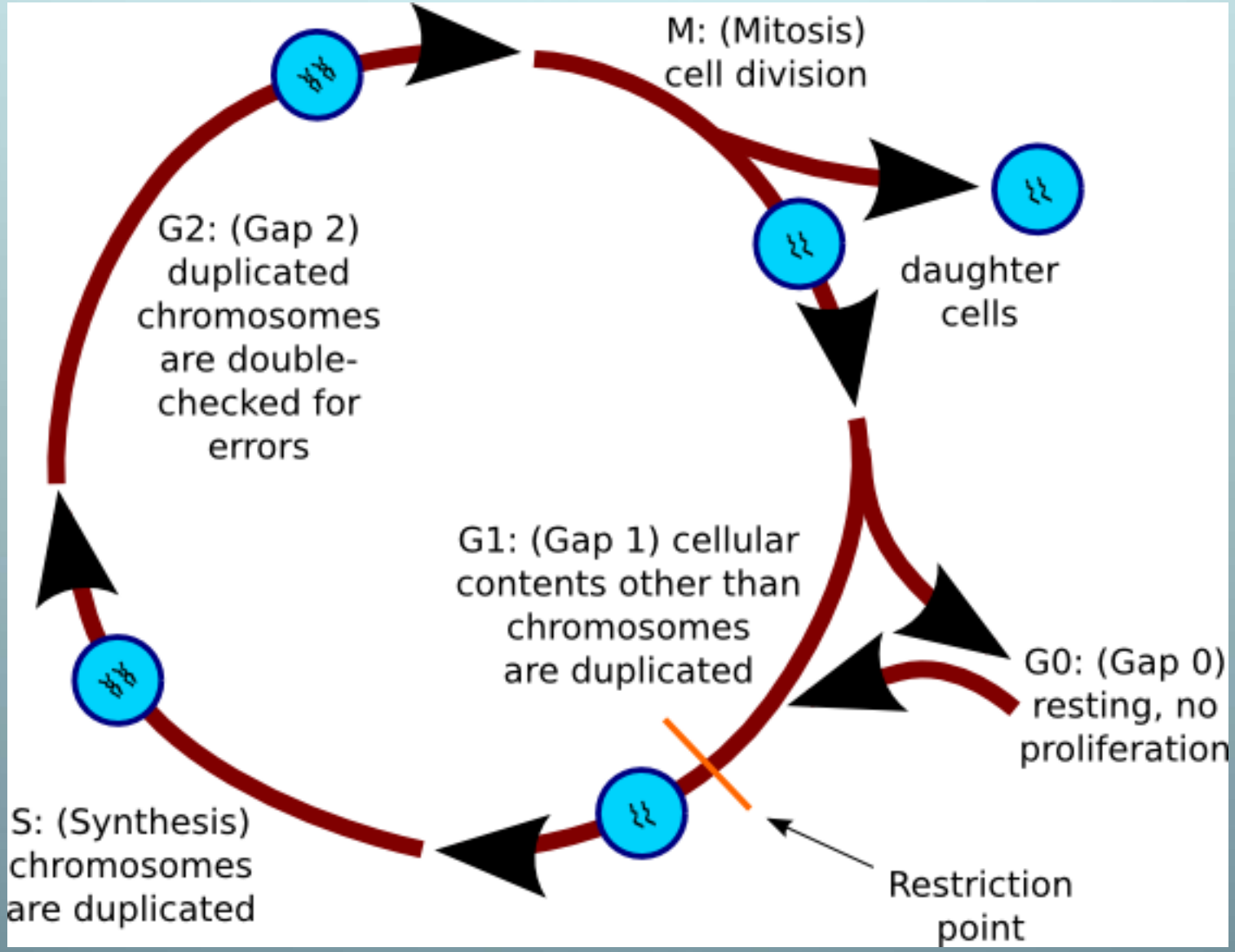
The Elkind-Sutton experiment. The cells are first irradiated to a surviving fraction of about 0.1. These preirradiated cells are then used as stock for further irradiations after holding the cells for various times. Curve A is for cells in which the irradiation is continuous with no interruption. Curves B, C, and D are for cells irradiated after 15 min, 2 h, and 6 h, respectively.

Universalità dei processi di riparazione

Esperimenti successivi hanno dimostrato che:

- **La riparazione del danno subletale (con ricostituzione della "spalla" della curva) esiste in quasi tutti i ceppi in vitro e nei sistemi in vivo dei mammiferi, ed in molti altri organismi (da *Saccharomyces* a *Vicia)*, verosimilmente in tutti gli Eucarioti.**
- **La riparazione del danno potenzialmente letale (diminuzione della pendenza della curva) appare in tutti i Procarioti testati, e può verificarsi anche in cellule di mammifero se deprivate o rallentate o nella fase stazionaria di crescita (Phillips & Tolmach, 1966).**
- **Altri fenomeni di riparazione operano a livello molecolare (DNA) e cromosomico (ricongiungimento) secondo diversi meccanismi forse in parte collegati.**
- **Paradosso: l'unico modo di impedire i processi di riparazione è di continuare a irradiare colpendo i processi stessi.**

La scoperta del ciclo cellulare
(Howard & Pelc, 1953)

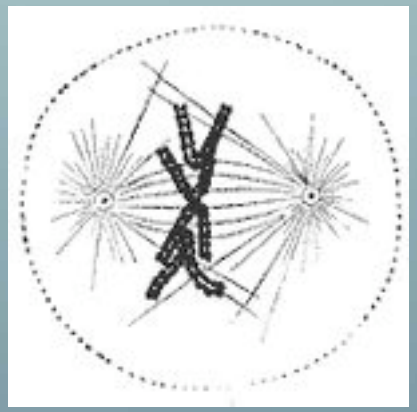
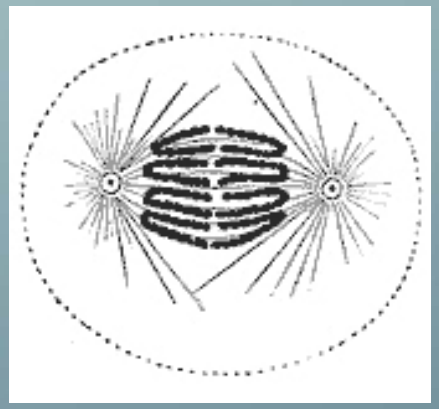


Tempi del ciclo cellulare

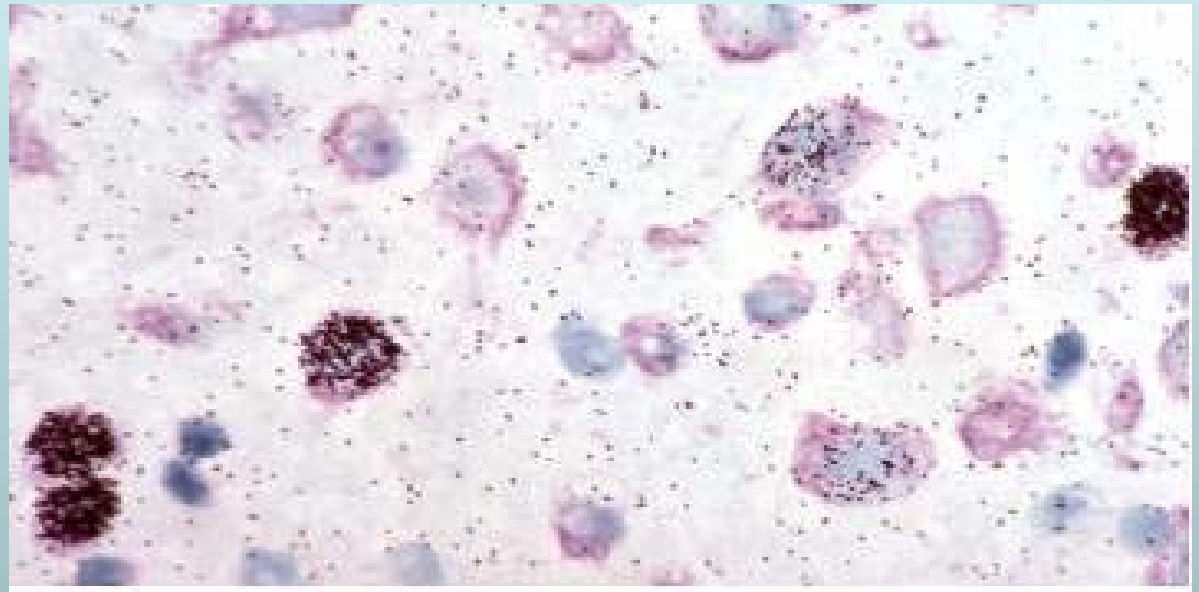
- M (mitosi*) circa 1 h
- G1 da 1 a > 12 h (a G0/Q)
- S (sintesi del DNA) da 6 a 8 h (no > 15)
- G2 3-4 h

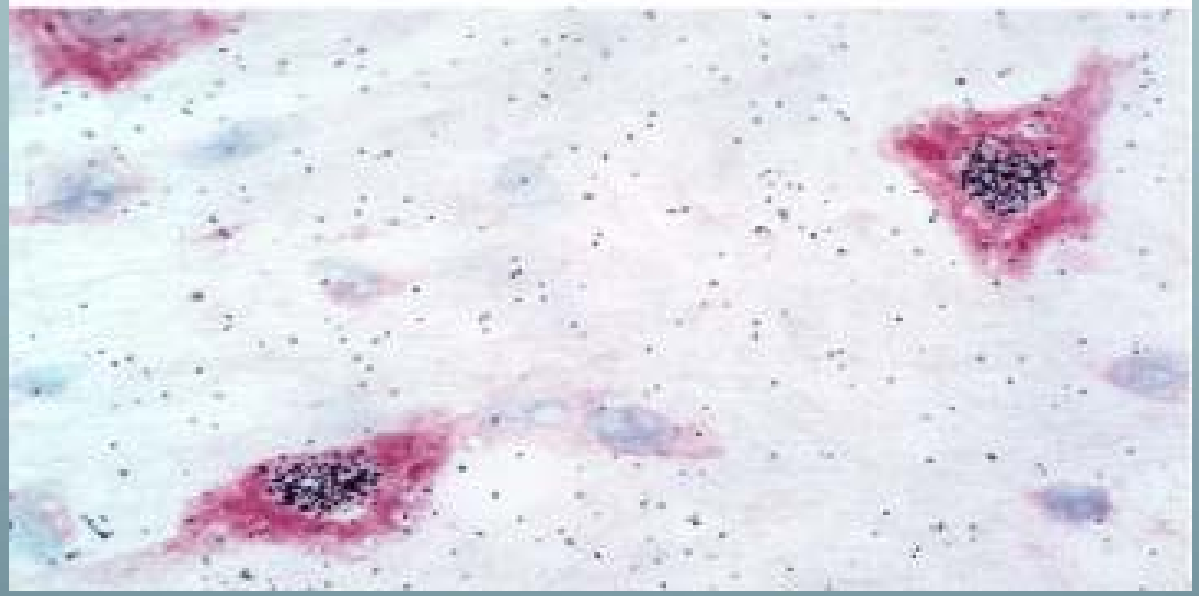
(una frazione della popolazione P è in crescita, mentre una frazione Q è in G0 permanente, anche per differenziazione definitiva; le cellule in G0 sono richiamabili in ciclo, anche in quanto cellule staminali; la frazione P è relativamente alta in vitro, embrioni, cellule tumorali irrorate, tessuti)

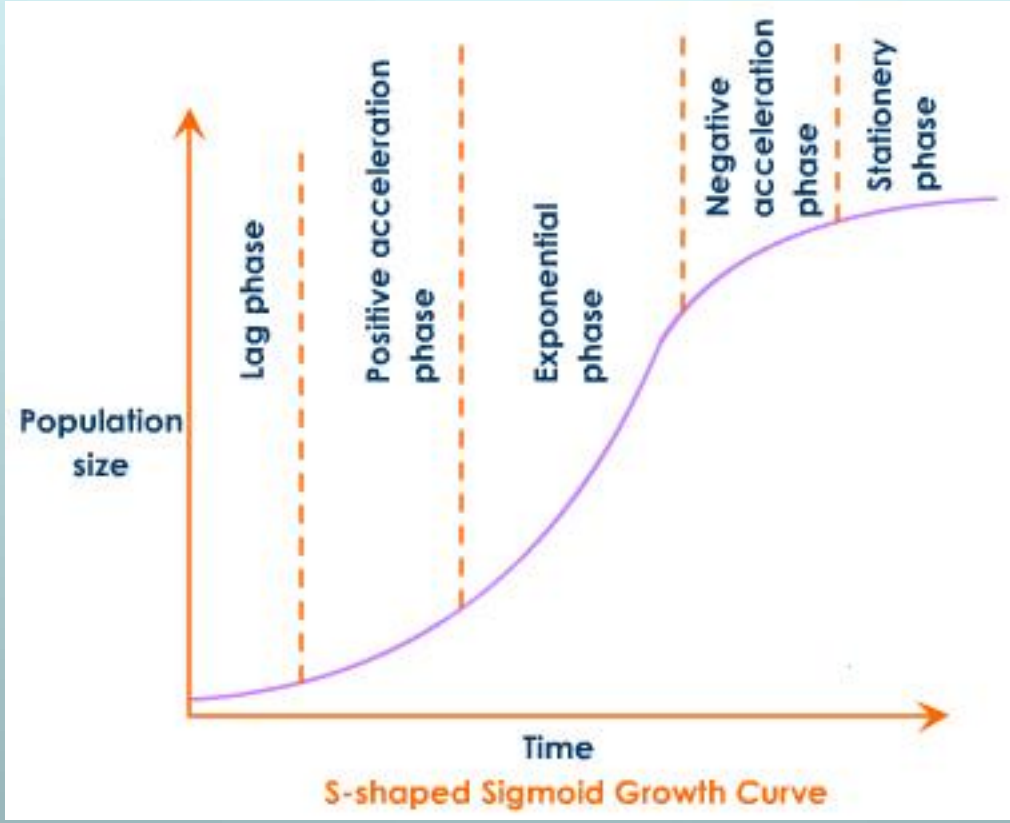
* profase + metafase + anafase + telofase + citochinesi

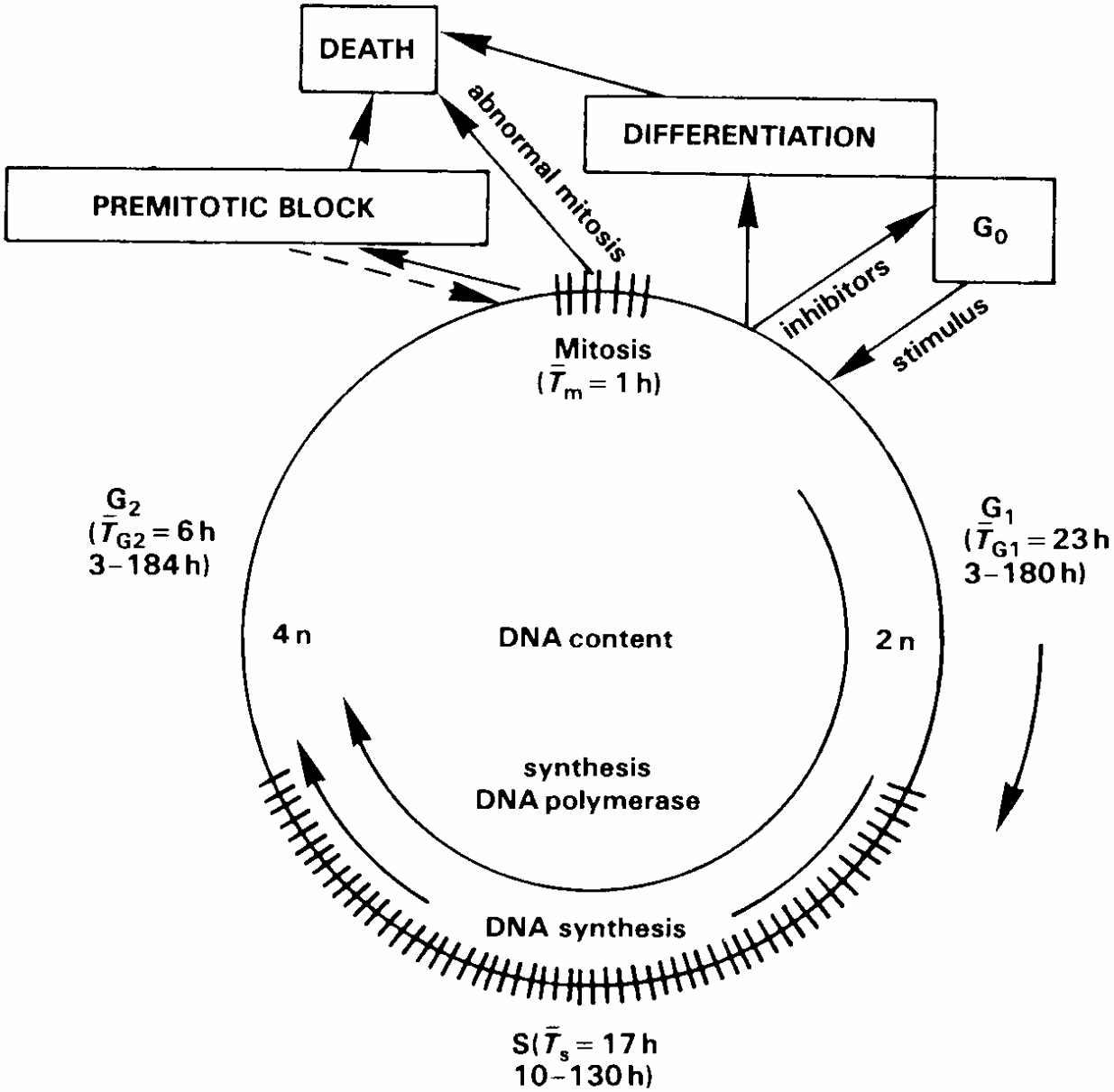
Cellule in fase S marcate con ^{3}H-TdR (autoradiografia)



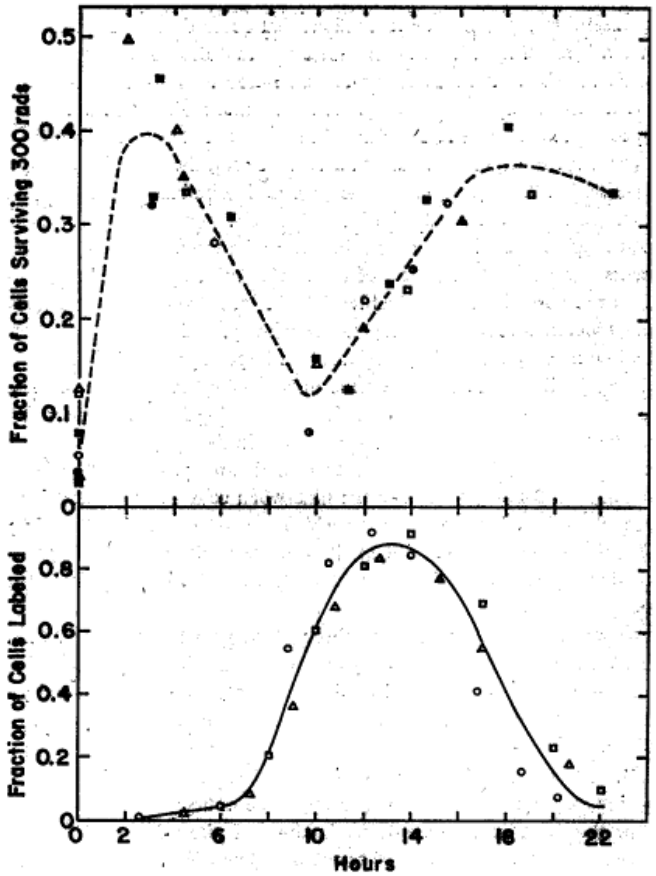


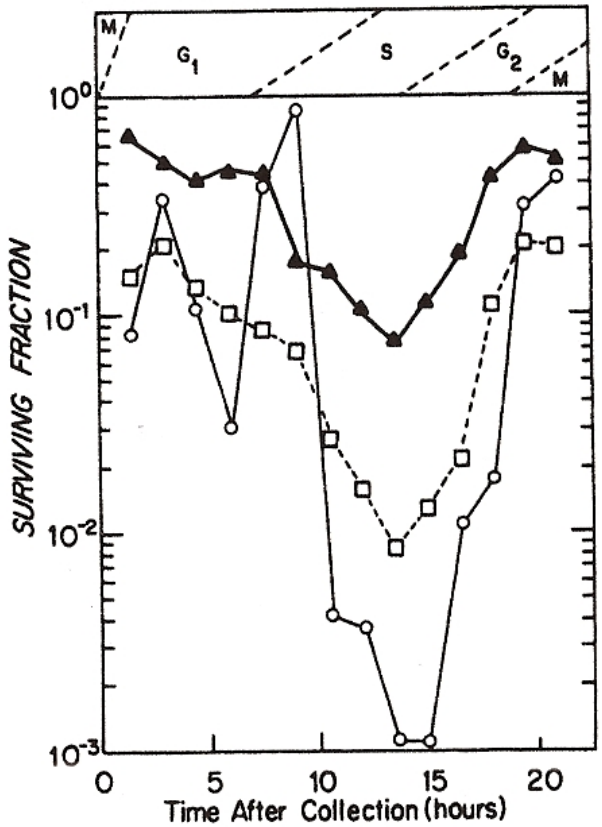


Curva di crescita tipica per una cultura di cellule, ma anche per un embrione (descritta da una funzione detta Gompertziana) o un tessuto in riparazione (cicatrizzazione). In genere, cellule nella fase stazionaria di crescita sono in fase G_0 del ciclo. Queste cellule possono essere indotte ad una nuova proliferazione fornendo sostanze nutritive fresche o diluendo i "caloni", sostanze che ad una certa concentrazione bloccano la crescita (In vivo anche fattori di forma).


DEATH
abnormal mitosis
DIFFERENTIATION
PREMITOTIC BLOCK
G_0
inhibitors
stimulus
Mitosis
($\bar{T}_m = 1$ h)
G_2
($\bar{T}_{G2} = 6$ h
3–184 h)
G_1
($\bar{T}_{G1} = 23$ h
3–180 h)
4 n
DNA content
2 n
synthesis
DNA polymerase
DNA synthesis
S($\bar{T}_s = 17$ h
10–130 h)

Messa a punto di un metodo di sincronizzazione: Risposta differenziale nel ciclo cellulare alle radiazioni ionizzanti (a sn raggi X e ^{3}H-thymidine, Terasima & Tolmach, 1961) e agli agenti citotossici chimici (a dx VBL, VCR e colchicina, Madoc-Jones & Mauro, 1968); risposta delle (Q) cellule in G0 (Little, 1969).





I parametri della dose

- **Doubling dose: la dose necessaria a produrre un tasso di mutazione pari a quello che si verifica in natura (nell'uomo per esposizioni acute è stata stimata intorno a 40 R, fra 30 e 80 R), x 4 per esposizioni croniche.**
- **D37 corrisponde ad una media di 1 colpo per bersaglio.**
- **$S = (1 – (1 – \exp(-D/D_0))^n)$**

  in cui n = numero di estrapolazione,

  D_0 la dose che riduce la sopravvivenza a 0.37 sul tratto esponenziale della curva (range 70-200 rad),

  D_q (dose di quasi soglia) ampiezza della spalla in termini di dose (range 50-250 rad).

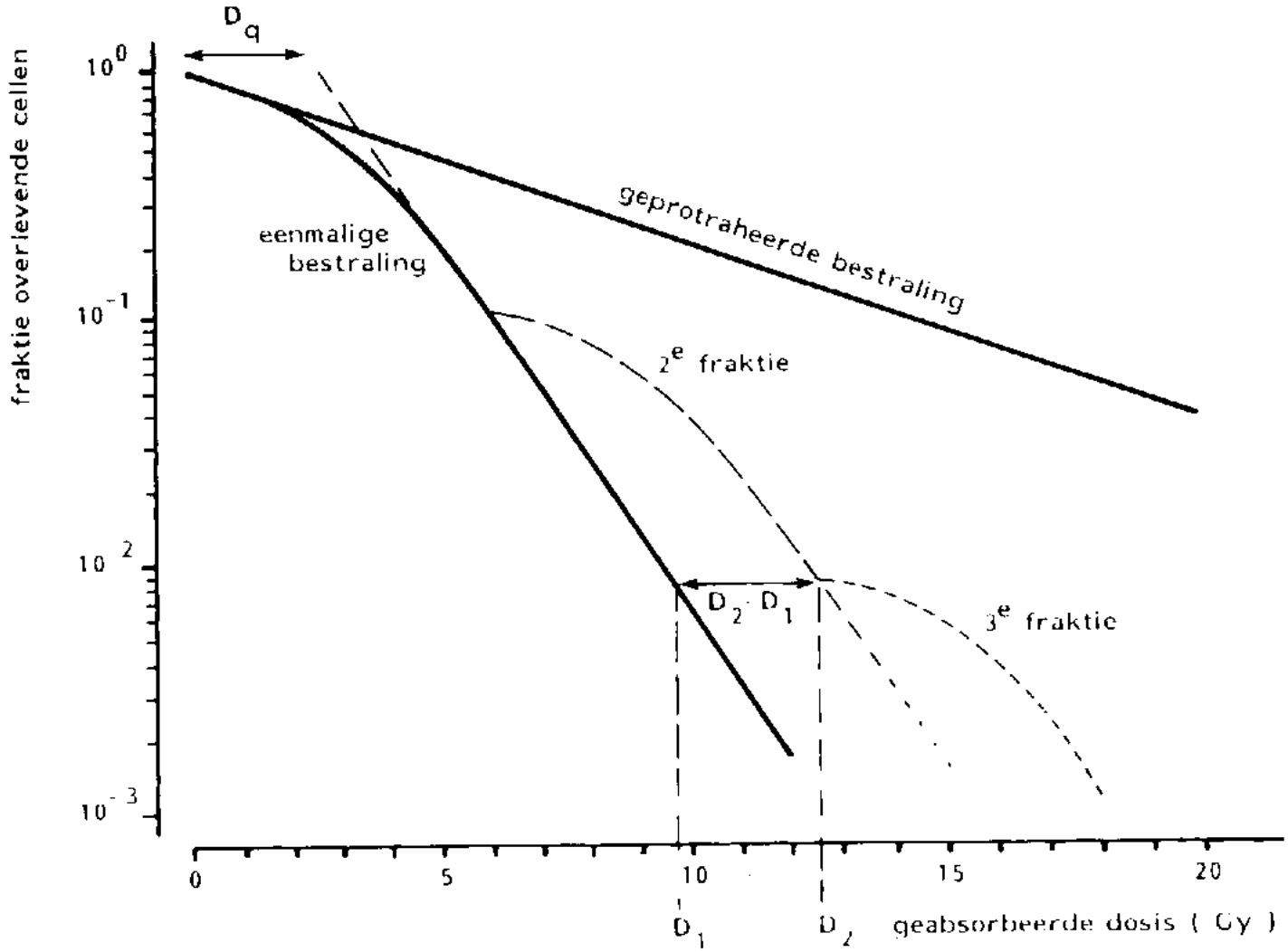
Sistemi di cellule di mammifero in vivo

- Cellule tumorali (linfoma) trapiantate nel topo (Hewitt & Wilson, 1959).
- Colonie spleniche di cellule emopoietiche del topo (Till & McCulloch, 1960): D_0 = 105-150 rad.
- Epidermide e intestino tenue del topo (Withers, 1967): D_0 = 113-97 rad.
- Epidermide umana (Arcangeli et al., 1980).

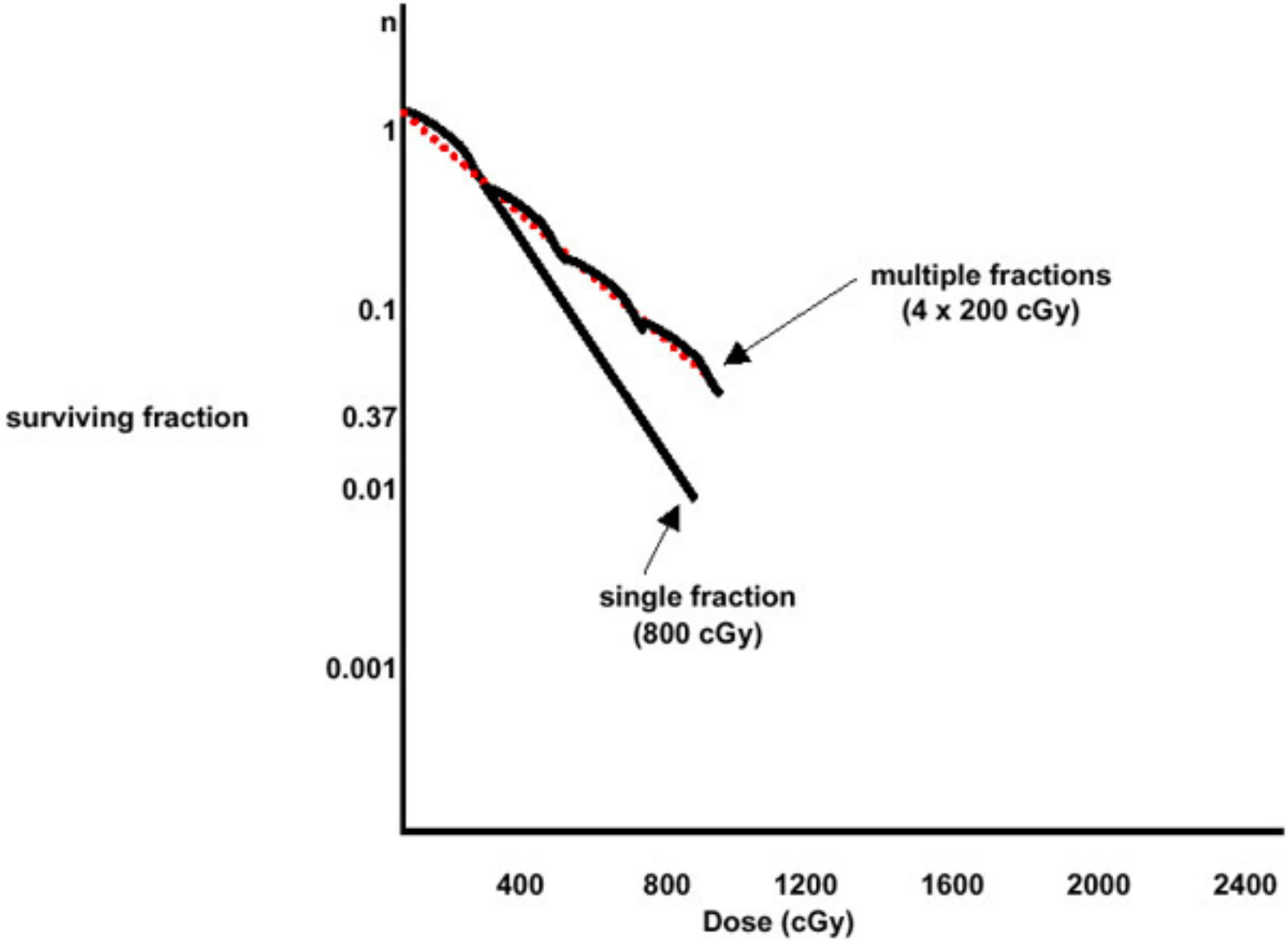
Altri sistemi murini: testicolo, tubuli renali, colonie tumorali nel polmone e fegato. I fenomeni descritti per le cellule di mammifero in vitro vengono quindi sostanzialmente confermati in vivo.

Gli studi di Withers sulla porzione iniziale delle curve di sopravvivenza suggeriscono che in effetti esista una pendenza iniziale della curva di sopravvivenza ${}_1D_0$ (che si diparte immediatamente da pendenza 0 e il cui valore sembra essere intorno 490 rad) e che appare associata alla "spalla" del fenomeno di riparazione, seguita da una pendenza finale ${}_2D_0$ che è associata alla risposta definitiva. La dose frazionata nella prima parte della curva non mostra riparazione del danno subletale. Questa interpretazione sembra corrispondere al modello lineare-quadratico proposto dopo la teoria del bersaglio.

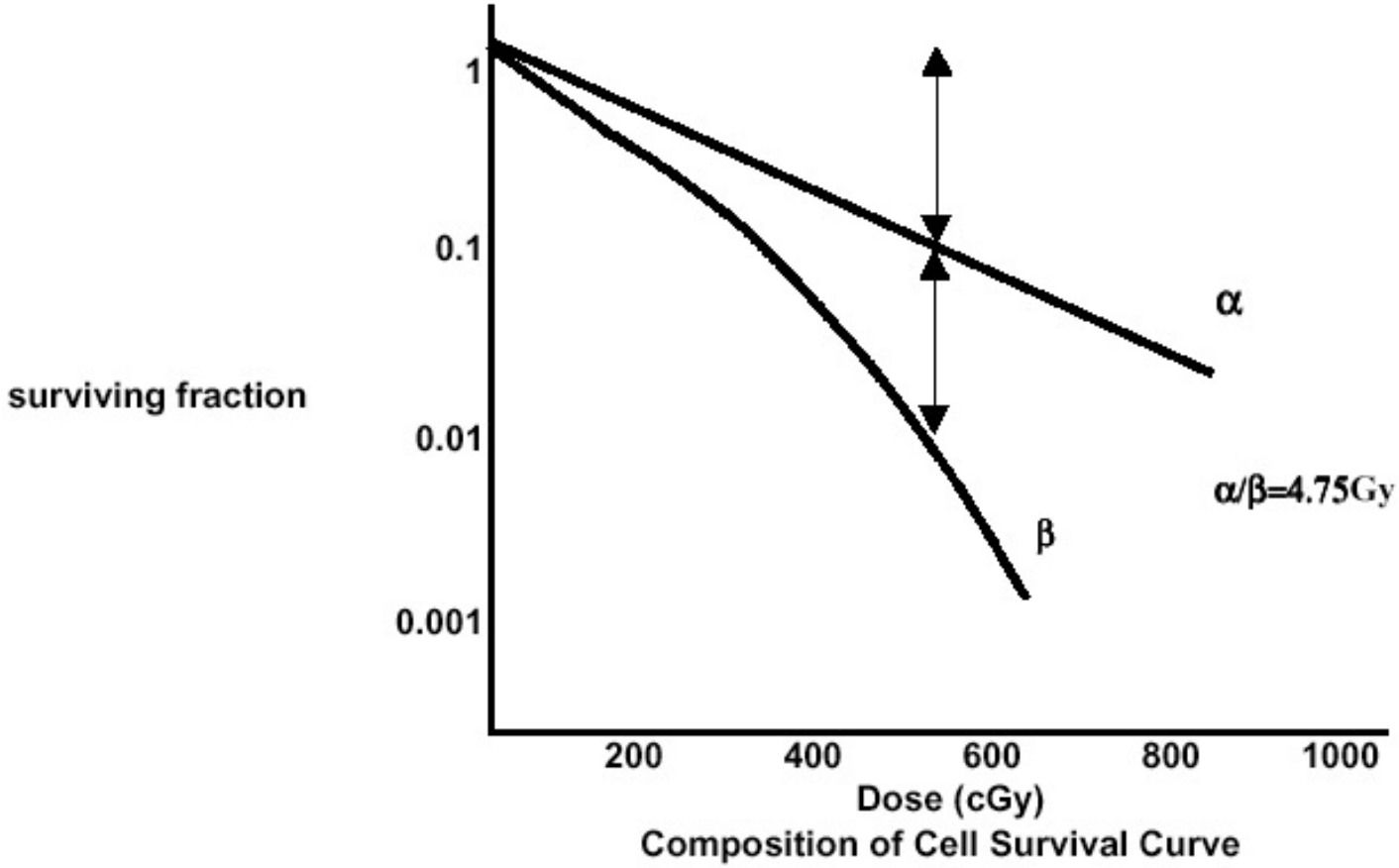
Formazione nella milza di colonie
(di cellule emopoietiche o di linfoma)



Figuur IV.3. Overlevingscurven na geprotraheerde bestraling en blootstelling aan twee fracties met een totale dosis D_2 en één fractie met een dosis D_1 (ICRP, 1984).



CELL SURVIVAL
EFFECT OF FRACTIONATION



Composition of Cell Survival Curve

Nel modello lineare-quadratico, S = exp -(α D + G β D^2), dove G = fattore tempo, la risposta, in particolare al trattamento frazionato, risulta governata dal rapporto α / β. Tale rapporto dei tessuti a risposta precoce (pelle e mucosa orale): circa 11; tessuti a risposta tardiva: da 1 a 5; tessuti tumorali: da 7 a 16.

Indicazioni della radiobiologia cellulare

Gli esperimenti sulla sopravvivenza cellulare, insieme con quelli condotti su "end-point" cellulari genetici, indicano che:

- **la forma della curva di sopravvivenza con "spalla" evidenzia che la pendenza diverge immediatamente da 0 e che quindi esistono effetti stocastici a qualsiasi dose per quanto bassa;**
- **tuttavia esistono (rapidi e vigorosi) processi di riparazione naturali, ed anche ripopolamento da sopravviventi o cellule staminali "richiamate";**
- **gli effetti alle basse dosi non sono necessariamente distinguibili in vivo da quelli in sovrapposizione dovuti ad altri agenti nocivi.**

Il quadro sperimentale (inattivazione, riparazione, risposta nel ciclo, ecc.) fornisce le basi per interpretare le basi cellulari:

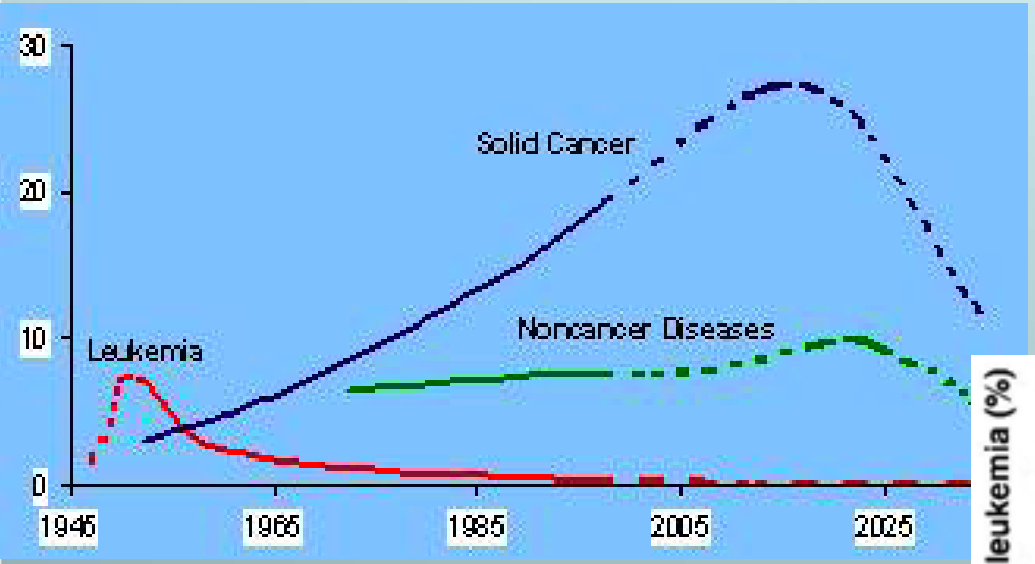
- **del danno biologico da radiazioni e da altri agenti nocivi, compresi quelli di origine ambientale naturale ed antropogenica;**
- **della radioterapia e della chemioterapia antineoplastica (e anti-infettiva) e dei relativi trattamenti frazionati.**

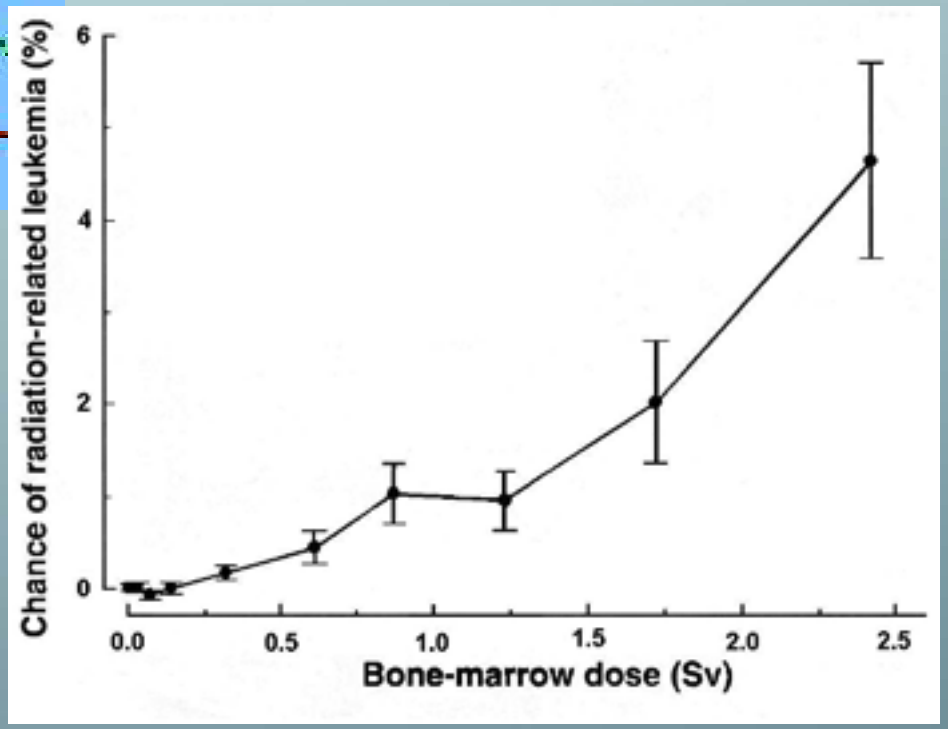
Questo quadro costituisce quindi una parte importante delle basi molecolari e cellulari della biomedicina.

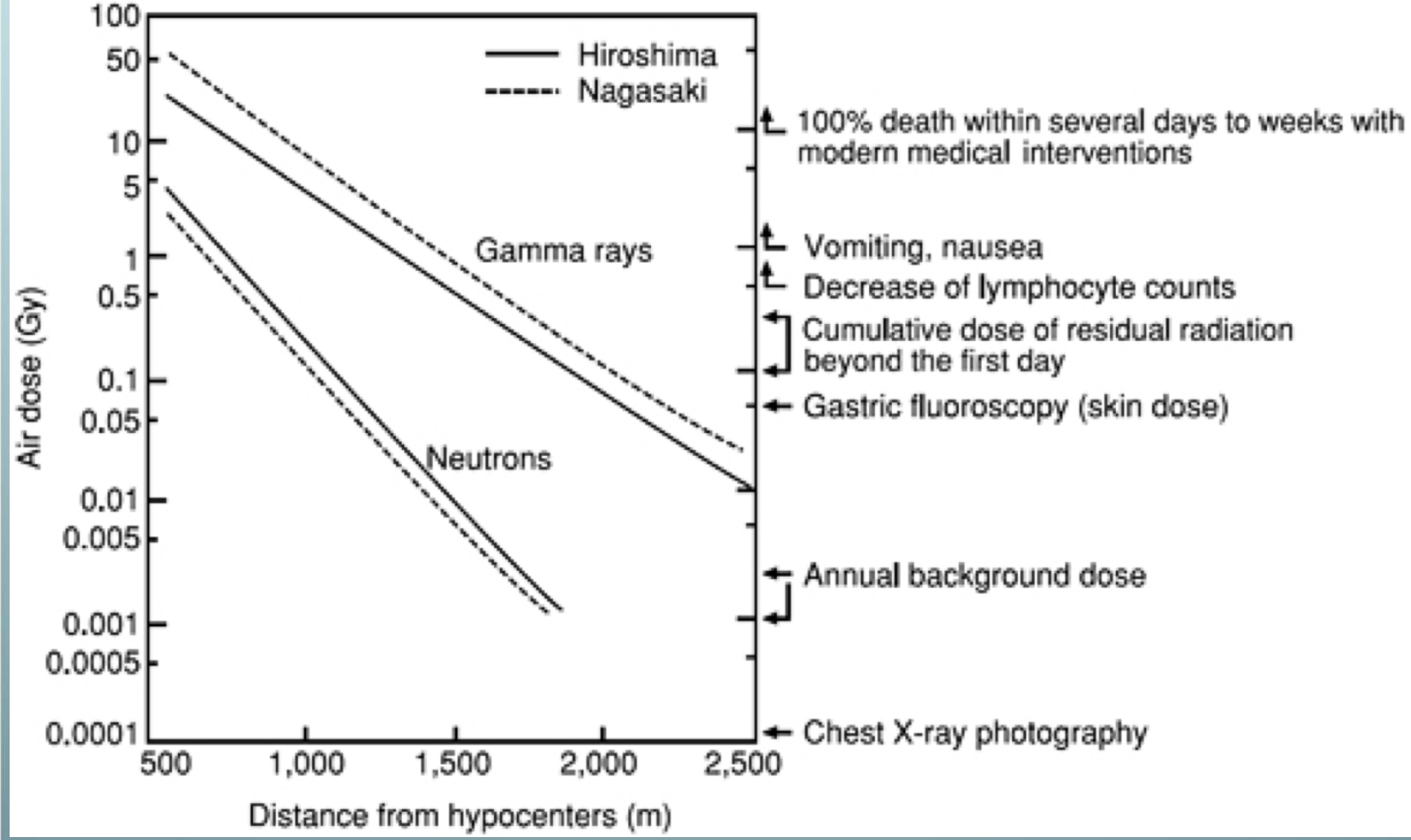
La bomba atomica: Hiroshima e Nagasaki (1945)

- Morti acute 90-166.000 a Hioshima e 60-80.000 a Nagasaki, di cui dovuto il 30-60% a esplosione, 10-20% a radiazione, 10-30% a crolli, ecc.
- Sopravvissuti 200.000. Leucemie: 20% delle morti per tumori in eccesso. Tumori solidi: 8% delle morti per tumori in eccesso. In Hiroshima, la componente neutronica ha evidenziato una RBE = 5; picco della comparsa di leucemie nel 1950-1954.
- Correlazione dose-dipendente per ritardo mentale in bambini irradiati in utero.
- Nei sopravvissuti con dosi <0,005 Gy = 0,5 rad (tipicamente 2.500-2.700 m dall'ipocentro, superiore a dose annuale di background di 0,001-0,003 Sv) non sono stati osservati rischi in eccesso di tumori o altre malattie.
- Su quasi 80.000 nati nel 1948-1953 da genitori esposti non si è riusciti a misurare differenze significative nei parametri: nati morti, mortalità infantile, malformazioni, diminuzione di peso alla nascita, proporzione dei sessi, aberrazioni cromosomiche, mutazioni.
- Il sopravvissuto in genere ha ricevuto in media circa 0,2 Gy.

Hiroshima e Nagasaki: A sn andamento dell'eccesso di morti per diverse categorie di patologia come funzione dell'anno. A dx relazione dose-effetto per le leucemie.

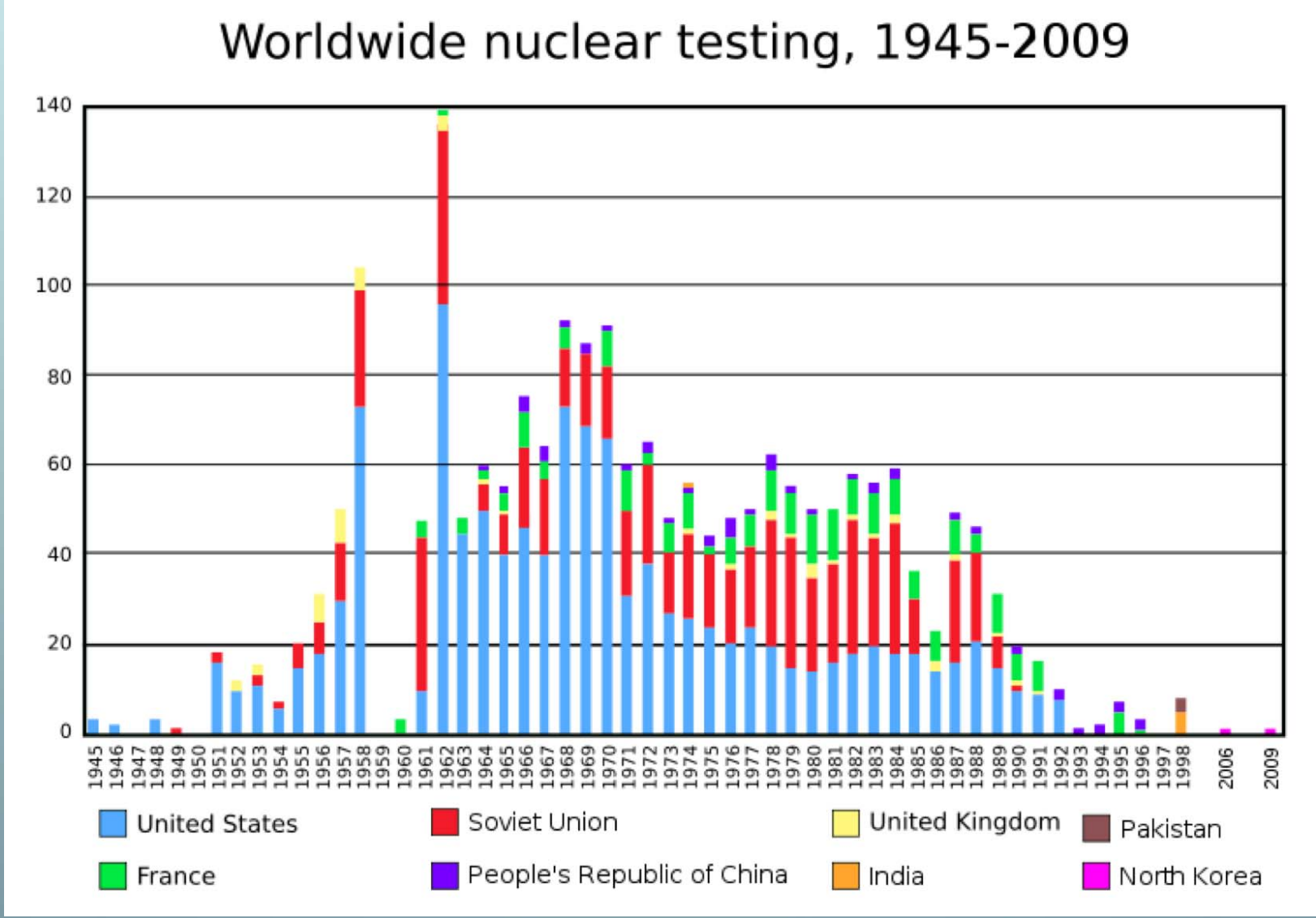





Hiroshima
Nagasaki
Gamma rays
Neutrons
Air dose (Gy)
100
50
10
5
1
0.5
0.1
0.05
0.01
0.005
0.001
0.0005
0.0001
500
1,000
1,500
2,000
2,500
Distance from hypocenters (m)
100% death within several days to weeks with modern medical interventions
Vomiting, nausea
Decrease of lymphocyte counts
Cumulative dose of residual radiation beyond the first day
Gastric fluoroscopy (skin dose)
Annual background dose
Chest X-ray photography

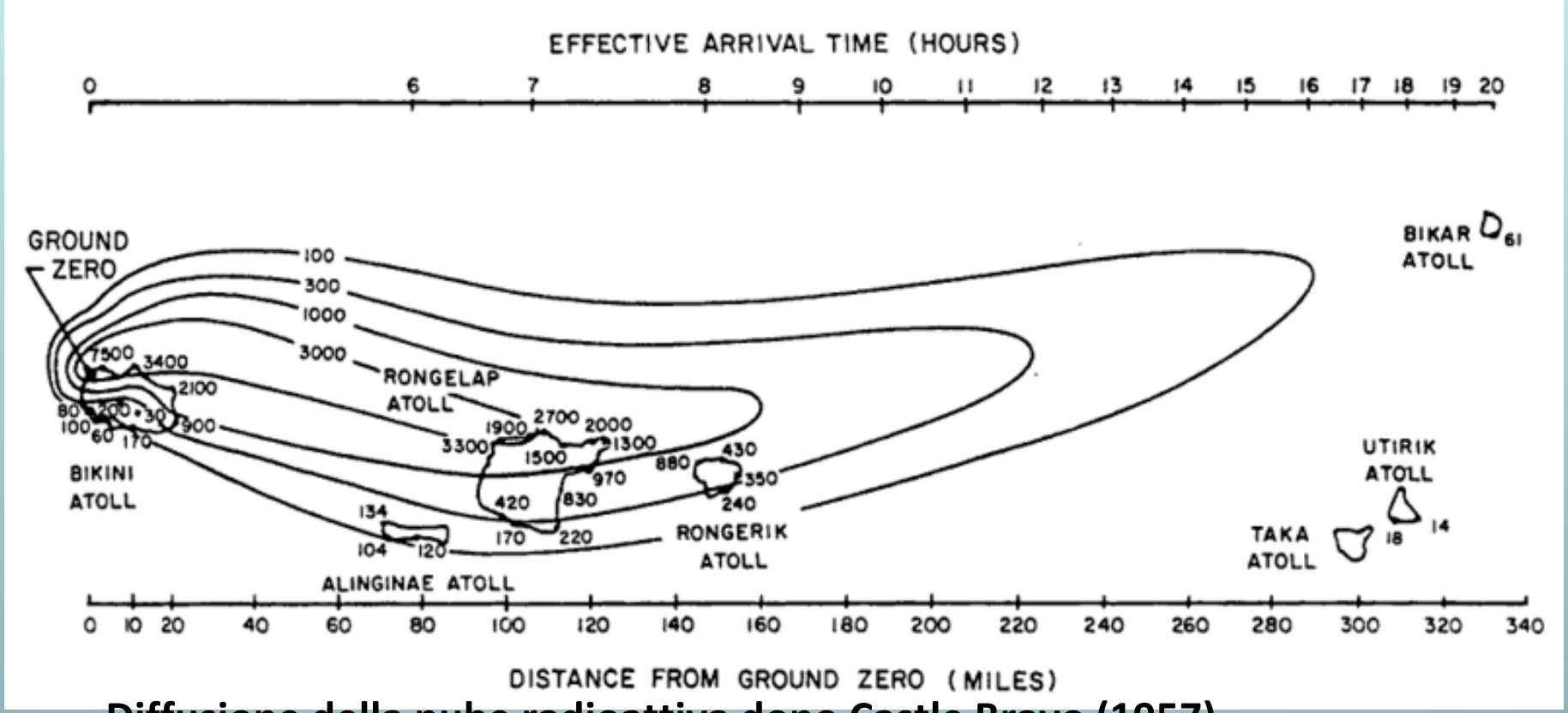
I test nucleari

- Test in atmosfera dal 1945 al 1962 (Francia fino al 1974, Cina fino al 1980, India nel 1974-1997 e Pakistan nel 1998, Corea del Nord nel 2600-2009).
- Test sotterranei fino al 1990.
- Totale test oltre 500 (1945-1980).
- Valutazioni CDC/NCI: 11.000 morti in eccesso per tumori (soprattutto tiroide).
- Gli effetti di arresto della diminuzione della mortalità infantile (Sternglass, 1963) e di aumento della leucemia infantile a basse dosi (Stewart, 1977) non sono risultati significativamente correlati ai test in atmosfera.


Worldwide nuclear testing, 1945-2009
140
120
100
80
60
40
20
0
1945 1946 1947 1948 1949 1950 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 2006 2009
United States
Soviet Union
United Kingdom
Pakistan
France
People's Republic of China
India
North Korea

I test alle Isole Marshall

- **67 test nel 1946-1958, di cui 6 di potenza molto alta.**
- **Gli abitanti degli atolli di Rongelap e Rongerik (esposti al rilascio soprattutto di ^{131}I e ^{140}Ba) vennero evacuati (1954, incidente Castle Bravo a Bikini) in ritardo a causa di un cambio di direzione del vento.**
- **Si trattava della bomba H di maggiore potenza esplosa dagli USA: la nube dell'esplosione raggiunse le 100 miglia e 5% dell'energia rilasciata venne trasformata in radiazioni.**
- **La popolazione, rimpatriata dopo 3,5 anni, presenta cicatrici e depigmentazione, neoplasie tiroidee benigne o maligne e tiroide atrofica, ritardi di crescita.**
- **I marittimi giapponesi della *Daigu Fukuryu Maru* furono anche esposti: 1/23 decessi (per sopraggiunta epatite).**



Diffusione della nube radioattiva dopo Castle Bravo (1957)

Utilizzando le popolazioni naturali di *Drosophila ananassae* di Bikini e altri atolli, Stone & Wilson (1956) riuscirono a dimostrare l'insorgenza di mutazioni con un picco dovuto al fallout dell'esplosione del 1954, e con successivi picchi dovuti ad esplosioni nel 1956 e 1958, con ritorno poi alla norma presumibilmente per selezione naturale in 161 generazioni.

Effetti somatici: induzioni di tumori

L'induzione di tumori da parte delle radiazioni come fenomeno complesso:

- **Iniziazione: cambiamenti molecolari in una o diverse cellule.**
- **Promozione: azione di una sostanza necessario a permettere un qualche comportamento deviato nelle cellule compromesse: possono essere dei promotori anche sostanze che sono carcinogene in quanto tali.**
- **Trasformazione: processo che permette (o no) la proliferazione cellulare (in vitro corrisponde alla formazione di colonie).**
- **Progressione: differenze in proliferazione e comportamento maligno che possono dare origine a un tumore maligno, anche metastatizzante.**

Il tempo che intercorre fra l'iniziazione e la manifestazione clinica (un numero di cellule tale da poter essere osservato), detto periodo di latenza, spesso risulta lungo (2-5 anni per leucemia, 5-9 anni per la tiroide, 10 anni per i tumore solidi), anche per ritardi o blocchi indotti dalle difese immunitarie.

Un tumore maligno talvolta smette di crescere ma diffonde metastasi.

L'induzione di tumori (dati animali)

Tipo di tumore	*# casi per M per rad X*
• Leucemia	20
• Tiroide*	1,2
• Mammella	2,1
• Polmoni	2
• Epidermide, ossa	meno suscettibile
• Prostata, utero	insensibile

* da ^{131}I

Effetti genetici

Effetti genetici severi per milione di nati vivi (UNSCEAR, 1993)

Effetto	*frequenza spontanea*	*irradiati* 10 mGy gener. 1+2	*irradiati* 10 mGy equilibrio
Strutturali cromosomiche	400	3,4	4
Numeriche cromosomiche	3.500	bassa	bassa
Mutazioni dominanti e sex-linked	10.000	28	100
Mutazioni recessive	2.500	0,1	15
Difetti congeniti	60.000	-	-
Malattie multifattoriali*	600.000	-	-

* Malformazioni cardiache, asma, malattie neurologiche, diabete, ecc.

Dosi naturali

	mrad/anno			
	totale	cosmici	esterno	K corpo
• Uomo su granito a 3.000 m	207	100	90	17
• Uomo su granito slm	142	35	90	17
• Uomo su roccia sedimentaria slm	75	35	23	17
• Uomo navigante sul mare	52	35	½	17
• Pesce a riva	64	35	1	28
• Pesce a -100 m	30	½	1	28
• Micro in lago in superficie	35	35		
• Micro in lago a -100 m	½	½		
• Micro in mare in superficie	39	35	4	
• Micro in mare a -100 m	5	½	4	
• In altitudine (Denver)	+80 mrem			

Annual estimated average effective dose equivalent received by a member of the population of the United States

Source	*Average annual effective dose equivalent*	
	(μSv)	(mrem)
Inhaled (Rd and decay products)	2000	200
Other internally deposited radionuclides	390	39
Terrestrial radiation	280	28
Cosmic radiation	270	27
Cosmogenic radioactivity (^{14}C, ^{3}H, etc.)	10	1
Rounded total from natural sources	3000	300
Rounded total from artificial sources	600	60
Total	3600	360

Dosi di background (UNSCEAR)

	media	*gamma tipica*	
Naturale	**(mSv/anno)**		
• **Aria**	**1,26**	**0,2-10,0**	**(principalmente da Rd)**
• **Interna**	**0,29**	**0,2-1,0**	**(K40, C14, ecc. da cibo)**
• **Terrestre**	**0,48**	**0,3-1,0**	
• **Cosmica**	**0,39**	**0,3-1,0**	
• ***Subtotale***	***2.40***	***1,0-13,0***	
Artificiale			
• **Medicale**	**0,60**	**0,03-2,0**	**(RX, terapia, medicina nucleare)**
• **Fallout**	**0,007**	**0-1**	**(dopo picchi nel 1963 e 1986)**
• **Altro**	**0,0052**	**0-20**	**(industria, vernici, energia, ceneri)**
• ***Subtotale***	***0,6***	***0-decine***	
Totale	**3,00**	**0-decine**	
Media occupazionale	**0,7**		
Vicino centrali nucleari	**0,02**		**(extra)**

Radiation dose from medical uses

	mSv
• Natural radiation from all sources	2-3 /a
• Chest or abdominal CT scan	10-20
• Mammogram	<1
• Ordinary chest X-ray	0.01-0.1
• Dental X-ray	>0.005
• 4 M US from medical imaging	>20 /a
• 2% of the above	up to 50

Reasons of overuse of radiation imaging (excluding radiotherapy):

malpractice fear, patient pressure,
disorganization, insurance issues,
availability, treatment choice,
lack of information, patient timidity.

Estimated nuclear weapons stockpiles

Country	*Warheads active/total*	*Year of first test*
Five "nuclear weapons states" from the NPT:		
United States	**5,735/9,960**	**1945 ("Trinity")**
Russia (ex USSR)	**7,200/16,000**	**1949 ("RDS-1")**
United Kingdom[1]	**200**	**1952 ("Hurricane")**
France[2]	**350**	**1960 ("Gerboise Bleu")**
China	**130**	**1964 ("596")**
Other known nuclear powers:		
India	**120-200**	**1974 ("Smiling Budda")**
Israel	**75–200**	**1979 ("Vela") ?**
Pakistan	**30–92**	**1998 ("Chagai-I")**
North Korea	**1–10**	**2006**

[1]test site in Australia, [2]test site in Algeria, later in French Polynesia

US nuclear weapons in European countries

Country	*Location*	*# of weapons*
Belgium	Kleine Brogel	10-20
Germany	Buchel	10-20
Italy	Ghedi Torre	20-40
	Aviano	50
Netherlands	Volkel	10-20
Turkey	Incirlik	50-90
Poland		?

(the weapons were 7,000 during the Cold War)

Suspected of clandestine nuclear programs:

Iran	uranium enrichment
Saudi Arabia & GCC	assistance from Pakistan

Formerly possessing nuclear weapons:

South Africa	1979-1990s
Belarus	ex USSR
Kazakhstan	ex USSR
Ukraine	ex USSR

Formerly carrying out nuclear programs:

Argentina, Australia, Brazil, Egypt, Iraq, Libya, Poland, Romania, South Korea, Spain, Switzerland, Sweden, RoC-Taiwan, Yugoslavia, (Nazi Germany, pre-war Japan)

Nuclear capability:

Canada, Germany, Italy, Japan, Lithuania, Netherlands, Norway

I “fori” della radioprotezione

- IAEA (International Atomic Energy Agency, 1957).
- ICRP (International Commission for Radiation Protection, 1928).
- UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1955; Francesco Sella, 1961-1974; Giovanni Silini, 1980-1988).
- IARC (International Agency for Research on Cancer, 1965, parte del WHO; Lorenzo Tomatis, 1982-1993).
- DoE (1977) Natl. Labs. (1931-1984: Lawrence Berkeley, Los Alamos, Oak Ridge, Argonne, Ames, Brookhaven, Sandia, Idaho, Princeton, Lawrence Livermore, Savannah, SLAC, Pacific Nortewest, Fermi, Jefferson), NIH (NCI, 1937), CDC (1942), RRS (1953).
- Euratom (1957), ESRB/ERRS (1959).
- CNRN/CNEN/ENEA (1952, Casaccia in 1959), SIRR (1983).
- ICRR (1958) da parte di IARR (1962, RR/BARR/JRRS/ESRB).
- Journals (RR, 1954; IJRB, 1959; RB, 1961-1975 > Env. Exptl. Botany.

Gli inizi della Radiobiologia in Italia (1)

- 1952 Dal CNR nasce il CNRN.
- 1954 Adriano Buzzati Traverso organizza un corso sull'azione biologica delle radiazioni ionizzanti.
- 1959 Buzzati partecipa alla fondazione della ESRB > ERRS (inizialmente riunisce solo i paesi Euratom)
- 1959 Viene aperto il Centro della Casaccia (in costruzione dal 1958).
- 1960 A Ginevra Conferenza ONU sull'Uso pacifico dell'Energia Nucleare. Il CNRN diventa CNEN.
- Le attività si estendono alla radioprotezione (Giovanni Polvani) e alla genetica vegetale (Gian Tommaso Scarascia Mugnozza). Si trasferiscono in Casaccia i laboratori già ospitati presso il Centro Euratom di Ispra, l'Università di Roma (Elio Borghese) e il Centro di Frascati.
- L'iniziativa di Buzzati - che nel 1962 fonderà il LIGB > IGB di Napoli - ha anche effetto sull'università: i gruppi di genetica di Napoli (Giuseppe Montalenti) poi passato a Roma (Centro di Radiobiologia del CNR), di Milano (Claudio Barigozzi, dal suo gruppo Pietro Metalli e collaboratori si trasferiranno a Frascati e poi in Casaccia), di Pavia (Giovanni Magni), di virologia di Roma (Franco Graziosi), di biofisica all'Istituto Superiore di Sanità (Mario Ageno dal 1949, Marcello Quintiliani dal 1967), di genetica vegetale all'Istituto per la Cerealicultura.

Gli inizi della Radiobiologia in Italia (2)

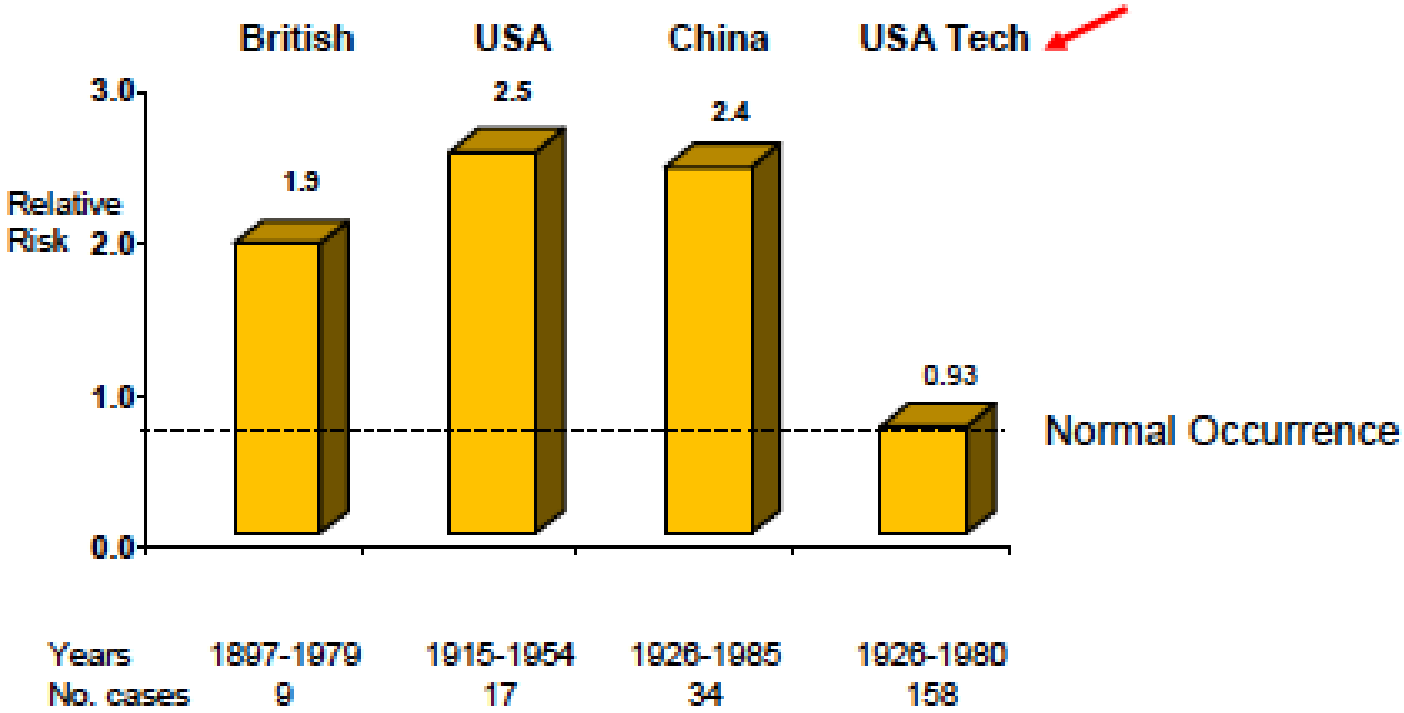
- La prima generazione di ricercatori va a perfezionarsi in USA, tra cui: Benedetto Nicoletti, Piero Cammarano e Valerio Monesi a Oak Ridge e Giovanni Silini (poi direttore della Divisione di Biologia del CNEN) a Stanford, altri in Gran Bretagna.
- Alcuni importanti ricercatori stranieri vengono in Italia, tra cui: Bob Kallman (tessuti di mammifero in vivo) in Casaccia, Sheldon Wolff e Dan Lindsley (effetti cromosomici) a Roma, Robert von Borstel (mutagenesi) a Pavia.
- Negli anni ’60, una seconda generazione di ricercatori frequenta i laboratori americani (DoE, NIH, università, centri nucleari), canadesi e britannici.
- Nel 1966 il III International Congress of Radiation Research si tiene a Cortina d’Ampezzo.
- Nel Dipartimento Ambiente dell’ENEA (ex CNEN dal 1982), diretto da Mario Mittempergher, si sviluppano la Divisione di Biologia e la Divisione di Agricoltura (poi passata al Dipartimento Innovazione) in Casaccia e quindi i laboratori di radioprotezione a Bologna.
- Si appoggiano in Casaccia ricercatori Euratom: Mario Coppola e Gino Doria.
- Nel 1983 viene fondata la SIRR in aggiunta alle esistenti AIRB(M) (1959) e AIRP (1958). Gli interessi si estendono alla radiobiologia applicata alla radioterapia, alla biodosimetria, alla citologia analitica, alla genomica.
- Attualmente, in Italia opera la “quarta generazione” di radiobiologi.

Epidemiologia

Popolazione	*Effetti*
Primi radiologi vs medici di controllo	**14% vs 12% aborti e nati morti**
5.461 vs 4.484	**6% vs 5% malformazioni**
Minatori e processamento (U e ^{222}Rd)	**eccesso tumori letali 0,64%**
311.100 media 3,98 mSv/anno	**49,5 morti/anno**
Lavoratori con vernici radioattive	**529 morti vs 461 attesi**
3.361	**(tutte morti extra da tumore)**
Bambini con *Tinea capitis*	**eccesso tumori 1,8 per 10.000**
200.000 con dosi 100-200 Gy	**+ meningioma e altri cerebrali**

Altri gruppi umani irradiati sono noti: da terapia per la spondilite anchilosante, radioscopia del piede, radiografie in utero, ecc.

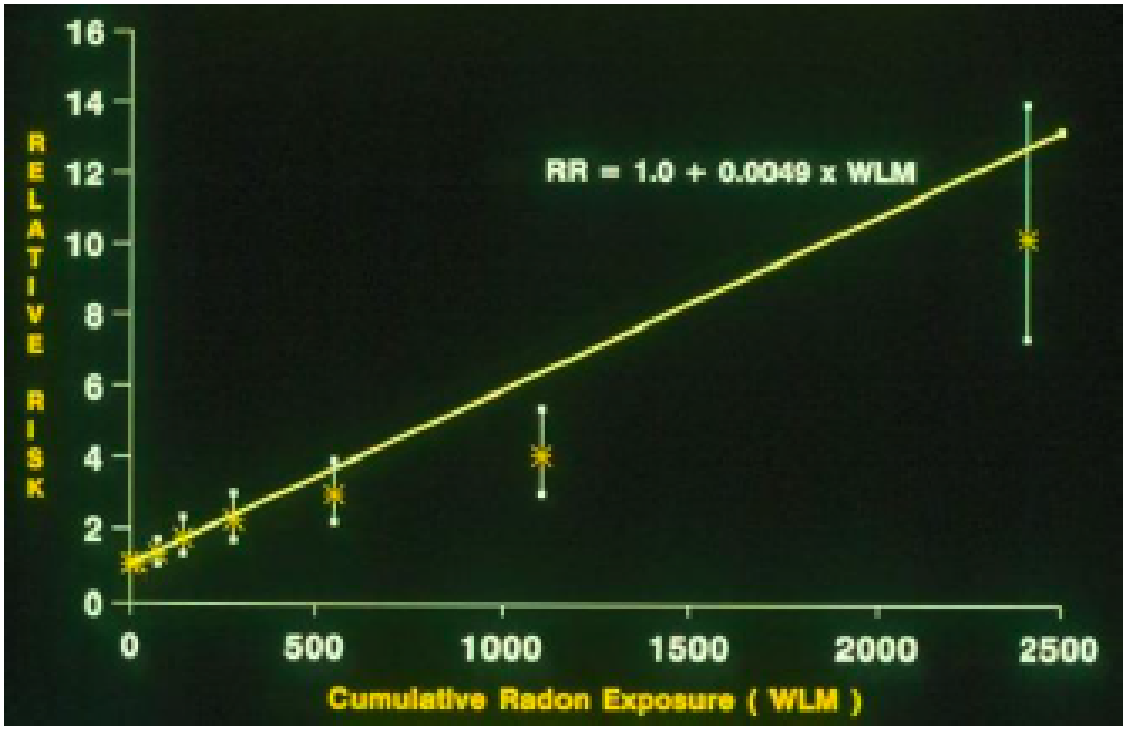
Leukemia Among Early Radiologists / Technologists



Berrington, *Br J Radiol* 74:507, 2001
Seltzer, *Am J Epidemiol* 81:2, 1965
Wang, *Int J Cancer* 45:889, 1990
Mohan, *Int J Cancer*, 2003

Early radiation workers

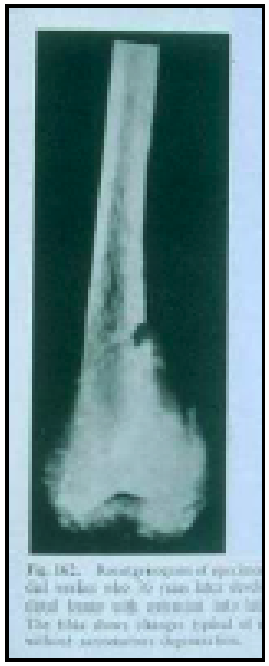
11 Underground Miner Studies
68,000 Miners – 2,700 Lung Cancers

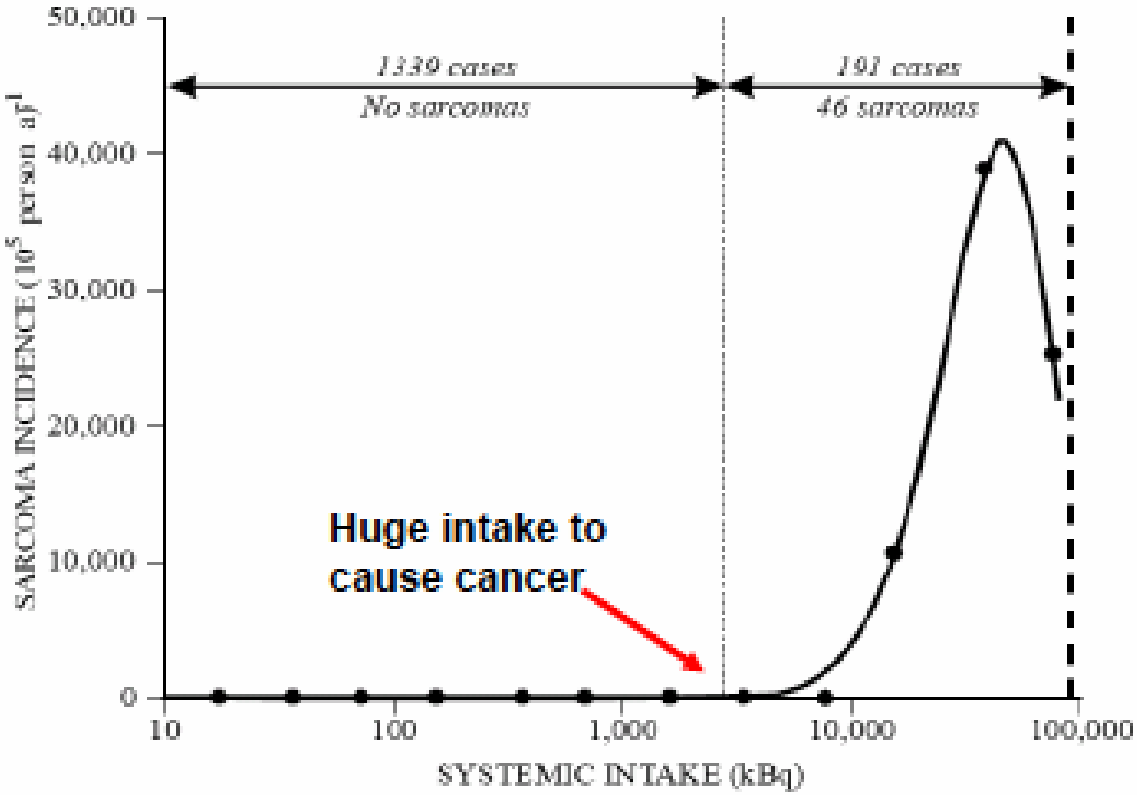


Lubin et al, 1993

1 pCi/l ~ 0.2 WLM / yr.

Bone Cancer in Radium Dial Painters (UNSCEAR 2000)





10 Gy suggested as a "practical threshold" for bone cancer

Bone Cancer, not leukemia

Thyroid
Tinea Capitis - Israel

Number Exposed:	10,834
Number Nonexposed:	16,226
Thyroid Dose (mean):	9 cGy
Observed Thyroid Cancers:	43
Expected:	10.7
RR (95% CI):	4.0 (2.3 - 7.9)

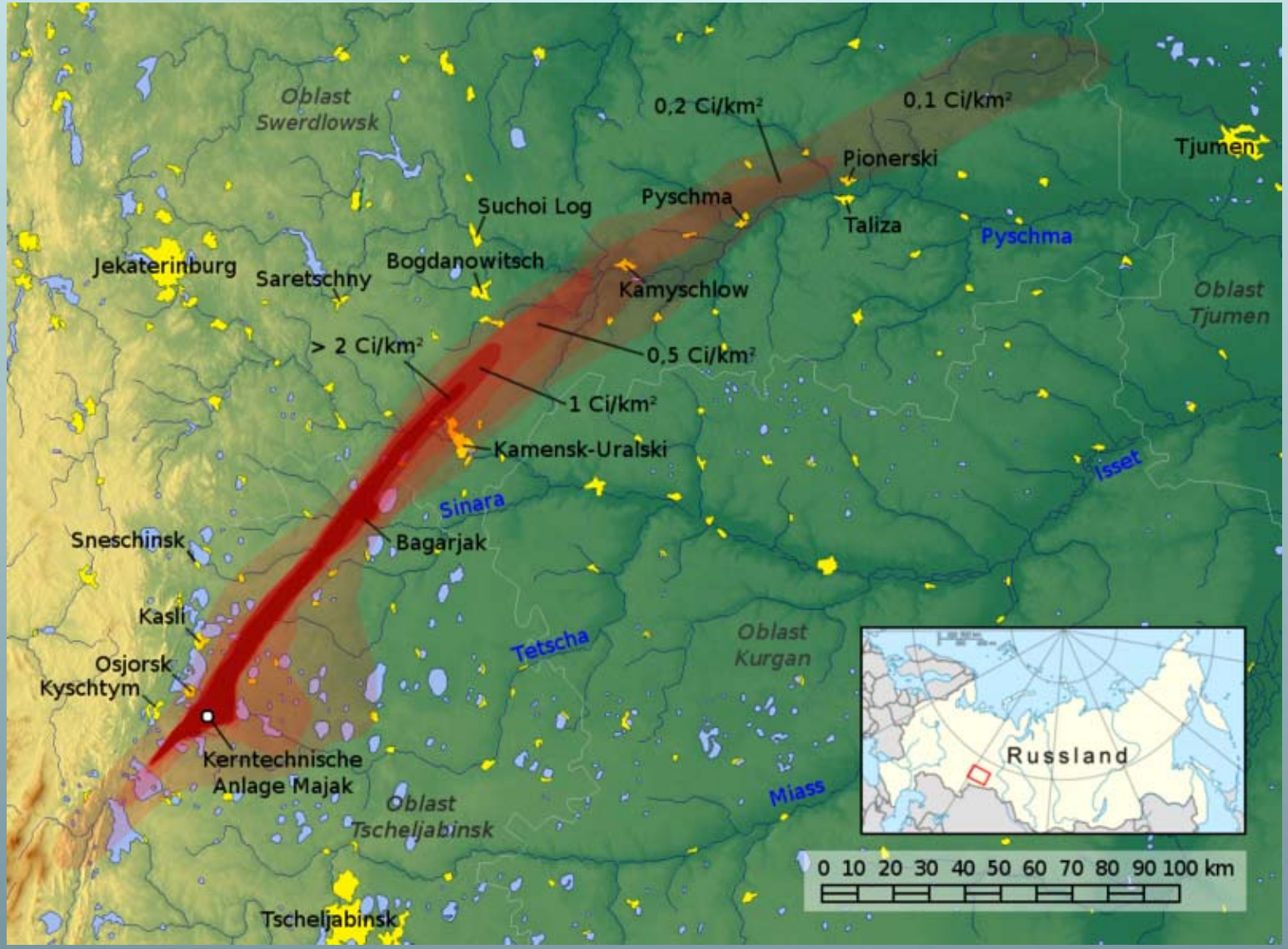
Ron et al, *Radiat Res* 120:516, 1989

Wiggle, Morocco, genetic

Incidenti nucleari rilevanti (1)

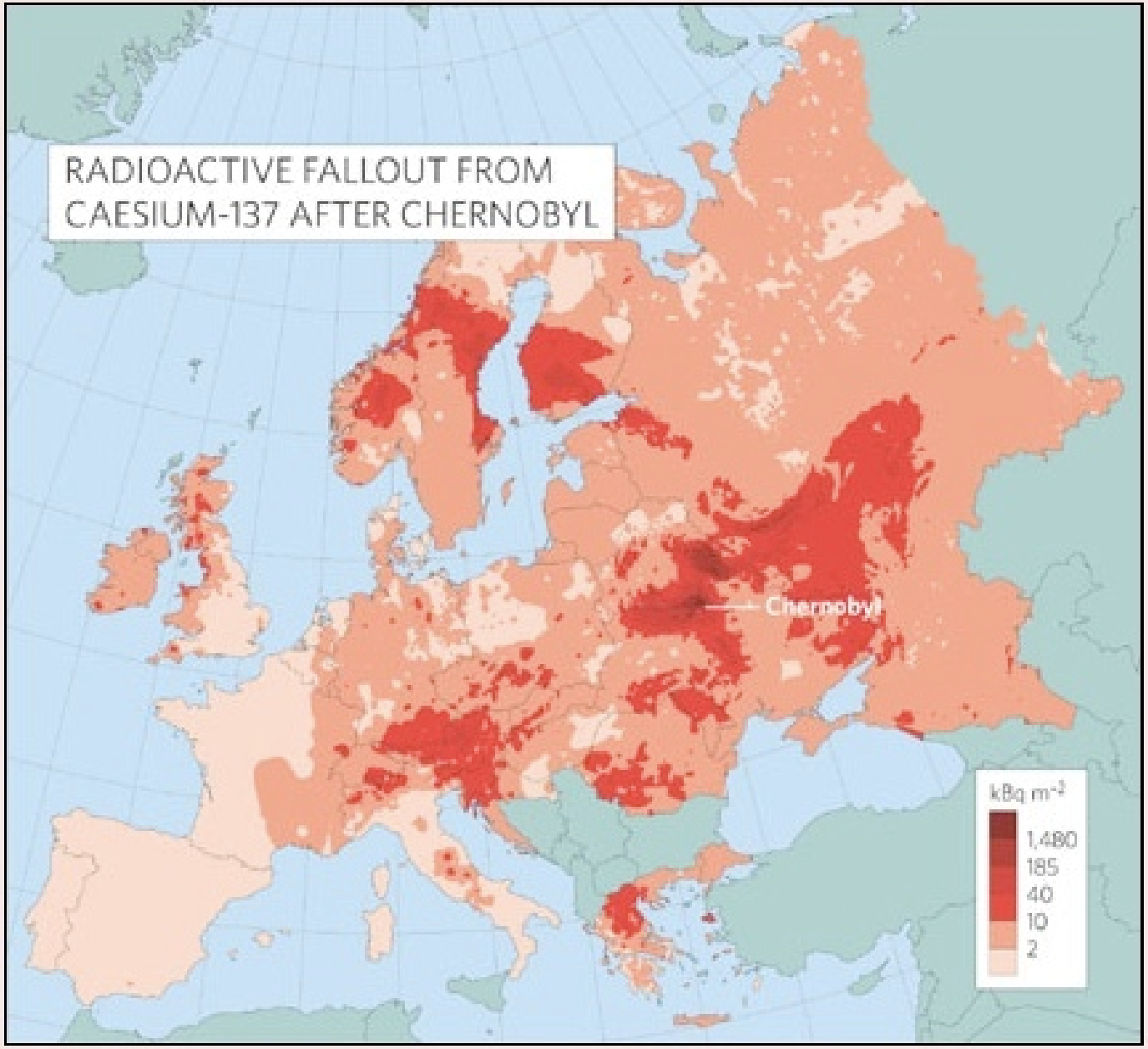
- **Windscale-Sellafield (centro nucleare UK fondato nel 1947), incidente a impianto di riprocessamento con grave incendio (1957), 20.000 Ci rilasciati compreso ^{131}I, latte contaminato, nessuna evidenza di aumento dei tumori, ma radioisotopi a lunga vita permangono (^{99}Tc) nel personale contaminato; 21 incidenti minori seri dal 1950 al 2000, attualmente in corso di decommissioning.**
- **Oak Ridge (laboratorio nazionale USA fondato nel 1943, incidente di criticità dell'uranio per errata manipolazione con emissione di neutroni (1958), 8/31 lavoratori ospedalizzati, dose media 300 rad, effetti sanitari: nausea, leucopenia, danni cromosomico.**
- **Chelyabinsk-40>65 (centro nucleare segreto sovietico fondato a fine anni '40), per 6 anni ha scaricato rifiuti radioattivi nell'acqua del Mayak, nel 1957 grande esplosione di un sistema di raffreddamento, rilasciati 20 M Ci di cui 2 in zona, 200.000 persone esposte tipo Chernobyl; nel 1967 a seguito di bufera di vento rilascio di 5 M Ci in situazione tipo Hiroshima, 436.000 persone esposte; area desecretata nel 1992.**
- **Vinca (istituto nucleare di Jugoslavia, fondato nel 1948), incidente di criticità in un reattore di ricerca (1958), dose 1000-1200 rem, effetti sanitari: diarrea, danno alle mucose, una morte precoce, 5 sopravvissuti a seguito di trapianto di midollo osseo (per la prima volta in Europa).**

La nube radioattiva dell'incidente di Chelyabinsk (1957)



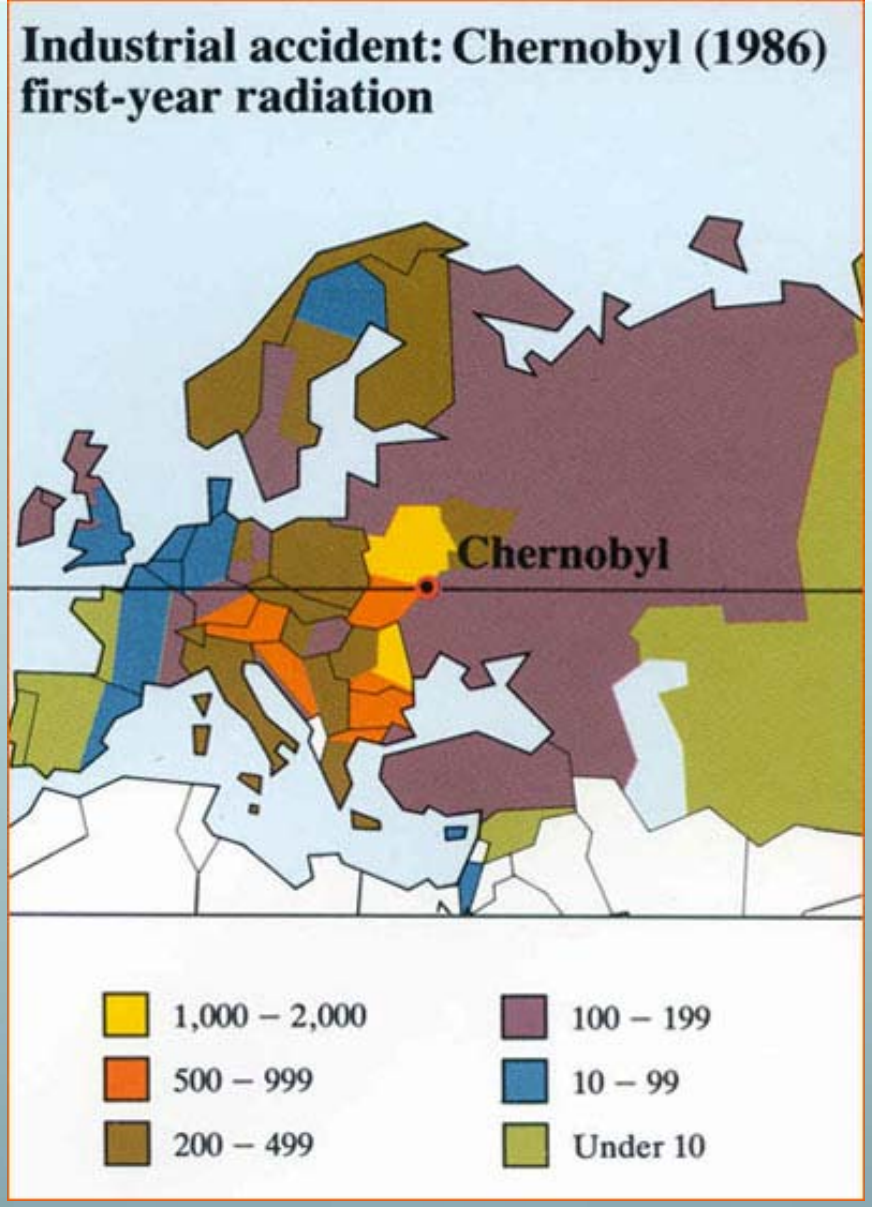
Incidenti nucleari rilevanti (2)

- **Three Mile Island (reattore commerciale attivato nel 1968), fusione del nocciolo per perdita di refrigerante (1979) ma il contenimento dell'involucro si mantiene, emissione di 2,5 M Ci di gas nobili, 15 Ci ^{131}I, 1,4 millirem per 2 M persone, 8 millirem entro 10 miglia, 140.000 evacuati (donne incinta e bambini), stimati 100 millirem max con 1-2 morti addizionali da tumore in tale area, nessun caso addizionale di tumore osservabile,**
- **Chernobyl (attivati nel 1977-1983, I generazione e II generazione RBMK reattori per porduzione elettrica), incidente al reattore n. 4 con esplosione di vapore durante test sperimentale di controlli elettrici (1986) con distruzione del nocciolo e rottura dell'involucro, emissione di ^{131}I, ^{134}Cs, ^{137}Cs, dosi medie 120 mSv per 530.00 riparatori, 30 mSv per 113.000 evacuati, 9 mSv per 20 anni per i non-evacuati in zona (pari a 1 TAC), range di più di un ordine di grandezza, per l'Europe dose lifetime 1 mSv, 134/600 addetti 0.8-16 Gy con mal da raggi di cui 28 morti nei primi 3 mesi e 19 in 1987-2004 di varie cause, altri riparatori 0,02-0,5 Gy con qualche evidenza di insorgenza di leucemia, popolazione Bielorussia/Ucraina/Russia occidentale entro 2005 > 8.000 tumori alla tiroide, danno cromosomico, diffusa radiofobia (ma in generale aumento mortalità in ex URSS); incidente (1991) con incendio nella sala turbine n. 2.**



J. SMITH & N. A. BERESFORD CHERNOBYL: CATASTROPHE AND CONSEQUENCES (PRAXIS, CHICHESTER, 2005)

Smolensk
Minsk
Belarus
Russia
Mahiyow
Krychaw
Cherykaw
Slawhatad
Krasnapollye
Bykhiv
Bryansk
Babruysk
Rogatchev
Chachersk
Vyetka
Novozybkov
Homyel'
Dobrush
Kimovo
Luninyets
Kuz'minichy
Kalinkaviči
Mozyr
Khoyniki
Yelsk
Narovlia
Chornobyl' Plant
Vystupovichi
Chernihiv
Pershotravnevoye
Pryp'yat'
Ovruch
Chornobyl'
Lypnyky
Narodichi
Polis'ke
Korosten'
Ukraine
Kiev
Zhytomyr
Confiscated/Closed Zone
Greater than 40 curies per square kilometer (Ci/km²) of Cesium-137
Permanent Control Zone
15 to 40 Ci/km² of Cesium-137
Periodic Control Zone
5 to 15 Ci/km² of Cesium-137
Unnamed zone
1 to 15 Ci/km² of Cesium-137



THE WORLD AVERAGE ANNUAL DOSE FROM NATURAL BACKGROUND RADIATION IS 2,400 MICROSIEVERTS. THE MAP SHOWS THE AVERAGE ADDITIONAL DOSES PER REGION IN THE FIRST YEAR AFTER THE CHERNOBYL NUCLEAR ACCIDENT.

RBMK Chernobyl-type reactors

Country	*Location*	*Units*	*Starting*	*MWe*	*Destiny*
Lithuania	Ignalina	2	1984-1987	1250	closed
Russia	Kursk	5	1977-1986	700-950	to 2024
	St. Petersburg	4	1974-1981	950	to 2021
	Smolensk	3	1983-1990	950	to 2023
Ukraine	Chernobyl	4	1978-1984	950	3 closed 1 exploded, 2 suspended

(RBMK = reaktor bolshoy moshchnosty kanalny, high-power channel reactor with pressurized water cooling)

Other reactors under attention for safety upgrades are the first-generation pressurized water VVER-440/230 reactors built in the USSR. 11 are operating in Bulgaria (Kozloduy), Russia (Kola), Slovakia (Krsko), and Armenia (Metsamor).

Incidenti nucleari rilevanti (3)

- **Fukushima Daiichi (attivate 6 unità nel 1971-1979), terremoto con tsunami (2011) con danneggiamento del sistema di raffreddamento, fusione parziale nei reattori 1/2/3 esplosioni in 1/3 forse 2, scoperchiamento delle piscine in 1/3/4, emissioni pari al 10% Chernobyl, evacuazioni, attualmente 200 mSv/anno entro 20-30 km e per lavoratori, in Fukushima city 0,3-1,6 mSv, tiroide meno dell'1% di Chernobyl grazie ritiro latte contaminato.**
- **Test nucleari sovietici: Semipalatinsk, Kazakistan (poligono in uso nel 1947-1991), 200.000 residenti esposti a 7-990 mSv, osservate: anormalità tiroide, vari tumori (20-30% aumento in 37.200 residenti esposti a 350-990 mSv), persiste danno cromosomico.**

Incidenti nucleari in sottomarini:	anno	morti
• US Thresher	1963,	129
• US Scorpion	1969	99
• Soviet November class	1970	88
• K-431	1985	10 (40 contaminati)
• K-278 Komsomolets	1998	42
• Oscar-II class Kursk	2000	118
• Victor-III class St. Daniel	2006	2

L’energia nucleare

- **Le centrali nucleari per la produzione di energia elettrica sono nel mondo 439 operanti in 31 paesi.**
- **Il nucleare produce il 6,3% dell’energia mondiale ed il 15% dell’energia elettrica mondiale (di cui il 56,5% prodotta da USA [IL, PA, SC, NY, NC, TX, ecc.], Francia e Giappone; la Francia produce in tal maniera il 75% della propria energia elettrica), pari ad oltre 2.400 TW(e).h[1].**
- **150 navi e sottomarini utilizzano la propulsione nucleare. In alcuni casi, l’energia nucleare ha operato in veicoli spaziali.**
- **La prima pila critica ha funzionato nel 1942, il primo reattore di potenza risale al 1951 ed il primo sottomarino nucleare al 1955.**
- **Le centrali in costruzione sono 38, ma alcuni paesi, dopo l’incidente di Fukushima, hanno confermato o programmato chiusure anticipate (Germania 22 entro il 2022, Svezia 11).**
- **5 tipi di reattori di III generazione (tecnologia del combustibile, efficienza termica, sistemi di sicurezza passivi, disegno standardizzato) sono stati realizzati, 9 di III+ certificati dalla NRC, ed 1 di III++ in sviluppo. Reattori di IV generazione sono in uno stadio di disegno.**

Centrali nucleari nel mondo

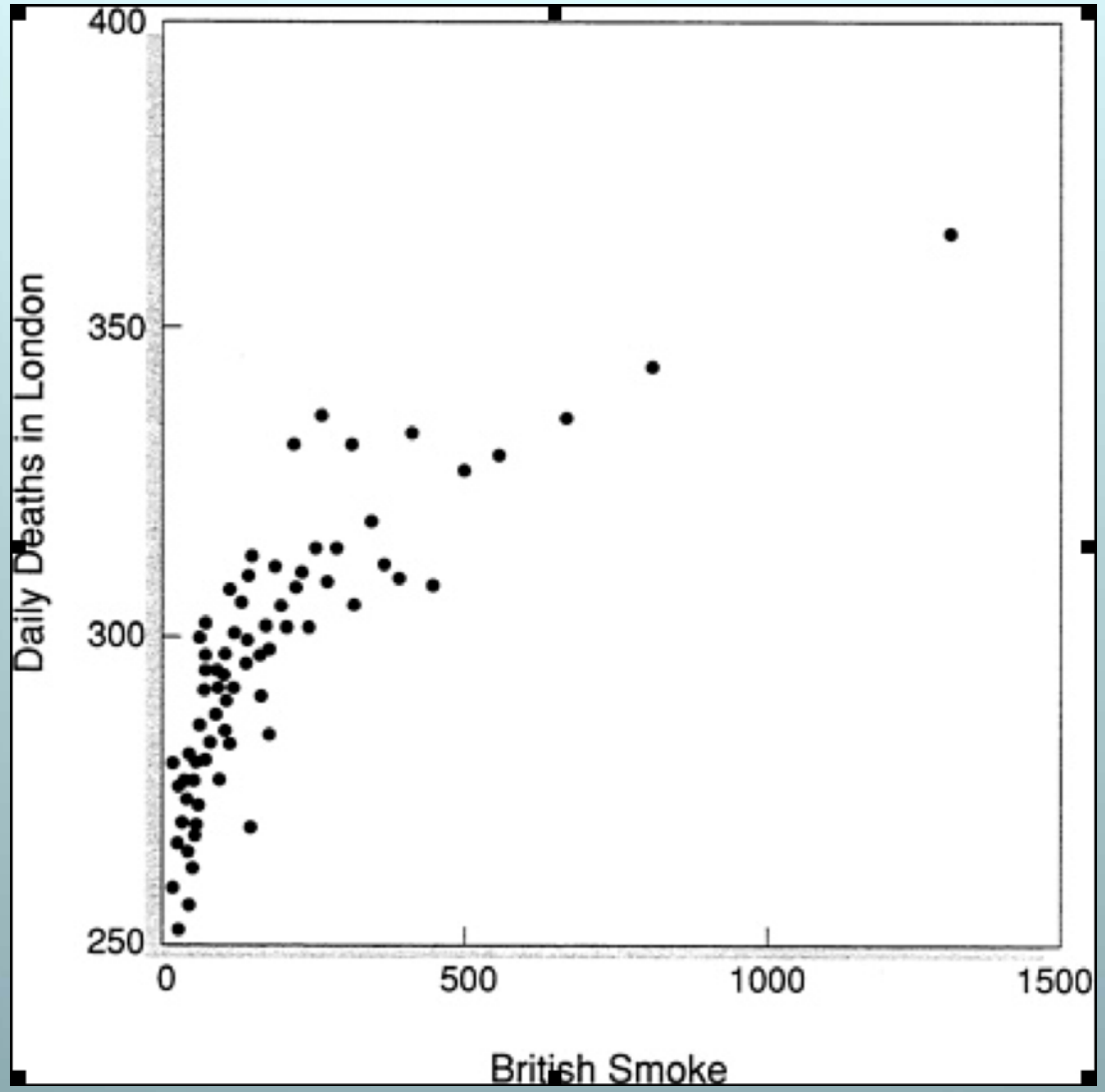
Impianti nucleari in Francia

Confronto con i grandi incidenti non-radiologici

- **Bophal, 1984, perdita di gas metilisocianato da stabilimento della Union Carbide: 2.259-3.000 morti acute, 3.787-8.000 morti tardive, 558.125 con effetti sanitari non letali.**
- **Seveso, 1976, emissione di diossina TCDD dallo stabilimento Icmesa (Givaudan): 3.300 mammiferi animali morti, 447 persone con cloracne immediata, 183 con cloracne tardiva, alcuni casi di neuropatie e insufficienze epatiche enzimatiche reversibili, possibilmente qualche diabete in eccesso, in 2009 qualche indicazione di aumento dell'insorgenza di tumori gastrointestinali.**
- **Londra, 1952, Great Fog, 5 gg di smog con emissioni da carbone e autoveicoli in un anticiclone caldo che intrappolava uno strato freddo: 4.000-12.000 morti (ipossia, broncopolmoniti, bronchiti purulente) e 100.000 ammalati (precedenti episodi simili a St. Louis nel 1939 e Donora nel 1948).**

Come uso deliberato:

- **Impiego di gas per uso bellico nella I Guerra Mondiale (cloro, azotoiprite, gas mostarda, ecc.): 88.498 casi letali; e in diverse guerre locali fra la I e la II GM. I nazisti usarono lo Ziklon B (acido prussico o acido cianidrico) nella Shoah.**
- **Attacchi con gas (gas mostarda, organifosforici come sarin, tabun e VX, forse idrogeno cianide) di Iraq contro Iran (1983-1987): 20.000 casi letali; attacco contro i Kurdi (Halabja, 1988): 3.500-5.000 casi letali. Anche nello Yemen.**



Decessi medi giornalieri in londra vs. smog medio (μ g/m^3) (Schwartz & Marcus, 1990)

Altri incidenti non-radiologici (diffusi)

- **Minamata Bay, Giappone: effluente contenente Hg da un impianto di produzione di cloruro di vinile, contaminazione marina di pesce e frutti di mare, severi sintomi neurologici (neuropatie periferiche, perdita di coordinamento muscolare, conclusione letale o disabile permanente) notati nel 1953, incidenza nel 1953-1960 4% in 10.000 nei villaggi vicini e 0.2% nei villaggi lontani (Kurland et al., 1960), effetti anche in piccoli mammiferi e uccelli (Tsubaki & Irukayama, 1977).**
- **Area ad alta presenza di As in acqua per uso umano, Taiwan, blackfoot disease (malattia vascolare periferica), elevata frequenza effetti letali da cancro (vescica, rene, pelle, polmone, fegato, colon) (Chen et al., 1985) con relazione dose-risposta significativa (Wu et al., 1989). Altri studi in Taiwan confermano. Situazione di fatto epidemica in Bangladesh. In Italia, concentrazioni di As relativamente alte nelle acque di falda delle zone vulcaniche del Lazio.**
- **Tucson, AZ, zona con acqua contaminata da rifiuti diversi, associazione significativa di lesioni cardiache congenite con esposizione parentale in 246 famiglie (Goldberg et al., 1990).**

L'impatto dell'inquinamento atmosferico sulla salute/anno in Italia

– **Mortalità acuta** (per complicazioni polmonari, infarti ecc.):	5.030
– **Mortalità cronica** (tumori, insufficienza respiratoria ecc.):	50.690
– **Mortalità neonati**:	76
– **Bronchiti croniche**:	23.820
– **Ricoveri per problemi respiratori**:	8.530
– **Ricoveri per problemi cardiaci**:	5.260
– **Sintomi respiratori nei bambini** (tosse, catarro):	21.944.990 g.
– **Sintomi respiratori negli adulti**:	40.548.130 g.

Stime CAFE, Commissione europea, 2005

In Italia, i morti per mesotelioma, legato all'esposizione all'asbesto (in fabbrica di Eternit o ambienti navali), sono 3.000/anno (non ancora al picco). In confronto, l'incidente di Chernobyl ha causato in Italia da 600 a 3.000 casi letali "statistici" di tumori + 1.000 "risparmiati" (Briganti et al., 1986; Tabet, Campos Venuti & Piermattei, 1996).

Zone ad alta radioattività naturale

Zona	*Dose annua*	
Ramsar (Iran)	260 mGy	(^{226}Ra in sorgenti calde e travertino)
Guarapani (Brasile)	175 mSv	(sabbia con zirconite e monazite)
Kerala (India)	380-809 mGy	(^{238}U, ^{232}Th, ^{40}K in sabbia)
Orissa (India)	1,5-50 mSv	(^{238}U, ^{232}Th, ^{40}K in sabbia)
Flinders Ranges (Australia)		(miniere di Ra e U)
Santa Fe (USA)	7,6 mSv	(graniti e rocce metamorfiche con U)
Yangjiang (Cina)	6,4 mSv	(creta)
Tuscia e Orvieto (Italia)	5,0 mSv	(tufo e pietra vulcanica)
Per confronto:		
• Radiografia del torace	0,060 mSv	
• TAC	fino a 20 mSv	
• Personale aereo	219 mrem	(raggi cosmici)
• Apollo mission	1 mGy	(raggi cosmici)
Oklo, Gabon	reattore nucleare naturale (Perrin, 1972)	

Equivalente di dose assorbita annua per radiazioni naturali in alcuni centri urbani italiani

Centro urbano	*mSv/anno*		
Orvieto	5,00		
Napoli	2,13		
Roma	1,58		
Potenza	1,31		
Reggio Calabria	1,28		
Palermo	0,90		
Perugia, Cagliari, Torino	0,86		
Dosi massime ammissibili (ICRP)	*annua*	*oraria*	*emergenza*
Soccorritori volontari			0,12 Sv
Soccorritori		250 mR/h (12 h)	
Lavoratori professionalmente esposti	50 mSv	2,5 mR/h (wb)	
Popolazione	1 mSv	0,114 microSv/h	

ALARA (achievable) o ALARP (practicable)

Il radon a Roma e in Italia

- Il Radon (Rd), un gas nobile radioattivo, viene prodotto per decadimento: $^{232}Th > ^{220}Rd$, $^{235}U > ^{219}Rd$, $^{238}U > ^{222}Rd$.
- E' contenuto in materiali vulcanici (lava, tufi, pozzolane, ecc.) ma anche in rocce sedimentarie.
- Alte concentrazioni sono state riscontrate nel Lazio, parte dell'Umbria, Campania, Lombardia, Piemonte, Sicilia e Sardegna.
- Particolarmente presente a Roma (sui colli) e negli edifici vulcanici dei Colli Albani e dei vulcani Sabatino, Cimino-Vico e Bolsena.
- In queste zone, si misurano da 100 a 400 Bq/m^3, con punte nella Roma Sotterranea, Castelli, Viterbese e intorno a Orvieto fino a 1080 Bq/m^3, a fronte di una media italiana intorno a 80 Bq/m^3.
- E' riconosciuto come un potente cancerogeno da WHO, IARC e EPA, e responsabile principale dopo il fumo del carcinoma polmonare.
- Necessita di interventi preventivi nelle abitazioni (pianoterra, sotterranei e seminterrati) e particolari luoghi di lavoro (tunnel, miniere, ecc.)

High Background Radiation

"Recent steps taken in China and India to establish cohorts for follow-up and to conduct nested case–control studies may provide useful information about risks in the future, provided that careful organ dose reconstruction is possible and information is collected on potential confounding factors."
Hendry et al. JRP, 2009. Boice *et al. Rad Res 2010 in press.*

- Defined population and dosimetry, low dose rate, exams possible.
- At minimum, exclude upper level of risk

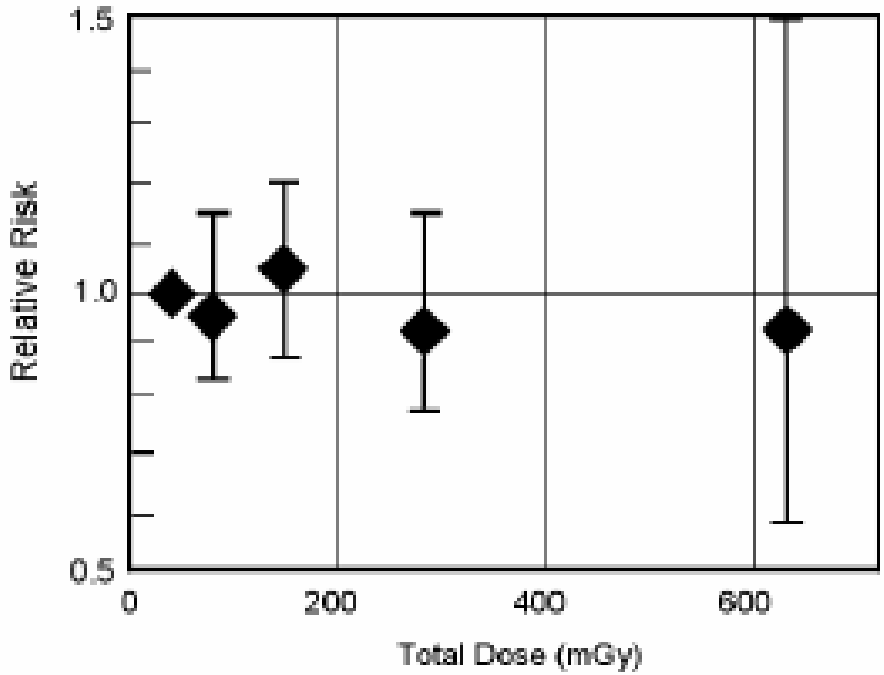
Nair et al. Kerala. *H Physics 96:55, 2009*
Wang et al. China. *JNCI 82:478, 1990*
Zhang Shouzhi. Tibet - Current status of space radiation research in China, *2000*.

Karunagappally Study – Kerala, India

- 400,000 population
- cancer registry, established in 1990
- questionnaire survey of all residents

- radiation measurements in 70,000 homes
- personal dosimetry and biodosimetry
- individual dose estimates (mean, 161 mGy)

Relative Risk of All Cancer Excluding Leukemia by Cumulative Dose to High Background Radiation in Kerala



Nair et al. *Health Physics*, 2009

Il dibattito sull'ormesi

Ormesi – dal greco *hormesis* = messa in movimento, attivazione, stimolo; risposta biologica favorevole ad un insulto a basse dosi, simile alla "mitridatizzazione".

- **Il rischio della risposta a basse dosi viene stimato dall'estrapolazione di effetti osservati a dosi medio-alte: queste stime indicano l'assenza di un soglia nella risposta alle radiazioni.**
- **Molte osservazioni epidemiologiche a basse dosi mostrano un assenza di effetto, tra cui quelle sulle zone ad alta radioattività naturale. Alcuni studi mostrano un aumento significativo di tumori (Cardis et al., 2005; Kroblein & Hoffmann, 2006). Altri studi suggeriscono un effetto inverso, ossia una diminuzione degli stessi effetti di background (Nambi & Soman, 1987; Tao et al., 2000). Le difficoltà sono dovute anche al livello alto dei tumori di background ed alla loro natura multifattoriale. Anche gli studi in vitro o su animali non sono risoltivi.**
- **Una possibile spiegazione: attivazione di meccanismi di riparazione.**
- **Gli organismi internazionali (UNSCEAR, ICRP) e nazionali (US-NRC-BEIR) ritengono che non esistano elementi per smentire l'ipotesi di un'assenza di soglia alle basse dosi.**

Possibili implicazioni delle cellule “bystander”

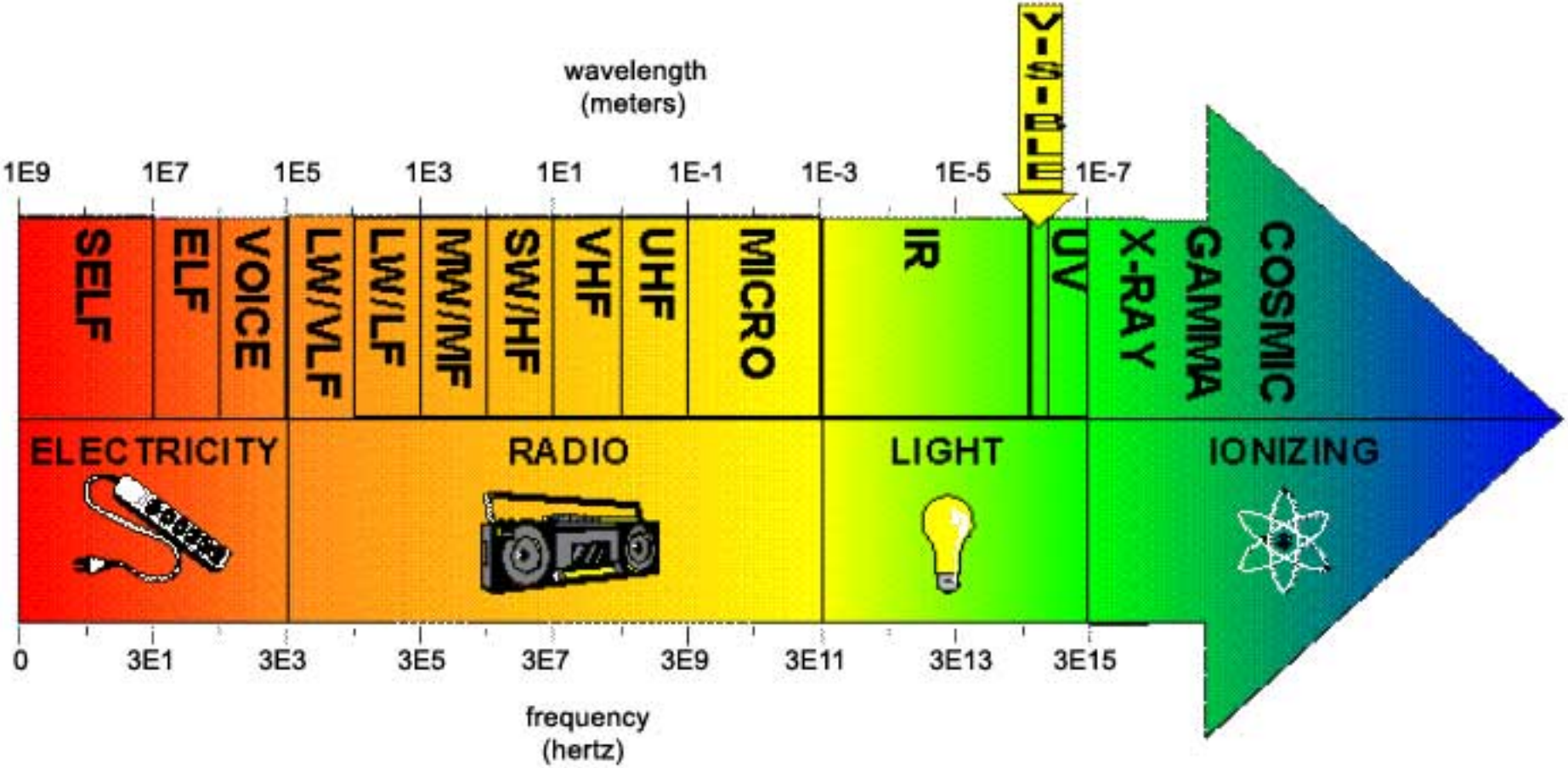
- **Come accennato, effetti sono stati osservati su cellule “bystander” (non irradiate ma prossime a cellule irradiate. Questo potrebbe smentire il dogma centrale della radiobiologia che gli effetti biologici siano una diretta conseguenza del danno sul bersaglio (DNA). Sarebbe coinvolta la comunicazione tra cellule.**
- **Ipotesi sono state avanzate che tale effetto possa innescare processi di cancerogenesi oppure proteggere dall’insorgenza di tumori mediante eliminazione delle cellule danneggiate.**
- **Recenti esperimenti su topi geneticamente proni alla comparsa di tumori (“Patched”) hanno indicato un effetto “bystander” a dosi relativamente basse. L’aggiunta di un inibitore della comunicazione elimina il danno al DNA e diminuisce l’apoptosi. Irradiate: 62%; shielded 39%; non-irradiate o inibite: 0%; tumori cerebellari dopo dose 12.000 X-torace equivalente.**

Mancuso M., Pasquali E., Leonardi S., Tanori M., Rebessi S., Di Majo V., Pazzaglia S., Toni M.P., Pimpinella M., Covelli V., & Saran A. Oncogenic bystander radiation effects in *Patched* heterozygous mouse cerebellum. Proc. Nat. Acad. Sci. 105: 12445-12450, 2008.

Short-term dosages for comparison purposes

Level (mSv)	*Example*
0.001-0.01	Hourly cosmic dose on high-altitude flight
0.01	Annual USA dose from nuclear power
0.01	Daily natural background radiation, including radon
0.1	Average annual USA dose from consumer products
0.16-0.63	Annual USA dose from natural cosmic radiation
0.28	Annual USA dose from natural terrestrial sources
0.39 /a	Internal radiation due to radioactive potassium
0.46	Estimated largest off-site dose possible from 1979 Three Mile Island accident
0.66	Average annual USA dose from human-made sources
1.1 /a	1980 average USA radiation worker occupational dose
2.2	Average gastrointestinal diagnostic X-ray series
3 /a	USA average dose from all natural sources
3.66 /a	Idem including medical diagnostic radiation doses

Level (mSv)	*Example*
1.5-50 /a	Karunagapalli, Orissa, India, natural
5 /a	Orvieto town, Italy, natural
6.4 /a	High Background Rad. Area (HBRA) of Yangjiang, China
7.6 /a	Fountainhead Rock Place, Santa Fe, NM, US, natural
50	USA NRC annual occupational limit
100	USA EPA acute dose level estimated to increase cancer risk 0.8%
120	30-year exposure, Ural mountains, lower cancer mortality rate
175 /a	Guarapari, Brazil, natural radiation sources
260 /a	Ramsar, Iran, natural background peak dose
500	USA NRC occupational whole skin, limb skin, or single organ exposure limit
500–1000	Low-level radiation sickness, short-term exposure


wavelength
(meters)
1E9
1E7
1E5
1E3
1E1
1E-1
1E-3
1E-5
1E-7
VISIBLE
SELF
ELF
VOICE
LW/VLF
LW/LF
MW/MF
SW/HF
VHF
UHF
MICRO
IR
UV
X-RAY
GAMMA
COSMIC
ELECTRICITY
RADIO
LIGHT
IONIZING
0
3E1
3E3
3E5
3E7
3E9
3E11
3E13
3E15
frequency
(hertz)

Alcuni commenti conclusivi (1)

Vanno ricordati due fondamentali contributi, anche se soggetti a continue verifiche:

- **Il lavoro di Doll & Peto (1981) *The True Causes of Cancer*, che sovverte su basi sperimentali la percezione comune delle cause del cancro, indicando nell'ordine di rilevanza (per gli USA): in testa dieta (35%) e tabacco (30%), infezioni, comportamento sessuale e riproduttivo, fattori occupazionali, alcool, fattori geofisici (3%, incluse le radiazioni ionizzanti, soprattutto il radon), inquinamento atmosferico (2%), altro, fattori genetici <10%. Pur correggendo le stime per il cambiamento globale/locale della situazione ambientale, l'ordine rimane sostanzialmente immutato.**
- **Altrettanto rilevante l'osservazione di Ames & Gold (1997) che la grande maggioranza degli agenti naturali sono nocivi e che la maggioranza degli agenti nocivi usati dall'uomo sono di origine naturale (ad esempio, molti pesticidi, antibiotici, alcaloidi, ecc.).**

E' opportuno distinguere: cambiamento, danno, effetto nocivo (harm), detrimento (Zoetelief, 2010).

Alcuni commenti conclusivi (2)

- **Il quadro conclusivo è che le radiazioni ionizzanti non sono un agente nocivo comparativamente molto detrimentale e che il danno che inducono nelle popolazioni viventi (umane) non è quantitativamente eclatante. Anzi, sembra che le cellule e gli organismi siano in modo particolare attrezzati a sopravvivere o riparare entro certi limiti il danno da radiazioni, forse a ciò preparati da una storia evolutiva che ha sperimentato alte esposizioni a condizioni estreme. Sul piano della dose-risposta, viene in genere confermata l'assenza di una soglia, ma è invece presente (certamente negli Eucarioti) una "spalla" che riflette la disponibilità di processi di riparazione. Un'eventuale conferma dell'ormesi sottolineerebbe l'importanza dei meccanismi di riparazione.**
- **Tutto questo non ci esime da una rigorosa radioprotezione e da un categorico approccio ALARA *(as low as reasonably achievable*) e da un'applicazione corretta del "principio di precauzione" laddove reso necessario dallo stato dell'arte.**
- **Il problema delle radiazioni ionizzanti risiede anche nella percezione negativa di un fenomeno probabilistico da parte di un agente "invisibile" e dalla sua natura catastrofica in un ristretto orizzonte spaziale e temporale di eventuali incidenti, anche se questi incidenti hanno causato fatalità e malattie in un numero e in percentuali inferiori rispetto ad altri agenti nocivi.**

Grazie per l'attenzione. Commenti critici sono benvenuti.

Bibliografia (1)

- P. Alexander & D.I. Connell. Shortening of the life span of mice by irradiation with X-rays and treatment with radiomimetic chemicals. Radiat. Res. 12: 38-48, 1960.
- B.N. Ames & L. Swirsky Gold. Environmental pollution, pesticides, and prevention of cancer: Misconceptions. FASEB J. 13: 1041-1052, 1997.
- G.A. Andrews. Criticality accidents in Vinca, Yugoslavia and Oak Ridge, Tennessee. J. Am. Med. Assoc. 179: 191-197, 1962.
- G. Arcangeli, F. Mauro, C. Nervi & H.R. Withers. Dose-survival relationship for epithelial cells of human skin after multifraction irradiation: Evaluation by a quantitative method in vivo. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6: 841-842, 1980.
- S. Bacchetti & F. Mauro. Recovery from sublethal X-ray damage in surviving yeast cells. Radiat. Res. 25: 102-114, 1965.
- Z.M. Bacq & P. Alexander. Fundamentals of Radiobiology. Pergamon, Oxford, 1961.
- G.W. Barendsen. Dose survival curves of human cells in tissue culture irradiated with alpha-, beta-, 20 kV x-, and 200 kV x-radiation. Nature 193: 1153-1155, 1962.
- J.S. Bedford & E.J. Hall. Survival of HeLa cells cultured in vitro and exposed to protracted gamma irradiation. Int. J. Radiat. Biol. 7: 377-383, 1963.
- B. Bennett, M. Repacholi & Z. Carr (eds.). Health effects of the Chernobyl

Bibliografia (2)

- M.C. Berenbaum. Dose-response curves for agents that impair cell reproductive integrity: A fundamental difference between dose-response curves of antimetabolites and those for radiation and alkylating agents. Br J Cancer 23:426–433, 1969.
- J.D. Boice Jr. Ionizing radiation. In: Cancer Epidemiology and Prevention, 3rd edition (D. Schottenfeld & J.F. Frumeni, eds.), Oxford University Press, New York, 2006.
- A. Bozzini & C. Mosconi. Varietà di frumento duro (Triticum durum) autunno-primaverile medio-precoce denominato Creso. Brevetto Italia 49246A/75, 1975.
- A.P. Casarett. Radiation Biology. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1968.
- Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. BEIR IV: Health Risks of Radon and other Internally Deposited Alpha-Emitters. National Academy Press, Washington, 1988.
- Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. BEIR V: Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Academy Press, Washington, 1990.
- Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. BEIR VI: Health Risks of Exposure to Radon. National Academy Press, Washington, 1999.
- W.M. Court-Brown & R. Doll. Leukemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. J. Radiol. Prot. 27 (4B); B15-B154, 1957.

Bibliografia (3)

- K.B. Dawson, H. Madoc-Jones & E.O. Field. Variations in the generation times of a strain of rat saroma cells in culture. Exp. Cell Res. 38: 75-84, 1965.
- R. Doll & R. Peto. The causes and prevention of cancer: Quantitative estimate of avoidable risks of cancer in the United States today. J. Natl. Cancer Inst. 66: 1191-1208, 1981.
- M.M. Elkind. The Radiobiology of Cultured Mammalian Cells. Gordon & Breach, New York, 1967.
- M.M. Elkind & H. Sutton. X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture. Nature 184: 1293-1295, 1959.
- F. Ellinger. The Biological Fundamentals of Radiation Therapy. Elsevier, New York, 1941.
- H.J. Evans. Genetic repair. Genetics 79 Suppl.: 171-178, 1975.
- J. Furth, A.C. Upton, K.W. Chirstenberry, W.H. Benedict & J. Moshman. Some late effects in mice of ionizing radiation from an experimental nuclear detonation. Radiology 63: 562-570, 1954.
- L.H. Gray. Comparative studies of the biological effects of X-rays, neutrons, and other ionizing radiations. Br. Med. Bull. 4: 11-18, 1946.
- D.S. Grosch & L.E. Hoopwood. Biological Effects of Radiations. Academic Press, New York, 1979.
- E. Hall. Radiobiology for the Radiobiologist. Lippincott, Philadelphia, 2006.

Bibliografia (4)

- R.H. Haynes. The interpretation of microbial inactivation and recovery phenomena. Radiat. Res. Suppl. 6: 1-29, 1966.
- H.B. Hewitt & C.W. Wilson. A survival curve for mammalian cells irradiated in vivo. Nature 183: 1060-1061, 1959.
- A. Hollaender. Radiation Biology. McGraw-Hill, New York, 1954.
- A. Howard & S.R. Pelc. Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage. Heredity Suppl. 6: 261-273, 1953.
- F. Hutchinson. The distance that a radical formed by ionizing radiation can diffuse in a yeast cell. Radiat. Res. 7: 473-483, 1957.
- F. Hutchinson. The molecular basis for radiation effects on cells. Cancer Res. 26: 2045-2-52, 1966.
- International Atomic Energy Agency. Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students. IAEA, Vienna, 2010.
- L.O. Jacobson, E.K. Marks, E.O. Gaston, M. Robson & R.E. Zirkle. The role of the spleen in radiation injury. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70: 740-742, 1949.
- R.F. Kallman & G. Silini. Some observations and hypothesis concerning the early stages of radiation recovery. Ann. N.Y. Acad. Sci. 114: 173-184, 1964.
- D.E. Lea. Actions of Radiations on Living Cells. Cambridge University Press, London and New York, 1947.

Bibliografia (5)

- J.T. Lett, I. Caldwell, C.J. Dean & P. Alexander. Rejoining of x ray induced breaks in the DNA of leukemia cells. Nature 214: 790-792, 1967.
- J.B. Little. Repair fo sub-lethal and potentially lethal radiation damage in plateau phase cultures of human cells. Nature 224: 804-806, 1969.
- H. Madoc-Jones & F. Mauro. Interphase action of vinblastin and vincristin: Differences in their lethal action through the mitotic cycle of cultured mammalian cells. J. Cell. Physiol. 72: 185-195, 1968.
- F. Mauro, B. Falpo, G. Briganti, R. Elli & G. Zupi. Effects of antineoplastic drugs on plateau-phase cultures of mammalian cells. II. Bleomycin and hydroxyurea. J. Natl. Cancer Inst. 52: 715-722, 1974.
- E.A. McCulloch & J.E. Till. The radiation sensitivity of normal bone marrow cells determined by quantitative marrow transplantation into irradiated mice. Radiat. Res. 13L 115-125, 1960.
- F.A. Mettler & A.C. Upton. Medical Effects of Ionizing Radiation, 2nd edition. W.B. Saunders, Philadelphia, 1995.
- R.H. Mole. Shortening on life by chronic irradiation: The experimental facts. Nature 180: 456-460, 1957.
- H.J. Muller. Artificial transmutation of the gene. Science 64: 84-87, 1927.
- B. Nicoletti & D.L. Lindsley. Translocations between the X and the Y chromosomes of *Drosophila melanogaster*. Genetics 45: 1705-1722, 1960.

Bibliografia (6)

- L. Padovani, L. Stronati, F. Mauro, A. Testa, M. Appolloni, D. Anzidei, P. Caporossi, B. Tedeschi & P. Viernole. Cytogenetic effects in lymphocytes from children exposed to radiation fall-out after the Chernobyl accident. Mutat. Res. 395: 249-254, 1997.
- H.M.Patt. Protective mechanisms in ionizing radiation injury. Physiol. Rev, 33: 35-76, 1953.
- L.E. Peterson & S. Abrahamson (eds.). Effects of Ionizing Radiation: Atomic Bomb Survivors and Their Children (1945-1995). Joseph Henry Press, Washington, 1998.
- R.A. Phillips & L.J. Tolmach. Repair of potentially lethal damage in x-irradiated HeLa cells. Radiat. Res. 29: 413-432, 1966.
- W.E. Powers & L.J. Tolmach. A multicomponent X-ray survival curve for mouse lymphosarcoma cells irradiated in vivo. Nature 197: 710-711, 1963.
- D.L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka, L. Krestinina, F.G. Davis, M. Kossenko & A> Akleyev. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors 1958-1998, Radiat. Res. 168: 1-64, 2007.
- D.L. Preston, Y. Shinizu, D.A. Pierce, A. Suyama & K. Mabuchi. Studies of mortality of atomic bomb survivors, Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat. Res. 160: 381-407, 2003.
- K.M. Prise, O.V. Belyakov, M. Folkard & B.D. Michael. Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam. Int. J. Radiat. Biol. 74: 793–798, 1998.

Bibliografia (7)

- K.M. Prise & A. Saran. Stem cell effects in radiation risk. Stem Cells 29: 1315-1321, 2001.
- T.T. Puck & P.I. Marcus. Action of x-rays on mammalian cells. J. Exp. Med. 103:653-666, 1956.
- T.T. Puck, P.I. Marcus & S.J. Cieciura. Clonal growth of mammalian cells in vitro: Growth characteristics of colonies from single HeLa cells with and without a feeder layer. J. Exp. Med. 103: 273-283, 1956.
- H.H. Rossi & A.M. Kellerer. Radiation carcinogenesis at low doses. Science 175: 200-202, 1972.
- W.L. Russell. X-ray-induced mutations in mice. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 16: 327-336, 1951.
- K. Sankaranarayanan. Estimation of the genetic risks of exposure to ionizing radiation in humans: Current status and emerging perspectives. J. Radiat. Res. 47 Suppl.: B57-B66, 2006.
- K. Sax. Types and frequencies of chromosomal aberrations induced by x rays. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 9: 93-101, 1941.
- V. Schultz & A.V. Klement Jr (eds.). Radioecology. Van Nostrand-Reinhold, Princeton, 1963.
- R.E. Shore. Radiation epidemiology: Old and new challenge. Env. Health Perspect. 81: 153-156, 1989.

Bibliografia (8)

- A.H. Sparrow, L.A. Schairer & R.C. Sparrow. Relationship between nuclear volume, chromosome number and relative radiosensitivity. Science 141: 163-166, 1963.
- A.H. Sparrow, A.C. Underbrink & R.C. Sparrow. Chromosomes and cellular radiosensitivity. Radiat. Res. 32: 915-945. 1967.
- G.G. Steel. Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London, 2002.
- W.S. Stone & F.D. Wilson. Genetic studies of irradiated natural populations of *Drosophila*. IV. 1958 tests. Univ. Texas Publ. 5914: 223-233, 1959.
- T. Terasima & L.J. Tolmach. Changes of X-ray sensitivity of HeLa cells during the division cycle. Nature 190: 1210-1211, 1961.
- M. Terzi. Comparative analysis of inactivating efficiency of radation on different organisms. Nature 191: 461-463, 1963.
- N.W. Timofeefff-Ressovsky. The experimental production of mutations. Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc. 9: 411-457, 1934.
- J.M. Thoday & J.M. Read. Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by X-rays. Nature: 160: 608-608, 1947.
- UNSCEAR. Assessment of the Chernobyl accident. UNSCEAR, Vienna, 2002-2011.
- A.C. Upton. Ionizing radiation and the aging process. J. Gerontol. 12: 306-313, 1957.

Bibliografia (9)

- A.C. Upton. The biological effects of low-level ionizing radiation. Scientific American, February 1982: 21-19, 1982.
- L.M. Van Putten & R.F. Kallmn. Oxygenation status of a transplantable tumor during fractionated radiotherapy. J. Natl. Cancer Inst. 40: 441-451, 1968.
- J.M. Yuhas, M. Yurconic, M.M. Kligerman, G. West & D.F. Petersen. Combined use of radioprotective and radiation sensitizing drugs in radiotherapy. Radiat. Res. 70: 433-443, 1977.
- B. Wallace & T. Dobzhansky. Radiation, Genes and Man. Holt, New York, 1959.
- H.E. Wichmann, A. Schaffrath Rosario, I.M. Heid, M. Kreuzer, J. Heinrich & L. Kreienbrock. Increased lung cancer risk due to residential radon in a pooled and extended analysis of studies in Germany. Health Physics 88: 71-79, 2005.
- S. Wolff. Interpretation of induced chromosome breakage and rejoining. Radiat. Res. Suppl. 1: 453-462, 1959.
- R.C. von Borstel & W. St. Amand. Stage sensitivity to x-radiation during meiosis and mitosis on the egg of the wasp *Habrobracon*. In: Synposium on Repair from Genetic Radiation (B. Sobels, ed.), pp, 87-100, Pergamon, Oxford, 1963.
- H.R. Withers. The dose-survival relationship for irradiation of epithelial cells of mouse skin. Br. J. Radiol. 40: 187-184, 1967.
- H.R. Withers. Lethal and sublethal cellular injury in multifraction irradiation. Eur. J. Cancer 11: 581-583, 1975.

Bibliografia (10)

- H.R. Withers & M.M. Elkind. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. Radiat. Res. 38: 593-613, 1969.

ppt e pdf (in inglese):

- Biological effects of radiation, ppt (J. Zoetelief, Delft University of Technology).
- Lezioni Biol. Ecol., pptx (F. Mauro, USGM).
- Sci-update-Smyczynski-day5-July08.pdf (AFRRI, Bethesda).
- Survival curves in radiation biology, ppt (B.D. Michael, Gray Cancer Institute).
- www.powershow.com/view/14ed0f-MjU3Y/RADIOBIOLOGY_flash_ppt_ presentation (Montgomery College).

Acknowledgement:

All quoted authors and sources are dutifully recognized and thanked for their figures and graphs. The present work is used only for scientific, teaching, and divulgation purposes.

Bibliografia (11): il dibattito sull'ormesi

- E. Cardis, M. Vrijheid, M. Blettner, E. Gilbert, M. Hakama, C. Hill, G. Howe, J. Kaldor, C.R. Muirhead, M. Schubauer-Berigan, T. Yoshimura, F. Bermann, G. Cowper, J. Fix, C. Hacker, B. Heinmiller, M. Marshall, I. Thierry-Chef, D. Utterback, Y.O. Ahn, E. Amoros, P. Ashmore, A. Auvinen, J.M. Bae, J.B. Solano, A. Biau, E. Combalot, P. Deboodt, A. Diez Sacristan, M. Eklof, H. Engels, G. Engholm, G. Gulis, R. Habib , K. Holan, H. Hyvonen, A. Kerekes, J. Kurtinaitis, H. Malker, M. Martuzzi, A. Mastauskas, A. Monner, M. Moser, M.S. Pearce, D.B. Richardson, F. Rodriguez-Artalejo, A. Rogel, H. Tardy, M. Telle-Lamberton, I. Turai, M. Usel & K. Veress. Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. Br. Med. J. 331:77-87, 2005 .
- Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. BEIR VII Phase 2: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. books.nap.edu/ catalog/11340.html, National Academy Press, Washington, 2006.

Bibliografia (12): il dibattito sull'ormesi

- A. Körblein & W. Hoffmann. Background radiation and cancer mortality in Bavaria: an ecological analysis. Arch. Environ. Occup. Health. 61: 109–14, 2006.
- K.S. Nambi & S.D. Soman. Environmental radiation and cancer in India. Health Phys. 52: 653-657, 1987.
- National Council of Radiation Protection and. Measurements. NCRP Report No. 136: Evaluation of the Linear-Nonthreshold Dose-Response Model for Ionizing Radiation, NCRP Bethesda, 2002.
- Z. Tao, Y. Zha, S. Akiba, Q. Sun, J. Zou, J. Li, Y. Liu, H. Kato, T. Sugahara & L. Wei. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. J Radiat Res (Tokyo) 41 (Suppl) :31-41, 2000.
- UNSCEAR Report, Vol. II: Sources and Effects of Ionizing Radiation: Annex G: Biological Effects at Low Radiation Doses, p. 160, para. 541, UNSCEAR, Vienna, 2000.