

FATTORI PATOGENI ESTRINSECI

(Patologia ambientale)

- FISICI

- CHIMICI

- BIOLOGICI

CAUSE FISICHE DI MALATTIA

Azione patogena:



Parametri fondamentali: - **INTENSITA'**
- **DURATA**

TIPI DI ENERGIA

- MECCANICA

Il tipo di danno dipende:

- forma dell'oggetto con cui si entra in collisione
- quantità di energia scaricata nell'impatto
- dai tessuti e organi che subiscono l'impatto
- Traumi **superficiali**: abrasioni, escoriazioni, contusioni, ferite)
- Traumi **profondi**: commozione cerebrale, coma, pneumo- o emotorace, pneumo o emopericardio...)

- TERMICA

Sindromi ipertermiche

- Ustioni (I, II e III grado)
- Colpo di calore

Sindromi ipotermiche:

- Congelamento (ipotermia localizzata)
- Assideramento ($T < 35^{\circ} \text{C}$)

- ELETTRICA

tetanizzazione muscolare, blocco respiratorio, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco, ustioni

- GRAVITAZIONALE vertigini, ipotensione

PATOLOGIE DA VARIAZIONI DELLA PRESSIONE ATMOSFERICA

Ipo-iperbaropatie

RADIANTE

Radiazioni elettromagnetiche
Radiazioni corpuscolate

DEFINIZIONE DI RADIAZIONE

E' un trasferimento di energia nello spazio che viene ceduta quando la radiazione è assorbita dalla materia.

Le radiazioni non trasportano quantità macroscopiche di materia ma essenzialmente PROPAGANO ENERGIA

L' ENERGIA radiante si misura in Elettronvolt (eV) definita come l'energia che una carica elementare acquista attraversando una differenza di potenziale di 1 volt

Radiation Types

- **Electromagnetic**

- Gamma rays
- X-rays
- Ultra-violet
- Visible light
- Infra red light
- Microwave
- Radio
- Electricity

- **Particles (radiazioni corpuscolate)**

- Alpha  ${}^4_2\text{He}$
- Beta (β^- ; β^+)
- Neutron
- Proton

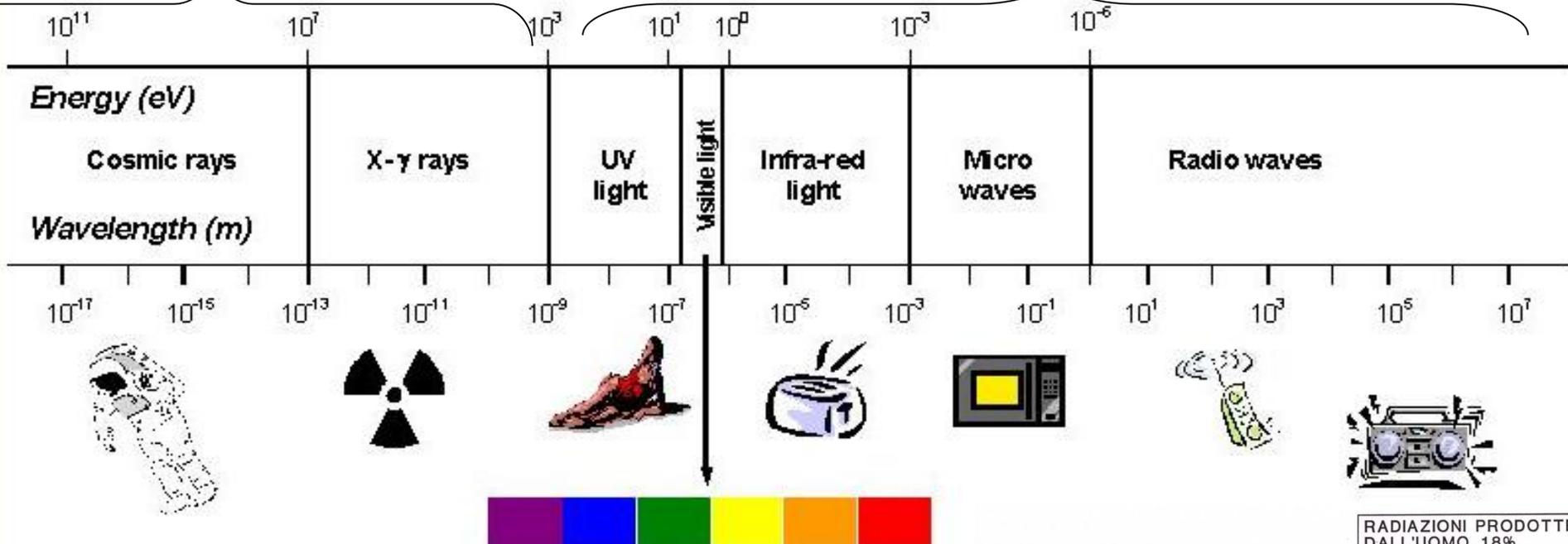
Electromagnetic Spectrum

Radiazioni ionizzanti

(< 200 nm)

Radiazioni eccitanti e ad effetto termico

(tra 1000 e 200 nm)

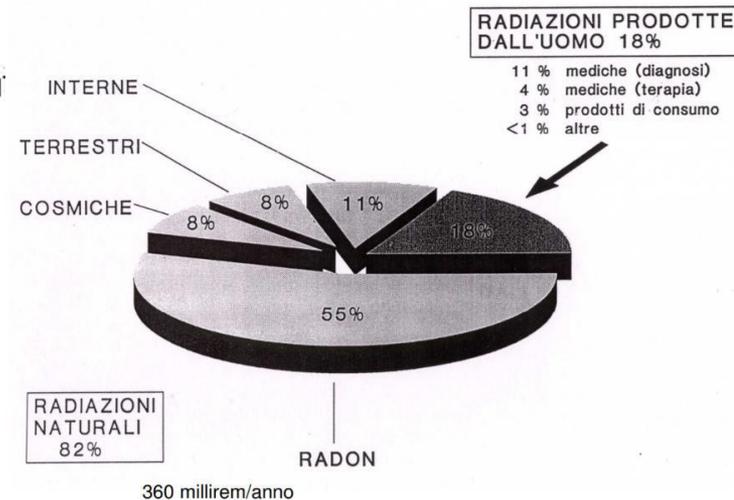


4×10^{-7}

7×10^{-7}

80% delle radiazioni deriva da fonti naturali

Nonostante vi sia una chiara consapevolezza degli effetti sulla salute dell'esposizione ad alte dosi di radiazioni, i potenziali effetti nocivi delle basse dosi sono controversi



Effetti fisici delle radiazioni dipendono dalla loro **energia**

| Energia della radiazione | Effetto | Cambiamenti energetici coinvolti |
|--|---------------------|---|
| <1 eV Radiazioni IR, Microonde | TERMICO | Oscillazioni degli atomi mediante moti vibrazionali, rotazionali e traslazionali |
| 1-10 eV Radiazioni UV | ECCITAZIONE | Eccitazione degli elettroni di valenza con innesco di reazioni chimiche (FOTOATTIVAZIONE) |
| > 10 eV Raggi γ , raggi X Particelle α , β | IONIZZAZIONE | Eccitazione di elettroni degli orbitali più interni , transizioni nucleari con ionizzazione atomiche e molecolari |

Radiazioni non ionizzanti

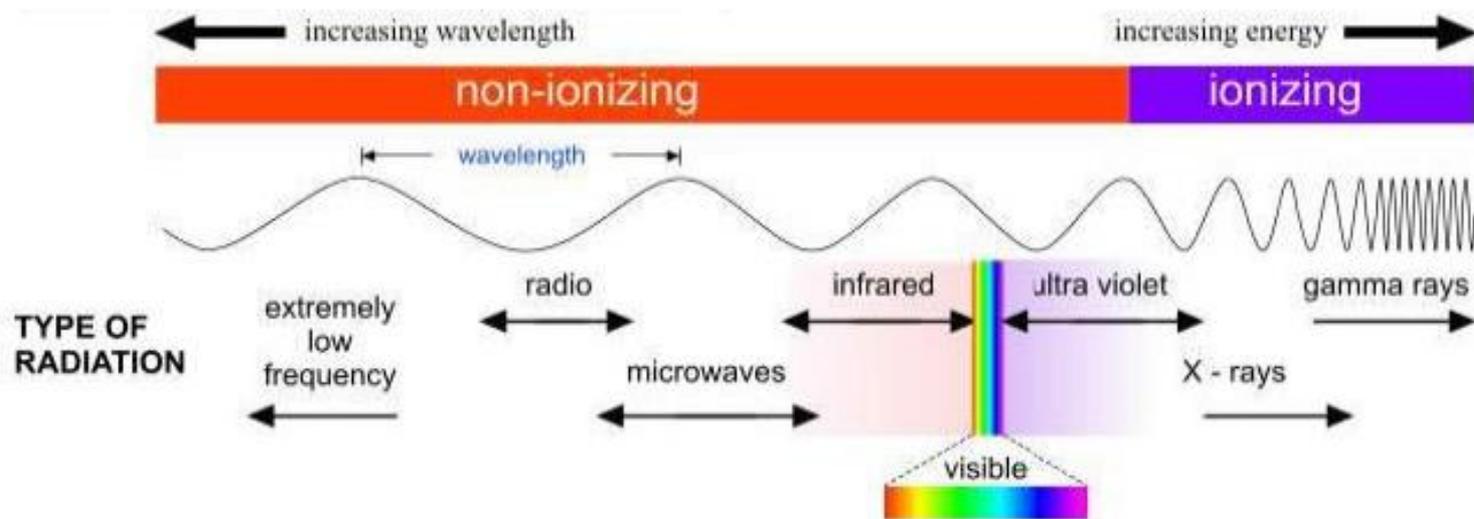
(energia < 10 eV)

- Onde radio
- Microonde
- R. infrarosse
- R. luminose (visibile)
- R. ultraviolette

Radiazioni ionizzanti

(energia > 10 eV)

- Raggi X e γ
- Particelle α
- Particelle β
- Neutroni



SOURCES

power lines

AM radio

FM radio
TV

microwave
oven

radiant
heat

arc
welding

medical
X-rays

radioactive
sources

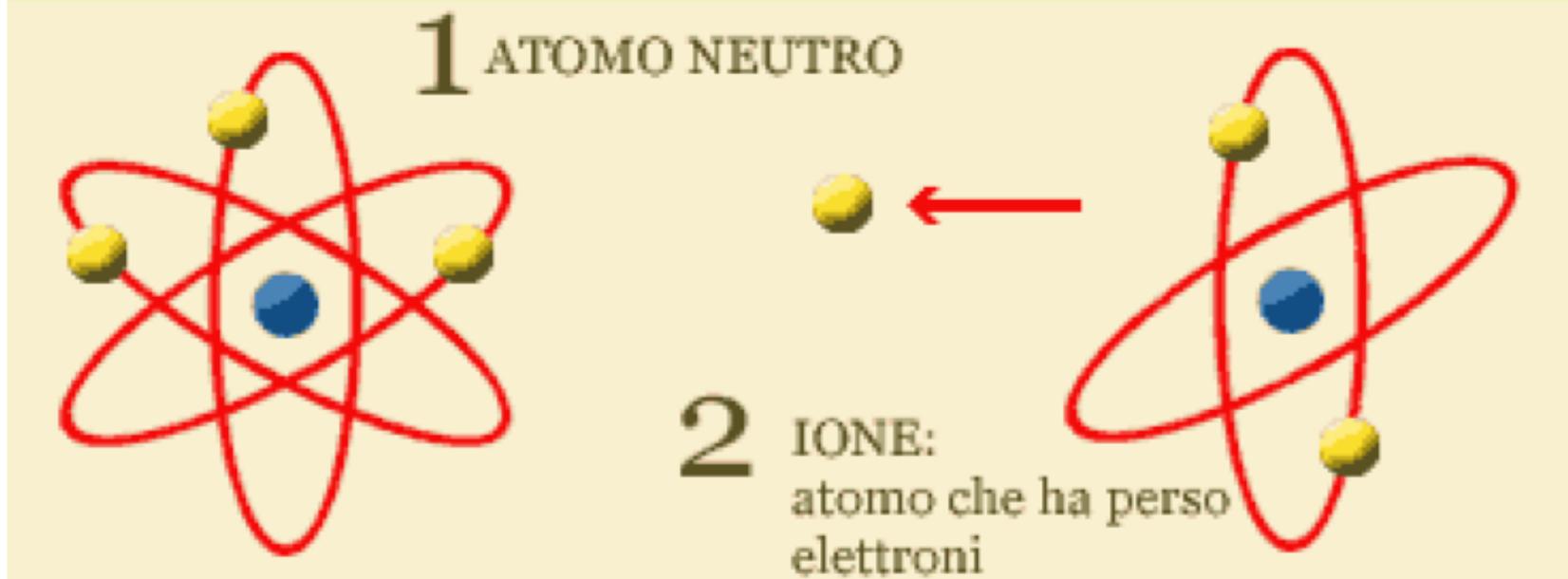


Dal punto di vista biologico maggiore è l'energia contenuta nella radiazione più importante sarà l'effetto che ne deriverà. Solitamente le radiazioni ionizzanti hanno effetti biologici più importanti rispetto a quelli delle radiazioni non ionizzanti

RADIAZIONI IONIZZANTI

- Radiazioni **capaci di togliere elettroni da atomi** in un processo definito ***ionizzazione***.
- Gli **ioni prodotti** possono indurre **danni biologici**

Ionizzazione: un processo in cui l'energia della radiazione **rimuove uno o più degli elettroni da un atomo**, rendendolo elettricamente carico. Un atomo con una carica elettrica è definito **ione**.



EFFETTI BIOLOGICI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI

Sono un **fattore patogeno** perché diffuse a livello ambientale

La patogenesi si attua mediante **CESSIONE DELL' ENERGIA** da esse posseduta al materiale biologico

Effetti sulla materia dipendono da:

- energia
- intensità
- assorbimento
- tempo di esposizione
- modalità d'irraggiamento

La probabilità di fare danni aumenta proporzionalmente alla dose di radiazioni che colpiscono un gruppo di cellule e alla sua durata.

LET

Il danno è determinato dalla dose e dalle caratteristiche fisiche della radiazione ionizzante e si definisce attraverso il LET

LET (Linear Energy Transfer) – quantità di energia ceduta per unità di distanza percorsa

Quota di energia ceduta lungo il percorso di una particella ionizzante, espressa in keV per micrometro di percorso o MeV per centimetro

LET è direttamente correlato alla capacità di ionizzazione e quindi al danno biologico

EFFETTI BIOLOGICI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI

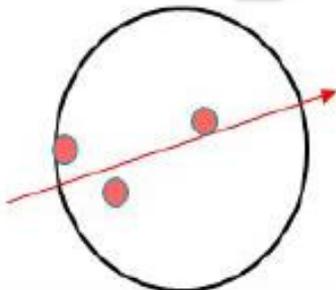
Radiazioni a **basso LET** (penetrano in profondità, ma producono pochi ioni lungo il percorso)

- **Raggi X e γ**

Radiazioni ad **alto LET** (producono un numero elevatissimo di ioni in un percorso breve)

- **Particelle β , α , protoni, neutroni**

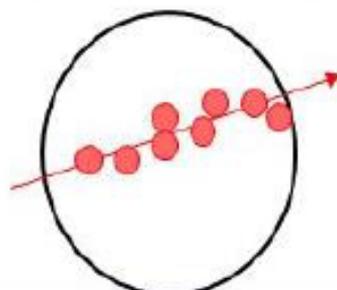
Low LET
radiations
(X, γ , β)



Sparsely ionizing

Less biological effect

High LET
radiations
(α , neutron)



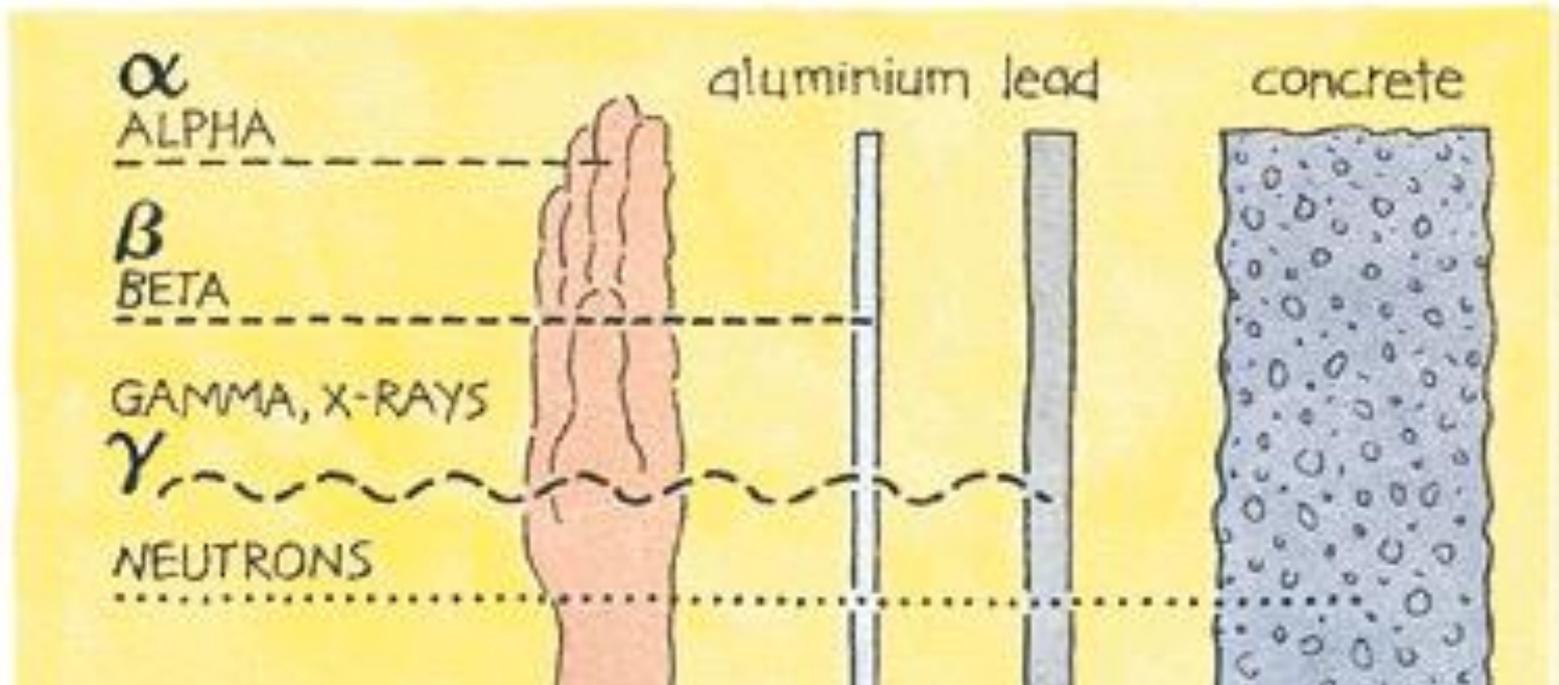
Densely ionizing

More biological effect

La capacità di penetrazione è inversamente proporzionale al LET

Interazione della radiazione con la materia

Sono tanto più pericolose quanto più penetranti



Le particelle alpha formate da due protoni e due neutroni hanno forte potere ionizzante ma bassa penetrazione a causa delle loro grandi dimensioni. Di contro le particelle beta sono elettroni emessi dal nucleo e hanno un minor potere ionizzante, ma una maggiore penetrazione rispetto alle particelle alpha.

MODALITA' DI IRRAGGIAMENTO:

ESTERNO: sorgente esterna al rivestimento cutaneo

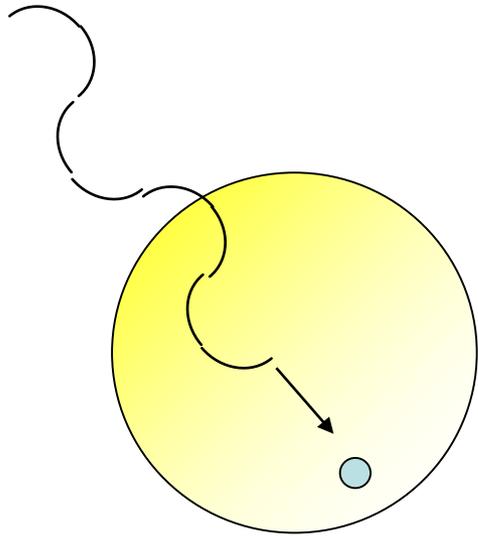
INTERNO: radiofarmaci per scintigrafie, esposizione a polveri di uranio da parte di minatori o al gas radon

Effetti biologici delle radiazioni

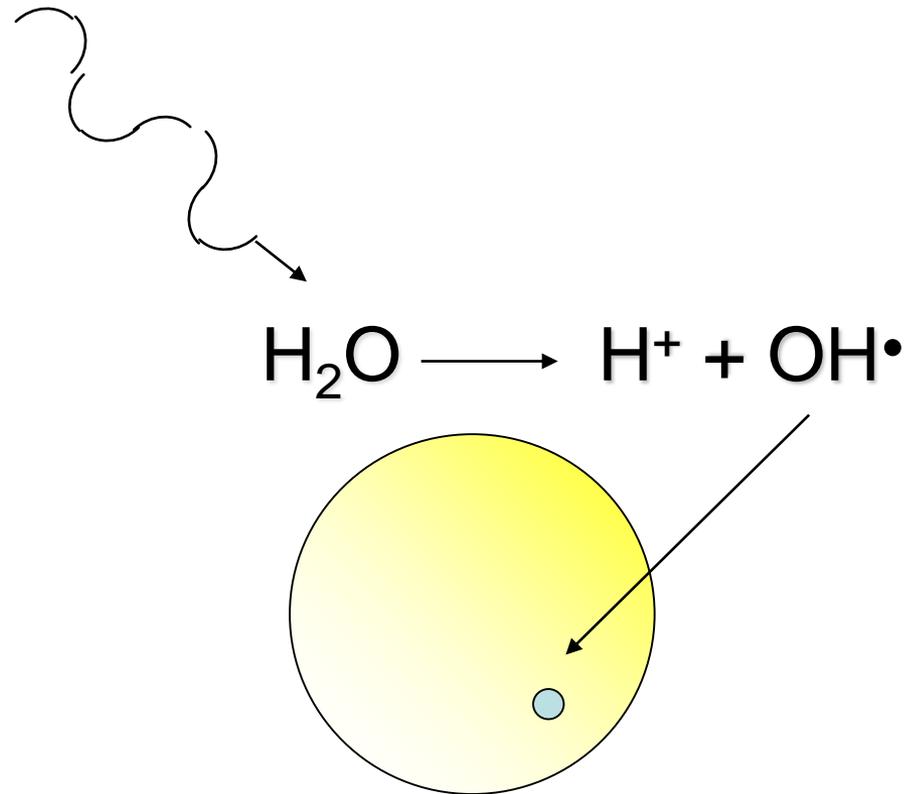
- LE RADIAZIONI IONIZZANTI RAPPRESENTANO IL FATTORE DI RISCHIO MAGGIORMENTE STUDIATO IN AMBITO DI RAPPORTO ESPOSIZIONE-EFFETTO.
- LA MAGGIOR PARTE DELLE EVIDENZE SONO BASATE SU ESPOSIZIONI NEI:
 - SOPRAVVISSUTI DI HIROSHIMA E NAGASAKY
 - INCIDENTI NUCLEARI
 - PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI
 - ESPOSIZIONI LAVORATIVE (MINATORI)

EFFETTI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI

LA CESSIONE DELL' ENERGIA PUO' ESSERE DIRETTA O INDIRETTA



Effetto DIRETTO
su una molecola biologica
bersaglio
(spt. rad. corpuscolate ad alto LET)



Effetto INDIRETTO
su una molecola biologica
bersaglio
(spt. radiazioni X e γ a basso LET)

DANNI DIRETTI DELLE RADIAZIONI

- La radiazione colpisce direttamente la molecola biologica.
- Bersaglio: le molecole più grandi hanno più probabilità di essere colpite:

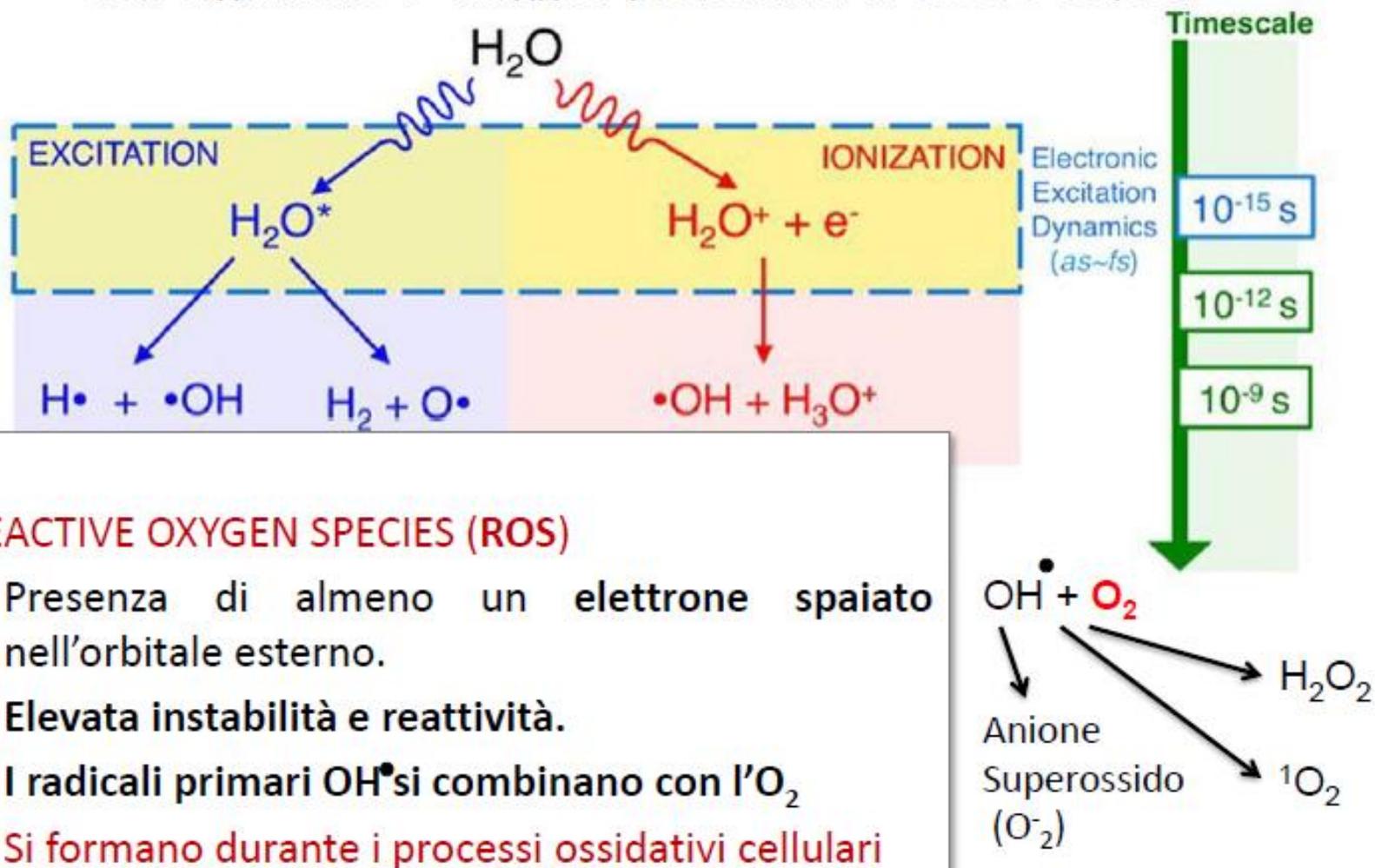
DNA, RNA, proteine, zuccheri, lipidi

- Avviene con più probabilità con particelle: alfa, beta, neutron
- **Il danno dipende dall'intensità/dose → meccanismi di riparo**

(Se i danni sono pochi vengono riparati, se molti c'è il rischio di mutazioni e danni permanenti)

DANNI INDIRETTI DELLE RADIAZIONI

- Sono conseguenti alla radiolisi dell'acqua
- **Costituiscono la MAGGIOR CAUSA DI DANNI BIOLOGICI** dato che l'acqua è il componente principale dell'organismo → maggior probabilità di essere colpita



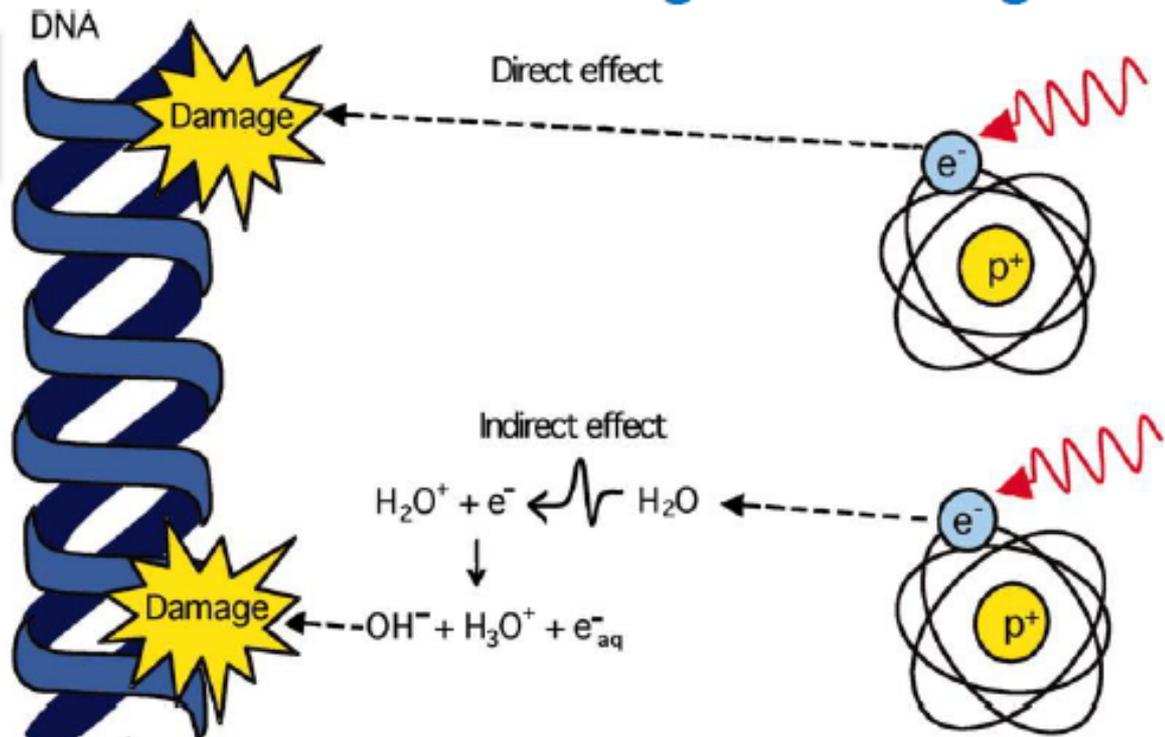
Bersagli biologici: le radiazioni ionizzanti **danneggiano il DNA** per effetto diretto e indiretto

TIPI DI DANNO:

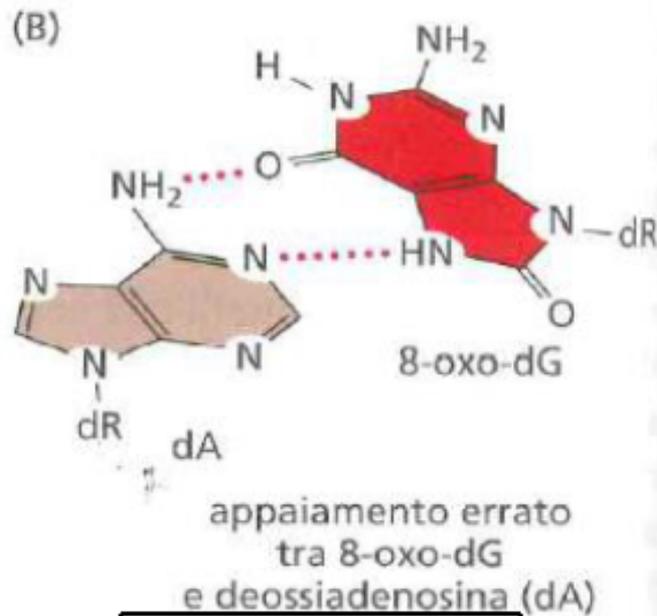
- **legami covalenti** tra DNA e proteine o tra **due filamenti** di DNA
- **ossidazione** e degradazione delle **basi azotate**
- **modificazioni/perdite di basi azotate** per rottura dei legami zucchero-fosfato
- **rottura** di uno o entrambi i **filamenti di DNA** o **legami ad idrogeno**

Rottura di uno o entrambi i filamenti (STRAND BREAK)

Ossidazione basi (8oxoG), perdita di basi

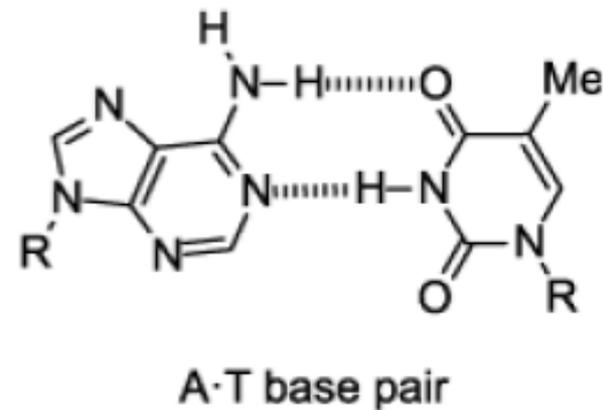


L'appaiamento di **8-oxo-G** con **A** porta ad una **transversione G-T**



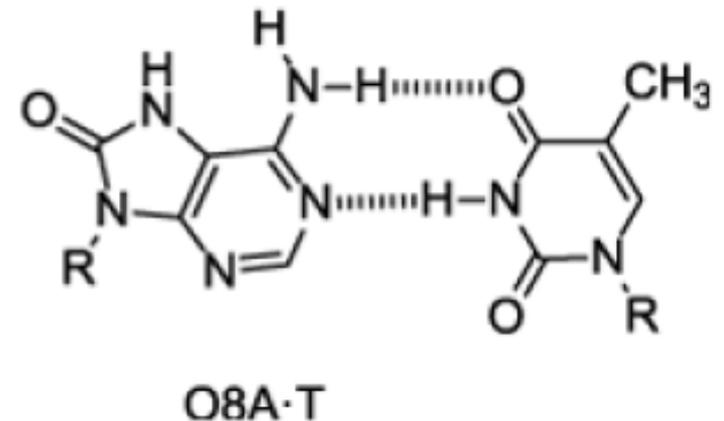
transversione G-T

R.A. Weinberg. La biologia del cancro. Zanichelli



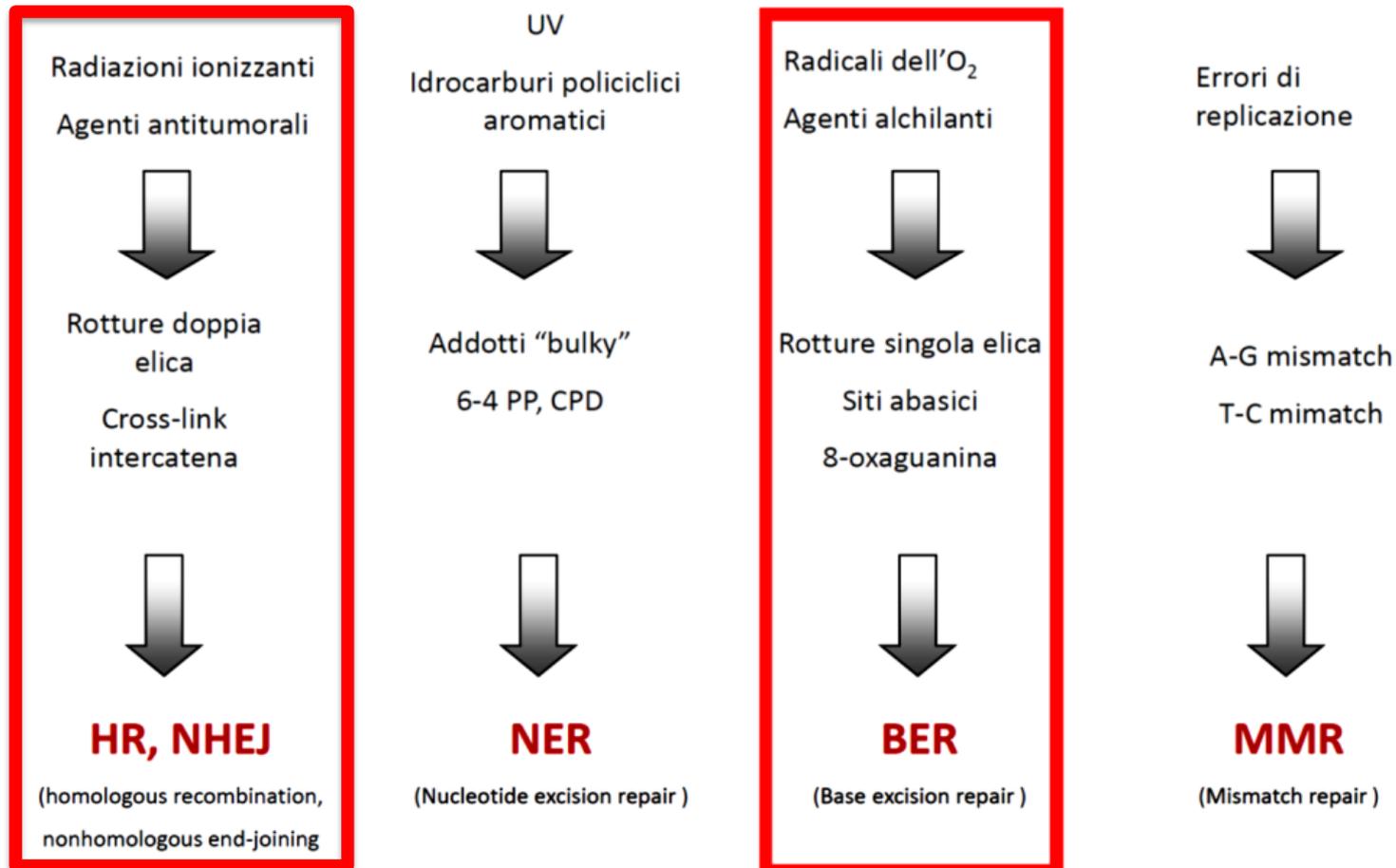
Facilmente riconosciuta
dai meccanismi di riparo

O8A (8-idrossiadenina) è **meno mutagenico** in quanto **mantiene una preferenza per l'appaiamento con T**



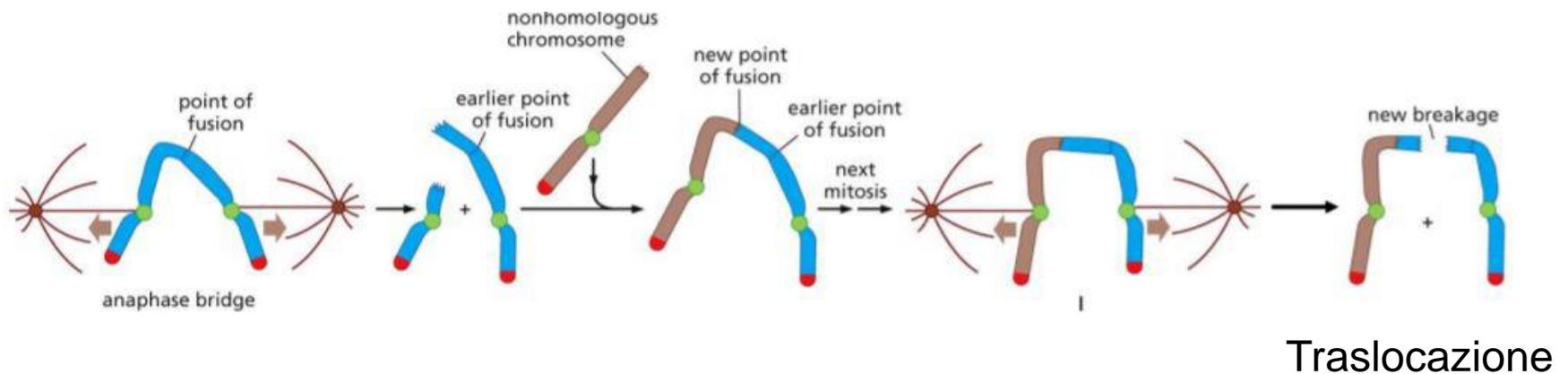
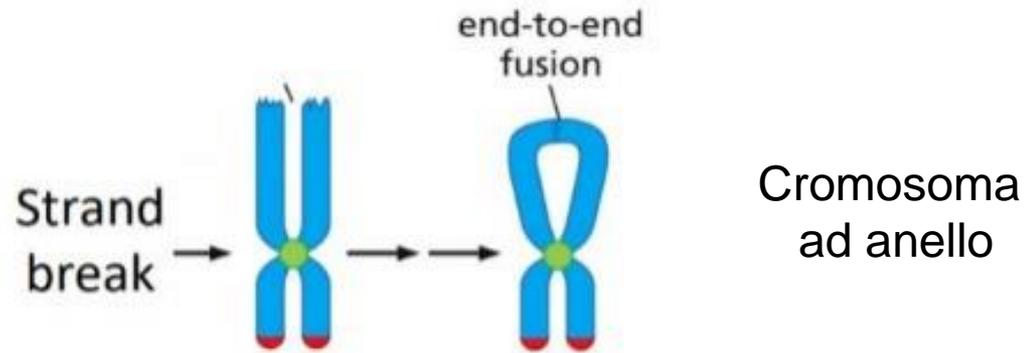
Il danno del DNA non è un evento raro e per questo motivo si sono evoluti diversi meccanismi di riparazione specifici per ogni tipo di danno:

PATHWAYS OF DNA REPAIR

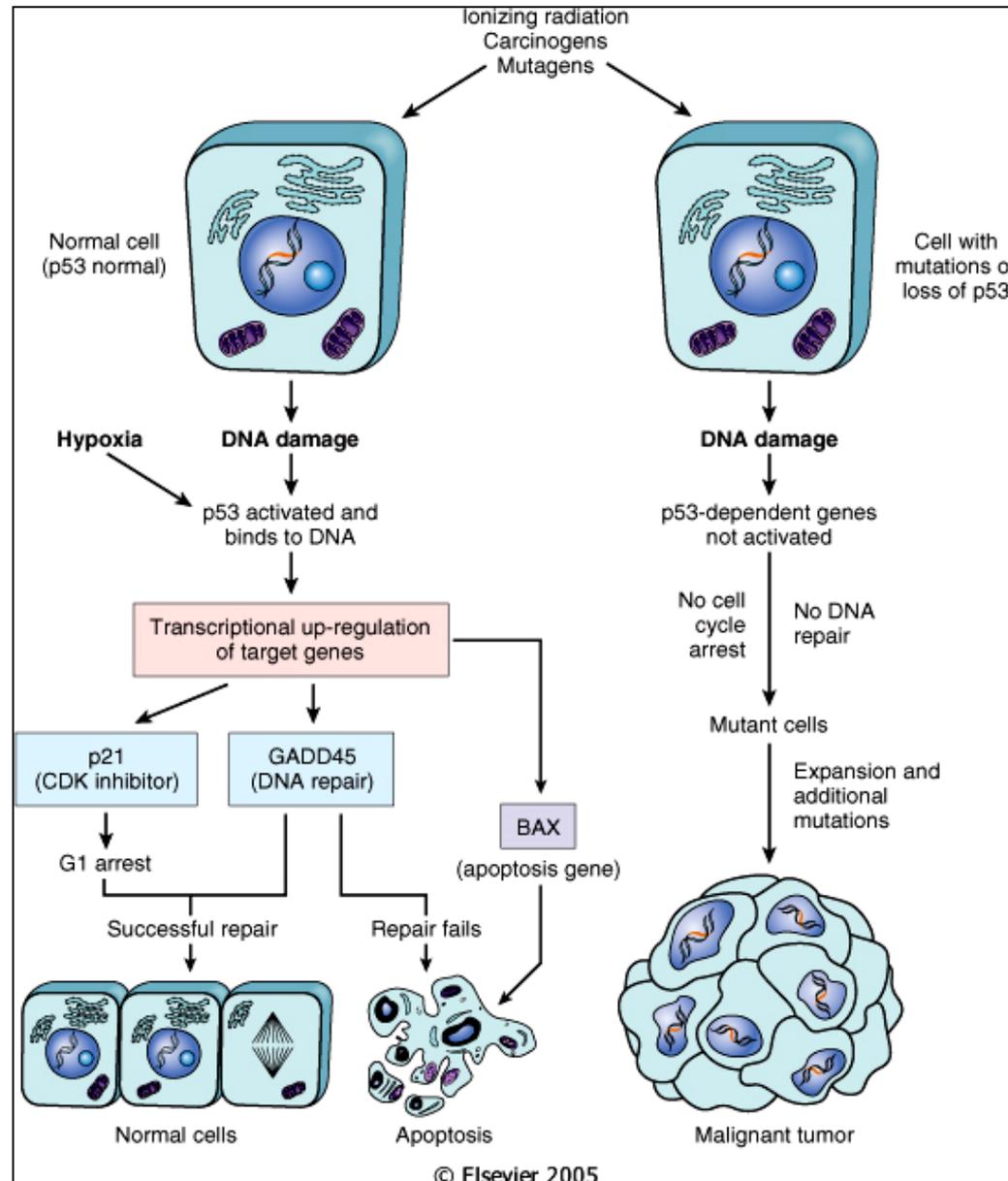


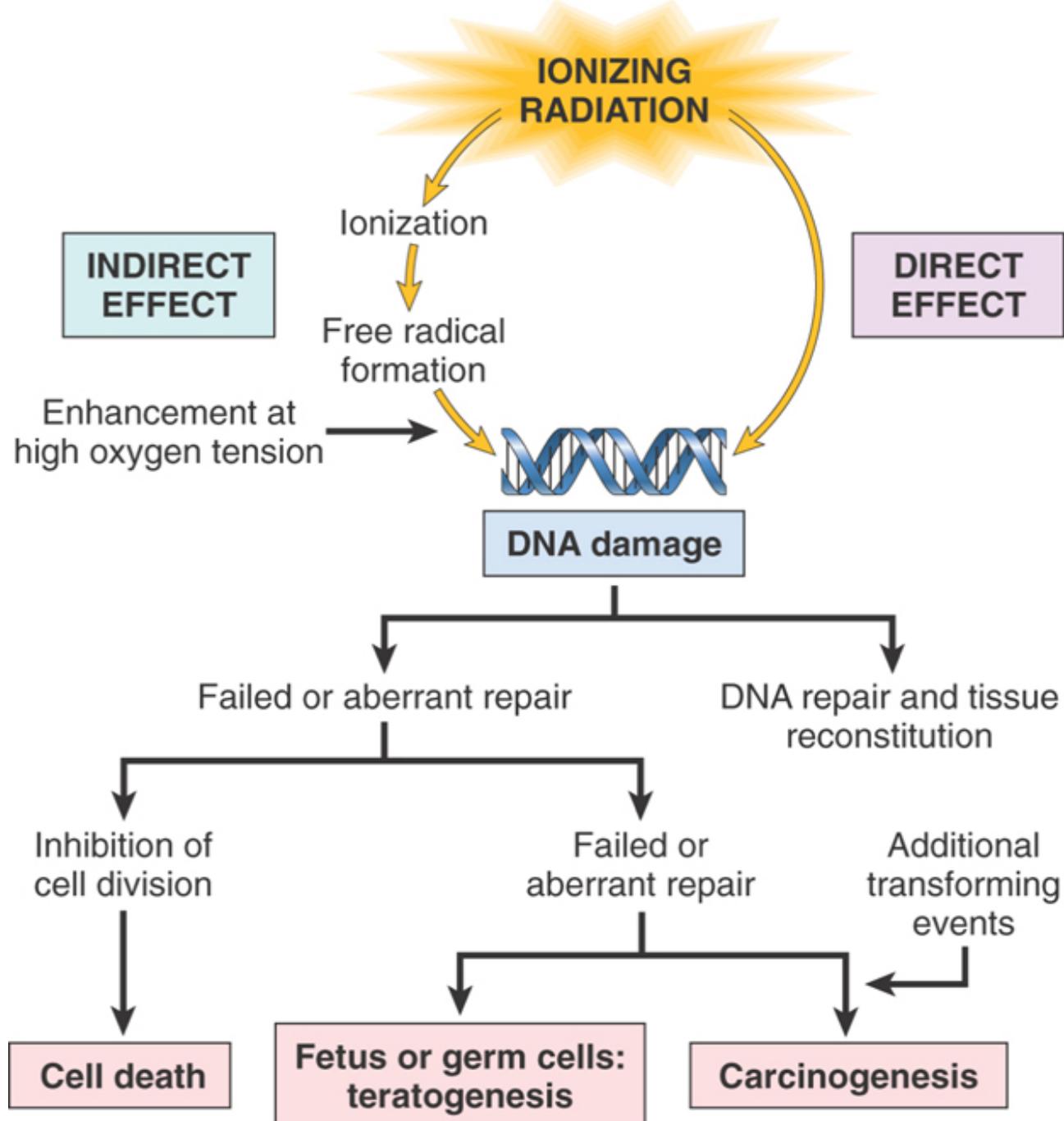
ABERRAZIONI CROMOSOMICHE INDOTTE DA RIPARAZIONE

Le cellule cercano di riparare gli strand break unendo le estremità libere tra di loro e questo comporta la possibilità di aneuploidie di struttura: i cromosomi frammentati vengono uniti o all'interno dello stesso cromosoma o fra cromosomi diversi, e in seguito all'anafase mitotica vengono separati in punti casuali generando traslocazioni cromosomiche



Danno al DNA da radiazioni attivano p53 con arresto del ciclo cellulare, riparazione del DNA e in alcuni casi apoptosi





DANNI DA RADIAZIONI

- **TEMPO DI LATENZA:** le manifestazioni cliniche delle radiolesioni possono non evidenziarsi immediatamente, bensì dopo un tempo di latenza più o meno lungo.
- Diverse sono le variabili che influenzano il tempo di latenza, come ad es. la “radiosensibilità cellulare”

RADIOSENSIBILITA' CELLULARE

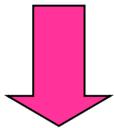
Poiché il DNA è il più importante bersaglio subcellulare delle radiazioni ionizzanti la radiosensibilità è:

- DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALLA CAPACITA' PROLIFERATIVA
- INVERSAMENTE PROPORZIONALE AL DIFFERENZIAMENTO CELLULARE

Tessuti che presentano una rapida proliferazione ed una bassa specializzazione sono altamente sensibili al danno da radiazioni

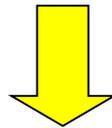
Radiosensibilità dei diversi tessuti

MOLTO RADIOSENSIBILE



- Tessuto linfatico
- Midollo osseo
- Epiteli
- Gonadi
- Tessuti embrionali

MEDIAMENTE RADIOSENSIBILE



- Pelle
- Endoteli
- Polmoni
- Reni
- Fegato
- Cristallino

SCARSAMENTE RADIOSENSIBILE



- SNC
- Muscoli
- Tessuto connettivo

Radiosensibilità Tissutale

dipende anche dalla sua localizzazione anatomica e dalla sua composizione atomica

- **Tessuti molto esposti sono più radiosensibili: es. *la pelle, la retina***
- Atomi a **n** atomico più alto hanno probabilità maggiore di essere colpiti da una radiazione ionizzante e di assorbirla o deviarla. Fra gli atomi presenti in qt nei tessuti biologici Ca e P hanno n atomico maggiore: quindi **il tessuto osseo** che contiene molto $\text{Ca}_2(\text{PO}_4)_3$:
 - a) assorbe molto la radiazione ionizzante (questo è alla base del metodo d'indagine diagnostica basato su raggi X);
 - b) il tessuto osseo protegge tessuti contenuti al suo interno, ad es. cervello e midollo.

Il rapporto dose/effetto dei danni da radiazione dipende però anche da altri fattori, tra cui:

- **La natura delle radiazioni**, corpuscolata o elettromagnetica;
- **la modalità di irraggiamento**, ossia se questo avviene dall'interno o dall'esterno;
- **'estensione della superficie corporea irradiata**: ad esempio, l'effetto di una radiazione può essere letale se eseguita "in total body", mentre se localizzata può causare al massimo un eritema cutaneo nella zona irradiata.

CLASSIFICAZIONE DEL DANNO SULL'UOMO

Danni somatici deterministici:

la frequenza e la gravità variano con la dose;
è individuabile una dose di soglia;
il periodo di latenza è solitamente breve

Danni somatici stocastici:

non richiedono il superamento di una dose-soglia per la loro comparsa;
sono di tipo probabilistico;
la frequenza della loro comparsa aumenta con la dose;
hanno lunghi periodi di latenza;
la loro gravità non dipende dalla dose ricevuta;

Danni genetici stocastici:

si manifestano nella progenie degli individui irraggiati.

EFFETTI ACUTI DETERMINISTICI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI SULLE CELLULE

La dose soglia è la dose minima necessaria a causare un determinato tipo di danno nell'organismo e l'unità di misura è il **Gray (Gy)**. 1 Gy corrisponde a una quantità di energia di 1 Joule (J) assorbita da 1 kilogrammo di materia. 1 Gy equivale a 100 rad. La LD50 (o Dose Letale 50, dose in grado di causare morte nel 50% degli individui in total body, con una sola somministrazione) corrisponde a circa 4.5 Gy.

› 10 Gy (1000 rad) necrosi di tutte le cellule

1-2 Gy (100-200 rad) distruzione delle cellule proliferanti

‹ 0.5 Gy (50 rad) nessun effetto istopatologico

(danni subcellulari spt. al DNA. Cellule geneticamente danneggiate possono diventare maligne)

EFFETTI DETERMINISTICI (colpiscono tutti i soggetti irradiati con dosi oltre la dose soglia)

Localizzati

Alterazioni funzionali e/o
morfologiche
in giorni e settimane

- Inevitabile effetto secondario di qualsiasi **procedura diagnostica radiologica**
- **Risultato atteso di ogni radioterapia**

Generalizzati

Sindrome Acuta
da Radiazioni

- Irradiazioni ad alte dosi prima di **trapianto di midollo osseo**
- **Panirradiazione** da incidenti industriali o nucleari

Effetti Deterministici Localizzati

Necrosi di diversi tessuti per effetti acuti di radiolisi H_2O (ROS con perossidazione lipidica)

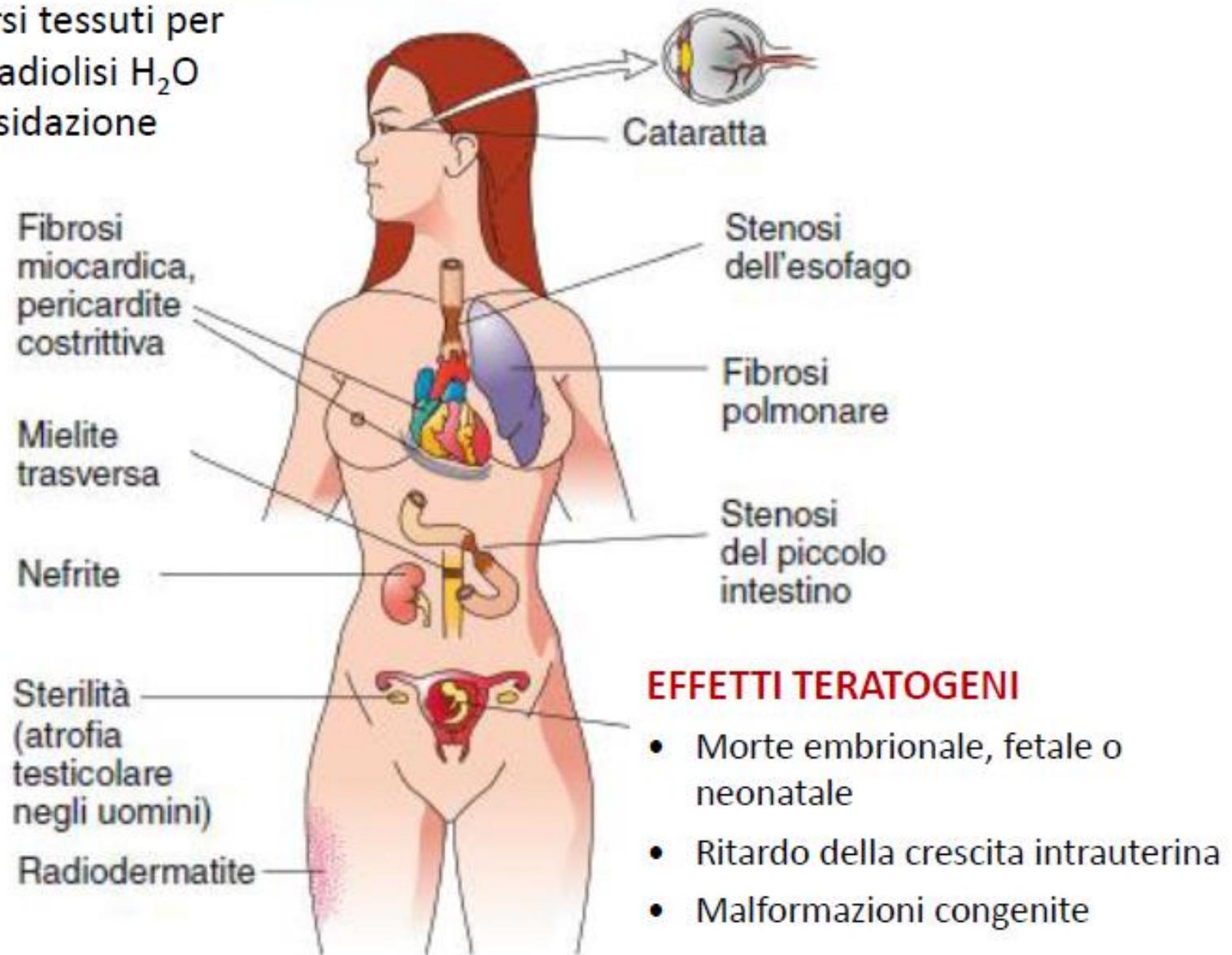


FIGURA 8-20. Le complicanze non neoplastiche dell'irradiazione.

Effetti deterministici delle radiazioni ionizzanti

Generalizzati per Panirradiazione

Se l'irradiazione acuta avviene al corpo intero o alla maggior parte di esso si ha l'insorgenza della cosiddetta

SINDROME ACUTA DA RADIAZIONI

- »Sindrome Emopoietica
- »Sindrome Gastrointestinale
- »Sindrome Cerebrale

Pancitopenia
Emorragie spontanee
Infezioni

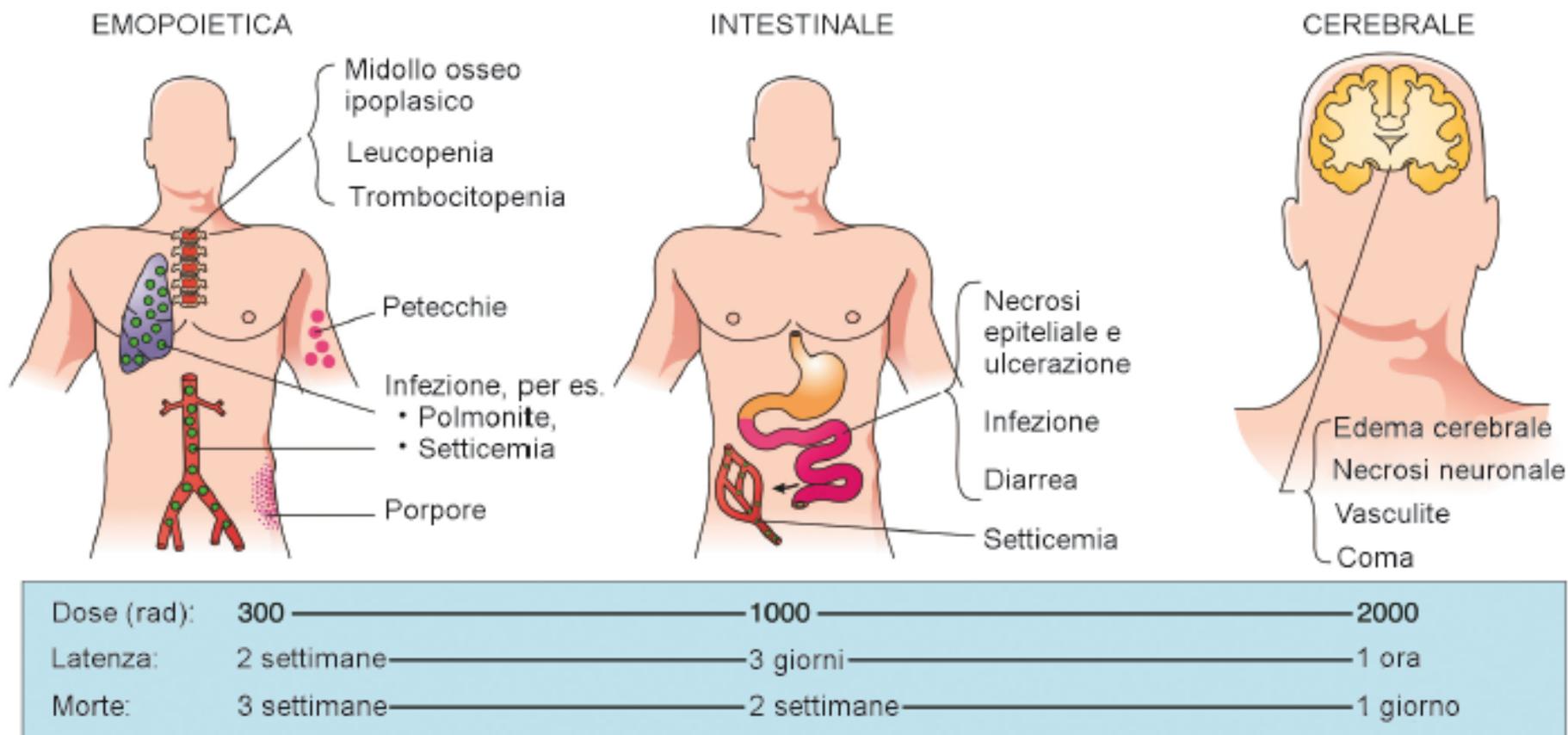


FIGURA 8-19. Sindromi acute da radiazioni. A una dose pari a circa 300 rads (cGy) di irradiazione di tutto il corpo si sviluppa entro 2 settimane una sindrome caratterizzata da insufficiente ematopoiesi. Intorno ai 1000 rads si osserva una sindrome gastrointestinale con una latenza di soli 3 giorni. Con dosi di 2000 rads o più l'interessamento del sistema nervoso centrale appare entro 1 ora e la morte sopraggiunge rapidamente.

Effetti stocastici delle radiazioni ionizzanti

Vi sono due classi ben riconosciute di effetti stocastici:

- La prima riguarda le cellule somatiche e può condurre allo sviluppo di un **tumore nella persona esposta**;
- La seconda si verifica nelle cellule dei tessuti germinali e può dare luogo a **disordini ereditari nei discendenti** delle persone irradiate.

EFFETTI SOMATICI STOCASTICI

L'induzione di effetti somatici stocastici consiste nella induzione di tumori (oncogenesi) su tessuti o organi dell'individuo esposto.

- Tumori
 - Leucemie 8-10 anni
 - Tumori ossei 15 anni
 - Tumore della tiroide 15-30 anni
 - Tumori polmonari 10-20 anni