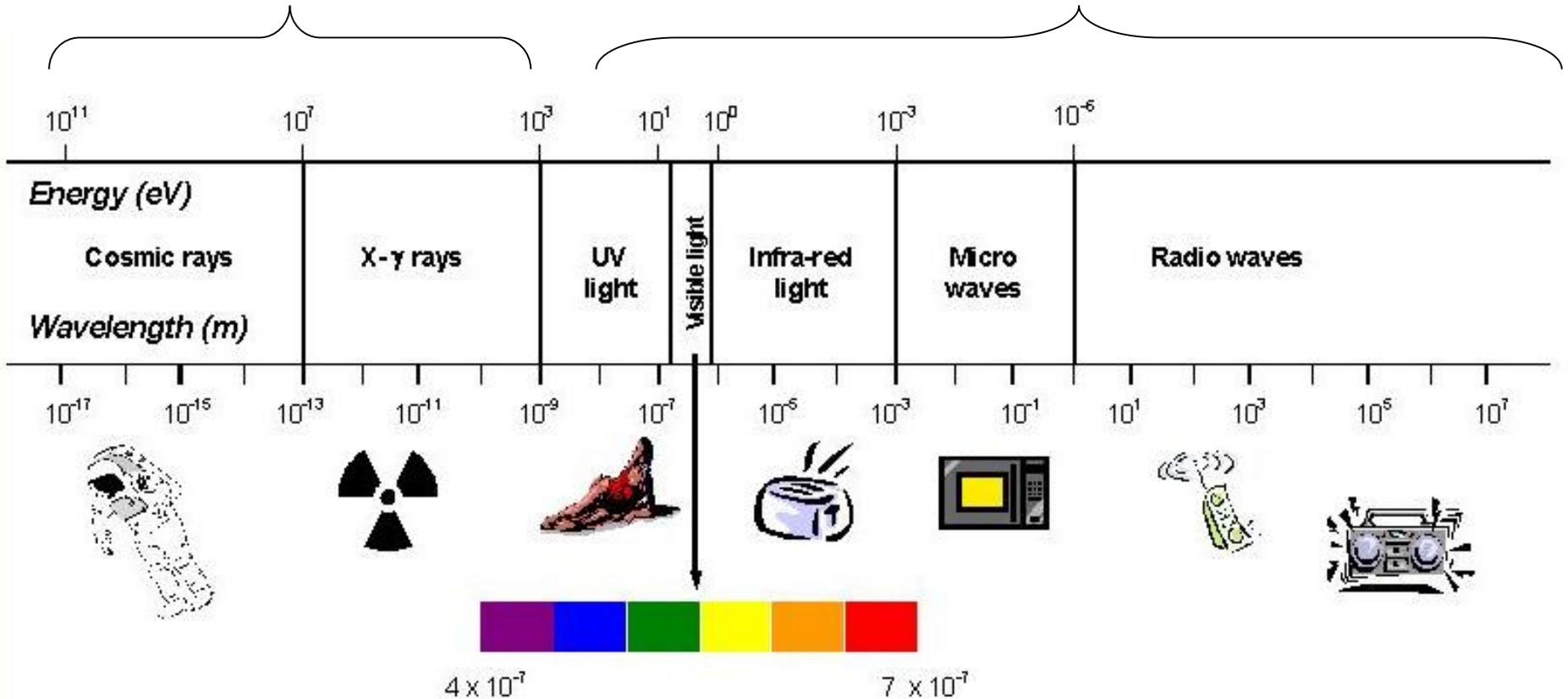


# LE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

# RADIAZIONI ELETTROMAGNETICHE

Radiazioni ionizzanti

Radiazioni eccitanti e ad effetto termico

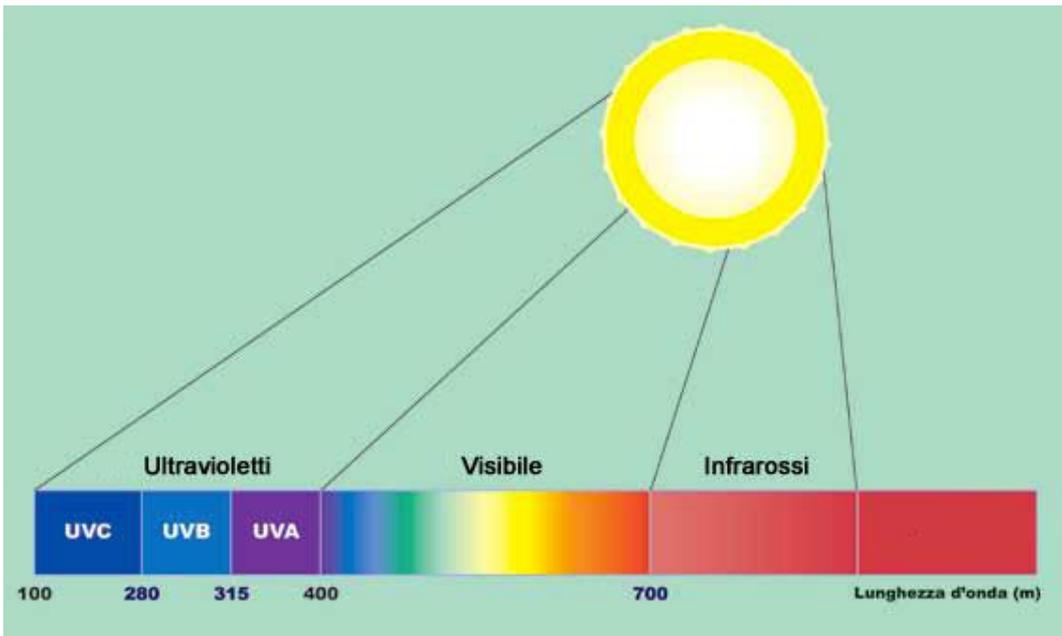


# Spettro solare a livello del mare

- INFRAROSSO - 58%
- VISIBILE - 40%
- ULTRAVIOLETTO - 2%

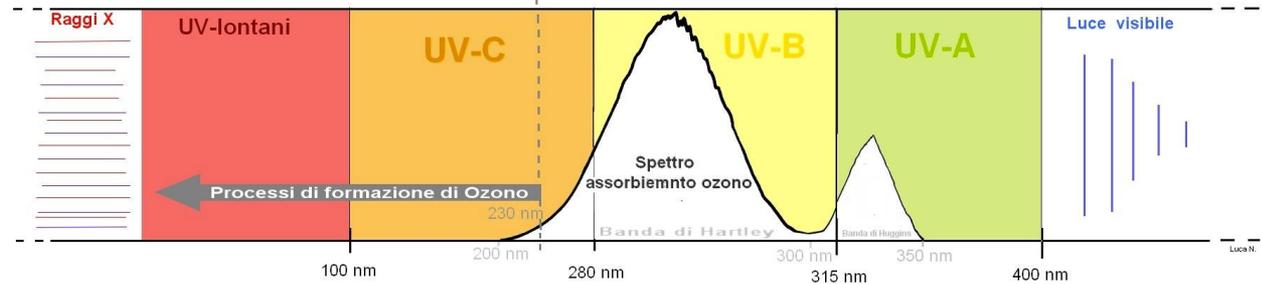
*5% UV in montagna*

*10% UV nello spazio*



- UV A = 315-400 nm
- UV B = 280-315 nm
- UV C = 100-280 nm

# Raggi UV e Ozono

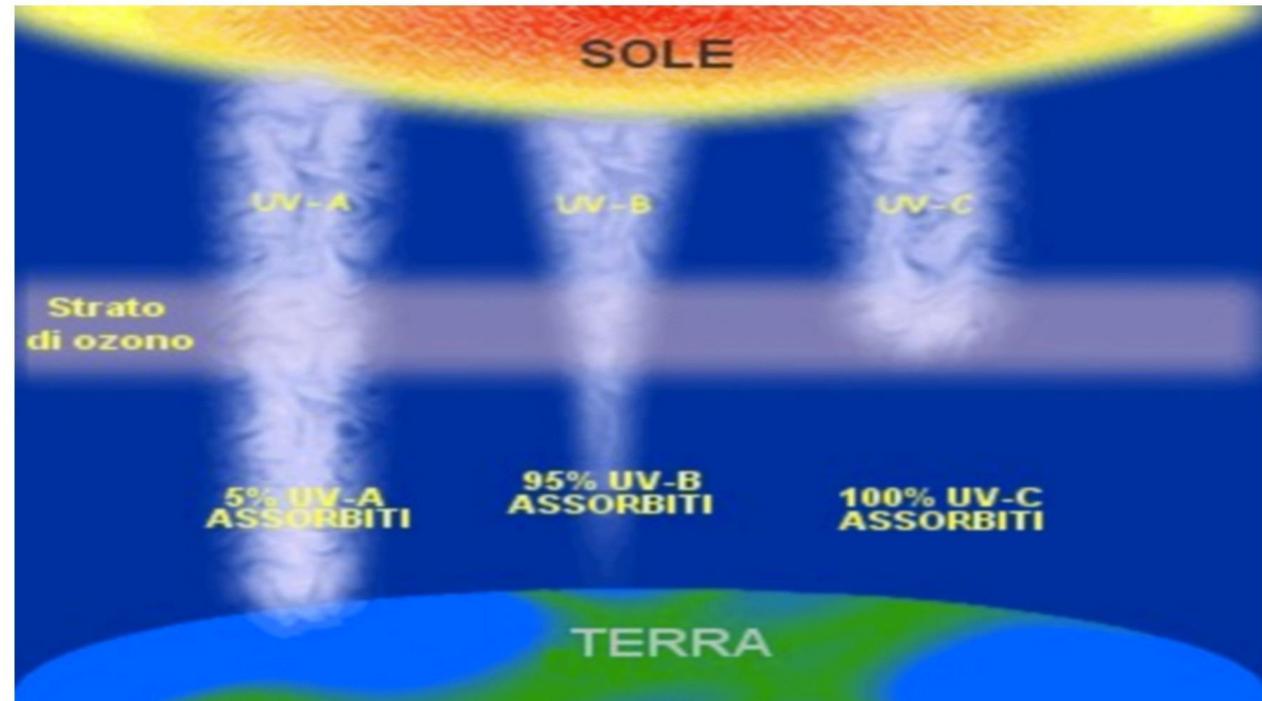


## Vetro e ozono

assorbono UVB e UVC

## emettitori artificiali

- Sterilizzazione
- Dermatologia: terapia fotodinamica
- Odontoiatria



Le reazioni patologiche che si verificano in seguito ad **eccessiva esposizione agli UV** possono avvenire:

---

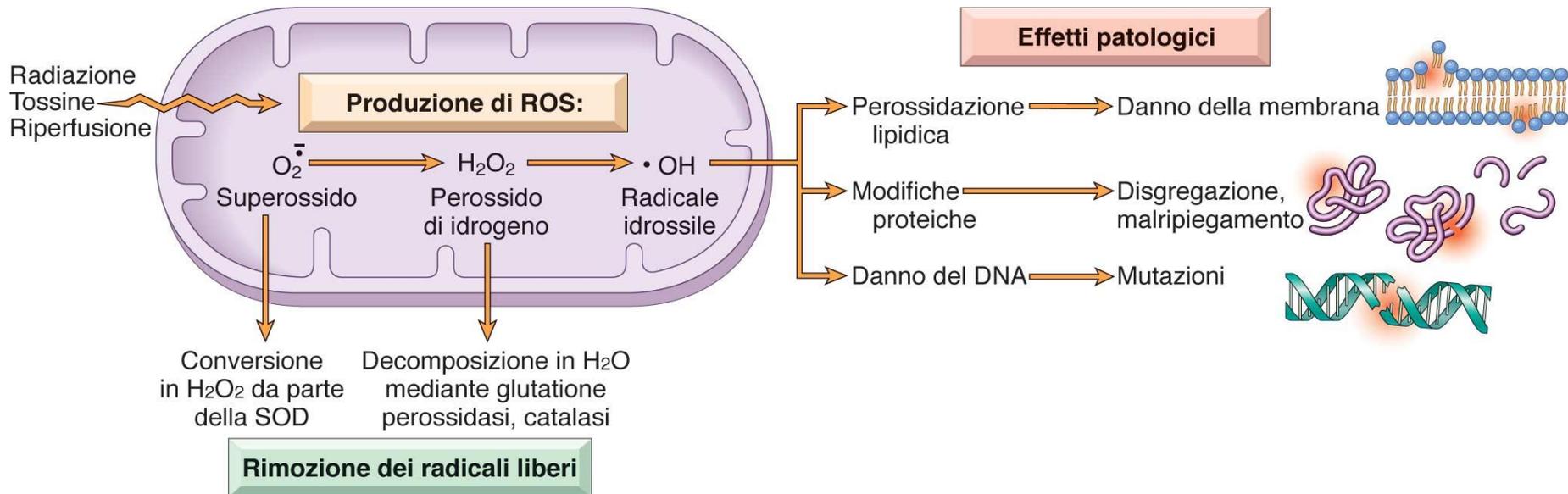
- PER DIRETTA INTERAZIONE TRA ENERGIA E MATERIA
- PER INTERAZIONE MEDIATA DA UN FOTOSENSIBILIZZATORE  
(EFFETTO FOTODINAMICO)

**FOTOSENSIBILIZZATORI:** assorbimento di fotoni (UV e visibile) e trasferiscono la loro **energia** alle molecole vicine (in presenza di O<sub>2</sub>) **formazione** di specie altamente reattive (**radicali** e ioni). Es:

- porfirine (intermedi biosintesi eme)
- flavine (riboflavina – Vit B2 – coenzima FAD)
- farmaci (tetracicline, sulfamidici, fenotiazine)

*i danni fotochimici/dinamici sono **mediati dai ROS***

# I DANNI FOTOCHIMICI SONO MEDIATI DAI RADICALI DELL' OSSIGENO (ROS)



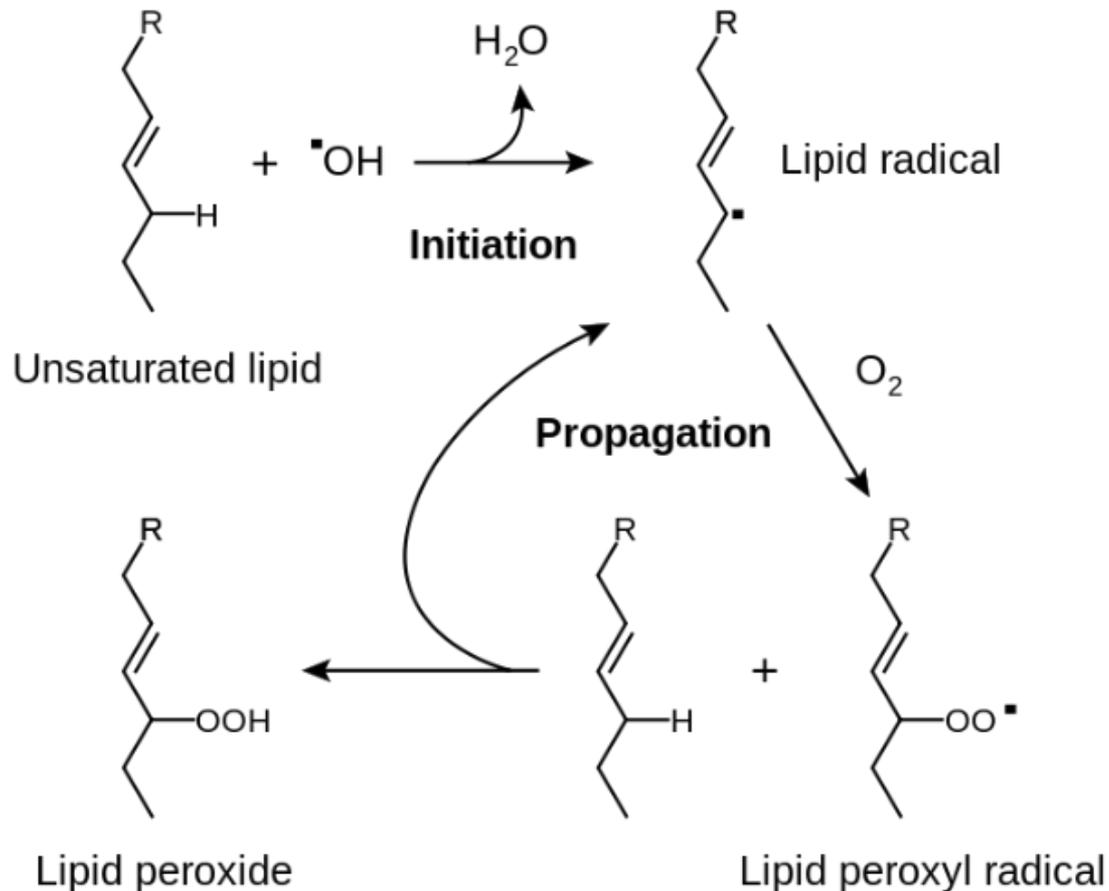
(reazione di Haber-Weiss).

## LESIONI BIOCHIMICHE DA UV

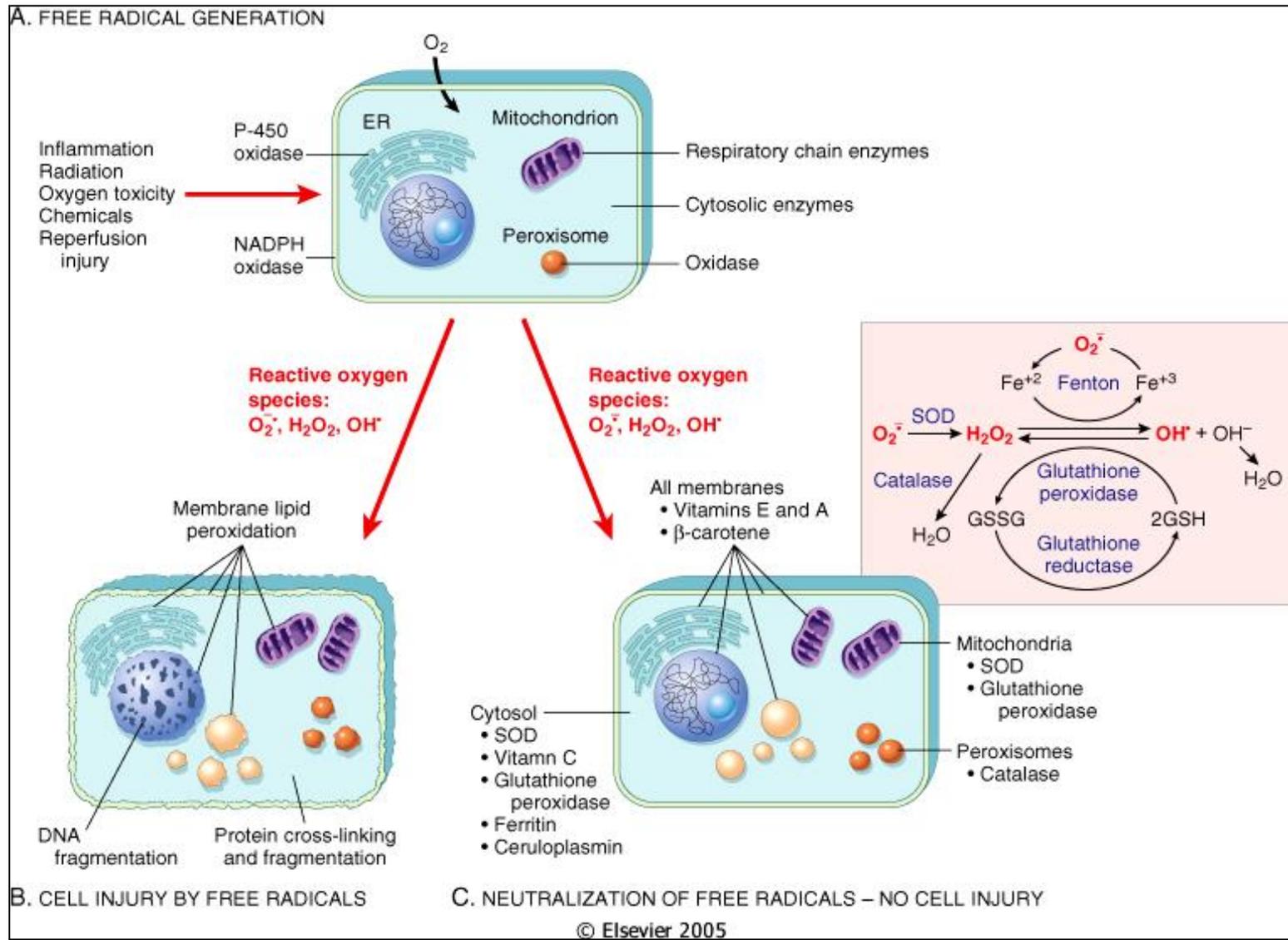
- perossidazioni lipidiche
- ossidazione di aminoacidi
- ossidazione della guanina
- dimerizzazione di basi del DNA

# PEROSSIDAZIONE LIPIDICA

Il radicale idrossile sottrae un atomo di idrogeno agli acidi grassi insaturi dei fosfolipidi di membrana, dando luogo a una reazione a catena di perossidazione lipidica. I perossidi lipidici sono instabili e si possono frammentare in molecole più piccole -> perdita dell'integrità di membrana



# Le nostre cellule hanno molti meccanismi di difesa i RADICALI LIBERI DELL' OSSIGENO (ROS)



Se c'è uno sbilanciamento tra ROS liberati e sistemi antiossidanti di difesa si parla di danno cellulare da **STRESS OSSIDATIVO** che è alla base di numerose gravi patologie

## LO STRESS OSSIDATIVO

Lo stress ossidativo è un tipo particolare di stress chimico indotto dalla presenza, in un organismo vivente, di un **eccesso di specie chimiche reattive**, generalmente centrate sull'ossigeno (reactive oxygen species, **ROS**), **secondario ad un'aumentata produzione** delle stesse e/o a **una ridotta efficienza** dei fisiologici sistemi di difesa **antiossidanti**.



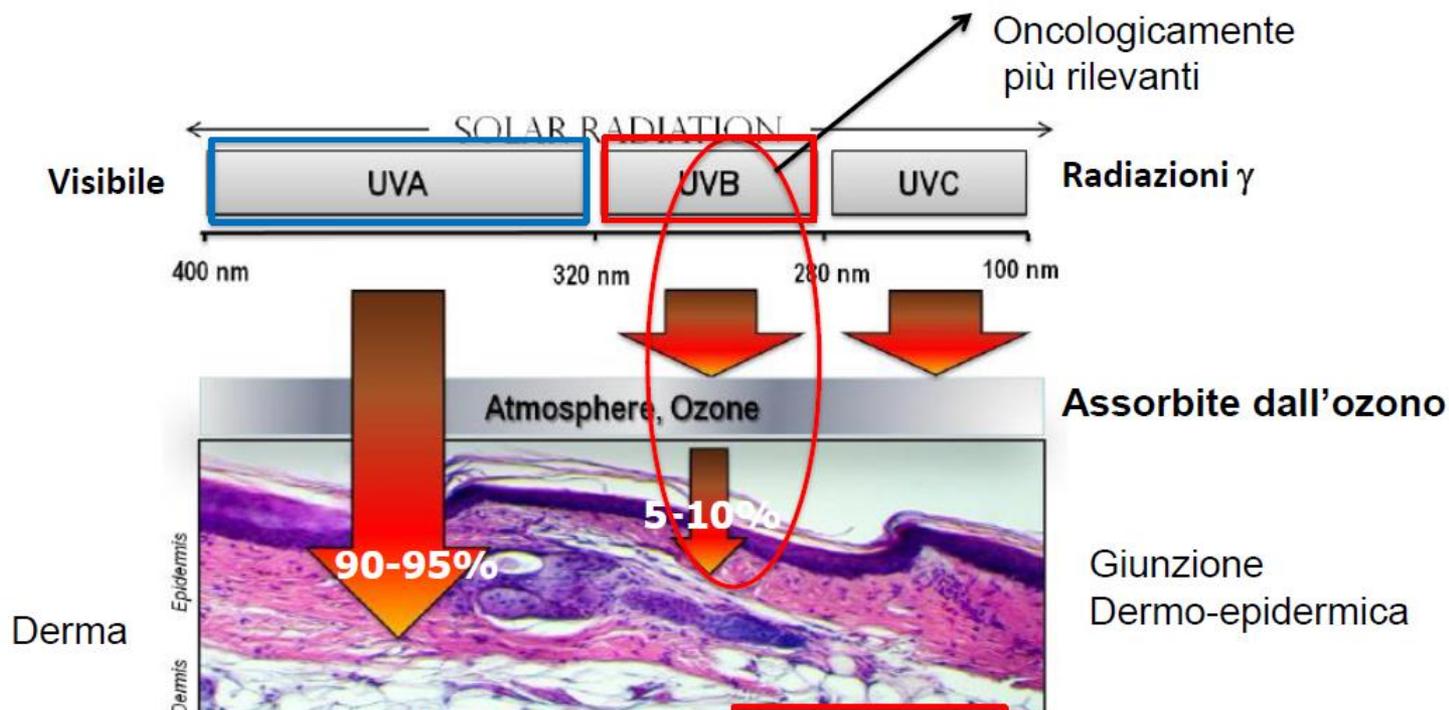
La rottura di un equilibrio

*Lo stress ossidativo si verifica quando i meccanismi endogeni di difesa contro i radicali liberi sono sopraffatti*

# EFFETTI BIOLOGICI DELLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

L'effetto biologico sull'uomo è condizionato dal fatto che pur avendo una  $\lambda$  discretamente piccola queste radiazioni hanno un **potere di penetrazione** dei materiali biologici **ridotto** (decimi di millimetro).

Pertanto gli effetti sono fondamentalmente a carico della **cute** e dell'**occhio** con **danni a breve e lungo termine**



- **EFFETTI PRECOCI:** di breve durata e reversibili
- **EFFETTI TARDIVI:** invecchiamento precoce della cute, tumori cutanei, patologie dell'occhio

## **Effetti precoci:**

di **breve durata** e **reversibili** (reazioni infiammatorie)

- Eritema, edema, bolle per danno alle cellule di Langherhans e liberazione di istamina dai mastociti nel derma, dalla sintesi di metaboliti dell'acido arachidonico e dalla produzione di citochine pro- infiammatorie (IL-1 )
- iperplasia dei cheratinociti
- Stimolazione della melaninogenesi (pigmentazione)
- Irritazioni corneali, essiccamento, cataratta

## **Effetti tardive**

**esposizione ripetute nel tempo**

**invecchiamento precoce della cute** (cheratosi attinica)

**UVA>UVB:** per danno alle fibre elastiche e sostituzione con collagene e atrofia dermica

**fotocheratiti (occhio) e fotodermatiti (cute) (UVB)**

**cancerogenesi da UV** (carcinomi cutanei: basalioma, carcinoma a cellule squamose, melanoma; carcinoma palpebrale)

Tra i processi di **adattamento** abbiamo:

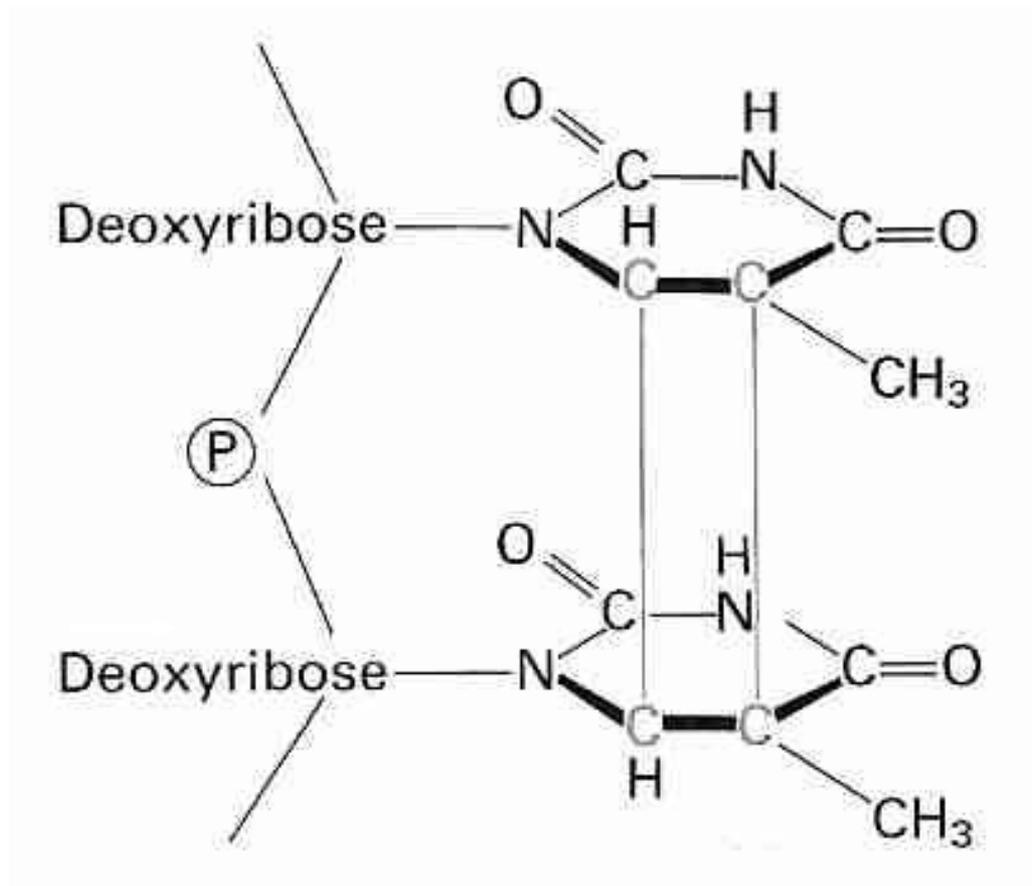
- **Ispessimento degli strati superficiali dell'epidermide (ipercheratosi)**
- **Iperpigmentazione cutanea** (quantita' e tipo di melanina)

# CANCEROGENESI DA UV

Il grado di rischio dipende da:

- Tipo di raggi UV
- Intensità e durata dell'esposizione
- Entità del “mantello protettivo” di melanina della cute che è capace di assorbire la luce solare

# LA CANCEROGENICITA' DEGLI UVB E' ATTRIBUITA ALLA FORMAZIONE DI DIMERI DI PIRIMIDINE NEL DNA



# SISTEMI DI RIPARAZIONE

Radiazioni ionizzanti  
Agenti antitumorali



Rotture doppia elica  
Cross-link intercatena



**HR, NHEJ**  
(homologous recombination,  
nonhomologous end-joining)

UV  
Idrocarburi policiclici aromatici



Addotti "bulky"  
6-4 PP, CPD



**NER**  
(Nucleotide excision repair)

Radicali dell'O<sub>2</sub>  
Agenti alchilanti



Rotture singola elica  
Siti abasici  
8-oxaguanina



**BER**  
(Base excision repair)

Errori di replicazione

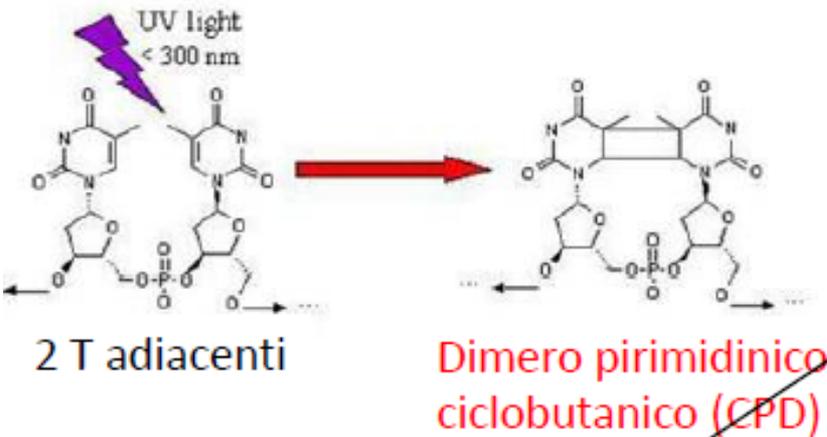


A-G mismatch  
T-C mismatch



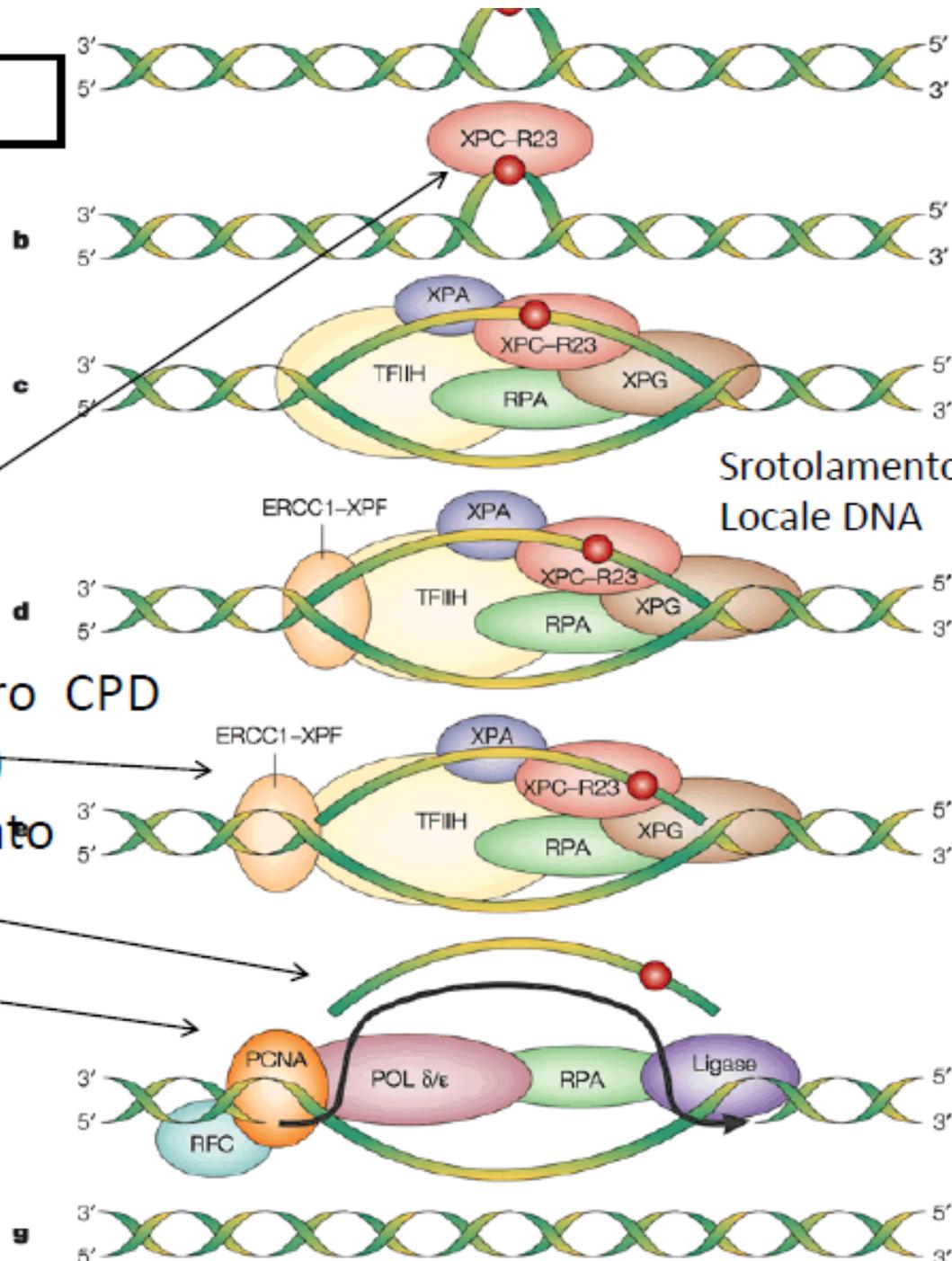
**MMR**  
(Mismatch repair)

# NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR



- riconoscimento del fotodimero CPD
- incisione bimodale (XPF, XPG)
- escissione del tratto danneggiato
- sintesi e ligazione

**Mutazioni nei geni del NER  
aumentano il rischio di sviluppare  
tumori cutanei:  
Xeroderma Pigmentosum**



Ad alta esposizione ad UV la capacità del sistema riparativo NER è sopraffatta → errori non riparati e in alcuni casi cancro

I DIMERI DI PIRIMIDINA INDOTTI DA UV  
STIMOLANO LA VIA DI p53

Nelle lesioni cutanee precancerose o maligne



mutazioni del gene p53

# ***Danni causati da agenti chimici***

**Quando parliamo del potenziale danno che una data sostanza chimica può causare parliamo di TOSSICITÀ e la disciplina che studia questi effetti è la Tossicologia**

## **Il danno da sostanze chimiche può essere schematicamente diviso in due tipi:**

### **a) DANNO DIFFUSO DA AGENTI CHIMICI**

L'entità del danno dipende sempre dalla dose e dalla durata del contatto e si verifica come conseguenza di proprietà comuni a molte sostanze chimiche quali quelle di provocare:

- variazioni del pH (acidi, basi)
- solubilizzazione di costituenti cellulari
- denaturazione delle proteine

### **b) DANNO SELETTIVO DA AGENTI CHIMICI**

Si verifica quando gli agenti chimici alterano uno specifico costituente cellulare provocandone la riduzione o la perdita della funzione. Gli agenti chimici responsabili di questo tipo di danno sono detti VELENI o TOSSINE.

**L'AZIONE TOSSICA DIPENDE STRETTAMENTE DALLA DOSE.**

**Dose Minima Letale: quantità minima che è capace di uccidere tutti gli animali di una determinata specie e di un determinato peso in un determinato tempo.**

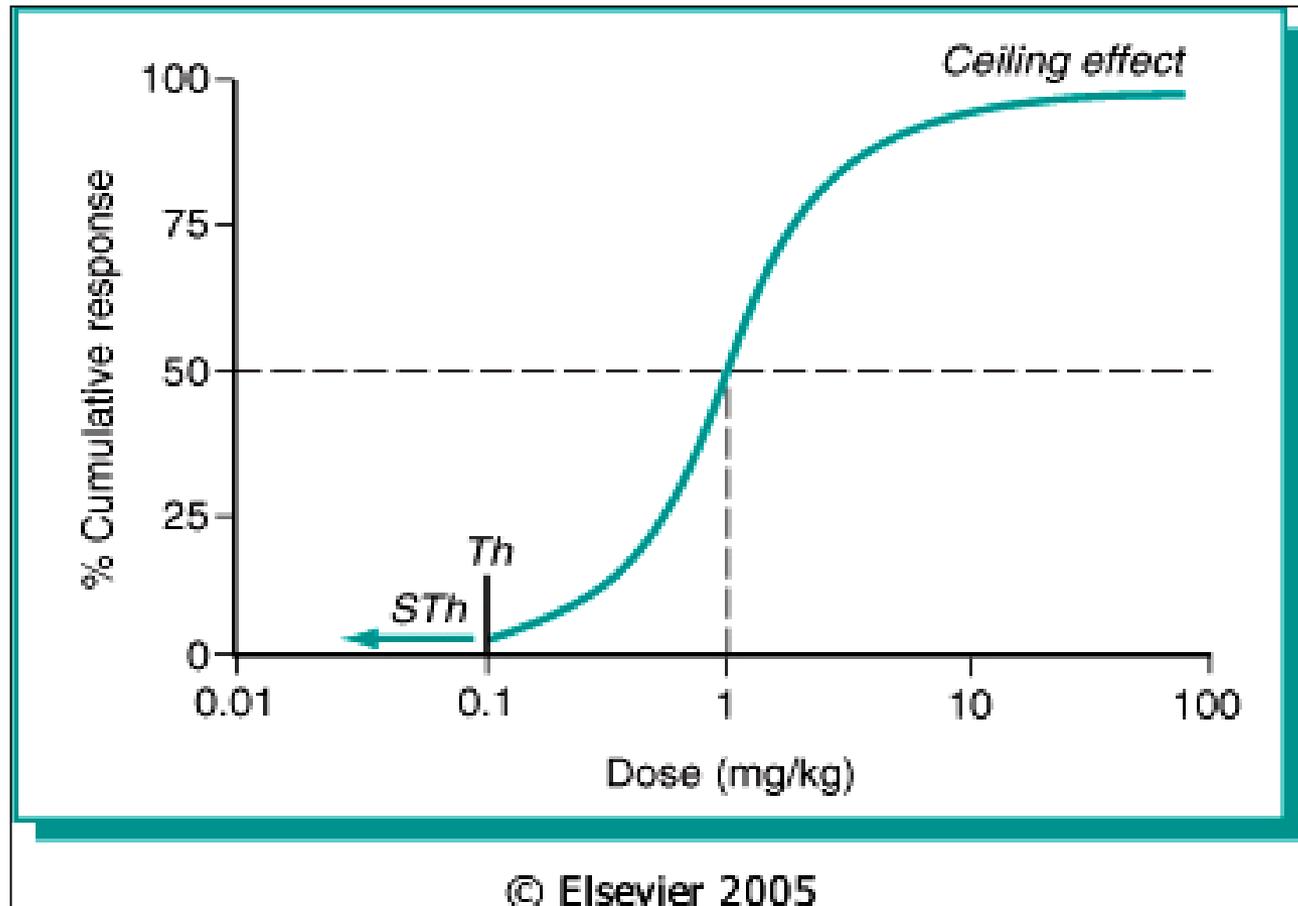
**Dose Letale 50% (DL50): quantità minima che è capace di uccidere il 50% degli animali trattati, tutti appartenenti alla stessa specie, in un dato tempo.**

**TOSSICITA' ACUTA** → provocata da una dose singola

**TOSSICITA' CRONICA** → somma di piccole azioni tossiche ripetute per molto tempo

# CURVA DOSE/RISPOSTA DI TOSSICITA' CHIMICA

La **tossicità** dipende dalle **proprietà intrinseche** della sostanza chimica e dalla sua **dose**.



Anche i farmaci possono comportarsi da veleni (anche i veleni possono essere farmaci)



Enunciato di Paracelso (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, detto Paracelsus), medico e filosofo svizzero del XVI secolo:

*“Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit”,*

“Tutto è veleno: nulla esiste di non velenoso. E' la dose che distingue un veleno da un farmaco. Non c'è farmaco che non sia veleno e viceversa

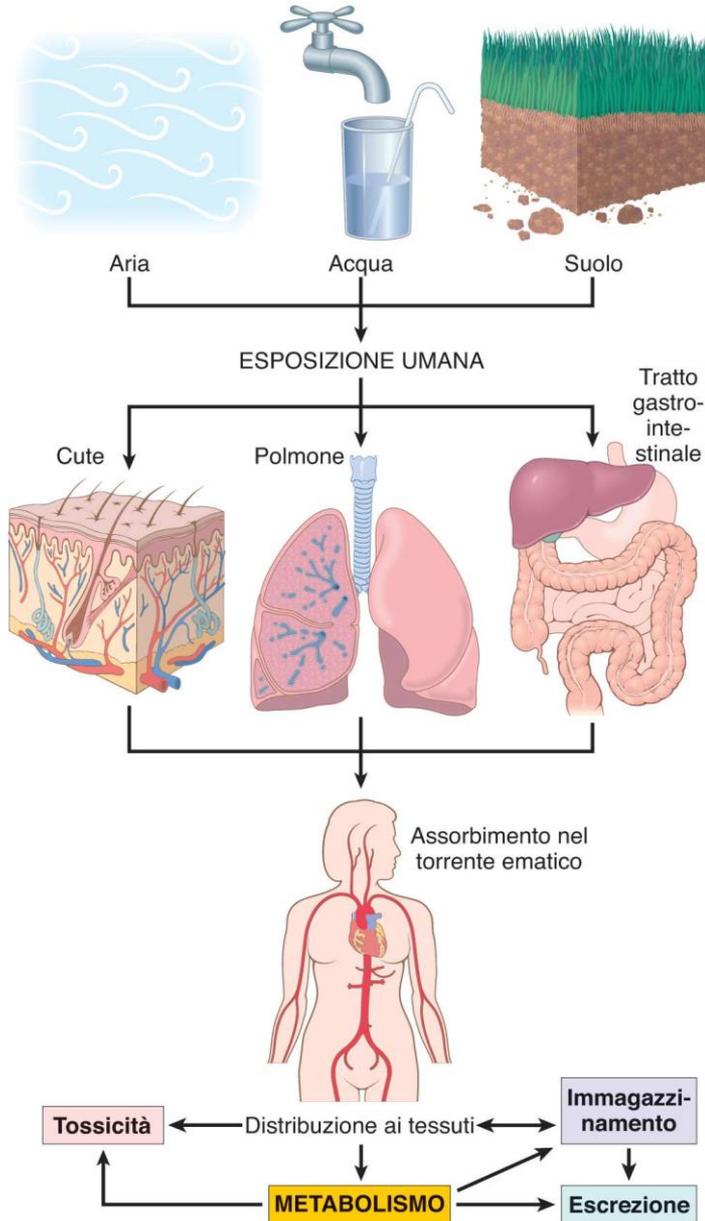
Nel valutare l'azione tossica di una sostanza assume grande importanza anche la **via di somministrazione**, che può influenzare:

- la LD50
- il tempo di comparsa dei sintomi
- la gravità dei sintomi
- la natura dei sintomi

# ***Danni causati da agenti chimici***

- ❑ **Danno diretto** della sostanza così com'è: es. cloruro di mercurio, cianuro, chemioterapici antineoplastici, antibiotici ecc...
- ❑ **Danno indiretto**, cioè causato da una sostanza derivata dalla prima per modifica da parte dell'organismo (es.: Etanolo, CCl<sub>4</sub>)  
Spt. danno da ***RADICALI LIBERI***

# ESPOSIZIONE DELL'UOMO AGLI INQUINANTI (XENOBIOTICI)



Gli xenobiotici sono sost. chimiche esogene ambientali presenti nell'atmosfera, nell'acqua e nel suolo

Le sost. chimiche esogene sono assorbite dopo:

- ingestione
  - inalazione
  - o contatto cutaneo
- e si distribuiscono in vari organi

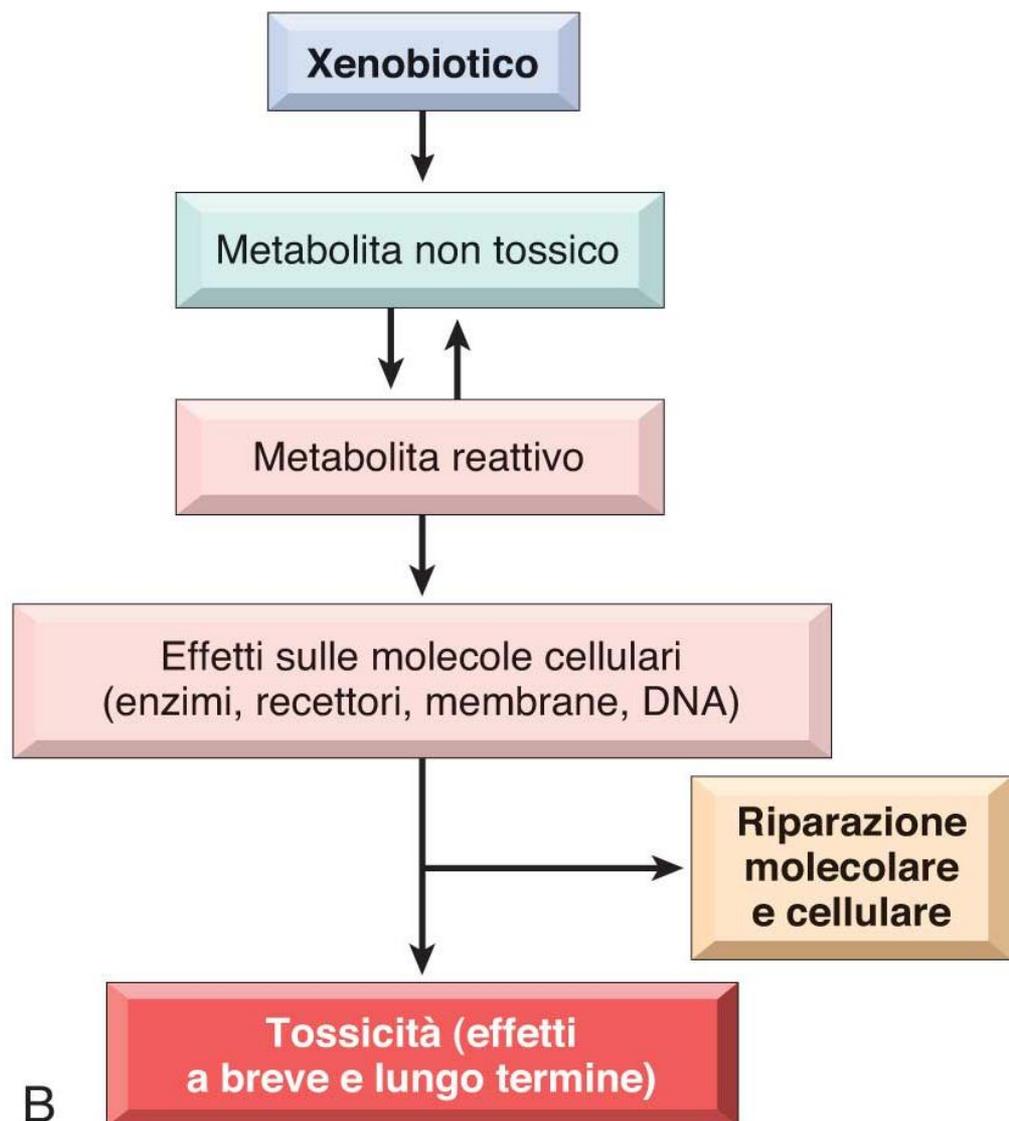
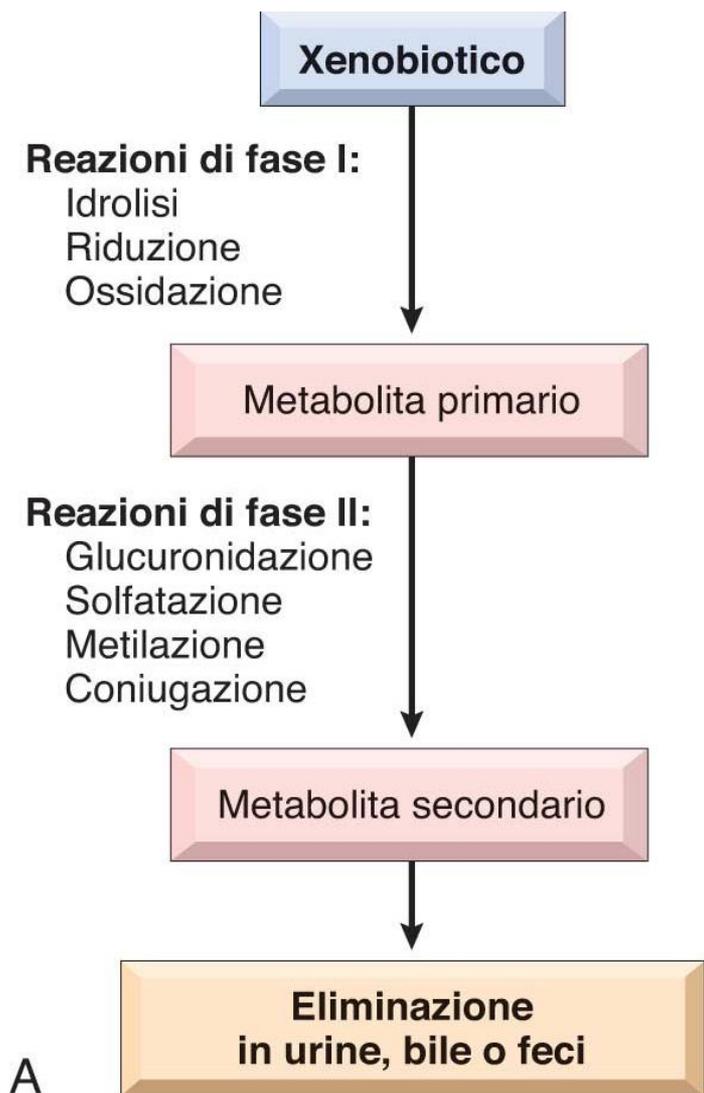
Gli xenobiotici possono essere immagazzinati o metabolizzati a composti idrosolubili che vengono escreti o a metaboliti tossici.

# *Meccanismi di difesa*

- **Allontanamento** per via gastrica (vomito) od intestinale (diarrea)
- **Deposito** nel tessuto adiposo (veleni liposolubili)
- **Sistemi tampone**
- **Sistemi antiossidanti**
- **Trasformazione metabolica** (prodotti con bassa **tossicità o atossici**)

# BIOTRASFORMAZIONE DEGLI XENOBIOTICI LIPOFILI IN METABOLITI IDROFILI

La maggior parte delle sostanze xenobiotiche è lipofila



Il danno tossicologico causato da una sostanza dipende da vari fattori, tra cui:

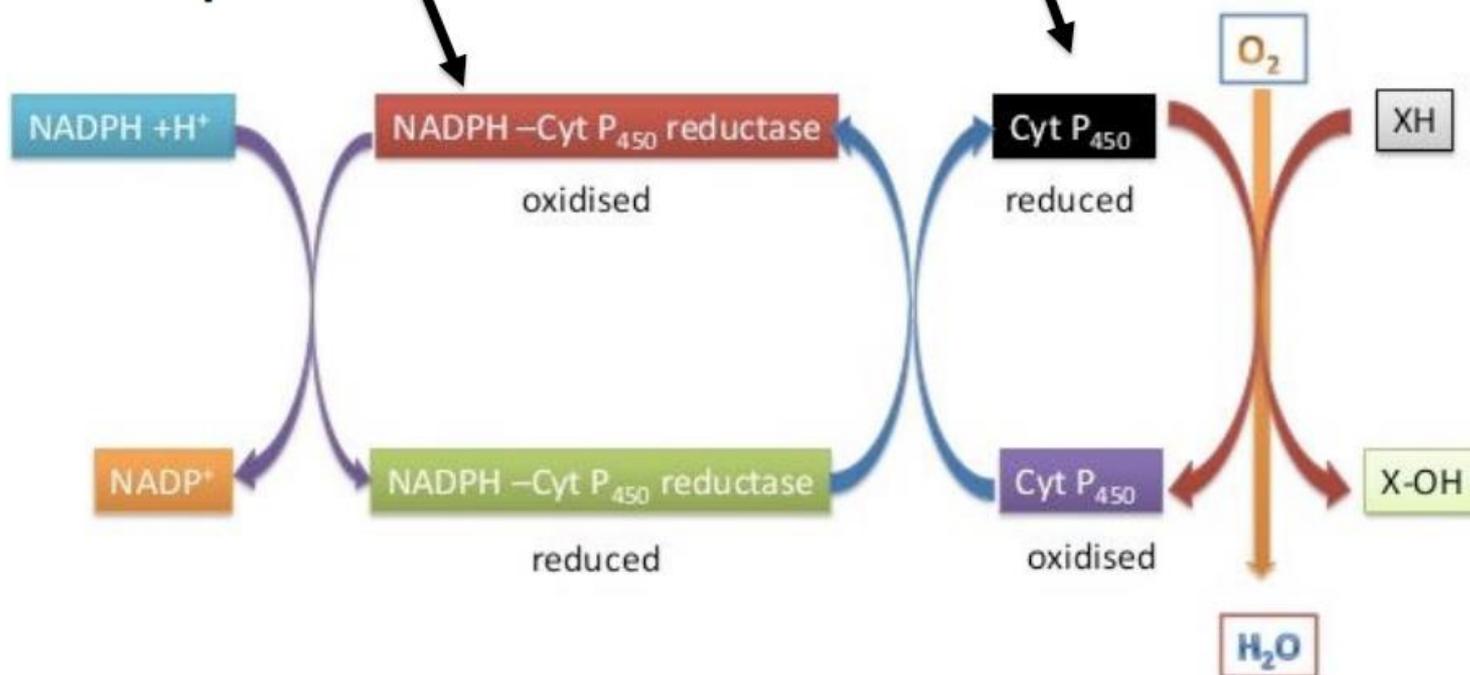
- la **via** di assorbimento,
- l'**area** preferenziale di biodistribuzione,
- l'organo/gli **organi** in cui avviene la biotrasformazione: tendenzialmente l'organo deputato alla biotrasformazione è anche il primo a risentire della tossicità della sostanza stessa o di suoi cataboliti intermedi

***IL FEGATO E' LA SEDE PRINCIPALE DELLE TRASFORMAZIONI  
ENZIMATICHE DEGLI XENOBIOTICI***

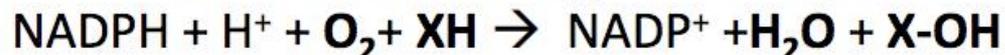
LA PIÙ IMPORTANTE REAZIONE DI **FASE I** È MEDIATA DAL  
SISTEMA DELLE MONOSSIGENASI DIPENDENTI DAL  
CITOCROMO P450

## Monossigenasi dipendenti dal **citocromo p450**

Sistema composto da un' emoproteina (**citocromo P450**) e da una **NADPH-p450 riduttasi**

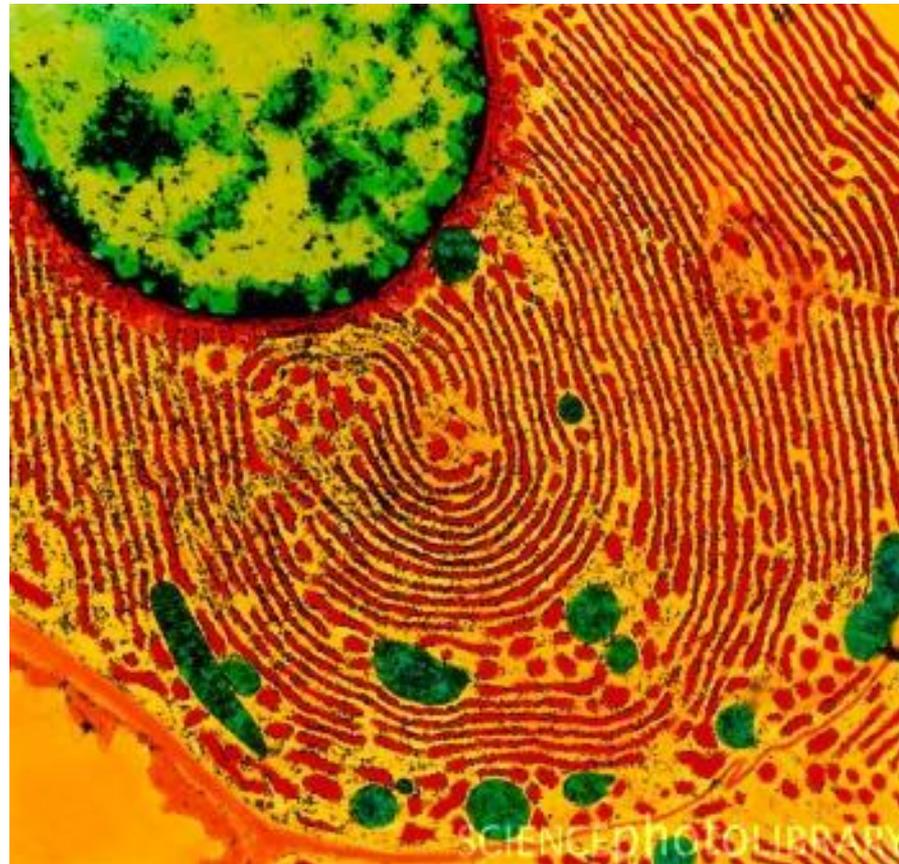


**Reazione monossigenasica:** trasferimento di un atomo di ossigeno dall'ossigeno molecolare ad un substrato organico, con riduzione del secondo atomo di ossigeno ad acqua:



## ***IL FEGATO E' LA SEDE PRINCIPALE DELLE TRASFORMAZIONI ENZIMATICHE DELLE SOSTANZE ESOGENE (Xenobiotici)***

Il sistema P450 è localizzato a livello del reticolo endoplasmatico liscio (microsomi) degli epatociti e la sua attività è inoltre presente in cute, polmoni e mucosa gastrointestinale



## SUBSTRATI DEL CITOCROMO P450

---

### Xenobiotici

Farmaci, inclusi antibiotici  
Carcinogeni  
Solventi  
Anestetici  
Coloranti  
Pesticidi  
Alcol  
Caffeina  
Oppiacei

### Composti di origine fisiologica

Colesterolo, Steroidi  
Eicosanoidi (leucotrieni, prostaglandine)  
Acidi grassi  
Idroperossidi dei lipidi  
Retinoidi (vitamina A)  
Acetone