

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI
Facoltà di Medicina e Chirurgia
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA

PROGRAMMA
CORSO DI RADIOBIOLOGIA

(AA 2010-2011)

Prof. Mauro Belli

mauro.belli@iss.it

mauro.belli@iss.infn.it

mau.belli1@gmail.com

Totale: 6 CFU (1 CFU=8 ore)

I CFU

Aspetti generali

28 marzo 14.00-16.00 (2 ore)

- Richiami sull'interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia biologica
- Catena degli eventi e scala dei tempi degli effetti sull'organismo umano
- Le prime osservazioni sugli effetti indesiderati
- I meccanismi fondamentali in Radiobiologia

Le basi cellulari della Radiobiologia

28 marzo 16.00-18.00 (2 ore)

- Le basi cellulari.
- Colture cellulari e ciclo cellulare.
- Radiobiologia cellulare e relativi endpoints.
- Generalità sulle relazioni dose-risposta

I bersagli cellulari e il DNA come bersaglio critico

29 marzo 14.00-16.00 (2 ore)

- Natura del bersaglio cellulare. Effetti sui vari componenti cellulari (proteine, acidi nucleici, membrane),
- Evidenze del DNA come bersaglio principale.
- DNA e cromatina. I vari livelli di organizzazione della cromatina

I vari tipi di danno al DNA

29 marzo 16.00-18.00 (2 ore)

- Cenni di chimica delle radiazioni
- Azione diretta ed azione indiretta
- I vari tipi di lesioni indotte sul DNA dalle radiazioni ionizzanti.
- Le rotture a doppio filamento del DNA cellulare come lesioni critiche
- Lesioni complesse al DNA

II CFU

Processamento e riparazione del danno al DNA

30 marzo 9.00-13.00 (4 ore)

- Riparazione chimica ed enzimatica del danno al DNA
- Sistemi riparativi cellulari con particolare riferimento alla riparazione delle DSB.
- Cenni alla rivelazione e alla misura delle DSB. Centrifugazione in gradiente di densità, elettroforesi a campo costante e pulsato, metodo della fosforilazione dell'istone H2AX.
- Il concetto di ricongiungimento dei frammenti e di riparazione fedele.
- Relazione tra numero di DSB e numero di lesioni letali.

Aberrazioni cromosomiche ed effetti sulla funzionalità cellulare

11 aprile 14.00-18.00 (4 ore)

- Aberrazioni cromosomiche e cromatidiche in relazione al ciclo cellulare
- Ritardo mitotico. Morte cellulare: morte riproduttiva, apoptosi.
- Mutazioni geniche
- Aberrazioni cromosomiche
- Trasformazioni neoplastiche "in vitro"
- Fattori biochimici e biologici che modificano la radiosensibilità cellulare (ploidia e ciclo cellulare, capacità riparativa, presenza di ossigeno, radioprotettori endogeni ed esogeni)
- Fattori fisici e biofisici che modificano la radiosensibilità cellulare (qualità della radiazione, distribuzione temporale della dose, organizzazione del bersaglio)

III CFU

Modelli dell'azione biologica delle radiazioni ionizzanti

12 aprile 14.00-18.00 (4 ore)

- Richiami sulla forma della risposta biologica in funzione della dose e in funzione della qualità della radiazione.
- Modelli biofisici e modelli biologici. I primi tentativi di modellare la risposta in funzione della dose: le teorie dell'urto e del bersaglio, loro limiti interpretativi.
- La microdosimetria e la teoria dell'azione duale (TDRA): dimensioni del sito critico per i depositi energetici.
- Esperimenti contrastanti con la TDRA: effetto dei raggi X molli, esperimenti con ioni correlati, relazione RBE-LET o RBE-y per diverse particelle.
- Relazioni lineari-quadratiche ed uso fenomenologico della TDRA.

13 aprile 9.00-13.00 (4 ore)

- La biologia nella risposta alle radiazioni: il ruolo della riparazione delle lesioni al DNA.
- La teoria molecolare.
- La teoria della riparazione saturabile.
- Recenti approcci basati sull'integrazione di fisica e biologia: il ruolo dei cluster di ionizzazioni, il concetto di lesioni correlate spazialmente e di lesioni complesse sul DNA, relazione con la riparabilità.
- Sviluppo di metodi computazionali per la struttura della traccia.
- Modelli di traccia radiali e 3D.
- Microdosimetria e nanodosimetria computazionale.

IV CFU

Elementi di Radiobiologia clinica:

18 aprile 14.00-18.00 (4 ore)

- Interazioni cellula-cellula.
- Radiobiologia di organi e tessuti.
- Modelli della risposta.
- Effetto del rateo di dose
- Frazionamento della dose e dose biologicamente efficace.
- Effetto ossigeno.
- Effetti sui tessuti sani e sui tessuti tumorali. La finestra terapeutica.

19 aprile 14.00-18.00 (4 ore)

- Probabilità di controllo del tumore (TPC).
- Probabilità di complicanze dei tessuti normali (NTCP).
- Il rapporto terapeutico
- Aspetti radiobiologici della brachiterapia
- Misura della radiosensibilità
- Test prognostici e test predittivi di radiosensibilità in radioterapia
- Radioterapia mirata e adroterapia.
- Cenni ai trattamenti combinati radioterapia-chemioterapia

V CFU

Basi radiobiologiche della radioprotezione

20 aprile 9.00-13.00 (4 ore)

- Cenni di radiopatologia: effetti deterministici ed effetti stocastici
- Relazione degli effetti deterministici ed effetti stocastici con gli effetti cellulari.
- Integrazione dei dati epidemiologici e delle conoscenze radiobiologiche.
- Ruolo della radiobiologia nella determinazione della relazione dose-effetto.
- L'estrapolazione dei dati epidemiologici alle basse dosi. Il fattore di efficacia per la dose e il rateo di dose (DDREF) secondo l'ICRP.
- La valutazione dell'efficacia delle radiazioni densamente ionizzanti. Il fattore di qualità della radiazione secondo l'ICRP.
- Fattori di peso, dose equivalente e dose efficace, detrimento sanitario. L'uso della dose come indicatore di rischio.

2 maggio 14.00-18.00 (4 ore)

- Il problema della valutazione del rischio alle basse dosi.
- Le basi razionali dell'estrapolazione lineare senza soglia alle basse dosi (ipotesi LNT) alla luce delle attuali conoscenze radiobiologiche.
- Il paradigma convenzionale della Radiobiologia e sue conseguenze in Radioprotezione.
- Violazione del paradigma convenzionale. Effetti biologici non lineari. Effetti "targeted" e "non-targeted": meccanismi "bystander", instabilità genomica, risposta adattativa.
- Critica all'uso della dose collettiva come indicatore di rischio. Limiti dell'attuale impostazione basata sull'ipotesi LNT e sui fattori di peso della radiazione.
- Le attuali incertezze in radioprotezione e linee di tendenza della ricerca radiobiologica.

VI CFU

Basi fisiche e radiobiologiche della terapia con adroni carichi

3 maggio 14.00-18.00 (4 ore)

- Obiettivi generali della radioterapia dei tumori.
- Richiami sulle differenze tra radiazioni fotoniche e particelle pesanti cariche: curve di attenuazione e curva di Bragg.
- Potenziali vantaggi dosimetrici e radiobiologici dei fasci di particelle pesanti cariche, con particolare riguardo ai protoni e agli ioni carbonio.
- Indicazioni dell'adroterapia.
- Il picco di Bragg allargato (SOBP) e la modulazione del fascio.
- Cenni alle principali modalità di trattamento con adroni carichi: la modulazione passiva e quella attiva.
- Radiobiologia dei protoni e degli ioni carbonio. Variazioni dell'efficacia biologica relativa (RBE) con la qualità della radiazione nel picco di Bragg.

4 maggio 9.00-13.00 (4 ore).

- Il trattamento conforme e obiettivi del piano di trattamento; superfici isodose e superfici isoeffetto.
- Approcci per la valutazione dell'efficacia biologica e per la determinazione delle superfici isoeffetto: uso di simulazioni basate sui codici di Montecarlo.
- Impiego dei dati radiobiologici nei piani di trattamento (TPS).
- Cenni ai principali approcci per la valutazione della dose "biologica" e della dose "clinica" dei fasci di ioni carbonio. Uso di sistemi biologici cellulari di riferimento. Uso del "Local Effect Model" (LEM).
- Situazione attuale e progetti in corso a livello internazionale ed italiano. Cenni alla facility CATANA dell'INFN ed al Centro CNAO.
