

■ **Radiobiologia**

menzione

**Dimostrazione *in vivo* del danno genetico da radiazioni ionizzanti su organi non direttamente esposti - "Effetto bystander"**

Mariateresa Mancuso  
Emanuela Pasquali  
Simona Leonardi  
Mirella Tanori  
Simonetta Rebessi  
Vincenzo Di Majo  
Simonetta Pazzaglia  
Maria Pia Toni  
Maria Pimpinella  
Vincenzo Covelli  
Anna Saran

ENEA, Dipartimento  
Biotecnologie, Agroindustria e  
Protezione della Salute



Da sinistra:  
M.P. Toni, S. Leonardi, M. Pimpinella, S. Rebessi, M. Mancuso, M. Tanori,  
A. Saran, M. Pasquali, S. Pazzaglia

Per informazioni: [anna.saran@enea.it](mailto:anna.saran@enea.it) - [mariateresa.mancuso@enea.it](mailto:mariateresa.mancuso@enea.it)

**Risultati conseguiti**

La ricerca ha dimostrato, per la prima volta *in vivo*, che il danno genetico da radiazioni può essere trasmesso a organi distanti da quelli direttamente esposti, suggerendo che un numero molto maggiore di cellule viene danneggiato dalle radiazioni rispetto a quanto atteso in base alle dimensioni del campo irraggiato.

**Avvio e sviluppo della ricerca**

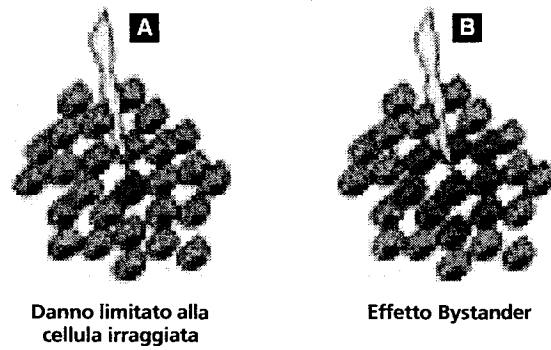
Da sempre, il danno biologico e cancerogeno indotto dalle radiazioni è stato attribuito agli effetti diretti che le radiazioni ionizzanti esercitano sul DNA cellulare delle cellule direttamente colpite. Nell'ultimo decennio studi sperimentali condotti su colture di cellule hanno evidenziato che il danno da radiazioni può manifestarsi anche mediante un meccanismo noto come *effetto "bystander"*. Questo termine indica che le radiazioni sono in grado di indurre effetti biologici rilevanti,

comprese alterazioni cromosomiche e mutazioni geniche, anche a livello delle cellule non direttamente attraversate dall'energia radiante (figura 1A, B). In organismi viventi l'esistenza, il significato biologico e le possibili conseguenze dell'effetto "bystander" sono stati a lungo dibattuti. In particolare, nessuno studio aveva finora collegato tale fenomeno al motivo principale di preoccupazione, cioè che i danni causati dall'effetto "bystander" possano essere responsabili dello sviluppo di tumori.

Nello studio condotto dai ricercatori dell'ENEA l'effetto "bystander" delle radiazioni è stato collegato per la prima volta allo sviluppo di tumori nel topo.

In un modello di topo suscettibile alle radiazioni e in condizioni sperimentali strettamente controllate e ripetibili, sono stati indotti tumori cerebrali in animali irraggiati con il capo schermato da cappucci di piombo dello spessore di 4 mm.

Nello studio, lo sviluppo di questi tumori, che



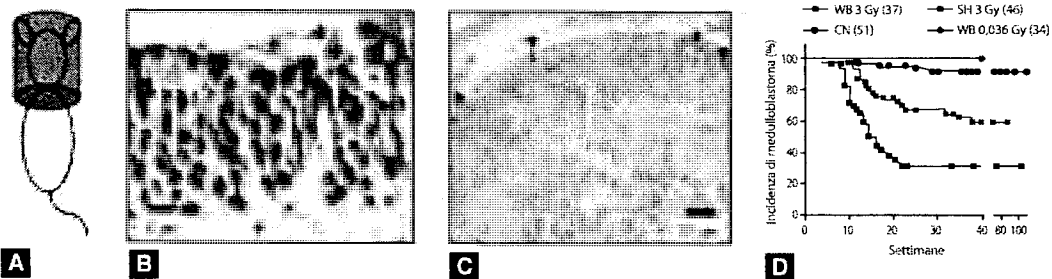
**Figura 1**  
 A. Secondo la teoria classica il danno da radiazioni è circoscritto alla cellula direttamente colpita  
 B. Mediante l'effetto "bystander" il danno viene trasmesso dalla cellula direttamente colpita a quelle adiacenti  
 Fonte: ENEA

avviene dopo circa 20 settimane dall'irraggiamento, è stato chiaramente correlato alla trasmissione di danno genetico immediato (da 3 a 72 ore) dai tessuti irraggiati al cervelletto schermato.

Come controllo interno, un gruppo di animali è stato inoltre irraggiato a corpo intero con la dose *scatter* (3,6 cGy) ricevuta dal cervel-

letto schermato in seguito all'esposizione del corpo a 3 Gy di raggi X, la dose utilizzata nell'esperimento iniziale. In questo gruppo non si sono osservati tumori (figura 2A-D).

Mentre l'induzione di tumori nel cervelletto dei topi schermati è avvenuta solo nel ceppo radiosensibile, gli effetti a breve termine, e dunque la trasmissione del danno genetico a



**Figura 2**  
 A. Schema rappresentativo delle condizioni di irraggiamento  
 B,C. Presenza di apoptosi (B) e doppie rotture al DNA (C) nel cervelletto dei topi irraggiati con il capo schermato  
 D. Cinetica di induzione del medulloblastoma nei diversi gruppi sperimentali  
 Fonte: ENEA

distanza, sono stati riprodotti anche in altri ceppi di topi. Questo suggerisce che tale trasmissione potrebbe verificarsi anche in altre specie.

Due principali meccanismi sono stati ipotizzati come mediatori del processo: il contatto fisico attraverso comunicazioni intercellulari specializzate, o *gap junctions*, tra cellule irraggiate e non irraggiate, o il rilascio di fattori solubili da parte delle cellule esposte. I ricercatori dell'ENEA hanno messo in evidenza che nella trasmissione del danno genetico nel tessuto nervoso del topo sono implicate le *gap junctions*. Infatti, l'utilizzo di una sostanza chimica che inibisce tali comunicazioni è in grado di ridurre la trasmissione del danno negli organi schermati.

#### *Prospettive e possibili applicazioni*

Il problema investe decisamente il campo della terapia e della diagnostica con impiego di radiazioni ionizzanti. Premesso che nella radioterapia la valutazione del rapporto rischio-beneficio è nettamente a favore dell'utilizzo, questo non è sempre vero nel campo della diagnostica. Il problema degli esami radiologici superflui (il 25% secondo stime recenti), e dell'impiego sempre crescente della TAC (tomografia assiale computerizzata) – un esame che prevede una dose circa 50 volte più alta rispetto a una radiografia convenzionale – dovrebbe essere riproposto e discusso.

Per quanto riguarda il rischio di cancro nell'uomo, occorre tenere conto che in questo studio è stata impiegata una dose alta di raggi X (3 Gy), mentre le esposizioni per motivi ambientali, occupazionali e diagnostici av-

engono quasi sempre a dosi di radiazioni basse o bassissime.

Sarà quindi necessario confermare il potenziale oncogenico dell'effetto "bystander" dopo esposizione a basse dosi.

Oltre agli importanti aspetti meccanicistici, le conclusioni del lavoro hanno potenziali ricadute in radioprotezione, per esposizioni professionali, ambientali, e mediche.

I risultati della ricerca sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America - www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.080418610)*.

L'articolo è stato selezionato per l'inserimento sulla copertina del fascicolo perché ritenuto di particolare interesse, ed è stato segnalato dalla rivista stessa alla stampa internazionale per la divulgazione sui media.

L'articolo è stato commentato e recensito da numerose importanti testate della stampa mondiale (Le Monde, Frankfurter Allgemeine, ScienceNOW, Stuttgarter Zeitung online, Kennislink.nl, The Hindu, La Repubblica ecc.). La notizia è stata inoltre riportata sul Tg La7 del 02/10/2008. Intervista su "The Radiation Research Podcast - Broadcasting research in the radiation sciences, by the Radiation Research Society".

Vista la forte risonanza che i risultati di questo studio hanno avuto sulla stampa internazionale, l'ENEA ha organizzato un Workshop dal titolo "Radiazioni ionizzanti: nuovi modelli per la stima del rischio", con l'obiettivo di aprire un confronto fra Enti di Ricerca, Associazioni Scientifiche e Istituzioni sullo stato della ricerca radiobiologica in Italia.

