

Radiazioni

Ricerca e Applicazioni

Periodico della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni

CAMPI ELETTROMAGNETICI IN USO PER LA TELEFONIA CELLULARE E STRESS OSSIDATIVO: STATO DELL'ARTE

TOLLERANZA DEI TESSUTI SANI ALL'IRRADIAZIONE IN RADIOTERAPIA: L'ANALISI QUANTEC

DANNO INDOTTO DA RADIAZIONE IONIZZANTE E CO-ESPOSIZIONE AD ALTRI AGENTI FISICI E CHIMICI

GENERATION III+ AND IV NUCLEAR REACTORS: PART I- PRODUCTION OF NUCLEAR H₂ OR HYDRICITY

Poste Italiane S.p.A. - Sped. in Abb. Postale - D.L. 353/2003 (Conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 com. 2 - DCB - Roma





August 28 - September 1, 2011
Warsaw, Poland



14th
INTERNATIONAL
CONGRESS OF
RADIATION
RESEARCH

www.icrr2011.org



Organizer:

Polish Radiation Research Society
Memorial to Maria Skłodowska-Curie
www.ptbr.org.pl

SOMMARIO

Radiazioni Ricerca e Applicazioni
Periodico della Società Italiana
per le Ricerche sulle Radiazioni
Pubblicazione Periodica
Quadrimestrale

Aprile-Agosto 2010 - Vol. XIII n. 1-2

Direttore Responsabile
Francesca Ballarini

Dipartimento di Fisica Nucleare e Teorica
Università di Pavia
e-mail: francesca.ballarini@pv.infn.it

Direttore Editoriale
Raffaele De Vita

UT Biologia delle Radiazioni e Salute dell'Uomo
ENEA Centro Ricerche Casaccia, Roma
e-mail: devita@enea.it

Capo Redattore
Lorenzo Manti

Dipartimento di Fisica
Università Federico II, Napoli
e-mail: lorenzo.manti@na.infn.it

Comitato di Redazione
Francesca Antonelli

Dipartimento di Tecnologia e Salute
Istituto Superiore di Sanità, Roma
e-mail: francesca.antonelli@iss.it

Mauro Bonardi

Università degli Studi di Milano
e-mail: mauro.bonardi@mi.infn.it

Marco Schwarz

Agenzia Provinciale per la Protonterapia
Trento
e-mail: schwarz@atrep.it

Cristiana Vidali

S.C. di Radioterapia
Agenzia Ospedaliero - Universitaria
di Trieste
e-mail: cristiana.vidali@aots.sanita.fvg.it

Per Informazioni e Corrispondenza

Francesca Ballarini

Tel. 0382 987949

e-mail: francesca.ballarini@pv.infn.it

Editrice: Società Italiana
per le Ricerche sulle Radiazioni

Registrazione del Tribunale di Roma
n. 406 del 6 Agosto 1998

Stampa: digiprintland

Pubblicità: 

CAMPI ELETTROMAGNETICI IN USO PER LA TELEFONIA CELLULARE E STRESS OSSIDATIVO: STATO DELL'ARTE

Olga Zeni, Rita Massa, Francesca Brescia, Maria Rosaria Scarfi

Pagina 4

TOLLERANZA DEI TESSUTI SANI ALL'IRRADIAZIONE IN RADIOTERAPIA: L'ANALISI QUANTEC

Marco Schwarz

Pagina 7

DANNO INDOTTO DA RADIAZIONE IONIZZANTE E CO-ESPOSIZIONE AD ALTRI AGENTI FISICI E CHIMICI

Lorenzo Manti

Pagina 9

GENERATION III+ AND IV NUCLEAR REACTORS: PART I, PRODUCTION OF NUCLEAR H₂ OR HYDRICITY

Mauro L. Bonardi, Flavia Groppi, Simone Manenti,
Enrico Rizzio, Enrico Sabbioni

Pagina 12



In copertina: Cariotipo di cellule HBEC-3kt co-esposte a particelle alfa da 5.5 MeV e segnale UMTS, realizzato con tecnica m-FISH: a distanza di 3 mesi dall'esposizione segni di instabilità genomica sono evidenti (ad esempio extra materiale su cromosoma 4). Cariogramma eseguito dalla dr.ssa Annalisa D'Arco presso il Laboratorio di Biofisica delle Radiazioni del Dip.to di Scienze Fisiche, Università di Napoli Federico II.



Redazione Editoriale

Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni

UT Biologia delle Radiazioni e Salute dell'Uomo

ENEA Centro Ricerche Casaccia, s.p. 016

Via Anguillarese, 301 - 00123 ROMA

☎ 06/30484671 Fax 06/30484891

e-mail: devita@enea.it

http://biotec.casaccia.enea.it/sirr/

Segreteria S.I.R.R.

UT Biologia delle Radiazioni e Salute dell'Uomo

ENEA Centro Ricerche Casaccia, s.p. 016

Via Anguillarese, 301 - 00123 ROMA

☎ 06/30484442 Fax 06/30486559

e-mail: pacchier@enea.it

CAMPI ELETTROMAGNETICI IN USO PER LA TELEFONIA CELLULARE E STRESS OSSIDATIVO: STATO DELL'ARTE

Olga Zeni¹, Rita Massa², Francesca Brescia¹, Maria Rosaria Scarfi¹

¹ CNR, Istituto per il Rilevamento Elettromagnetico dell'Ambiente, Napoli

² Dipartimento di Scienze Fisiche, Università Federico II, Napoli

e-mail: zeni.o@irea.cnr.it

Introduzione

Negli ultimi decenni sono aumentati enormemente i livelli di esposizione a campi elettromagnetici (CEM) non ionizzanti e ciò ha comportato una diffusa preoccupazione per i possibili effetti dannosi sulla salute. In particolare, l'espansione del numero di utilizzatori dei sistemi di telefonia mobile, operanti nell'intervallo delle radiofrequenze (RF; 900 MHz - 3000 MHz), ha stimolato una vasta attività di ricerca. Le normative che disciplinano i livelli di esposizione dei lavoratori e della popolazione a tali radiazioni si basano sugli effetti termici, tuttavia la possibilità che il CEM possano indurre effetti non termici è ancora oggetto di studio [1]. Tra gli endpoint studiati per la valutazione degli effetti biologici dei campi a RF, lo stress ossidativo è stato esaminato solo marginalmente, anche se riveste una particolare importanza poiché l'alterazione del bilancio ossidativo cellulare è uno dei meccanismi di azione a livello molecolare coinvolto nella cancerogenesi non genotossica [2, 3].

Con il termine *stress ossidativo* si identifica l'alterazione del normale equilibrio intracellulare tra specie chimiche ossidanti e il sistema di difesa antiossidante. La maggior fonte di agenti ossidanti, le specie reattive dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS), è la catena respiratoria mitocondriale. I ROS derivano dall'ossigeno molecolare e sono caratterizzati dalla presenza di elettroni spaiati. Quando presenti a concentrazioni fisiologiche, essi intervengono nei normali processi di crescita e morte cellulare e sono coinvolti nelle risposte infiammatorie. Concentrazioni eccessive di ROS, dovute a iperproduzione o a scarsa eliminazione, provocano danni, agendo sulla membrana cellulare, i mitocondri, il nucleo, il DNA e le proteine.

Le maggiori difese antiossidanti cellulari comprendono sistemi enzimatici (superossido dismutasi, glutazione perossidasi, catalasi) e non enzimatici (acido ascorbico, α -tocoferolo, Glutazione β carotene e vitamina A). Pertanto, i metodi di studio maggiormente impiegati per la valutazione dello stress ossidativo includono il dosaggio di tali molecole, oltre alla misura diretta della concentrazione di ROS.

Riportiamo qui una breve rassegna bibliografica sulla

valutazione dell'induzione di stress in colture cellulari esposte a CEM in uso per la telefonia cellulare, e co-esposte a noti induttori di stress.

Rassegna bibliografica

La valutazione dell'induzione di stress ossidativo in seguito a esposizioni a RF e a co-esposizioni è stata eseguita su colture cellulari umane e di roditore, sia normali sia tumorali. Gli studi sono stati condotti nell'intervallo di frequenza 800 MHz - 2000 MHz, con valori di SAR (Specific Absorption Rate) compresi tra 0.4 e 27.5 W/kg e segnali in onda continua (CW) o con modulazione (MOD) GSM, tipica della telefonia cellulare di seconda generazione; in un solo lavoro è stata impiegata la modulazione UMTS della telefonia di terza generazione. In tabella 1 sono riassunti gli studi esaminati in questa rassegna e sono riportati i dettagli delle esposizioni.

In particolare, è stato riscontrato che esposizioni di neuroni primari di ratto a 1800 MHz (MOD, 2 W/kg) per 24 h in modalità intermittente (5 min on/10 min off) inducevano un aumento della produzione di ROS e dei livelli di 8 idrossiguanina (8-OH-dG) nel DNA mitocondriale, con conseguente riduzione dei livelli di DNA mitocondriale trascritto. Tali effetti non venivano riscontrati se le colture venivano prima trattate con melatonina, un noto antiossidante [4]. In due studi sono stati utilizzati spermatozoi umani come modello cellulare poiché essi sono particolarmente vulnerabili allo stress. De Iulii e collaboratori, in seguito a esposizioni di 16 h a 1800 MHz con SAR tra 0.4 e 27.5 W/kg, hanno riscontrato un incremento dose-dipendente di ROS totali e mitocondriali, di 8-OH-dG e della frammentazione del DNA: i parametri esaminati aumentavano rapidamente a bassi valori di SAR fino al raggiungimento di un plateau con un massimo al SAR più alto, suggerendo un meccanismo comune. Gli autori hanno ipotizzato un effetto del CEM sulla catena di trasporto degli elettroni [5]. Un simile incremento nella formazione di ROS in spermatozoi esposti per 1 h a 850 MHz (GSM, SAR 1.46 W/kg) rispetto ai campioni sham esposti è stato osservato: l'incremento era associato alla diminuzione nella attività antiossidante totale e si rifletteva in una

riduzione della vitalità [6]. Un aumento della produzione di ROS è stato anche riscontrato in cellule epiteliali di cristallino umano (HLECS) esposte per 2 h a 1800 MHz (GSM, SAR $1 \div 4$ W/kg). L'effetto scompariva per valori di SAR < 1 W/kg e nel caso di esposizioni in presenza di un campo magnetico di intensità di $2 \mu\text{T}$ [7]. Gli autori concludono che questa osservazione è in accordo con la teoria di Litovitz secondo la quale un segnale incoerente, quale i campi magnetici di bassa intensità, possa sopprimere gli effetti indotti da CEM temporalmente e spazialmente coerenti, quali le RF [8]. Il nostro gruppo di ricerca ha valutato la formazione di ROS in colture di fibrosarcoma murino (L929) esposte a 900 MHz (CW o GSM, SAR 0.3 e 1 W/kg) per 10 e 30 min. Inoltre, sono state anche effettuate co-esposizioni con l'MX, un inquinante ambientale prodotto durante il processo di clorurazione delle acque di superficie, in grado di indurre formazione di ROS nelle L929 [9]. In nessuna delle condizioni sperimentali saggiate sono state riscontrate differenze statisticamente significative rispetto ai campioni non esposti, indicando assenza sia di effetti diretti delle esposizioni sia di effetti cooperativi con l'MX [10]. Hook e collaboratori [11] hanno invece esposto macrofagi di ratto (J774.16) a 0.8 W/kg in diverse condizioni in termini di frequenza e MOD, durata, e in presenza o meno di γ -interferone (IFN) e lipopolisaccaride batterico (LPS) a concentrazione alta (ottimale) e bassa (sub ottimale) per indurre diversi gradi di stress. Non sono stati riscontrati effetti né della sola

esposizione né delle co-esposizioni, saggiando diversi indicatori di stress. Analogamente non è stata osservata una variazione della concentrazione di anione superossido in monociti umani leucemici esposti per 1 h a 1800 MHz (CW o MOD) e in seguito a co-esposizioni con particolato ultrafine [12] o in due linee cellulari leucemiche esposte in diverse condizioni per 45 minuti [13]. In particolare, sono state irradiate cellule Mono Mac 6 a 1800 MHz (SAR $0.5 \div 2$ W/Kg, CW o MOD) e cellule K562 al SAR di 2 W/kg misurando la concentrazione dell'anione superossido e di ROS. Né le esposizioni, né le co-esposizioni con LPS ed estere di forbolo (PMA) inducevano variazioni dei parametri esaminati. Gli stessi autori hanno confermato l'assenza di produzione di ROS in esposizioni e co-esposizioni di linfociti e monociti umani da cordone ombelicale a 1800 MHz (CW o MOD, 2 W/kg) per 30 e 45 min in continuo o in modalità intermittente (5 min on/5 min off) in presenza e in assenza di PMA, mentre era evidenziata una diminuzione di ROS nei campioni sham rispetto ai controlli, che non era associata a cambiamenti di pH, temperatura ed evaporazione [14]. Effetti cooperativi in seguito a co-esposizioni con diversi agenti sono stati riportati [15,16,17]. In particolare, linee cellulari tumorali umane (neuroblastoma, SH-SY5Y) e di topo (L929) sono state esposte, in presenza o meno di menadione e terziarbutilidropersossido (t-BOOH), a 872 MHz (CW o GSM, 5 W/kg) per 1 h e 24 h e non sono stati riscontrati effetti della sola esposizione, mentre le

Rif.	Target	Frequenza, Modulazione	SAR [W/kg]	Durata	Co-esposizione	Effetto
[4]	Neuroni primari di ratto	1800 MHz, modulato in ampiezza a 217 Hz	2	24 h, 5'on/5'off	melatonina	Si No
[5]	Spermatozoi umani	1800 MHz	0.4-27.5	16h		Si, dose-dipendente
[6]	Spermatozoi umani	850 MHz, GSM	1.45	1 h		Si
[7]	Cellule umane epiteliali di cristallino	1800 MHz, GSM	01-apr	2 h	CM statico	Si No
[10]	L929	900 MHz, CW, GSM	0.3, 1	10', 30'	MX	No
[11]	J774.16	835.62 MHz (CW, o MOD in frequenza) 847.74 MHz (MOD:CDMA)	0.8	20-22 h	IFN e LPS	No
[12]	MonoMac-6	1800 MHz (CW, GSM- non DTX MOD ampiezza 217 Hz)		1 h	Ossidanti particolato	No
[13]	MonoMac-6 K562	1800MHz, CW GSM-non DTX, GSM-DTX, GSM-Talk	0.5-2	45'		No
[14]	linfociti e monociti umani da cordone ombelicale	1800 MHz CW, GSM-non DTX, GSM-DTX e GSM talk	2	30' e 45' in continuo o 5'on/5'off	PMA	No
[15]	SH-SY5Y e L929	872 MHz, CW, GSM	5	1 h, 24 h	t-BOOH	Si solo in co-esposizione
[16]	SH-SY5Y	872 MHz, CW, GSM	5	1 h, 24 h	menadione	Si solo in co-esposizione
[17]	Linfociti di ratto	930 MHz CW	1.5	5' e 15'	Solfato di ferro	Si solo in co-esposizione
[18]	Jurkat	1950 MHz UMTS	0.5 e 2	5'-24 h	solfato di ferro	No

Tabella 1 - Sommario degli studi sull'induzione di stress ossidativo in seguito a esposizioni a RF e a co-esposizioni

cellule SH-SY5Y mostravano un incremento statisticamente significativo della perossidazione lipidica indotta da t-BOOH se co-esposte per 1h al segnale GSM [15] e dei livelli di ROS indotti dal menadione se co-esposte in CW per 1 h [16]. Risultati analoghi sono stati riportati da Zmyslony e collaboratori [17] che hanno osservato formazione ROS in linfociti di ratto esposti a 930 MHz (CW, 1.5 W/kg) per 5 e 15 min solo quando erano coesposti con cloruro di ferro mentre la sola RF non induceva variazioni. Gli autori concludono che tale effetto è compatibile con l'ipotesi dell'influenza del campo sull'accoppiamento radicalico. In letteratura è presente un solo un lavoro condotto a 1950 MHz con MOD UMTS, eseguito dal nostro gruppo di ricerca, dove cellule linfoblastoidi umane (Jurkat) venivano esposte a valori di SAR di 0.5 e 2 W/kg con differenti tempi di esposizione (5 min – 24 h) in assenza e in presenza di solfato di ferro. In nessun caso sono stati evidenziati effetti sulla produzione di ROS; tali risultati sono stati supportati anche da assenza di effetto sulla vitalità cellulare, misurata dopo 24 h dall'esposizione [18].

Conclusioni

Nell'insieme, mentre nella maggioranza dei lavori non viene riportata induzione di stress in seguito alla sola esposizione a RF, ci sono indicazioni che le co-esposizioni possono indurre incremento degli effetti prodotti da noti induttori di danno ossidativo, anche se le condizioni sperimentali adottate sono molto eterogenee, in termini sia di caratteristiche delle esposizioni (frequenza, MOD, SAR) sia di modello cellulare esaminato, parametri analizzati e, nel caso delle co-esposizioni, di agenti impiegati come induttori di stress. Per i motivi sopra citati, i risultati ottenuti a tutt'oggi sono da ritenersi preliminari e certamente non sufficienti per trarre conclusioni univoche. In virtù della rilevanza dell'argomento, è certamente auspicabile che vengano effettuate ulteriori sperimentazioni sia per confermare i risultati già ottenuti, sia per comprendere i meccanismi di azione alla base di tali effetti.

Riferimenti bibliografici

- [1] ICNIRP (2009) Review of the scientific evidence on dosimetry, biological effects, epidemiological observations, and health consequences concerning exposure to high frequency electromagnetic fields (100 kHz to 300 GHz). Munich: ISBN 978-3-934994-10-2.
- [2] JE. Klauning, Y. Xu, JS. Isemberg, S. Bachowski, KJ. Kolaja, J. Jiang, DE. Stevenson, EF. Walborg Jr (1998) The role of OS in chemical carcinogenesis. *Env. H. Per.* **106 (Suppl.1)**, 289-295.
- [3] J. Laval, J. Jurado, M. Saporbaev, O. Sidorkina (1998) Antimutagenic role of base-excision repair enzymes upon free radical induced DNA damage, *Mut. Res.* **402**, 93-102.
- [4] S. Xu, M. Zhong, L. Zhang, Z. Zhou, W. Zhang, Y. Wang, M. Li, Y. Chen, C. Chen, M. He, G. Zhang, Z. Yu (2010) Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons. *Brain Res.* **1311**, 189-196.
- [5] GN. De Iuliis, RJ. Newey, B.V. King, RJ. Aitken (2009) Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS One* **4**, 1-9.
- [6] A. Agarwal, NR. Desai, K. Makker, A. Varghese, R. Mouradi, E. Sabanegh, R. Sharma (2009) Effects of RF-EM waves from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fert and Ster* **92**, 1318-1325.
- [7] K. Yao, W. Wu, K. Wang, S. Ni, PP.Ye, Y. Yu, J. Ye, L. Sun (2008) EM noise inhibits RF radiation-induced DNA damage and ROS increase in human lens epithelial cells. *Mol Vis* **14**, 964-969.
- [8] TA. Litovitz, D. Krause, CJ.Montrose, JM. Mullins (1994) Temporally incoherent magnetic fields mitigate the response of biol. systems to temporally coherent magnetic fields. *Bioelectromagnetics* **15**, 399-409.
- [9] O. Zeni, R. Di Pietro, F. Salvemini, D. Buonincontri, H. Komulainen, M. Romanò, MR. Scarfi (2008) Induction of OS in murine cell lines by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX). *Toxicology Letters* **147**, 79-85.
- [10] O. Zeni, R. Di Pietro, G. d'Ambrosio, R. Massa, M. Capri, J. Naarala, J. Juutilainen and MR. Scarfi (2007) Formation of ROS in L929 cells after exposure to 900 MHz RF radiation with and without co-exposure to 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone. *Rad Res* **167**, 306-311.
- [11] GJ. Hook, DR. Spitz, JE. Sim, R. Higashikubo, JD. Baty, EG. Moros, JL. Roti Roti (2004) Evaluation of parameters of OS after in vitro exposure to FMCW- and CDMA-MOD RF radiation fields. *Rad Res* **16**, 497-504.
- [12] M. Simko, C. Hartwig, M. Lantow, M. Lupke, MO. Mattsson, Q. Rahman, J. Rollwitz (2006) Hsp70 expression and free radical release after exposure to non-thermal RF EM fields and ultrafine particles in human mono mac 6 cells. *Toxicology Letters* **161**, 73-82.
- [13] M. Lantow, J. Schuderer, C. Hartwig, M. Simko (2006) Free radical release and HSP70 expression in two human immunerelevant cell lines after exposure to 1800 MHz RF radiation. *Rad Res* **165**, 88-94.
- [14] M. Lantow, M. Lupke, J. Frahm, MO. Mattsson, N. Kuster, M. Simko (2006) ROS release and Hsp70 expression after exposure to 1,800 MHz RF EM fields in primary human monocytes and lymphocytes. *Radiat Environ Biophys* **45**, 55-62.
- [15] A. Höytö, J. Luukkonen, J. Juutilainen, J. Naarala (2008) Proliferation, OS, and cell death in cells exposed to 872 MHz RF radiation and oxidants. *Rad Res* **170(2)**, 235-43.
- [16] J. Luukkonen, P. Hakulinen, J. Maki-Pakkanen, J. Juutilainen, J. Naarala (2009) Enhancement of chemically induced ROS production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells by 872 MHz RF radiation. *Mut Res/Fundamental and Mol Mechanisms of Mutagenesis*, **662**, 54-58.
- [17] M. Zmyslony, P. Politsanski, E. Rajkowska, W. Szymczak, J. Jajte (2004) Acute exposure to 930 MHz CW EM radiation in vitro affects ROS level in rat lymphocytetreated by iron ions. *Bioelectromagnetics* **25**, 324-328.
- [18] F. Brescia, M. Sarti, R. Massa, ML. Calabrese, A. Sannino, MR. Scarfi (2009) ROS formation is not enhanced by exposure to UMTS 1950 MHz radiation and co-exposure to ferrous ions in Jurkat cells. *Bioelectromagnetics* **30**, 525-535.

TOLLERANZA DEI TESSUTI SANI ALL'IRRADIAZIONE IN RADIOTERAPIA: L'ANALISI QUANTEC

Marco Schwarz

Agenzia Provinciale per la Protonterapia – Trento – schwarz@atrep.it

Introduzione

La conoscenza e la modellizzazione degli effetti del danno inflitto ai tessuti sani dall'irradiazione a cui i pazienti vanno inevitabilmente soggetti in un trattamento radioterapico ha avuto notevoli sviluppi negli ultimi 15-20 anni.

Il merito va attribuito soprattutto alla diffusione su larga scala della pianificazione dei trattamenti con tecniche 3-D in cui, essendo il paziente descritto da un modello tridimensionale costruito a partire da dati di tomografia computerizzata (TC), è possibile stimare con una buona approssimazione la dose ricevuta durante il trattamento sia dal volume bersaglio sia dagli organi sani circostanti. Rimangono margini di incertezza anche in questi casi (si pensi al fatto che spesso la stima della dose viene eseguita in base ad una sola scansione TC precedente il trattamento), ma si tratta comunque di un balzo in avanti significativo rispetto alla radioterapia cosiddetta 2-D, in cui le informazioni sull'anatomia del paziente erano in pratica limitate alla struttura ossea.

E' proprio al periodo a cavallo tra la terapia 2-D e 3-D che risale la prima pubblicazione di Emami [1] che sistematizza le conoscenze del tempo riguardo alle relazioni dose-effetto in radioterapia per i tessuti sani. Il testo di Emami, combinato a lavori come quello di Burman [2], volto ad un'applicazione dei dati ai fini della modellizzazione della Normal Tissue Complication Probability (NTCP), è diventato la pubblicazione di riferimento in materia, godendo di una longevità forse inattesa per gli stessi autori del lavoro e arrivando ad essere l'articolo più citato tra tutti quelli mai pubblicati sull'*International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics* (IJROBP), una delle riviste di riferimento per la radioterapia oncologica.

I cambiamenti occorsi dal 1991 ad oggi della tecnologia disponibile in radioterapia sono stati molto evidenti, sia per livello di innovazione sia per la loro diffusione su larga scala. Se a questo si aggiunge che dalla fine del decennio scorso si è progressivamente diffusa la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), caratterizzata dalla capacità di distribuire la dose nei volumi di interesse con molti più gradi di libertà della radioterapia conformazionale, si capisce che una nuova opera di raccolta sistematica dei dati sulle relazioni dose-effetto era d'obbligo.

E' con questo intento che nella seconda metà del 2007 le

associazioni americane di radioterapia oncologica (ASTRO) e di fisica in medicina (AAPM) hanno dato vita ad un'iniziativa denominata QUANTEC, acronimo di Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic, a cui hanno partecipato radioterapisti, fisici medici e radiobiologi in gran parte statunitensi integrati da un piccolo gruppo di europei.

Il lavoro di QUANTEC

Il lavoro di numerosi sottogruppi, iniziato dopo una riunione di indirizzo tenutasi a Madison (WI) nell'ottobre 2007, si è di fatto concluso solo quest'anno con la pubblicazione di un numero speciale dell'IJROBP interamente dedicato al lavoro di QUANTEC [3]. Il testo si divide in tre parti, composte la prima da tre articoli introduttivi, la seconda da 16 articoli ognuno dedicato ad un organo specifico, la terza da cinque 'vision papers' che propongono linee di lavoro per il futuro. Non essendo qui possibile fornire un resoconto dettagliato di tutte le pubblicazioni, si tenterà di dare conto del testo nel suo insieme affrontando due quesiti:

1. Qual è il quadro della conoscenza che si desume dagli articoli dedicati ai singoli organi?

Sarà ovvio, ma i dati di QUANTEC fanno un notevole passo in avanti nella quantificazione delle relazioni dose-effetto. I valori di soglia di Emami erano stati ottenuti per consenso, i.e. in sostanza mettendo attorno a un tavolo esperti in materia e chiedendo loro di arrivare ad un accordo basato in primis sull'esperienza personale. Va ricordato che nel 1991 non c'erano né imaging TC diffuso su larga scala né quindi istogrammi dose-volume con i quali documentare il trattamento, tutti strumenti che ora rappresentano condizione necessaria per qualsiasi studio di tossicità.

Oltre alla qualità, è doveroso notare la quantità di studi di correlazione tra distribuzioni di dose e tossicità acuta e tardiva prodotti negli ultimi 10-15 anni. I pessimisti potranno dire (a ragione) che i dati disponibili riguardano una percentuale minima di quelli teoricamente disponibili se la maggioranza dei pazienti radioterapici venissero seguiti con sistematicità dopo il trattamento e i risultati fossero resi disponibili nella letteratura scientifica. Ciò detto, QUANTEC dovrebbe contribuire a sfatare una volta per tutte il luogo comune per cui si sa ben poco degli effetti dell'irradiazione sui tessuti sani. I

dati non sono del tutto soddisfacenti e rimangono molte domande; la parte di modellizzazione si affida tuttora a strumenti molto semplici, per non dire semplicistici, ma rimane il fatto che, almeno per alcuni organi, i dati accumulati sono notevoli e concordanti. L'esempio più eclatante in questo senso riguarda l'articolo sulla tossicità rettale [4]: ormai si hanno risultati relativi a diverse migliaia di pazienti e quattro studi indipendenti (uno italiano[5]), ciascuno dei quali contiene almeno 400 pazienti, sono concordi tanto nell'assegnare soglie dose-volume associate ad un alto rischio di tossicità quanto a stimare l'effetto volume per l'irradiazione del retto (*i.e.* $n = 0.08-0.09$ secondo il formalismo NTCP di Lyman-Kutcher-Burman).

Ci sono poi organi a rischio per i quali, nonostante la messe di dati raccolta, i risultati sono difficili da riassumere. In questa situazione si trova per esempio la conoscenza delle relazioni tra dose erogata e tossicità polmonare [6], per la quale più di 70 pubblicazioni non sono riuscite a chiarire del tutto la situazione. Questo ha a che fare con diversi fattori, dalle difficoltà tecniche nello stimare la dose al polmone alla situazione clinica dei pazienti, spesso affetti da comorbidità. Di conseguenza, a lato di aspetti condivisi (come ad esempio la validità della dose media come miglior surrogato del rischio di tossicità), rimane la difficoltà di assegnare valori soglia, vista la ridotta pendenza della curva dose-effetto e la variazione nel valore assoluto del rischio di tossicità a parità di dose da studio a studio.

Infine, in QUANTEC si presentano risultati per organi almeno in parte trascurati nell'analisi del 1991, come ad esempio laringe/faringe [7] e bulbo penieno [8].

2. Ci si può aspettare che le pubblicazioni di QUANTEC siano così longeve come quella di Emami?

A posteriori, i risultati di QUANTEC sottolineano indirettamente la qualità del lavoro di Emami e collaboratori, che ormai vent'anni fa riuscirono a raccogliere lo stato dell'arte delle relazioni dose-effetto in modo ammirevole, viste le ristrettezze di risorse a loro disposizione soprattutto in termini di quantità e qualità di dati.

E' prevedibile che QUANTEC diventi rapidamente il nuovo standard di riferimento. Per quanto riguarda la longevità, è difficile fare previsioni ma sono possibili due osservazioni.

Da una parte, iniziative come QUANTEC di solito non vengono promosse più spesso di una volta ogni 10-15 anni. Di conseguenza, almeno che altre associazioni (p.es. l'European Society for Therapeutic Radiation oncology (ESTRO)) non promuovano lavori analoghi nel frattempo, è realistico pensare che i risultati di QUANTEC avranno vita medio-lunga.

Dall'altra, gli studi sulle relazioni dose-effetto proseguono e al momento della pubblicazione alcuni lavori di QUANTEC erano certo non superati ma comunque già integrabili con i risultati di lavori apparsi nel 2008 e 2009. Inoltre, ci sono due aspetti che

potrebbero nuocere alla longevità di questo rapporto:

1. Molti lavori di QUANTEC sono orientati a fornire tolleranze di dose in termini di soglie dose-volume. In un momento in cui la pianificazione IMRT si sta spostando verso la cosiddetta 'biological optimisation', che si concretizzerà inizialmente nella pratica clinica con l'ottimizzazione di parametri come la dose uniforme equivalente (Equivalent Uniform Dose, EUD), sarebbe stato molto utile se alcune pubblicazioni di QUANTEC avessero, per così dire, osato qualcosa in più, suggerendo con più decisione parametri che aiutano l'introduzione nella clinica dell'ottimizzazione con EUD. Più in generale, tutti gli aspetti di modellizzazione in QUANTEC ricevono un'attenzione ridotta, il che è comprensibile per il qui ed ora della pratica clinica ma pone qualche domanda sul come queste conoscenze potranno essere applicate a domini diversi da quelli usati per ricavare i dati (si pensi per esempio alle tecniche basate su fasci di protoni).
2. Le modalità di pubblicazione di QUANTEC sono molto tradizionali, i.e. si è scelto di produrre un testo cartaceo con numero di pagine definito e contingentato fin dall'inizio (più pdf identici alla versione di carta). Sarebbe stato molto utile sviluppare una sorta di appendice sul web della pubblicazione, in cui rendere disponibili gli articoli in forma estesa, prevedendo magari la possibilità di aggiornamento nel tempo. In un mondo che sta virando sempre più nettamente verso l'editoria elettronica e in cui gli strumenti collaborativi resi possibili da Internet forniscono nuove possibilità, non è escluso che tra 4-5 anni le scelte editoriali di QUANTEC ci appariranno un po' conservatrici.

Bibliografia

- [1] Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 May 15;21(1):109-22.
- [2] Burman C, Kutcher GJ, Emami B et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 May 15;21(1):123-35.
- [3] Marks LB, Ten Haken RK and Martel MK (editors). *Quantitative Analyses of normal tissue effects in the clinic*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 76(3), Supplement.
- [4] Michalski JM, Gay H, Jackson A et al. Radiation dose-volume effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 76(3), Supplement, S123-S130.
- [5] Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G et al. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS101). *Radiother Oncol.* 2004;72:21-32.
- [6] Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 76(3), Supplement, S70-S76.
- [7] Rancati T, Schwarz M, Allen AM et al. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 76(3), Supplement, S64-S70.
- [8] Roach M, Nam J, Gagliardi G et al. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 76(3), Supplement, S130-S135.

DANNO INDOTTO DA RADIAZIONE IONIZZANTE E CO-ESPOSIZIONE AD ALTRI AGENTI FISICI E CHIMICI

Lorenzo Manti

Dipartimento di Scienze Fisiche, Università di Napoli Federico II
manti@na.infn.it

Introduzione

Ciascuno di noi è esposto quotidianamente alla radiazione ionizzante (RI), sia essa dovuta al fondo di radioattività ambientale che per effetto di esami diagnostici o terapie. Da anni si studiano gli effetti biologici della RI *in vitro* ed *in vivo*, mentre teorie radiobiofisiche e modelli matematici tentano di delucidare i principali meccanismi con cui le lesioni radioindotte sono formate, (mal) riparate ed, eventualmente, contribuiscono all'incremento del rischio di patologie. Nonostante molto sia stato compreso, l'emergere, negli ultimi anni, dei cosiddetti effetti extra-bersaglio (*non-targeted effects*), e la sostanziale mancanza di dati attendibili sull'azione della RI a dosi molto basse e/o prolungate nel tempo, hanno reso necessaria una radicale rivisitazione dei dogmi intorno a cui la radiobiologia classica si è sviluppata [1]. Tuttavia, è un dato di fatto che l'esposizione alla RI avvenga in presenza di molteplici agenti fisico-chimici, la cui possibile cooperazione sul danno radioindotto è stata essenzialmente ignorata. Per alcuni agenti la genotossicità è nota solo nel caso di esposizioni acute, come per l'arsenico, uno degli elementi in traccia più diffusi nell'acqua potabile, mentre poco è dato di conoscere sugli effetti a lungo termine che esposizioni croniche a tale metalloide possono avere [2], ed ancor meno sulla sua possibile modulazione del danno radioindotto. Ad ulteriore testimonianza della necessità di considerare le esposizioni combinate nella valutazione degli effetti radiobiologici, basti pensare all'incremento riscontrato nel rischio assoluto di cancro trovato nei fumatori rispetto ai non-fumatori per l'esposizione indoor al radon [3].

I campi elettromagnetici (EM) rappresentano un'altra categoria di possibili *co-stressori*. A differenza dei campi EM a bassissima frequenza (*extremely low frequency* o ELF), oggetto di studio da anni, senza peraltro che si sia giunti a conclusioni definitive sui loro possibili effetti sanitari, particolare attenzione stanno ricevendo i segnali a radiofrequenza (RF) della telefonia mobile e delle reti wireless, la cui diffusione è pressoché ubiquitaria. Benché controversa, l'opinione prevalente, basata su studi sperimentali *in vitro* e su modelli animali, è che i campi EM non siano in grado di danneggiare direttamente il DNA [4]. Tuttavia, essi potrebbero avere

effetti *epigenetici* modificando e/o interferendo con i sistemi di riparo attivati in risposta al danno da RI. Peculiare (ma non esclusiva) della RI, particolarmente quella ad alto LET come per le particelle α emesse dal radon e suoi discendenti, è la capacità di provocare alterazioni genetiche ritardate (*genomic instability*, GI). Recenti studi [5] hanno poi suggerito che questo fenomeno può verificarsi *in vivo* (*transgenerational* GI) e può essere iniziato anche da altri agenti di interesse ambientale [6]. La co-presenza di tali agenti potrebbe pertanto favorire l'accentuazione degli effetti ritardati della RI.

Campi elettromagnetici e danno indotto da radiazioni ionizzanti

È stato suggerito che i campi EM a bassissima frequenza (ELF EM) possano esacerbare la citogenotossicità da RI. Ad esempio, la frequenza di micronuclei (MN) *in vitro* aumentava se un'esposizione di 24 h ad un campo magnetico di diverse centinaia di μ T era preceduta da una dose di 6 Gy di raggi γ rispetto al controllo trattato con sola RI [7]. Di contro, 8 Gy di raggi γ seguiti da esposizioni di varia durata ad un campo magnetico (50-Hz, 1mT) non producono significative variazioni di varie proteine regolatrici del ciclo cellulare (Cdk4, cyclin D1, etc.) in una linea cellulare derivata da fluido amniotico umano [8]. Simili risultati sull'assenza di effetti dei campi ELF EM sulle perturbazioni del ciclo cellulare causate dalla RI sono stati trovati in linee cellulari tumorali umane e di roditori [9,10]. Più di recente, tuttavia, un effetto radiosensitizzante è stato riportato per campi a 100 Hz nel caso di apoptosi indotta da raggi X in cellule normali umane [11], mentre in cellule di roditore tali campi sembrano responsabili del potenziamento del potere mutageno della RI aumentando il rateo di mutazioni HPRT [12, 13]. E' stato inoltre riportato un significativo aumento della produzione di rotture del DNA causate da una singola dose di raggi X a seguito dell'esposizione a campi magnetici da 50-400 mT [14]: gli autori attribuirono quest'effetto a perturbazioni del meccanismo di riparo (*mismatch repair*) delle lesioni del DNA causate dalla RI. Tuttavia, l'assenza di dati che mostrino un significativo aumento della mortalità cellulare indotta dalla RI nella stragrande maggioranza degli studi condotti con la concomitante

esposizione a campi EM è in accordo con considerazioni fisiche per cui l'energia rilasciata da tali campi non è sufficiente a rompere legami chimici nel DNA [15]. Come sottolineato da un'esauriente meta-analisi di studi *in vitro* e su animali da parte di Juutilainen e colleghi [16], resta comunque da appurare l'effettiva capacità dei campi ELF EM di potenziare gli effetti dei tanti mutageni presenti nell'ambiente. Nonostante continui allarmismi nell'opinione pubblica, talvolta alimentati da risultati scientifici [17], la sola azione dei campi EM nel *range* di frequenza 0.3-300 GHz, che include quindi anche i segnali a radiofrequenza (RF), non sembra essere teratogena o carcinogena [18]. Pochissimi studi hanno finora esaminato, invece, l'azione combinata di RF e RI. Quest'area di ricerca sta infatti acquistando crescente interesse [19, 20]. La possibilità che segnali RF fungano da co-promotori della tumorigenesi è stata studiata *in vivo* irraggiando *total-body* con RI topi poi esposti per 78 settimane a campi a RF modulati in frequenza con SAR medio 1.5 W/kg o a segnali GSM modulati in ampiezza (SAR 0.35 W/kg), entrambi a 902.5 MHz [21]: in questo studio l'induzione di linfomi maligni da parte della RI non è stata modificata dalla successiva esposizione ai campi a RF. In tempi più recenti, un complesso studio ha esaminato i fattori di rischio ambientali ed occupazionali per leucemia e linfoma in Germania, raccogliendo informazioni sulla loro incidenza nel caso di lavoratori esposti o per popolazioni residenti nelle vicinanze di impianti nucleari in relazione alla presenza di linee di trasmissione o al tempo di utilizzo di telefoni cellulari e reti wi-fi, con risultati negativi [22]. Ciononostante, è stata affermata la necessità di rivedere gli standard radioprotezionistici per tener conto dei possibili effetti sinergici dovuti alla co-presenza dei livelli di emissione associati alle tecnologie di *imaging* medico [23], e di impiegare i comuni biomarcatori di danno citogenetico in studi interdisciplinari che includano i dati relativi alle co-esposizioni di interesse ambientale, occupazionale o terapeutico [24].

In attesa di ulteriori dati di tipo epidemiologico, Stronati e collaboratori [25] hanno studiato possibili effetti epigenetici di un segnale GSM a 935-MHz irraggiando linfociti da 14 donatori con 1 Gy di raggi X seguiti dal trattamento con RF per 24 a SAR 1.0 and 2.0 W/kg, senza trovare un incremento nella frequenza di danno citogenetico rispetto ai campioni esposti alla sola RI. Nessun significativo incremento nella frequenza di trasformazione neoplastica *in vitro* indotta da raggi X è stata poi riscontrata per esposizioni croniche a segnali RF in cellule di roditore [26]. Di contro, una differenza statisticamente significativa è stata riportata per la frequenza di scambi cromosomici indotti da 4 Gy di raggi X in linfociti umani co-esposti ad un segnale UMTS da 1.95 GHz rispetto ai controlli con sola RI [27]. Più recentemente, un significativo incremento di marcatori dell'instabilità genomica è stato misurato in

cellule bronchiali umane, esposte a dosi 0-0.6 Gy di particelle α (di energia e fluenza simili a quelle riscontrabili in seguito all'inalazione del gas radon), e poi esposte per 24 h al segnale UMTS [28].

Co-esposizione a contaminanti chimici e radiazione ionizzante

Esistono molti dati in letteratura sugli effetti dovuti all'esposizione combinata di RI e agenti chimici, ma questi sono per lo più in relazione al trattamento chemioterapico. I possibili effetti combinati derivanti da esposizioni croniche a sostanze chimiche e IR sono stati studiati usando cellule linfoblastoidi umane esposte a raggi γ in presenza di composti dell'arsenico e di cadmio a concentrazioni non tossiche, prossime quindi a quelle tollerate dalla legislazione vigente nei paesi industrializzati [29]: le conclusioni, basate sull'incidenza di MN e di apoptosi furono che questi composti sinergicamente interferiscono con il danno al DNA indotto da RI. Grygoryev *et al.* [30] hanno corroborato l'ipotesi che tali agenti possano modulare l'efficienza del riparo delle lesioni radioindotte dimostrando un incremento di radiosensibilità in fibroblasti animali espressa da rotture della doppia elica e danni alle basi del DNA. Sembrano poi esserci indicazioni per l'esistenza di effetti modulabili *in vivo* attraverso meccanismi di tipo bystander per il danno indotto da RI da parte di tipici contaminanti delle acque (cadmio ed alluminio) [31].



Figura 1. Cariotipo di cellule HBEC-3kt co-esposte a particelle alfa da 5.5 MeV e segnale UMTS, realizzato con tecnica m-FISH: a distanza di 3 mesi dall'esposizione segni di instabilità genomica sono evidenti (ad esempio extra materiale su cromosoma 4). Cariogramma eseguito dalla dr.ssa Annalisa D'Arco presso il Laboratorio di Biofisica delle Radiazioni del Dip.to di Scienze Fisiche, Università di Napoli Federico II.

Da un punto di vista ambientale, le esposizioni più probabili riguardano quelle croniche ad agenti potenzialmente carcinogenici in presenza di dosi molto basse di radiazione a basso LET o a singoli

attraversamenti del nucleo cellulare da parte di tracce ad alto LET. Per stime di rischio accurate è importante verificare se ed in che misura gli effetti ritardati quali instabilità genomica (IG) e quelli extra-bersaglio tipo *bystander* possono influenzare il danno indotto da RI [32]. A tale scopo, è quindi opportuno pianificare studi in cui si considerino insieme a contaminanti chimici di rilevanza ambientale campi a RF e regimi di irraggiamento ad alto LET.

Effetti a lungo termine della radiazione ionizzante ed effetti combinati

I meccanismi alla base della IG restano sostanzialmente oscuri anche se appare sempre più convincente l'ipotesi secondo cui questi siano legati all'attivazione, e successivo mantenimento ad opera di stress sub letali (stress ossidativo, disfunzioni mitocondriali, etc.), di opportuni *damage sensing pathways*, coincidenti o sovrapponibili con quelli messi in azione dalla RI [1]. In aggiunta alla presunta capacità di segnali UMTS alle frequenze della telefonia mobile di accentuare la IG causata in vitro da particelle α [29], è stata anche suggerita un'interazione in tal senso fra agenti chimici e campi EM a bassissima frequenza [33]. Queste ed altre considerazioni portano quindi a concludere che un'area di notevole interesse nella moderna radiobiologia deve contemplare studi sui possibili effetti che l'esposizione a multipli stressori, spazio-temporalmente legati all'esposizione alla radiazione ionizzante, può avere sul mantenimento della stabilità genomica e dell'omeostasi tissutale [34].

Referenze

- [1] E. G. Wright, *Mutat. Res.* 687, 28-33 (2010).
- [2] A. De Vizcaya-Ruiz, O. Barbier, R. Ruiz-Ramos, M. E. Cebrian. *Mutat. Res.* 674, 85-92 (2009).
- [3] S. Darby, D. Hill, A. Auvinen, J. M. Barros-Dios, H. Baysson, F. Bochicchio, et al. *B. M. J.* 330, 223-228 (2005).
- [4] R. W. Habash, J. M. Elwood, D. Krewski, W.G. Lotz, J.P. McNamee, F.S. Prato. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 12, 250-88 (2009).
- [5] A. Aghajanyan and I. Suskov. *Mutat. Res.* 671, 52-57 (2009).
- [6] I. D. Gowans, S. A. Lorimore, J. M. McIlrath, E. G. Wright. *Cancer Res.* 65, 3527-3530 (2005).
- [7] I. Lagroye and J. L. Poncy. *Int. J. Radiat. Biol.* 72, 249-254 (1997).
- [8] S. Lange, T. Viergutz, M. Simkò. *Cell. Prolif.* 37, 337-349 (2004).
- [9] G. R. Ding, T. Nakahara, F. R. Tian, Y. Guo, J. Miyakoshi. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 286, 953-957 (2001).
- [10] F. Tian, T. Nakahara, M. Yoshida, N. Honda, H. Hirose, J. Miyakoshi. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 292, 355-361(2002).
- [11] W. Jian, Z. Wei, C. Zhiqiang, F. Zheng. *Bioelectromagnetics* 30, 163-165 (2009).
- [12] I. Miyakoshi, Y. Koji, T. Wakasa, H. Takebe. *J. Radiat. Res.* 40, 13-21 (1999).
- [13] J. Walleczek, E. C. Shiu, G. M. Hahn. *Radiat. Res.* 151, 489-497 (1999).
- [14] I. Miyakoshi, M. Yoshida, K. Shibuya, M. Hiraoka. *J. Radiat. Res.* 41, 293-302 (2000).
- [15] World Health Organization, *Environmental Health Criteria* vol. 238 (2007).
- [16] J. Juutilainen, T. Kumlin, J. Naarala. *Int. J. Radiat. Biol.* 82, 1-12 (2006).
- [17] L. Verschaeve and A. Maes. *Mutat. Res.* 410, 141-165 (1998).
- [18] Vijayalaxmi and G. Obe. *Radiat. Res.* 162, 481-496 (2004).
- [19] C. Mothersill and C. Seymour. *J. Radiol. Prot.* 29, 21-28 (2009).
- [20] R.W. Clapp, M. M. Jacobs, E. L. Loechler. *Rev. Environ. Health.* 23, 1-37 (2008).
- [21] P. Heikkinen, V.-M. Kosma, T. Hongisto, H. Huuskonen, P. Hyysalo, H. Komulainen et al. *Radiat. Res.* 156, 775-785 (2001).
- [22] W. Hoffmann, C. Terschüeren, H. Heimpel, A. Feller, W. Butte, O. Hostrup, D. Richardson, E. Greiser. *Am. J. Ind. Med.* 51, 246-257 (2008).
- [23] G. Brix, E. A. Nekolla, D. Nosske, J. Griebel. *Eur. J. Med. Mol. Imaging* 36, S131-S138 (2009).
- [24] L. Verschaeve. *Mutat. Res.* 681, 259-270 (2009).
- [25] L. Stronati, A. Testa, J. Moquet, A. Edwards, E. Cordelli, P. Villani et al. *Int. J. Radiat. Biol.* 82, 339-346 (2006).
- [26] J. L. Roti Roti, R. S. Malyapa, K. S. Bisht, E. W. Ahern, et al. *Radiat. Res.* 155, 239-247 (2001).
- [27] L. Manti, H. Braselmann, M. L. Calabrese, R. Massa et al. *Radiat. Res.* 169, 575-583 (2008).
- [28] L. Manti, L. Campajola, A. D'Arco, G. Gialanella, R. Massa, P. Scampoli, G. Grossi. 38th meeting of the European Radiation Research Society. Abstract book, p. 183 (2010).
- [29] S. Hornhardt, M. Gomolka, L. Wash, T. Jung. *Mutat. Res.* 600, 165-176 (2006).
- [30] D. Grygoryev, O. Moskalenko, J. D. Zimbrick. *Dose Response* 6, 283-298 (2008).
- [31] C. Mothersill, B. Salbu, L. S. Heier, H. C. Teien, et al. *J. Environ. Radioact.* 96, 20-31 (2007).
- [32] R. J. Preston. *Toxicology Appl. Pharm.* 207, S550-S556 (2005).
- [33] M. Simkó and M.O. Mattsson. *J Cell Biochem.* 93, 83-92 (2004).
- [34] L. Manti and A. D'Arco, *Mutat. Res. Rev.* 704, 115-122 (2010).

GENERATION III+ AND IV NUCLEAR REACTORS: PART I - PRODUCTION OF NUCLEAR H₂ OR HYDRICITY

Mauro L. Bonardi^{a,b,e}, Flavia Groppi^{a,b,f}, Simone Manenti^a,
Enrico Rizzio^d, Enrico Sabbioni^{a,b,c}

^a Università degli Studi di Milano and Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, LASA, Radiochemistry Laboratory,
Via F.lli Cervi, 201, I-20090 Segrate (MI), Italy

^b Board of the Interdivisional Group of Radiochemistry and Radiation Chemistry of SCI, www.GIR.mi.infn.it
^c Centro di Scienze dell'Invecchiamento (CeSI), Fondazione Università "G. d'Annunzio"
Chieti, Via Colle dell'Ara, I-66100 Chieti, Italy

^d ENI S.p.A, Division Exploration & Production, Via Maritano, 26, I-20097 San Donato Milanese (MI), Italy

^e International Committee of the American Nuclear Society, www.ANS.org

^f ANPEQ, Associazione Nazionale Professionale Esperti Qualificati.

There are two main kinds of *Fuel Cycle*, that are well established and adopted in different Countries due to diverse political and strategic approaches: **1.** the *once-through open cycle (UOT)*, in which either the slightly enriched ²³⁵U or the natural U are used in the form of *pellets* filled in the Zircaloy (or SS) tubular cladding only *one time* before storage in *cooling water pools*, near to the nuclear power plant (NPP) for some years (*ad interim storage*) and then sent to the repository, in order to be reutilized in *Gen IV* NPPs; **2.** the *re-cycle of U and Pu* RNs, or *closed fuel cycle*, in which the exhaust fuel rods are *reprocessed*, converted to MOX and reused in thermal or fast NPP [1,2].

Uranium (Z=92) is present in significant amount of 3 ppm in the Earth crust in at least 250 known minerals (*i.e.* 68 fold more concentrated than Au, with a concentration in the crust similar to Sn 2.3 ppm, Ta 2.5 ppm, W 1.25 ppm, but a bit less than Pb 14 ppm and more than I, 0.45 ppm) and its concentrated in salty water of seas and oceans is 3 ppb (*e.g.* 3 tonnes.km⁻³ in the Adriatic Sea), while **thorium** (Z=90) is even 3-4 fold more abundant in the Earth crust [3]. By considering the possibility to increase the combustion of natural U of 100 folds, by using the *fast breeder* reactors (FBR) and the *recycling* from the spent fuel of U and Pu radionuclides and *minor actinoids* (MAs) (the terms *actinides* or *actinidi* are obsolete in the official IUPAC nomenclature since many years), nuclear energy would be available for several thousand years and can be considered an *inexhaustible*, very safe and environmental friendly energetic source for whole mankind. Of course the non-energetic applications of the energy of the nucleus are of paramount relevance too [3,4,5]. Nuclear and Radiochemistry, Radiation Chemistry and Health Physics play a fundamental role in nuclear energy production [3,4,5]. Production of hydricity by high temperature reactors is discussed in some details [6,7,8]. Italy needs

education in N&R and Health Physics, in order to supply qualified personnel, whose number has declined in the last 20 years [4,5].

Generation III+ and Generation IV nuclear reactors vs. solar energy

After 20 years of moratoria, more than 40 new NPPs are in construction all over the world and in Europe too. They add to the presently operating 440 NPPs, that do produce surprisingly alone, well 16% of total world electricity, a vector of energy that is expected to double in the next 25 years. In Italy about 10 000 hydro-PPs (600 of which with capacity larger than 1 MWe) do not reach the 12% of the total electric demand, while photovoltaic units (PV) do contribute for the 0.0015% of the total (*i.e.* 5 GWe.h on a total of 342 000 GWe.h consumption on 1997-2006 period, 18% of which is produced in France by NPPs and imported).

Unfortunately, the inexhaustible nuclear energy of the Sun has *on the average* a small *surface power density* in Italy (145-155 W.m⁻² at North latitude, 160-170 at Center and 180-190 at South) [9], with a further decrease during PV conversion, that for Si panels reaches the 11% in the most optimistic case [7,8], making the extensive use of solar energy an utopia, also due to the low theoretical photosynthesis quantum yield $\phi^{\max} = 0.125$ (mol of photons absorbed per mol of CO₂ fixed or O₂ evolved, where ϕ_{O_2} may be somewhat higher than ϕ_{CO_2}), which operationally has a mean value of 0.081 [10]. Apart a limited use for supplying low temperature utilities, obviously the more updated use of *solar concentrators* and *heat storage* in molten salts (*e.g.* solar thermodynamic ARCHIMEDE project, Priolo Gargallo, Sicily), cannot change the available surface power density values. Thus, even increasing by 10³ folds the number of solar plants, the total amount of energy obtained would be negligible in any case.

The European Pressurized light water Reactor (EPR) of 1.6 GWe capacity (AREVA-Siemens, Fig. 1) and the Advanced and Passive light water reactor AP1000 of 1.0 GWe (Westinghouse-Toshiba), belonging to the *Gen III+* are already licensed by NRC, USA and are being built in an increasing number in Finland, France, Sweden, USA, even if the first prototipe of EPR in Olkyloto (Finland) in phase of completion, had some delay on the schedule and a 50% increase on the expected cost (up to 4.5 G€) [11,12]. The previous designs would be probably the main choice for the next 20 years, together with the canadian type D₂O moderated and cooled *natural U*, NPPs (CANDU). Conversely, the current reactors in operation around the world are generally considered 2nd- or 3rd-generation systems (*Gen II* and *Gen III*).



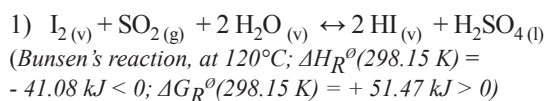
Figure 1. Schematics of nuclear island of EPR of 1.6 GWe, with turbine building and water cooling. No big hyperboloid cooling towers and scrubbers are necessary for the operation, but just a vast source of cooling water [11]. The small dimensions of the plant can be estimated by looking at the truck.

Regarding *Gen IV* reactors, these are a set of designs currently being researched. Most of these designs are generally not expected to be available for commercial construction before 2030, with the exception of a version of the Very High Temperature Reactor (VHTR) called the Next Generation Nuclear Plant (NGNP) to be completed by 2021. Research into these reactor types was officially started by the *Generation IV International Forum* (GIF) [13], based on eight technological goals. The primary goals are to improve nuclear safety, improve proliferation resistance, to minimize rad-waste and natural resource utilization, and to decrease the cost to build and run such NPPs. An Integrated Nuclear Energy Model is central to standardized and credible economic evaluation of *Gen IV* nuclear energy systems. The innovative nuclear systems considered within *Gen IV* require new tools for their economic assessment, since their characteristics differ significantly from those of current *Gen II* and *III* NPPs. *Gen IV* reactors can be classified in two main types, some based on the *UOT* process, others on *Partitioning and Transmutation* (P&T) of fuel [1,2,13]. They are divided in: **A) Thermal reactors:** Very-High-Temperature Reactor (VHTR); SuperCritical-Water-cooled Reactor (SCWR); Molten Salt Reactor (MSR); **B) Fast reactors:** Gas-cooled Fast

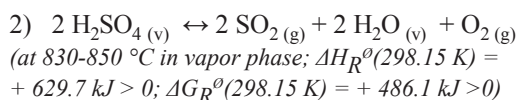
Reactor (GFR); Sodium-cooled Fast Reactor (SFR); Lead-cooled Fast Reactor (LFR). Some of these reactors, whose details and schematics can be found in [13], have the capability to produce hydricity if medium- and high-temperatures are reached (*i.e.* VHTR, GCR and LFR).

Nuclear Hydrogen, NuH₂ or Hydricity

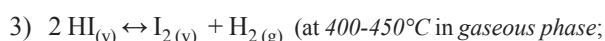
The world chemical industry does produce ~ 50-60 Mtonnes of hydrogen annually, basically by *steam reforming* of light hydrocarbons C_nH_m to CO and H₂ and high temperature conversion of coal though the *Fisher-Tropsch gasification*, followed by *water gas shift* reaction to CO₂ (Dussan's reaction). Most of H₂ is used for production of NH₃ and then nitrates as explosives, polymers, pharmaceuticals and ammonium salts as fertilizers. Furthermore, a large part of H₂ is used for catalyzed hydrogenation of heavy unsaturated hydrocarbons for production of lubricants and syngasoline as well. The mixture of H₂ and CO (city gas, syngas) is used since a long time for heating and lighting houses and cities and for production of *methanol*, that is - together with H₂ itself - a suitable feed for fuel cells for supplying motorvehicles, buses, motorcycles, aircrafts, PCs and many public and home utilities. Several methods have been proposed for preparation of even larger amounts of hydricity by heating water in a *gas-cooled high temperature nuclear reactor* (*i.e.* Nuclear Hydrogen or NuH₂), without any use of fossil fuels, which lead to the co-production of CO_x, NO_x, SO_x, VOCs and HMs, or even worse any use of electrolysis of water, which is thermodynamically very unfavorable [6,7,8]. Amongst them, the most promising is the sulfur-iodine cycle (**S-I cycle**), which is a series of *thermochemical* processes based on Bunsen's reaction and used to produce H₂. The reactions that produce H₂ are as follows:



HI is then separated as a vapor by distillation. Note that concentrated H₂SO₄ may react with HI, giving I₂, SO₂ and H₂O (backward reaction, *i.e.* ΔG is > 0), but removing the desired product will shift the equilibrium to the right.



H₂O, SO₂ and residual H₂SO₄ must be separated from the O₂ (that is a valuable by-product) by condensation. The decomposition reaction of Eq. 11 now produce H₂ and recycle I₂:



$$\Delta H_R^{\circ}(298.15\text{ K}) = + 9.48\text{ kJ} > 0;$$

$$\Delta G_R^{\circ}(298.15\text{ K}) = + 15.93\text{ kJ} > 0)$$

4) $[\partial (\Delta G(T)/T)/\partial T]_P = - \Delta H(T)/T^2$ (Gibbs-Helmoltz's Eq.), where $\Delta H(T) = [\partial (\Delta C_p(T))/\partial T]_P$

By integration of Eq. 4, it is possible to calculate and optimize $\Delta G(T)$ and T from the knowledge of the behavior of tabulated $C_p(T)$ of different components, *i.e.* to calculate $\Delta H(T)$, by using for example the 5 parameters *Shomate's Eq.*: $CP^{\circ} = \alpha + \beta T + \gamma T^2 + \delta T^3 + \epsilon / T^2$ [14]. Iodine and any accompanying H_2O or SO_2 are separated by condensation, while the H_2 product remains in the gas phase. Then H_2 can be either compressed, adsorbed as metal hydride or into nanotubes, or liquified by iso-enthalpic Joule-Thompson free expansion, after pre-cooling with liquid N_2 at 78 K (-195 °C) and than stored at 20 K (-253 °C). The S and I compounds are recovered and reused, hence the consideration of the process as a catalytic cycle (Fig. 2). All reactions are *endoergonic* at room temperature. This S-I process is a chemical heat engine; heat enters the cycle in high temperature *endothermic* chemical reactions 2 and 3, and heat exits the cycle in the low temperature exothermic reaction 1. The difference between the heat entering the cycle and the heat leaving the cycle exits the cycle in the form of the heat of combustion of the H_2 produced. In conclusion the net reaction is the decomposition of water, and Oxygen is a valuable by-product of the process.

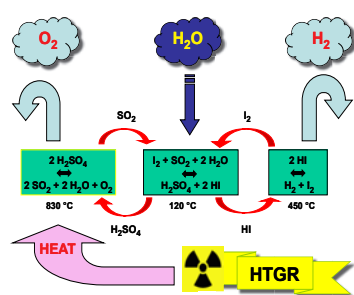


Figure 2. Production of hydrogen (and oxygen) by thermochemical decomposition of water in high temperature nuclear reactor, by using the S-I cycle. No electrolytic steps are involved.

Apart the S-I cycle developed by General Atomics and Argonne-NL in USA, there are several hybrid thermochemical-electrochemical cycles to be cited for completeness, combined between a medium-high temperature thermochemical step and an electrolytic step at low temperature. There are several variants of the *Fe-Ca-Br adiabatic cycle* (UT-3) at 1 033 K of ANL, USA and Japan, the process *hybrid-sulfur* (HyS) combined with electrolysis of Westinghouse-USA and Savannah-River-NL, USA, the reverse Deacon cycle (Mg-Cl) with electrolysis and the process *Cu-Cl at low temperature* (Cu-Cl) of ANL, USA and AECL, CA combined with electrolysis too (Eqs. 5-8) [15,16]; all these methods do not utilize fossil fuels and do not have undesired combustion products, apart water vapors, and the net

reaction is always: $2 H_2O \leftrightarrow 2 H_2 + O_2$

- 5) $2 Cu_{(s)} + 2 HCl_{(aq)} \leftrightarrow 2 CuCl_{(aq)} + H_{2(g)}$ (at 430-475 °C)
- 6) $2 Cu_2OCl_{2(aq)} \leftrightarrow 4 CuCl_{(aq)} + O_{2(g)}$ (at 500-530 °C)
- 7) $2 CuCl_{2(aq)} + H_2O_{(v)} \leftrightarrow Cu_2OCl_{2(s)} + 2 HCl_{(g)}$ (at 400 °C)
- 8) $2 CuCl_{(s)} \leftrightarrow CuCl_{2(aq)} + Cu_{(s)}$ (ambient-temperature electrolysis)

Finally, in the gas-cooled very high temperature reactor of *Gen IV* VHTGR, it would be possible to dissociate water by direct *pyrolysis* at temperatures higher than 1 000 °C up to 1 600 °C, either directly or on a metal catalyzer (Fe, Co, V) or a refractory metal oxide. Unfortunately, inside this optimistic scenario there might be an unexpected drawback to be considered: there are some researchers claiming that the physiological losses of hydrogen of about 10% (during production, storage and transportation), could increase the H_2 concentration in the troposphere and be hazardous for the ozone hole in the stratosphere [17].

Education and Training

Unfortunately, after the '60s of XX century, Italy abandoned its excellent leadership in the field of NPPs design and starting up moving towards fossil fuels, thus *only* 4 low-medium sized NPPs for energy production were built and operated. At last, in 1987 – after the *Chernobyl disaster* - a popular referendum induced the population to vote against the collaboration of Italian Government with foreign Countries about peaceful energetic nuclear activities, but it was interpreted by all political parties as a clear attitude of the majority of the population to stop any activity in the field of nuclear energy. In order to stress the great need in Italy of *education and training* of new young scientists in the field of N&R techniques and Health Physics, to ensure sustainable supply of qualified radiochemists, nuclear chemists and health physicists, whose number has declined steadily in the last 20 years, we propose that health physics, N&R and related courses enter strongly in the university programs in full [4,5].

The technology of production of nuclear hydricity will cover a wide range of essential knowledges about NPPs, thermochemical and pyrochemical cycles, storage, distribution, utilities and transportation of H_2 in particular, and will save a precious resource for chemical industry, that is presently wasted for thermoelectrical energy production. According to some evaluations, within 2050 about 50% of energy vectors would be *hydricity*, while the other 50% will continue to be *electricity*, both produced in NPPs.

References

- [1] R.G. Cochran, N. Tsoulfanidis, *The Nuclear Fuel Cycle: Analysis and Management*, ed. American Nuclear Society, La Grange Park, IL, USA, 2nd edn., 1999.
- [2] M. Bonardi, et al., at <http://www.lnf.infn.it/user.html>, Preprints INFN/TC-01/21, 20 Dic 2001.

- [3] A. Vértes, S. Nagy and Z. Klencsár, Eds., Handbook on Nuclear Chemistry, 5 Vols, ed. Kluwer Academic, Amsterdam, 2003.
- [4] A.E. Waltar, Radiation and Modern Life, Fulfilling Marie Curie's Dream, Prometheus Book, NY, 2004.
- [5] M.L. Bonardi, D.S. Moore, Chem. Int., The News Magazine of IUPAC, 2007, 29(6), 10 and 2008, 30(1) 8.
- [6] 2001 ANS Winter Meeting, Hydrogen Systems and Nuclear Development, on CD-ROM by Inst. Integral Energy Systems, University of Victoria, Canada, <http://www.iesvic.uvic.ca>
- [7] D.L. Simbeck, E. Chang, Hydrogen Supply: Cost Estimate for Hydrogen Pathways – Scoping Analysis, Report NREL/SR-540-32525, US DOE, Golden, CO, 2002.
- [8] OECD Nuclear Energy Agency, Nuclear Production of Hydrogen: Second Information Exchange Meeting, Argonne, IL, <http://www.nea.fr/>
- [9] <http://clisun.casaccia.enea.it/Pagine/TabelleRadiazione.htm>
- [10] E.L. Singaas, D.R. Ort, E.H. DeLucia, Oecologia 128 (2001) 15–23.
- [11] R.C. Twilley, EPR development – An evolutionary design process, Nuclear News of the ANS, ed ANS, La Grange Park, USA, 2004, pp. 26-35.
- [12] H.J. Bruschi, The Westinghouse AP1000 – Final Design Approved, Nuclear News of the ANS, ed ANS, La Grange Park, IL, USA, Nov 2004, pp. 30-35.
- [13] The Generation Four International Forum (GIF), <http://www.gen-4.org>
- [14] <http://webbook.nist.gov/chemistry/>
- [15] M. Dokiya, Y. Kotera, Int. J. Hydrogen Energy, 1967, 1, 117.
- [16] G.F. Naterer, S. Suppiah, M. Lewis, et. al., Int. J. Hydrogen Energy, 2009, 34, 2901.
- [17] T.K. Tromp, R.L. Shia, M. Allen, J.M. Eiler, Y.L. Yung, Science, 2003, 300, 1740.

QUOTA ASSOCIATIVA S.I.R.R. 2010 E QUELLE ARRETRATE!

Carissimo Socio,

come sai, la quota sociale, oltre ad essere la principale fonte di finanziamento per il funzionamento della nostra Società, è anche un segno annuale di adesione e partecipazione.

La quota sociale, attualmente ad un livello minimo, è un dovere che ogni Socio deve assolvere **entro il 31 marzo** di ogni anno, onde evitare che la gestione delle quote con relativi solleciti e verifiche abbia un costo superiore alla stessa quota.

La quota per il 2010 è di € 30,00 e potrà essere versata tramite assegno circolare o bancario, non trasferibile, intestato S.I.R.R.; oppure tramite versamento in contanti alla Segreteria; oppure mediante bonifico bancario: c/c n. 14688 c/o Banca Nazionale del Lavoro 6385 Roma Casaccia Via Anguillarese 301 - 00123 Roma - Coordinate bancarie IBAN: IT 19T0100503385000000014688.

Con l'intento di favorire i cosiddetti "non strutturati" (studenti, borsisti, etc..) la quota sociale è ridotta a € 15,00, chi si trova in questa condizione dovrà esplicitamente dichiararlo mediante autocertificazione contestualmente all'invio della quota annuale.

LA SEGRETERIA

New MOBETRON®



INTRAOP



- 17% reduction in length (30 cm)
- 23% lighter overall
- Single phase
- Lower power consumption
- New gun control
- New High Voltage system
- New smaller transport system
- Shorter head

**We know
IORT**

info@md51.com

www.md51.com