Volume X n. 1 Aprile 2007

Radiazioni
Ricerca e Applicazioni

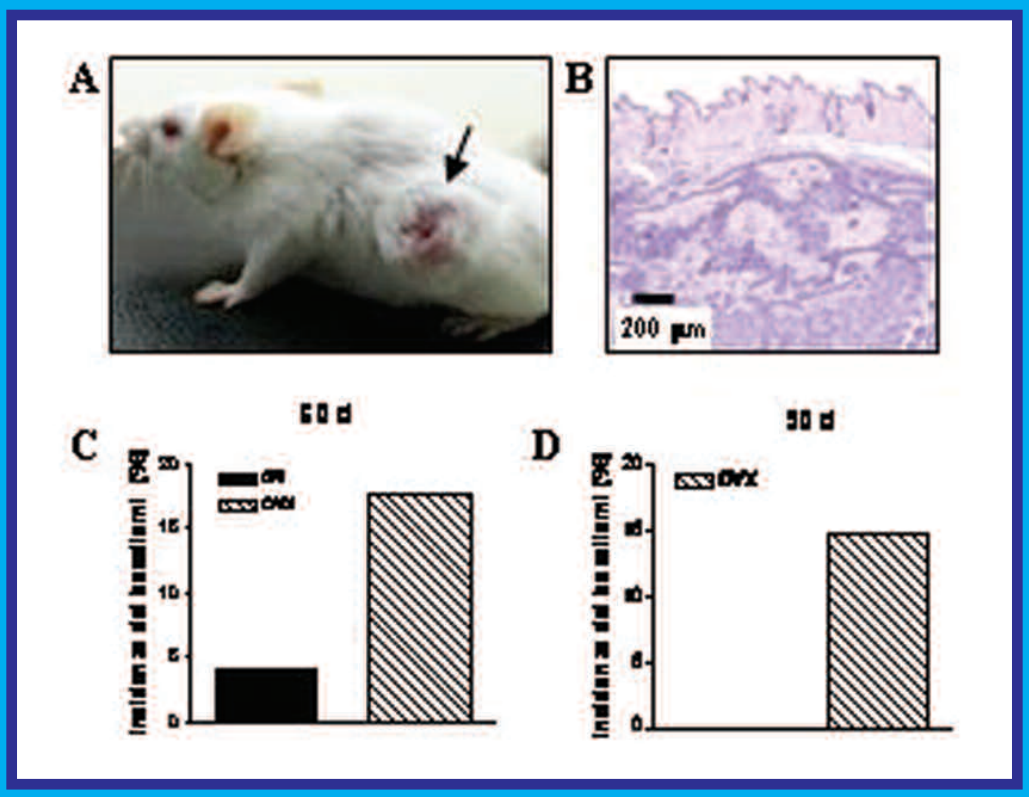
Periodico della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni

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

REGOLAZIONE ORMONALE DELLO SVILUPPO DI TUMORI CUTANEI

ANALISI DEL DANNO CITOGENETICO DI UN FASCIO DI IONI FERRO DI ALTA ENERGIA LUNGO LA CURVA DI BRAGG

REALIZZAZIONE DI UN CONVERTITORE FOTONEUTRONICO PER E-LINAC OSPEDALIERI FINALIZZATO ALLA RADIOTERAPIA CON CATTURA DI NEUTRONI SU BORO (BNCT)



PREMIO DI STUDIO MARCELLO QUINTILIANI

RADIOBIOLOGIA MEDICA

S.I.R.R.

La Federazione Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (FIRR) e la Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni (SIRR) bandiscono un concorso per l'assegnazione di un premio di Euro 1.000,00 (mille) da assegnare ad un elaborato scientifico, anche in collaborazione, su temi di Radiobiologia Medica.

Norme di partecipazione:
Al concorso sono ammessi giovani ricercatori, di età inferiore a 35 anni, impegnati in attività di ricerca nel campo della Radiobiologia Medica.

La domanda di ammissione al concorso, redatta su carta libera e indirizzata alla FIRR e alla SIRR, dovrà essere inoltrata entro il **10 novembre 2007**. Nel caso di invio tramite posta, farà fede il timbro e la data dell'ufficio postale accettante.

Alla domanda il concorrente dovrà unire i seguenti documenti:
- una copia dell'elaborato
- curriculum scientifico con l'elenco delle pubblicazioni

I premi saranno assegnati, con giudizio insindacabile, da una apposita Commissione congiunta FIRR/SIRR e la proclamazione dei vincitori avverrà in occasione del Convegno che si svolgerà a Trento dal 30 novembre al 1 dicembre 2007.

La documentazione fornita dai concorrenti che non risulteranno vincitori del premio verrà restituita solo a chi ne farà espressamente richiesta.

Il Presidente FIRR
Donatella Tirindelli Danesi

Il Presidente SIRR
Orazio Sapora

Per informazioni e comunicazioni:
Federazione Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni FIRR
Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni SIRR
c/o Sezione Tossicologia e Scienze Biomediche
ENEA, Centro Ricerche Casaccia s.p. 016, via Anguillarese 301, 00123 Roma
tel.: 06.30483544 - fax: 06.30486559 - e-mail: tirindelli@casaccia.enea.it
http://biotec.casaccia.enea.it/firr/ - http://www.sirr.unina.it

SOMMARIO

Radiazioni Ricerca e Applicazioni
Periodico della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni
Pubblicazione Periodica Quadrimestrale
Aprile 2007 - Vol. X n. 1

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
Sezione Tossicologia e Scienze Biomediche
ENEA Centro Ricerche Casaccia, Roma
e-mail: devita@casaccia.enea.it

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

Comitato di Redazione
Maurizio Amichetti
Agenzia Provinciale per la ProtonTerapia
Trento
e-mail: amichett@ect.it

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

Martino Grandolfo
Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento Tecnologie e Salute
e-mail: martino.grandolfo@iss.it

Massimo Pinto
Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento Tecnologia e Salute
e-mail: pintarello@gmail.com

Per Informazioni e Corrispondenza
Francesca Ballarini
Tel. 0382 987949
Tel. 02 50317399
Fax 02 50317630
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

Grafica: Renato Cafieri

Stampa: Tipolitografia SEA srl
Zona Ind. Settevene Nepi (VT)
Tel. 0761527323

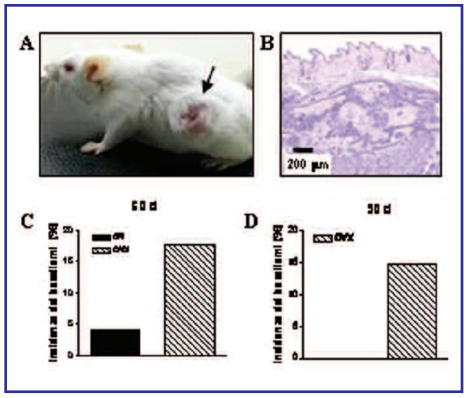
Pubblicità: Tipolitografia SEA

REGOLAZIONE ORMONALE DELLO SVILUPPO DI TUMORI CUTANEI 5
Maria Pierdomenico e Mariateresa Mancuso

ANALISI DEL DANNO CITOGENETICO DI UN FASCIO DI IONI FERRO DI ALTA ENERGIA LUNGO LA CURVA DI BRAGG 8
Annalisa Sannino

REALIZZAZIONE DI UN CONVERTITORE FOTONEUTRONICO PER E-LINAC OSPEDALIERI FINALIZZATO ALLA RADIOTERAPIA CON CATTURA DI NEUTRONI SU BORO (BNCT) 10
Riccardo Bevilacqua, Gianrossano Giannini, Davide Fontanarosa, Giovanni Scian, Alba Zanini, Oscar Borla, Angelo Piermattei, Andrea Fidanzio

VIAGGIANDO PER CONVEGNI 14
a cura del "Viaggiatore"



A) Il basalioma infiltrativo si presenta macroscopicamente come una papula ulcerata di dimensioni variabili. B) Sezione istologica di basalioma; una netta separazione tra il derma normale e lo stroma tumorale caratterizza la fase aggressiva di crescita. C-D) Incidenza del basalioma infiltrativo nei due tempi sperimentali. Maria Pierdomenico e Mariateresa Mancuso, Tossicologia e Scienze Biomediche, ENEA C.R. Casaccia, Roma.

Redazione Editoriale
Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni
Sezione Tossicologia e Scienze Biomediche
ENEA Centro Ricerche Casaccia, s.p. 016
Via Anguillarese, 301 - 00123 ROMA
☎ 06/30484671 Fax 06/30484891
e-mail: devita@casaccia.enea.it
http://www.sirr.unina.it

S.I.R.R.

ATreP

WORKSHOP MONOTEMATICO S.I.R.R. 2007

" Stato attuale e prospettive della Adroterapia: fisica, biologia, tecnologia e clinica "

30 novembre - 1 dicembre 2007 - Trento

Sarà richiesto l'accreditamento E.C.M. per:
Biologo, Chimico, Fisico e Medico Chirurgo

Per informazioni:

Maurizio Amichetti
Settore medico

Augusto Lombardi
Settore tecnologico

ATreP - Agenzia Provinciale per la Protonterapia
Via Perini 181, Trento

Tel. 0461 – 331389 / 331386
Fax 0461 – 397728
E-mail: amichett@ect.it
lombardi@ect.it
sito SIRR: http:// www.sirr.unina.it

REGOLAZIONE ORMONALE DELLO SVILUPPO DI TUMORI CUTANEI

Maria Pierdomenico e Mariateresa Mancuso
Tossicologia e Scienze Biomediche, ENEA C.R. Casaccia, Roma
e-mail: maria79@inwind.it, mariateresa.mancuso@casaccia.enea.it

Introduzione

Numerosi studi epidemiologici hanno recentemente messo in evidenza l'esistenza di una differenza biologica tra i due sessi, definita "gender effect", nell'insorgenza di patologie non necessariamente associate agli organi riproduttivi. L'esistenza del "gender effect" è stata evidenziata in quei distretti tissutali sensibili agli estrogeni per la presenza di recettori specifici. È noto, infatti, che il 17β-estradiolo (E_2) può agire come fattore protettivo o come promotore tumorale attraverso un meccanismo mediato dai recettori ERα e ERβ, la cui distribuzione varia nei diversi tessuti [1]. La presenza di entrambi i recettori nella papilla dermica del follicolo pilifero rende la pelle un tessuto sensibile all'effetto degli estrogeni [2]. Nonostante non sia stata, ad oggi, evidenziata una precisa correlazione tra i livelli ormonali e l'insorgenza di tumori cutanei, dati epidemiologici indicano una maggiore incidenza del carcinoma a cellule basali negli individui di sesso maschile [3].

La similarità tra i processi di sviluppo neoplastico nel topo e nell'uomo e la sorprendente somiglianza nello spettro di eventi genetici coinvolti nella cancerogenesi umana e in quella murina consente di utilizzare gli studi condotti nel topo per la comprensione dei meccanismi del processo di cancerogenesi nell'uomo. Lo studio sperimentale del carcinoma a cellule basali è stato finora complicato dalla mancanza di modelli animali adatti, data la refrattarietà del topo all'induzione di questo tumore sia da parte di agenti chimici sia da raggi UV. Molto recentemente, è stato sviluppato un modello murino knockout suscettibile all'insorgenza del basalioma dopo irraggiamento con raggi X, ottenuto mediante inattivazione nella linea germinale di una copia del gene *Patched* (*Ptch1*$^{+/-}$) [4]. L'utilizzo di questi topi ha facilitato lo studio di questo tumore, e recenti dati sperimentali hanno evidenziato una differenza in termini di incidenza correlabile al sesso, con prevalenza negli animali di sesso maschile [5].

Queste osservazioni hanno suggerito l'ipotesi che gli estrogeni possano esercitare un effetto protettivo nei confronti di questo tumore. L'obiettivo principale del presente studio è stato, quindi, quello di verificare eventuali differenze in termini di incidenza tumorale in seguito all'abbattimento dei livelli di E_2 in topi di sesso femminile sottoposti ad ovariectomia, rispetto a topi di controllo.

Materiali e metodi

Prima della maturità sessuale (circa 30 giorni di età) un gruppo di topi *Ptch1*$^{+/-}$ (n=51) è stato sottoposti ad ovariectomia; un gruppo di 44 topi è stato utilizzato come controllo. Gli animali appartenenti ai due gruppi sperimentali (controlli e ovariectomizzati) sono stati esposti a raggi X a 60 giorni di età (fase di quiescenza del follicolo pilifero: telogena), e a 90 giorni di età (fase di attiva crescita: anagena). Per l'esposizione a raggi X è stata utilizzata una macchina radiogena Gilardoni modello CHF 320G (Gilardoni S.p.a., Mandello del Lario, Lecco, Italia). L'irraggiamento è avvenuto a corpo intero mediante la somministrazione di una singola dose di 3 Gy nelle seguenti condizioni di irraggiamento: 250 kVp, 15 mA, filtro 2 mm Al e 0.5 mm Cu (Strato emiequivalente=1.6 mmCu).

Risultati

L'analisi dei dati di tumorigenesi degli animali irraggiati mostra un aumento di incidenza del basalioma infiltrativo in seguito ad ovariectomia, sia nel gruppo irraggiato a 60 giorni d'età (17.6% *vs* 4%) sia in quello irraggiato a 90 giorni (14.8% *vs* 0%) (Figura 1).

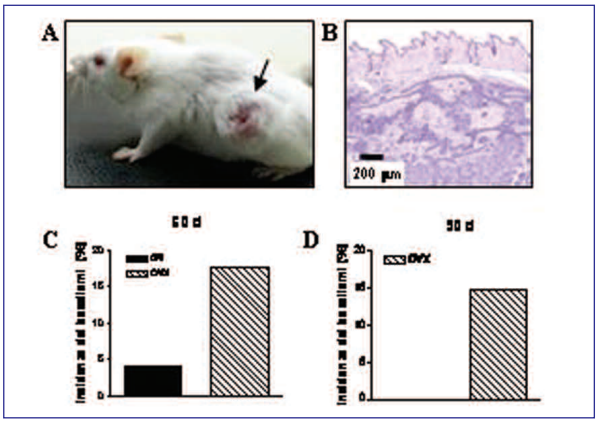


Fig. 1. A) Il basalioma infiltrativo si presenta macroscopicamente come una papula ulcerata di dimensioni variabili.
B) Sezione istologica di basalioma; una netta separazione tra il derma normale e lo stroma tumorale caratterizza la fase aggressiva di crescita. C-D) Incidenza del basalioma infiltrativo nei due tempi sperimentali.

La follicologenesi pilifera nel topo è un processo caratterizzato dall'alternanza di fasi di crescita e di quiescenza. Durante la fase anagena le cellule follicolari

sono stimolate a proliferare rapidamente; poichè le cellule proliferanti sono maggiormente suscettibili all'azione di cancerogeni chimici e/o fisici, non si può escludere che la transizione telogena-anagena attivata in assenza di E_2 sia responsabile dell'aumentata risposta tumorale ottenuta in seguito ad ovariectomia.

La fase del ciclo pilifero al momento dell'iniziazione è stata valutata istologicamente. Come mostrato in Figura 2, la cute degli animali sacrificati a 60 giorni di età mostra caratteristiche istologiche diverse tra i topi di controllo e quelli ovariectomizzati. Infatti, l'ovariectomia è in grado di attivare il ciclo di crescita dei follicoli piliferi nella cute dei topi di 60 giorni di età rispetto agli animali di controllo, in cui i follicoli si trovano in una fase di quiescenza. A 90 giorni di età non è possibile evidenziare un effetto dell'ovariectomia sulla transizione telogena-anagena in quanto la pelle degli animali di controllo si trova in una fase di anagena spontanea. Poiché la cute dei topi di controllo irraggiati a 90 giorni di età, pur trovandosi in una fase di attiva crescita, non è suscettibile allo sviluppo di basaliomi infiltrativi, non è possibile attribuire l'aumento di incidenza del basalioma nei topi ovariectomizzati esclusivamente alla transizione telogena-anagena indotta dall'abbattimento dei livelli di 17, β–estradiolo.

I dati suggeriscono, quindi, che ulteriori meccanismi possano essere coinvolti nel processo di induzione di questo tumore. Come già evidenziato in altri tessuti [6], è possibile ipotizzare una interazione funzionale tra estrogeni ed il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), data la presenza di entrambi i recettori nella pelle. Per verificare questa ipotesi, è stata valutata l'espressione di EGFR nella cute dei topi ovariectomizzati e di controllo, sacrificati a 60 e 90 giorni d'età. I risultati mostrano che, in entrambi i tempi sperimentali, l'aumento della trascrizione del recettore si verifica solo nei topi sottoposti ad ovariectomia, con un incremento di circa 2.5 volte rispetto agli animali di controllo (Figura 3a).

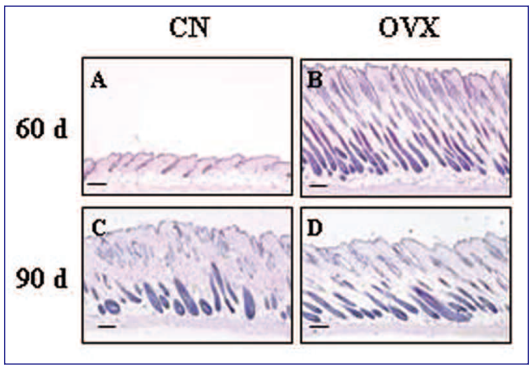


Fig. 2. A-B) Il confronto tra la pelle degli animali sacrificati a 60 giorni di vita post-natale mette in evidenza la transizione telogena-anagena negli animali sottoposti ad ovariectomia. C-D) Nei gruppi sacrificati a 90 giorni di età l'architettura della pelle è comparabile e riconducibile ad una fase di crescita del follicolo pilifero. Barre di riferimento= 200 μm.

In questo studio è stata, inoltre, presa in considerazione la via di trasduzione del segnale mediata da EGFR che passa attraverso la via di traduzione del segnale mediata da JAK/STAT. In particolare sono stati valutati i livelli d'espressione di STAT3, la cui sovraespressione risulta implicata nello sviluppo di diversi tumori, tra cui il carcinoma a cellule basali e il carcinoma a cellule squamose [7]. Analizzando i dati ottenuti, non si riscontrano differenze nei livelli di espressione di STAT3 tra la cute degli animali sottoposti ad ovariectomia e quella degli animali di controllo, in entrambi i tempi sperimentali (Figura3b).

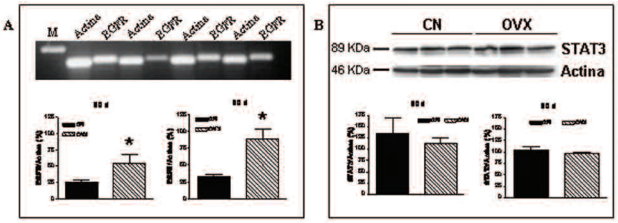


Fig. 3. A) Gel rappresentativo di cDNA amplificato utilizzando primers specifici per l'actina e EGFR; livelli di espressione normalizzati di EGFR nei due diversi tempi di sacrificio. I dati sono riportati come medie finali; * $P<0.05$. B) I livelli di espressione di STAT3 sono stati valutati mediante analisi Western blot delle proteine estratte dalla cute di animali ovariectomizzati e di controllo e sacrificati a 60 e a 90 giorni di età. Per ogni gruppo sperimentale sono stati utilizzati tre animali e i valori di espressione ottenuti sono stati normalizzati ciascuno per la propria actina; le incidenze finali sono riportate come medie finali.

Per valutare gli effetti dell'abbattimento dei livelli di E_2 sullo sviluppo di un tumore cutaneo diverso dal BCC, lo studio è stato esteso ad un secondo modello murino, la linea Car-S, selezionato per l'elevata suscettibilità all'induzione del carcinoma a cellule squamose [8,9]. Topi della linea Car-S, ovariectomizzati e di controllo, sono stati sottoposti ad un protocollo di cancerogenesi chimica a due stadi a 60 ed a 90 giorni di età. Dopo iniziazione con DMBA (1μg), è stato applicato bisettimanalmente un promotore tumorale (TPA, 0.25 μg) fino al raggiungimento della massima risposta tumorale in termini di comparsa di papillomi. Nel gruppo iniziato a 60 giorni, la massima incidenza tumorale (100% in entrambi i gruppi) è stata raggiunta più precocemente nel gruppo ovariectomizzato rispetto al gruppo di controllo (54 *vs* 68 giorni di promozione; Figura 4A). Nel gruppo iniziato a 90 giorni, è stata raggiunta la massima incidenza tumorale (100% nei topi ovariectomizzati e 85 % in quelli di controllo) rispettivamente dopo 74 e 88 giorni di promozione (Figura 4D). La determinazione di un ulteriore parametro, la molteplicità dei papillomi, ha confermato la maggiore suscettibilità tumorale dei topi ovariectomizzati. Nei topi irraggiati a 60 giorni di età, infatti, il numero medio di papillomi/topo a fine promozione è stato di 13.5 nel gruppo ovariectomizzato e 9 nel gruppo di controllo (Figura 4B); analogamente, nei topi

irraggiati a 90 d, il numero medio di papillomi/topo è stato di 18 nei topi ovariectomizzati e 11 in quelli di controllo (Figura 4E). Le curve che descrivono la molteplicità tumorale dei diversi gruppi sono statisticamente differenti ($P < 0.05$). La progressione da papilloma a carcinoma squamoso è stata valutata osservando gli animali oltre il termine della fase di promozione per un periodo di quattro mesi. Sia nel gruppo 60 g sia in quello 90 g, i topi ovariectomizzati hanno mostrato una maggiore incidenza di carcinoma a cellule squamose rispetto ai topi di controllo (50% *vs* 0%, 60 g; 38% *vs* 7.1%, 90 g). (Figura 4C e F)

Discussione e Conclusioni

La presenza nella pelle di recettori specifici per gli estrogeni rende questo tessuto sensibile agli effetti dei livelli ormonali circolanti. La minore tendenza degli individui di sesso femminile a sviluppare tumori cutanei baso- e spino-cellulari ha suggerito l'ipotesi che i processi tumorali in questo distretto tissutale possano essere in parte regolati dagli estrogeni. Questa ipotesi è rafforzata dall'esistenza di un "gender effect" a carico di altri tessuti sensibili agli estrogeni, diversi da quelli riproduttivi, in cui la cancerogenesi è influenzata positivamente o negativamente dal 17β-estradiolo.

I risultati ottenuti in questo studio evidenziano una maggiore risposta tumorale quando topi di sesso femminile vengono esposti a trattamento con agenti inizianti, fisici e/o chimici, dopo ovariectomia. Utilizzando due diversi modelli murini suscettibili allo sviluppo del carcinoma a cellule basali (*Ptch1*$^{+/-}$) o del carcinoma a cellule squamose (Car-S) è stata evidenziata una maggiore incidenza di tumori infiltrativi, suggerendo che, in assenza di 17β-estradiolo, le lesioni preneoplastiche hanno una maggiore probabilità di progredire a stadi tumorali avanzati. Inoltre, è stato messo in evidenza che l'ovariectomia è, di per se, in grado di aumentare i livelli di espressione di EGFR, suggerendo l'esistenza di un "cross-talk" funzionale tra il 17β-estradiolo e EGFR. Nonostante ciò, la via di trasduzione del segnale mediata da STAT3 non sembra essere coinvolta.

Questi risultati indicano l'esistenza di un "gender effect" che influenza la tumorigenesi cutanea e suggeriscono l'esistenza di finestre di suscettibilità correlate all'alterazione dei livelli di E_2 che, nell'uomo, si verificano in condizioni fisiologiche, come la menopausa o in seguito a trattamenti antiestrogenici di specifiche patologie.

Bibliografia

1. I. dos Santos Silva and A.J. Swerdlow (1993), *Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers*. Am J Epidemiol, 138: 10-28.
2. H.S. Oh and R.C. Smart (1996), *An estrogen receptor pathway regulates the telogen-anagen hair follicle transition and influences epidermal cell proliferation*. Proc Natl Acad Sci, 93: 12525-12530.
3. A.I. Rubin, E.H. Chen and D. Ratner (2005), *Basal-cell carcinoma*. N Engl J Med, **353**: 2262-9.
4. H. Hahn, C. Wicking, P.G. Zaphiropoulous, M.R. Galiani, S. Shanley, A. Chidambaram, J. Vorechovsky, E. Holmberg, A.B. Unden, S. Gillies, K. Negus, I. Smyth, C. Pressman, D.J. Leffel, B. Gerrard, A.M. Goldstein, M. Dean, R. Toftgard, G. Chenevix-Trench, B. Wainwright and A.E. Bale (1996), *Mutation of the human homologue of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome*. Cell, 85: 841-851.
5. M. Mancuso, S. Pazzaglia, M. Tanori, H. Hahn, P. Merola, S. Rebessi, M.J. Atkinson, V. Di Majo, V. Covelli and A. Saran (2004), *Basal cell carcinoma and its development: insights from radiation induced tumors in Ptch1 deficient mice*. Cancer Res, 64: 934-941.
6. L.P. Stabile, J.S. Lyker, C.T. Gubish, W. Zhang, J.R. Grandis and J.M. Siegfried (2005), *Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in non-small lung cancer shows enhanced antiproliferative effects*. Cancer Res, 65: 1459-1470.
7. K.S. Chan, S. Sano, K. Kiguchi, J. Anders, N. Komazawa, J. Takeda and J. DiGiovanni (2004), *Disruption of Stat3 reveals a critical role in both the initiation and the promotion stages of epithelial carcinogenesis*. J Clin Invest, 114: 720-728.
8. C. Bangrazi, D. Mouton, T. Neveu, A. Saran, V. Covelli, G. Doria and G. Biozzi (1990), *Genetics of chemical carcinogenesis. I. Bidirectional selective breeding of susceptible and resistant lines of mice to two-stage skin carcinogenesis*. Carcinogenesis, **11**: 1711-1719.
9. A. Saran, T. Neveu, V. Covelli, D. Mouton, S. Pazzaglia, S. Rebessi, G. Doria and G. Biozzi (2000), *Genetics of chemical carcinogenesis: analysis of bidirectional selective breeding inducing maximal resistance or maximal susceptibility to 2-stage skin tumorigenesis in the mouse*. Int J Cancer, 88: 424-431.

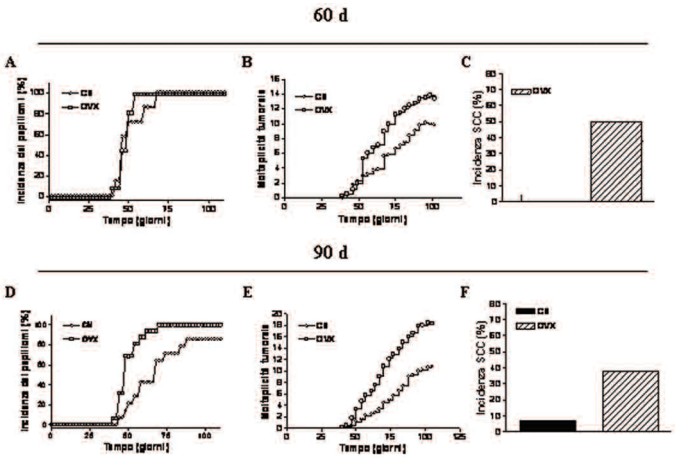


Fig. 4. Risposta tumorale dei topi Car-S iniziati a 60 giorni di età. A-C) Curve di incidenza e molteplicità tumorale del gruppo sperimentale iniziato a 60 e a 90 giorni di età. D-F) Curve di incidenza e molteplicità tumorale del gruppo sperimentale iniziato a 90 giorni di età.

ANALISI DEL DANNO CITOGENETICO DI UN FASCIO DI IONI FERRO DI ALTA ENERGIA LUNGO LA CURVA DI BRAGG

Annalisa Sannino
Università degli studi di Napoli "Federico II", Facoltà di Scienze MM.FF.NN
e-mail: annalisa_sannino@libero.it

Introduzione

La schermatura dei veicoli spaziali rappresenta, nell'ambiente spazio, l'unica contromisura praticabile per l'esposizione dell'equipaggio alla radiazione cosmica galattica (GCR). Ai fini della progettazione di tali schermature, la frammentazione nucleare, che le particelle di alta carica ed energia (HZE) che costituenti la GCR subiscono nell'impatto con le pareti dei veicoli spaziali, rappresenta un problema notevole. La frammentazione delle particelle HZE produce particelle secondarie di carica ed energia diverse, determinando una alterazione significativa della qualità della radiazione e della sua efficacia per induzione di danno biologico.

I rischi correlati all'esposizione a fasci di ioni pesanti puri e frammentati presentano ancora larghi margini di incertezza a causa della scarsa conoscenza degli effetti biologici degli ioni pesanti. Al fine di ridurre tali rischi, nel 1999, nasce il progetto SHIELD, svolto dal gruppo di Biofisica delle Radiazioni del Dipartimento di Scienze Fisiche dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", in collaborazione con numerosi centri di ricerca ed università. L'obiettivo del progetto è quello di sviluppare un modello biofisico per il trasporto della radiazione cosmica e la stima del danno biologico provocato dalla stessa e fornire misure sperimentali dei danni biologici radioindotti da ioni accelerati di alta energia, frammentati e non, attraverso schermi di diverso materiale e spessore, in modo da verificare tale modello. Nell'ambito di questo progetto si inserisce il presente lavoro.

Progetto d'esperimento

In tale lavoro si è inteso misurare l'efficacia biologica di ioni ferro da 1 GeV/n, per induzione di aberrazioni cromosomiche in linfociti del sangue periferico umano, seguendo la frammentazione e il rallentamento coulombiano degli ioni, nell'attraversamento di uno spessore di lucite (PMMA), opportunamente realizzato, dall'energia di incidenza (1 GeV/n) fino al loro arresto ed oltre. I campioni biologici sono stati inseriti direttamente nella struttura di PMMA, denominata *fantoccio (*v. fig. 1-a*),* entro la quale si è realizzata la frammentazione del fascio, e distribuiti lungo tutta la sua lunghezza al fine di poter correlare il danno radioindotto, rappresentato dalle aberrazioni cromosomiche rilevate in ciascun campione, con la posizione del campione stesso all'interno del fantoccio, e, quindi, con lo stadio di frammentazione del fascio. Le dimensioni della struttura di PMMA (v. fig. 1-b), plastica fortemente idrogenata che presenta un'alta sezione d'urto di frammentazione del proiettile e garantisce una elevata attenuazione coulombiana, sono tali da garantire l'arresto degli ioni e dei loro prodotti di frammentazione entro il fantoccio stesso.

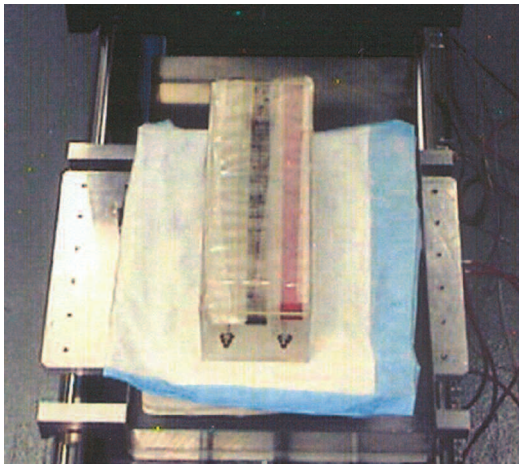
L'irraggiamento dei linfociti è stato eseguito al Sincrotrone a Gradiente Alternato (AGS) dei Laboratori Nazionali di Brookhaven (Upton, NY).

L'analisi delle aberrazioni cromosomiche nei linfociti irraggiati, svolta presso il laboratorio di biofisica del dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", è stata eseguita mediante la tecnica di *ibridizzazione in fluorescenza in situ* (FISH), combinata con la *condensazione prematura dei cromosomi* (PCC).

Analisi dei risultati

Dall'analisi dei risultati si osserva che la frequenza di aberrazioni cromosomiche diminuisce al diminuire della dose.

In particolare, il confronto dell'andamento con la dose degli scambi semplici e di quelli complessi, mostra che la frequenza di scambi complessi diminuisce, al diminuire della dose, molto più rapidamente rispetto alla frequenza di scambi semplici (v. fig. 2-a e fig. 2-b). Tra i vari tipi di aberrazione analizzati, pertanto, gli scambi complessi si sono rivelati quelli più sensibili alla variazione del *dose-averaged LET* del fascio. La frequenza di scambi complessi può dare, quindi, un'utile informazione sul LET della radiazione a cui il sistema



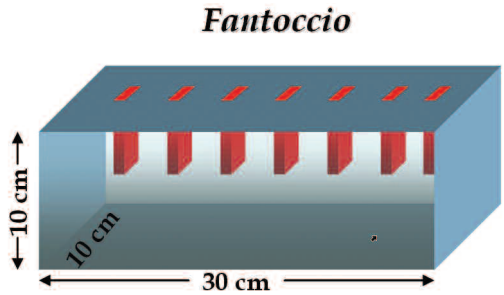


Fig. 1-a e b. Fantoccio in posizione di irraggiamento (in alto) e rappresentazione schematica dello stesso e delle tasche contenenti il campione biologico (in basso).

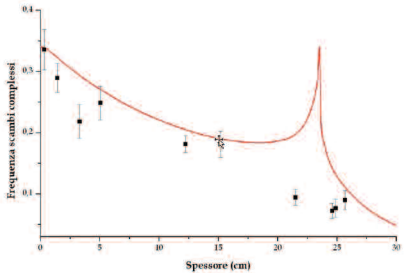


Fig. 2-a. Frequenza degli scambi complessi nei cromosomi 1 e 2 in funzione della profondità nel fantoccio.

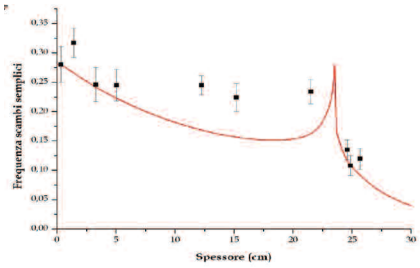


Fig. 2-b. Frequenza degli scambi semplici nei cromosomi 1 e 2 in funzione della profondità nel fantoccio. In ciascun grafico viene riportata la curva di Bragg, misurata in polietilene e convertita in una curva di Bragg in PMMA per permettere di confrontare le aberrazioni indotte con la dose assorbita dal campione.

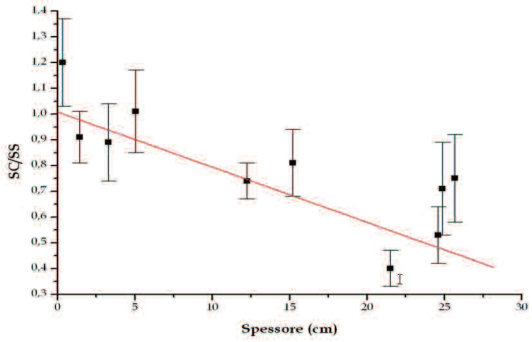


Fig. 3. Andamento del rapporto tra le frequenze di scambi complessi (SC) e scambi semplici (SS) in funzione della profondità nel fantoccio.

biologico è stato esposto.
Si osserva, inoltre, che il rapporto tra scambi complessi e scambi semplici diminuisce all'aumentare della profondità di penetrazione del fascio nel fantoccio (v. fig. 3). Quanto si osserva può essere messo in relazione con la diminuzione del *track-averaged LET* del fascio frammentato rispetto a quello primario, lungo il fantoccio, fornendo indicazioni circa l'alterazione della composizione qualitativa del fascio trasmesso.

Conclusioni

Questo studio ha fornito relazioni sperimentali dirette per l'efficacia per induzione di danno biologico di un campo misto, prodotto dalla frammentazione di un fascio di ioni ferro di alta energia. I risultati ottenuti sono preliminari. Studi ulteriori sono necessari per integrare tali risultati, al fine di individuare parametri in grado di caratterizzare l'efficacia biologica di campi misti di radiazione.

REALIZZAZIONE DI UN CONVERTITORE FOTONEUTRONICO PER E-LINAC OSPEDALIERI FINALIZZATO ALLA RADIOTERAPIA CON CATTURA DI NEUTRONI SU BORO (BNCT)

Riccardo Bevilacqua*[1, 3], Gianrossano Giannini[2, 3], Davide Fontanarosa[3, 6], Giovanni Scian[3], Alba Zanini[4], Oscar Borla[4, 7, 8], Angelo Piermattei[5], Andrea Fidanzio[5]

[1]Department of Neutron Research, Uppsala University, Sweden; [2]Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Trieste; [3]Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sez. Trieste; [4]Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sez. Torino; [5]Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sez. Roma 3; [6]Tecnologie Avanzate Srl, Torino; [7]Progetto Lagrange, Fondazione CRT Villa Gualino Torino; [8]SEPA S.p.A., Torino

*e-mail: riccardo.bevilacqua@tsl.uu.se

Boron Neutron Capture Therapy

La terapia convenzionale con radiazioni ionizzanti utilizza fotoni ad alta energia o fasci di elettroni. Questo tipo di radiazione è a basso LET (Linear Energy Transfer), poiché si ha un ridotto rilascio di energia per ionizzazione nei tessuti. Si ottiene un maggior rilascio di dose nel tessuto tumorale rispetto al tessuto sano attraverso una precisa localizzazione geometrica del target, una pianificazione del trattamento intelligente ed un accurato sistema di gestione del fascio. La radioterapia sfrutta inoltre le differenze nella sensibilità al frazionamento tra tumori e tessuti sani, a livello biologico. La terapia con cattura di neutroni su boro (BNCT, Boron Neutron Capture Thearpy) è una tecnica che è stata sviluppata per colpire selettivamente i tumori, a livello cellulare, con particelle cariche pesanti ad alto LET. Il concetto di BNCT fu proposto per la prima volta subito dopo la scoperta del neutrone, fatta da Chadwick nel 1932 [1] e l'osservazione della grande sezione d'urto per cattura dei neutroni termici dell'isotopo del Boro-10, compiuta da Goldhaber nel 1934 [2]. Egli scoprì che il ^{10}B ha una altissima capacità di assorbire neutroni con energie inferiori a 0.1 eV (neutroni termici). Subito dopo aver catturato un neutrone termico, il ^{10}B produce uno stato eccitato $^{11}B^*$, che in tempi dell'ordine delle reazioni nucleari (~10^{-12} s) decade in ^{7}Li per emissione di una particella α (Figura 1). Queste particelle hanno un *range* totale nei tessuti biologici di ~12 μm, che è confrontabile con le dimensioni cellulari, ed una energia media totale di 2.33 MeV.

Il biofisico Gordon Locher per primo propose i principi della BNCT, già nel 1936 [3]. Egli postulò che se si potesse concentrare selettivamente il ^{10}B nelle cellule tumorali e quindi esporre la parte di corpo del paziente interessata dal tumore stesso ad un opportuno campo di neutroni termici, sarebbe possibile fornire una dose di radiazione relativamente maggiore al tumore che ai tessuti sani circostanti.

Il progetto PhoNeS

La BNCT è una terapia praticata con successo in molti paesi, tra cui gli USA, il Giappone e la Finlandia, ma che non ha ancora trovato applicazione in Italia, ad eccezione dei due casi trattati a Pavia con il progetto TAOrMINA [4]. Nei paesi in cui la BNCT è praticata si utilizzano come sorgenti di neutroni le reazioni che avvengono nei reattori nucleari a fissione.

Il progetto Photo Neutron Source (PhoNeS) dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare intende sviluppare una sorgente di neutroni che possa essere facilmente introdotta all'interno di una struttura ospedaliera, finalizzata a trattamenti di BNCT [5]. In particolare si intende utilizzare fotoneutroni prodotti dalla conversione della radiazione gamma generata dagli acceleratori lineari per radioterapia (e-LinAc), con energie maggiori di 18 MeV, già presenti in molte strutture ospedaliere, attraverso il meccanismo della risonanza gigante di dipolo. Per ottenere questo risultato si è realizzato un convertitore fotoneutronico passivo, dedicato all'ottimizzazione del flusso neutronico, alla termalizzazione dello stesso ed alla schermatura della radiazione gamma; questo dispositivo non richiede alcuna modifica *ad hoc*

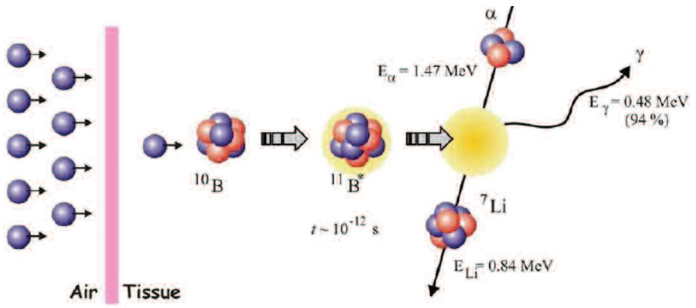


Fig. 1. Dopo aver catturato un neutrone termico, il 10B produce uno stato eccitato 11B*, che in tempi dell'ordine delle reazioni nucleari (~10^{-12}s) decade in7Li per emissione di una particella α.

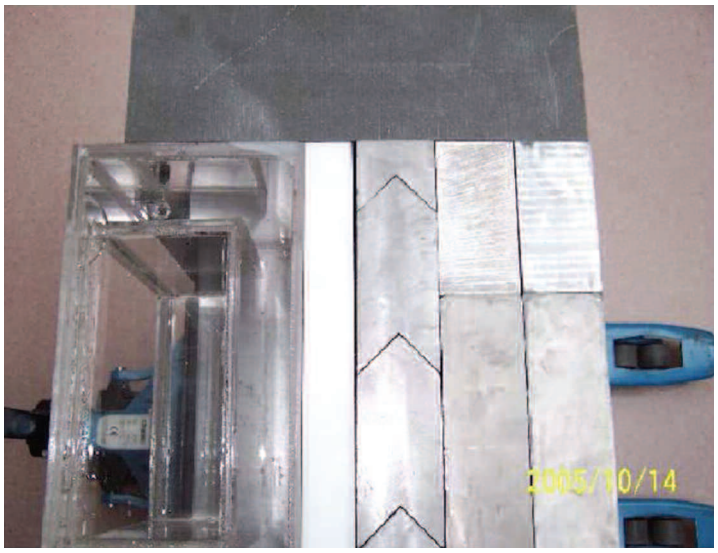


Fig. 2. Sezione del prototipo realizzato: la struttura esterna in grafite, lo schermo in piombo, la struttura moderante in polietilene ed il contenitore per l'acqua pesante al cui interno è situata la cavità terapeutica.

Fig. 3. Posizionamento del prototipo presso un e-LinAc ospedaliero.

delle apparecchiature esistenti negli ospedali, è di dimensioni contenute ed è facilmente rimovibile. Il fotoconvertitore descritto in questo lavoro è oggetto di un brevetto dell'Università degli Studi di Trieste[1].

Realizzazione del convertitore fotoneutronico

Studi preliminari per la realizzazione del convertitore fotoneutronico sono stati effettuati utilizzando due differenti codici di simulazione con metodo Monte Carlo: Geant4 [6] e MCNP-GN [7].

Questi studi hanno permesso la scelta dei materiali e delle geometrie più opportune e sono stati validati con misure effettuate presso il Laboratorio di Luce di Sincrotrone ELETTRA di Trieste e la Struttura Complessa di Fisica Sanitaria dell'Ospedale Maggiore di Trieste. I risultati di queste simulazioni sono presentati nelle referenze [8], [9], [10] cui si rimanda.

Il convertitore fotoneutronico è costituito da una struttura modulare integrata. Le dimensioni totali del prototipo sono: altezza 75 cm, larghezza 60 cm, profondità 30 cm. Il dispositivo è sostenuto da un apposito supporto. La struttura esterna del convertitore è costituita da 6 blocchi di grafite, disposti in modo da lasciare al loro interno una cavità cubica di 30 cm di spigolo, aperta sui due lati.

La parte centrale del convertitore è costituita da uno schermo in Piombo (30 cm, 30 cm, 10 cm) posto in corrispondenza della testata del e-LinAc, che ha la doppia funzione di aumentare la fotoproduzione dei neutroni e schermare la radiazione gamma residua. Successivamente allo schermo in Piombo è posta una lastra in Polietilene (30 cm, 30 cm, 3 cm) dedicata alla moderazione dei neutroni *fast* prodotti. Infine, nella parte posteriore della cavità centrale è posto un contenitore in Plexiglas (dimensioni esterne: 30 cm, 30 cm, 15 cm) riempito con 7.5 kg di acqua pesante (D_2O), costruito in modo da avere uno spessore di 5 cm su ciascun lato, tranne quello rivolto all'esterno; in questo modo rimane al suo interno una cavità, detta cavità terapeutica, atta a contenere la parte di corpo del paziente che deve essere sottoposta a trattamento (dimensioni cavità: 20 cm, 20 cm, 10 cm) (Figura 2).

Il fotoconvertitore viene posizionato alla distanza di 5 cm dalla testata dell'acceleratore lineare per radioterapia (ruotato di 90°), con lo schermo in Piombo ortogonale alla direzione della radiazione gamma incidente, come rap-

presentato in Figura 3. L'apertura del campo è di 30 cm per 30 cm ed il collimatore multilamellare (MLC) viene mantenuto aperto.

Misure e risultati

Nel corso del 2005 sono state effettuate delle misure dosimetriche applicando il prototipo di fotoconvertitore descritto nel paragrafo precedente a diversi e-LinAc, presso i servizi di radioterapia dell'Ospedale Sant'Anna di Como, dell'Ospedale St.Johanns-Spital di Salisburgo (Austria), dell'Ospedale Mauriziano di Torino e del Policlinico Universitario Gemelli di Roma. Si è voluto testare il fotoconvertitore presso diversi ospedali in quanto in ciascuno di questi servizi sono impiegati e-LinAc con caratteristiche fisiche (energia nominale, massimo *dose rate*, apertura del campo) ed ingegneristico-costruttive (dipendenti dal produttore) differenti.

Le misure sono state effettuate impiegando dosimetri a bolle sensibili a diversi *range* di energia, coppie di dosimetri a termoluminescenza (TLD), lastre radiografiche e rivelatori a tracce CR-39 accoppiati a radiatori in boro e schermi in cadmio. I dosimetri, nei diversi set di misura, sono stati posti nella cavità terapeutica del prototipo; per realizzare alcune misure i dosimetri sono stati inseriti in diversi fantocci di polietilene, per studiare le proprietà di attenuazione dei neutroni in tessuto equivalente a quello biologico e le loro capacità di penetrazione.

Nella tabella 1 sono riportati i valori dei flussi neutronici misurati presso i diversi ospedali. Il flusso ipertermico è dato dalla somma del flusso termico e di quello epitermico, e rappresenta il flusso utile per trattamenti di BNCT; il flusso *fast* (E > 0.01 MeV) contribuisce esclusivamente alla dose non terapeutica. Si osserva che il miglior risultato in termini di flusso utile è quello ottenuto con il Varian Clinac 2100, potenziale acceleratore 18 MV, dell'Ospedale Mauriziano di Torino; questo risultato dipende dal maggiore *dose rate* disponibile presso questo acceleratore, altrimenti confrontabile con quello ottenuto con il Philips SL25 di Salisburgo, che tuttavia ha (nominalmente) un maggior potenziale accelerante.

La valutazione del flusso ai fini di trattamenti di BNCT deve inoltre considerare la contaminazione *fast*, non terapeutica, del flusso utile. Le raccomandazioni della IAEA (International Atomic Energy Agency) [11] indicano i parametri per valutare l'accettabilità di una sorgente per BNCT.

Si sono misurati i rapporti tra dose rilasciata dai neutroni *fast* e fluenza utile; il valore misurato presso l'acceleratore di Torino è stato 12 (± 2) x10^{-12} Sv n^{-1} cm^2. Più elevati sono i valori misurati a Roma (23 ± 4), Salisburgo (26 ± 4) e Como (32 ± 6), espressi in unità di 10^{-12} Sv n^{-1} cm^2. Modifiche alla geometria ed ai materiali del prototipo sono state introdotte nel corso del 2006 al fine di ridurre questo rapporto. In particolare è stato aumentato il volume di acqua pesante impiegato nella moderazione; i risultati delle misure effettuate nel 2006 con queste modifiche sono attualmente in fase di analisi e saranno pubblicati successivamente.

Il rapporto cadmio dello spettro energetico dei neutroni prodotti dal fotoconvertitore è stato valutato presso l'acceleratore di Roma, utilizzando coppie di rivelatori a tracce CR-39 affacciati a radiatori caricati con ^{10}B; in ciascuna coppia un radiatore era racchiuso in un contenitore schermato con 1 mm di Cadmio. Il *background* è stato valutato con rivelatori senza affacciare il radiatore borato. Il valore misurato è stato 11.3 ± 2.5

Presso l'acceleratore di Salisburgo si è valutata anche la contaminazione gamma del campo neutronico. Si sono impiegate lastre radiografiche ed un software dedicato di Film Dosimetry, comunemente impiegato in ambito ospedaliero per valutare la dose fotonica rilasciata dalle apparecchiature radioterapiche. Si è impiegata inoltre una camera a ionizzazione. Il rapporto tra dose gamma e fluenza neutronica totale (utile e *fast*) misurate è stato 13.8 (± 2.3) x 10^{-12} Gy n^{-1} cm^2. Si osservi che l'acceleratore di Salisburgo è quello con energia nominale maggiore (25 MeV) tra quelli utilizzati, richiedente quindi una migliore schermatura dai gamma residui. Per ridurre questo rapporto sono stati introdotti ulteriori schermi in Piombo sul lato posteriore (lato paziente) di un nuovo prototipo; misure con questo prototipo sono in corso di realizzazione.

	Max Dose Rate (Monitor Units m^{-1})	Flusso ipertermico (10^7n cm^{-2} s^{-1})	Flusso fast (10^7n cm^{-2} s^{-1})	Flusso totale (10^7n cm^{-2} s^{-1})
Como Varian Clinac 1800 - 18 MV	400	0.71 ± 0.09	0.22 ± 0.03	0.93 ± 0.09
Salisburgo Philips SL25 - 25 MV	400	1.11 ± 0.09	0.28 ± 0.04	1.4 ± 0.1
Torino Varian Clinac 2100 - 18 MV	600	1.8 ± 0.1	0.21 ± 0.03	2.0 ± 0.1
Roma GE Saturne 43 - 18 MV	400	0.41 ± 0.04	0.09 ± 0.01	0.50 ± 0.04

Tabella 1: Flussi neutronici misurati applicando il fotoconvertitore a diversi e-LinAc.

Conclusioni e prospettive

Le misure di dose e di flusso effettuate hanno confermato i risultati preliminari ottenuti con le simulazioni numeriche con i codici MCNP-GN e Geant4. La validazione di queste simulazioni rende confidenti nel passare ad una fase successiva del progetto, con la realizzazione di un secondo prototipo con geometria più complessa, maggior efficienza nella produzione del flusso neutronico termico e riduzione della contaminazione *fast* e di quella gamma, al fine di rientrare nei parametri stabiliti dalla IAEA.

Ulteriori misure si stanno realizzando per meglio definire lo spettro energetico del flusso neutronico.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare il personale dell'officina meccanica della Sezione di Trieste dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare per aver reso possibile la costruzione del primo prototipo di convertitore fotoneutronico descritto in questo lavoro. Si ringrazia inoltre il personale fisico, medico e tecnico dei servizi ospedalieri presso cui si sono svolte le misure.

Referenze

1. J. Chadwick (1932), *The existence of a neutron.* Proc. Roy. Soc. A 136, 692-708.
2. H. J. Taylor and M. Goldhaber (1935), *Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion*. Nature 135, 341-348.
3. G. L. Locher (1936), *Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons.* Am. J. Roentgenol. 36, 1-13.
4. T. Pinelli, A. Zonta, S. Altieri et al. (2002), *TAOrMINA: from the first idea to the application on the human liver.* In: Sauerwein W, Moss R, Wittig A, editors. Research and development in neutron capture therapy. Bologna: Moduzzi Editore, 1065-72.
5. R. Bevilacqua et al. (2007), *PhoNeS: A novel approach to BNCT with conventional radiotherapy accelerators.* Nucl. Instr. and Meth. A 572, 231-232.
6. S. Agostinelli et al. (2003), *Geant4 - a simulation toolkit*. Nucl. Instr. and Meth. A 506, 250-303.
7. C. Ongaro, A. Zanini and U. Nastasi (1999), *Monte Carlo simulation of the photo-neutron production in the highZ components of radiotherapy accelerators*. Monte Carlo Methods Appl. 5, 69-79.
8. K. Vittor (2006), *Studio di un convertitore per radioterapia fotoneutronica mediante e-LinAcs*. Radiazioni, ricerca ed applicazioni (SIRR) IX, 9-10.
9. K. Vittor (2004), *Studio di un convertitore per radioterapia fotoneutronica mediante e-LinAcs*. Tesi di laurea, Università degli studi di Trieste.
10. O. Borla (2004), *Fotoproduzione di neutroni da acceleratori lineari per trattamenti di BNCT: studio di fattibilità*. Tesi di laurea, Università degli studi di Torino.
11. International Atomic Energy Agency (2001), *Current Status of neutron capture therapy*. IAEA-TECDOC-1223, 6-8.

[1] Brevetto n. MI2004001301 del 28/06/04, Università degli Studi di Trieste.

20° CONGRESSO NAZIONALE AIRM

RADIOPROTEZIONE MEDICA: DALLA TEORIA ALLA PRATICA

Alghero 29 maggio – 1 giugno 2007

CORSO INTERATTIVO FIRR-AIRM:
LA RICERCA IN RADIOBIOLOGIA. QUALI RICADUTE SULLA IPOTESI LNT?

1 giugno 2007

Segreteria Organizzativa
LNF-INFN
Tel. 06 94032234 – fax. 06 94032566

VIAGGIANDO PER CONVEGNI

a cura "del Viaggiatore"

Un convegno che si è svolto recentemente ad Urbino ci ha dato l'occasione di godere, ancora una volta, del patrimonio artistico e culturale e della squisita accoglienza delle sue strutture alberghiere e gastronomiche. Questa volta, vorrei proporvi una suggestiva ed elegante struttura: l'Albergo San Domenico insieme ad un caldo e saporito rifugio gastronomico, la "Locanda da Ciacci". In una diversa occasione abbiamo potuto apprezzare e godere dell'ospitalità di una fascinosa struttura alberghiera diversa, per collocazione e vocazione, perchè incastonata nella costiera Sorrentina, l'Hotel Crowne Plaza - Stabiae Sorrento Coast.

L'Albergo San Domenico, incastonato nel centro storico di Urbino, di fronte al Palazzo Ducale ed a ridosso della splendida omonima San Domenico, antica chiesa con una lunetta di Luca della Robbia e magnifici quadri; è una antica dimora conventuale i cui cinquecenteschi locali sono stati trasformati in comode e silenziose camere ed in accoglienti e suggestivi salotti, ricchi di fascino. L'albergo dispone di camere elegantemente arredate in sintonia con l'ambiente, tutte climatizzate e fornite di molti servizi a cui si aggiunge anche una vasto parcheggio, nel cortile interno, per le auto. La prima colazione, calda ed accogliente, risplende di tutti i colori, profumi e sapori, dolci e salati, insieme ad ottimi cappuccini e caffè espresso. Siamo sicuri che i Colleghi ed Amici dellla S.I.R.R. saranno accolti con la efficiente e calorosa ospitalità, tradizionale nelle strutture alberghiere della famiglia Marcucci Pinoli, dalla gentilissima e solare Fabrizia e da tutto il giovane ed efficiente team del "ricevimento" e potranno usufruire di particolari agevolazioni tariffarie sia in occasione di viaggi di lavoro che per una vacanza turistico-culturale, in cui non può mancare una lunga sosta davanti alla "Muta di Raffaello" durante la visita al Palazzo Ducale.

Albergo San Domenico
Piazza Rinascimento, 3, 61029 Urbino
Tel 0722.2626 fax 0722.2727
e-mail: sandomenico@viphotels.it
www.viphotels.it

Locanda da Ciacci
Ci è capitato di tornare alla mitica, per la cucina e l'accoglienza, *Locanda da Ciacci*; gli amici della S.I.R.R. saranno accolti come persone di casa in questa bella struttura, in località Gallo, sulla strada che da Urbino scende verso Pesaro. Antonella accoglie sempre affettuosamente e con grande disponibilità le cene sociali dei convegni e tutti i Colleghi che, ad Urbino per lavoro o solo di passaggio, decidono di passare "*da Ciacci*" per una saporitissima e rilassante cena.
La locanda da Ciacci è un posto dove l'amore per la buona cucina è coltivato e fatto fiorire con ricette della gastronomia tradizionale che mani esperte e affettuose trasformano in saporitissime e delicate prelibatezze: dallo spettacolare assortimento di antipasti, salumi, verdure in agrodolce, formaggi, ai famosi ed unici, per armonia di sapori, cappelletti in brodo, al piccione alla cacciatora ed al coniglio porchettato, ed infine ai dolci: si può gustare la più saporita e la più fragrante pasta sfoglia alla crema; si resta poi piacevolmente sorpresi dalla "cantina" con ottimi vini ed ottime grappe e whisky torbati; è sempre piacevole e rasserenante passare alcune ore "da Ciacci" e un dolce e comodo rifugio sono le camere.

Locanda da Ciacci
Via Roma, 152 - Gallo di Petriano (PU)
Tel. 0722 355030 - Fax 0722 355566
e-mail: info@locandaciacci.com - www.locandaciacci.com

L'Hotel Crowne Plaza - Stabiae Sorrento Coast, il suo fascinoso Ristorante ed il modernissimo Centro Benessere sono il risultato di un progetto che nasce dal recupero di una struttura di archeologia industriale e ne propone una valorizzazione architettonica unica nel suo genere, riuscendo a realizzare una struttura moderna nella migliore tradizione italiana, con un offerta ricca di opportunità al centro di un comprensorio turistico e culturale unico al mondo: un albergo contemporaneo dal cuore antico. La struttura è arricchita da un Meeting Center di oltre 600 mq con spazi modulari attrezzati con le più moderne tecnologie audiovisive; con sale modulari ed uffici di supporto. La ristorazione è di ottimo livello secondo il gusto della gastronomia mediterranea. La prima colazione risplende di tutti i colori e dei profumi della Campania: dalla mozzarella di bufala, al pane di Gragnano, alle marmellate ed la miele del parco del Vesuvio fino ai dolci tipici di Napoli e della Costiera Sorrentina, come le profumatissime Pastiere di grano ed i soffici e sensuali Babà. Oltre al mare ed all'aria, in cui si fondono gli aromi dei cespugli marini e del monte Faito sovrastante, si può godere anche di un centro benessere moderno e super attrezzato che permette di proporre quanto di meglio si possa offrire in questo campo. Stabiae Sorrento Coast Hotel è situato in una posizione che permette di raggiungere in poco tempo tutte le bellezze artistiche e naturali che caratterizzano il Golfo di Napoli e la costiera Sorrentina, come gli scavi di Pompei e di Ercolano e la mitica Positano. I Colleghi ed Amici della S.I.R.R. saranno accolti, anche in questa struttura, con calorosa cordialità e potranno usufruire di particolari agevolazioni tariffarie previste da una specifica convenzione.

Hotel Crowne Plaza Stabiae Sorrento Coast
S.S. 145 Sorrentina, km. 11
80053 Castellamare di Stabia (NA)
Tel. 081 3946700 – Fax 081 3946770
e-mail: info@sorrentocoasthotel.com

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

La rivista pubblica articoli scientifici, sia originali sia di rassegna, e *reports* di congressi inerenti alle radiazioni (ionizzanti e non), dal punto di vista sia fisico-chimico, sia medico-biologico. I contributi, redatti in Times 12 interlinea singola, devono avere lunghezza pari a circa 3 pagine, incluse eventuali tabelle e/o figure. Le tabelle vanno inserite nello stesso documento Word contenente il testo, mentre ciascuna figura va sottomessa come singolo file jpg ad alta risoluzione.
Al titolo, scritto in grassetto maiuscolo, devono seguire i nomi degli autori (in grassetto), le loro affiliazioni e l'indirizzo di posta elettronica dell'autore principale. Il testo va organizzato in paragrafi *non* numerati, con titolo in grassetto. Le referenze, elencate alla fine in ordine di citazione, vanno incluse nel testo mediante numeri progressivi inseriti tra parentesi quadre come nell'esempio riportato sotto [1]. Onde evitare eccessivo lavoro alla redazione, si raccomanda di fare uso del correttore ortografico; si accettano anche contributi in inglese. La sottomissione iniziale va effettuata mediante posta elettronica a Francesca Ballarini (francesca.ballarini@pv.infn.it) ed eventualmente anche agli altri componenti della redazione, i quali riceveranno comunque il manoscritto successivamente per commenti e/o correzioni.

1. A. Aaaaaa, B.bbbbb and C.ccccc (2006), *Titolo*. Nome della rivista abbreviato Vol, 123-456.

QUOTA ASSOCIATIVA S.I.R.R. 2007... 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 2007 è di € 30,00 e potrà essere versata tramite assegno circolare o bancario, non trasferibile, intestato a 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 Nord Casaccia Via Anguillarese 301 - 00123 Roma. Coordinate: CIN: T ABI: 01005 CAB: 03385.
Con l'intento di favorire i cosidetti "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.
Fiduciosi della tua collaborazione e partecipazione, cogliamo l'occasione per inviarti i nostri più cari saluti.

LA SEGRETERIA

Segreteria S.I.R.R.
Sezione Tossicologia e Scienze Biomediche
ENEA Centro Ricerche Casaccia, s.p. 016 - Via Anguillarese, 301 - 00123 Roma
Tel. 06/30484442 Fax 06/30486559
e-mail: pacchier@casaccia.enea.it