

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

Ricercatore responsabile locale: Giancarlo Gialanella

Rappresentante Nazionale: Giancarlo Gialanella

Struttura di appartenenza: Napoli

Posizione nell'I.N.F.N.: Collaboratore

INFORMAZIONI GENERALI	
Linea di ricerca	Fisica interdisciplinare
Laboratorio ove si raccolgono i dati	Napoli, NIRS (Giappone)
Sigla dello esperimento assegnata dal Laboratorio	DOSBI
Acceleratore usato	
Fascio (sigla e caratteristiche)	
Processo fisico studiato	Interazione radiazioni ionizzanti - sistemi biologici
Apparato strumentale utilizzato	Microscopio a fluorescenza
Sezioni partecipanti all'esperimento	Milano, Napoli
Istituzioni esterne all'Ente partecipanti	Azienda Policlinico Universitario, Napoli Istituto Nazionale Tumori "Pascale" Napoli
Durata esperimento	3 anni

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

PREVENTIVO LOCALE DI SPESA PER L'ANNO

2001

In ML

VOCI DI SPESA		DESCRIZIONE DELLA SPESA					IMPORTI		A cura della Comm.ne Scientifica Nazionale
							Parziali	Totale Compet.	
Viaggi e missioni	Interno	Riunioni collaborazione					3	3	
	Estero	1 missione NIRS (Giappone) per una settimana 1 partecipazione ad un congresso internazionale					5 5	10	
Materiale Consumo		Sonde per ibridizzazione Materiale vario					15 10	25	
Trasp.e facch.									
Spese Calcolo		Consorzio	Ore CPU	Spazio Disco	Cassette	Altro			
Affitti e manutenz. apparecchiati.									
Materiale Inventariabile									
Costruzione Apparati									
Totale								38	
Note:									

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

ALLEGATO MODELLO EC 2

Consuntivo 2000 Nel corso del secondo anno del progetto, sono iniziate le misure in collaborazione con il Dipartimento di Radioterapia del Policlinico dell'Università "Federico II" di Napoli. Abbiamo misurato le aberrazioni cromosomiche in linfociti periferici del sangue durante il trattamento radioterapico per carcinoma mammario. Per la visualizzazione del danno citogenetico, è stata utilizzata la nuova tecnica di ibridizzazione in situ in fluorescenza (FISH) combinata con la condensazione prematura dei cromosomi (PCC). Si è trattato della prima applicazione in Italia di questa nuova tecnica per il monitoraggio dei pazienti durante il trattamento radiativo per la cura dei tumori. I campioni di sangue sono stati ottenuti prima, durante, ed alla fine del trattamento in 8 pazienti. In tutti i casi, il trattamento radioterapico consisteva di frazioni giornaliere di 2 Gy di raggi X da 6 MV somministrati su due fasci tangenziali alla mammella, per una dose complessiva di 50 Gy. Le aberrazioni sono state osservate nei cromosomi 2 e 4 dei linfociti, dopo PCC indotta con un inibitore delle fosfatasi (calyculin A). La tecnica consente di misurare le aberrazioni in modo indipendente dal ritardo mitotico radioindotto, un problema rilevante nel caso di esposizione a corpo parziale. Le conclusioni possono essere riassunte in questo modo: 1. E' possibile osservare un aumento della frequenza di aberrazioni cromosomiche durante il trattamento per carcinoma della mammella. La frequenza di aberrazioni cresce all'aumentare del numero di frazioni somministrate. E' questa la prima osservazione di un aumento di aberrazioni nei linfociti dovuta al trattamento radioterapico della mammella. 2. Le aberrazioni cromosomiche osservate sono quelle tipiche dovute ad esposizione a raggi X: scambi intercromosomici e delezioni. D'altra parte, gli scambi di tipo complesso hanno una frequenza bassa in tutti i pazienti. Gli scambi di tipo complesso sono correlati con la morbidità acuta in pazienti trattati per tumore all'esofago. I nostri dati sembrano quindi suggerire che la morbidità legata al trattamento della mammella nelle condizioni utilizzate al Policlinico di Napoli sia bassa. 3. La frequenza totale di aberrazioni a fine trattamento mostra una notevole variabilità individuale. I motivi di questa differenza così marcata non sono chiari. Il campo di radiazione ed il piano di trattamento erano molto simili per tutti i pazienti. D'altra parte, le differenze potrebbero essere attribuite al residuo post-operatorio di linfonodi in zona ascellari, o a cicli di chemioterapia differenti. Infine, la radiosensibilità individuale potrebbe giocare un ruolo importante. I dati ottenuti dimostrano che le aberrazioni cromosomiche nei linfociti possono essere utilizzate per un monitoraggio del trattamento radioterapico. Resta da chiarire il significato biomedico dei dati ottenuti. A questo scopo, sarà necessario accumulare un numero maggiore di pazienti e cercare le correlazione fra diversi tipi di aberrazione e gli effetti collaterali acuti e tardivi in vari tessuti. Programma 2001 I dati raccolti finora hanno dimostrato che il trattamento del carcinoma della mammella con raggi X provoca un aumento nella frequenza di aberrazioni cromosomiche nei linfociti del sangue periferico. Si passerà ora a cercare la correlazione con i dati clinici, utilizzando i seguenti pazienti. 1. Influenza della chemioterapia. Si studieranno pazienti trattati per carcinoma mammario con radioterapia e/o chemioterapia, per cercare di chiarire il ruolo del trattamento farmacologico nella radorisposta. 2. Influenza della chirurgia. Tutte le pazienti trattate con raggi X erano state preventivamente operate per asportare il tumore. La rimozione chirurgica varia da paziente a paziente, con particolare riguardo al numero di linfonodi asportati. Questi parametri verranno correlati con la risposta osservata. 3. Pre-irradiazione dei linfociti. Sarebbe molto utile ottenere dei dati sulla radorisposta prima dell'inizio del ciclo di radioterapia. A tale scopo, i linfociti verranno prelevati prima del trattamento ed esposti a bassa intensità di dose (1-5 cGy/min) presso l'unità di cobaltoterapia del Policlinico. La frequenza di aberrazioni cromosomiche in vitro sarà misurata in queste condizioni nell'intervallo di dosi 0.2-2 Gy. Dal confronto della radiosensibilità individuale misurata prima del trattamento con i dati raccolti durante il trattamento sarà possibile identificare la correlazione fra radiosensibilità individuale e risposta al trattamento. 4. Pazienti affetti da tumore nella regione testa-collo con protocolli di trattamento con utilizzo di radioprotettori, le mifosfine, che proteggono più efficacemente le cellule (normali) ossigenate che quelle (tumoriali) ipossiche. Le nostre misure di aberrazioni cromosomiche nei linfociti, cellule ben ossigenate, ci consentiranno di misurare il fattore di protezione per le cellule del sangue. Si prevede di studiare circa 5 pazienti trattati con mifosfina e 5 senza mifosfina, con tumori di simile istologia, posizione e dimensione. I campioni di sangue verranno raccolti prima del trattamento, a metà del trattamento e dopo l'ultima frazione di radiazione.

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

PREVISIONE DI SPESA: PIANO FINANZIARIO LOCALE
PER GLI ANNI DELLA DURATA DEL PROGETTO

In ML

ANNI FINANZIARI	Miss. interno	Miss. estero	Mater. di cons.	Trasp.e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e manut. appar.	Mat. inventar.	Costruz. apparati	TOTALE Competenza
2001	3	10	25						38
TOTALI	3	10	25						38

Note:

Osservazioni del Direttore della Struttura in merito alla disponibilità di personale e di attrezzature:

Presso la sezione di Napoli i tecnici afferiscono ai Servizi della Sezione, per cui non viene indicato un elenco nominativo delle partecipazioni ai singoli esperimenti.
La disponibilità assicurata dai servizi della Sezione è riportata nel mod.EC/EN 7a.

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

PREVENTIVO GLOBALE PER L'ANNO

2001

In ML

Struttura	A CARICO DELL' I.N.F.N.									A carico di altri Enti
	Miss. interno	Miss. estero	Mater. di cons.	Trasp. e Facch.	Spese Calc.	Affitti e Manut. Appar.	Mater. inventar.	Costruz. appar.	TOTALE Compet.	
MILANO	6	15	3						24	0
NAPOLI	3	10	25						38	0
TOTALI	9	25	28						62	0

NB. La colonna **A carico di altri Enti** deve essere compilata **obbligatoriamente**

Note:

Mod. EC. 4

(a cura del rappresentante nazionale)

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

A) ATTIVITA' SVOLTA NELL'ANNO 2000									
Nel corso del primo anno, a Napoli è stato messa a punto la metodologia per l'analisi delle aberrazioni cromosomiche in pazienti durante il trattamento radioterapico, metodo che consiste nell'utilizzazione della condensazione prematura dei cromosomi (PCC), combinata con l'ibridizzazione in situ in fluorescenza (FISH) e che consente di misurare le aberrazioni cromosomiche nei linfociti in modo indipendente dalle alterazioni al ciclo cellulare indotte dall'esposizione parziale caratteristica del trattamento e di osservare le traslocazioni stabili (ben correlate con gli effetti tardivi) e gli scambi intercromosomici complessi (che sembrano essere correlati con l'incidenza di effetti collaterali). A Milano è stato invece perfezionato un modello e un codice di calcolo in grado di prevedere la dipendenza dose-effetto di diversi tipi di aberrazioni a seguito di irraggiamento con protoni. E' stata in particolare messa in evidenza la necessità di approfondimento del ruolo (per l'induzione di diversi tipi di aberrazione) della complessità delle lesioni radiondotte al DNA e della distribuzione spaziale di tali lesioni in seno al nucleo cellulare.									
B) ATTIVITA' PREVISTA PER L'ANNO 2001									
A Napoli, completata la messa a punto degli aspetti tecnici e metodologici, si passerà ad analizzare campioni di sangue prelevati da pazienti affetti da tumori alla mammella e nella regione testa-collo e trattati solo con radioterapia o sottoposti successivamente a cicli di chemioterapia. I campioni di sangue verranno raccolti prima del trattamento, dopo circa 10 frazioni, ed alla fine del trattamento stesso (25 frazioni da 2 Gy). Il confronto fra i due trattamenti (con e senza chemioterapia) consentirà di chiarire l'effetto della chemioterapia sulla radiosensibilità individuale. A Milano, verranno sviluppati modelli e simulazioni dell'induzione di varie categorie di aberrazioni cromosomiche e del tipo di radiazione in linfociti umani irraggiati in G0 e osservati durante il primo ciclo di duplicazione cellulare in G1, G2 o M. Inoltre, verrà studiata e modellata la distribuzione dei linfociti nel corpo umano (linfociti circolanti, linfociti residenti nei linfonodi, nuovi linfociti prodotti dal midollo, loro vita media, ecc.); Queste informazioni verranno in seguito accoppiate con codici di trasporto della radiazione e di simulazione di traccia ed con i modelli suindicati.									
C) FINANZIAMENTI GLOBALI AVUTI NEGLI ANNI PRECEDENTI									
In ML									
Anno Finanziario	Missioni interno	Missioni estero	Materiale di consumo	Trasp. e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e Manut. Apparec.	Materiale inventar.	Costruz. apparati	TOTALE
1999	9	13	20						42
2000	8	12	20				4		44
TOTALE	17	25	40				4		86

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

PREVISIONE DI SPESA

Piano finanziario globale di spesa

In ML

ANNI FINANZIARI	Miss. interno	Miss. estero	Materiale di cons.	Trasp.e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e manut. appar.	Mat. inventar.	Costruz. apparati	TOTALE Competenza
2001	9	25	28						62
TOTALI	9	25	28						62

Note:

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI RICERCA

[illegible]

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI RICERCA (cont.)

LAUREANDI		Associazione		Titolo della Tesi
Cognome e Nome		SI	NO	
Relatore		☐ SI	☒ NO	
Relatore		☐ SI	☐ NO	
Relatore		☐ SI	☐ NO	
Relatore		☐ SI	☐ NO	
Relatore		☐ SI	☐ NO	
Relatore		☐ SI	☐ NO	
Relatore		☐ SI	☐ NO	
Relatore		☐ SI	☐ NO	
Relatore		☐ SI	☐ NO	
	Denominazione	mesi-uomo		SERVIZI TECNICI Annotazioni Vedi osservazioni del Direttore sul mod.EC3
INTERAZIONI CON LE INDUSTRIE (COMMESSE HIGH TECH)				
DENOMINAZIONE		DESCRIZIONE PRODOTTO O COMMESSA		

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

Cognome e Nome	Argomento
Bollini Dante	
Cherubini Roberto	

Data completamento	Descrizione
02-28-2001	Analisi di pazienti trattati con diversi protocolli di chemioterapia e chirurgia
3/31/2001	Inizio irraggiamenti in vitro per valutare la radiosensibilità pre-trattamento
6/1/2001	Inizio dell'analisi di pazienti trattati per tumori testa-collo con e senza amifostina. Sviluppo di un modello/codice Monte Carlo dell'organizzazione della cromatina e test del modello.
9/30/2001	Fine dell'analisi di pazienti trattati con diversi protocolli di chemioterapia e chirurgia.
10/30/2001	Correlazione fra dati in vitro pre-trattamento e risultati in vivo sull'induzione di aberrazioni cromosomiche
12/31/2001	Fine dell'analisi dei pazienti trattati con e senza amifostina. Accoppiamento del codice Monte Carlo con codici di struttura di traccia

[illegible][illegible]

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

Consuntivo anno 1999/2000

LAUREATI		
Cognome e Nome	Titolo della Tesi	Sbocco professionale
Zifarelli Giovanni Laurea in Fisica	Misura della curva dose-risposta per la formazione di aberrazioni cromosomiche indotte da radiazioni con l'ausilio di un sistema semiautomatico di analisi di immagini microscopiche	
Ricciardi Margherita Laurea in Fisica	Misura della radiosensibilità di due linee cellulari tumorali irraggiate con protoni e verifica dell'applicabilità di un nuovo test predittivo per la radioterapia	
Iadanza Luciano Laurea in Fisica	Correlazione tra aberrazioni cromosomiche e sopravvivenza cellulare come test predittivo in radioterapia	
Esposito Danilo Laurea in Fisica	Risposta del sistema ematopoietico alla radiazione ionizzante in diversi scenari di esposizione: un modello e la sua verifica sperimentale	
D'Alesio Valentina Laurea in Fisica	Danno citogenetico in linfociti di pazienti durante il trattamento radioterapico	
DOTTORI di RICERCA		
Dott in		
Dott in		
Dott in		
Dott in		
PRESENTAZIONI A CONFERENZE SU INVITO E SEMINARI SIGNIFICATIVI		
Relatore	Titolo	Conferenza o luogo
Marco Durante	Aberrazioni cromosomiche come test predittivi	Padova

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

Consuntivo anno 1999/2000

SIGNIFICATIVE VARIAZIONI DI BILANCIO		
Capitolo	Variazione (ML)	Motivazione
Missioni Interne	_____+5	
Missioni Estere	_____	
Consumo	_____ -5	
Traporti e Facchinaggio	_____	
Spese Calcolo	_____	
Affitti e Manutenzioni	_____	
Materiale Inventariabile	_____	
Costruzione Apparati	_____	
Totale storni	_____ 0	

CONFERENZE, WORKSHOP e SCUOLE ORGANIZZATE in ITALIA		
Data	Titolo	Luogo

SIGNIFICATIVE COMMESSE E RELATIVO IMPORTO		
ANAGRAFICA FORNITORE	DESCRIZIONE PRODOTTO O COMMESSA	IMPORTO (ML)

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

Consuntivo anno 1999/2000

MILESTONES RAGGIUNTE	
Data completamento	Descrizione
6/30/2000	Napoli: La tecnica PCC+FISH è stat messa a punto e sono stati analizzati 8 pazienti trattati per carcinoma mammario
6/30/2000	Milano: Un modello meccanicistico di induzione di aberrazioni cromosomiche è stato realizzato e tradotto in codice Monte Carlo per la simulazione della curve dose-riposte.
Commento al conseguimento delle milestones	

SVILUPPO DI STRUMENTAZIONE INNOVATIVA

Ricadute su altri gruppi, sul sistema industriale e su altre discipline

Codice	Esperimento	Gruppo
1220	DOSBI	5

Struttura
NAPOLI

Elenco delle pubblicazioni anno 1999/2000

A. Antoccia et al.
Calibration Curves for Biodosimetry by Chromosome Painting
11th International Congress of Radiation Research, Dublin, July 18-23, 1999, 298

M. Durante et al.
Test predittivi della radiosensibilità tumorale in radioterapia.
LXXXV Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisica, Pavia, 20 - 24 Settembre 1999

M. Durante et al.
Curva dose-risposta per la dosimetria biologica e nuove tecniche microscopiche di analisi.
LXXXV Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisica, Pavia, 20 - 24 Settembre 1999

M. Durante et al.
Measurements of the equivalent whole-body dose during radiation therapy by cytogenetic methods
Phys. Med. Biol. 44 (1999) 1289-1298

M. Durante et al.
Association between G2-phase block and repair of radiation-induced chromosome fragments in huma lymphocytes
Radiat. Res. 152 (1999) 670-676

L. Stronati et al.
Calibration curves for biological dosimetry by fluorecence in situ Hybridization
Sottomesso a Radiation Protection Dosimetry

A. Ottolenghi, F. Ballarini, M. Merzagora, Modelling radiation induced biological lesions: from initial energy depositions to chromosome aberrations, Radiat Environ Biophys, 38, 1-13, Berlin,(1999).

F. Ballarini, M. Merzagora, F. Monforti, M. Durante, G. Gialanella, G.F. Grossi, M. Pugliese, A. Ottolenghi. Chromosome aberrations induced by light ions: Monte Carlo simulations based on a mechanistic model, Int J Radiat Biol, London, 75, 35-46 (1999)

W. Friedland, P. Jacob, H.G. Paretzke, M. Merzagora and A. Ottolenghi. Simulation of DNA fragment distributions after irradiation with photons, Radiat Environ Biophys, Berlin, 38, 39-47(1999).

A. Ottolenghi, F. Ballarini, M. Merzagora, From tracks to chromosome and cellular damage. Radiation Research Invited lecture, Radiation Research Vol. 2: Proceedings 11th International Congress of Radiation Research, Dublin, Ireland, July 18-23, 1999 pp 130-133 (2000).

A. Ottolenghi, F. Ballarini, M. Biaggi Mechanistic and phenomenological models for the estimate of radiation-induced biological damage. Accepted for publication in Physica Medica (2000)

M. Merzagora, F. Ballarini, E. Chersi, M. Dingfelder, W. Friedland, P. Jacob, A. Ottolenghi, H. G. Paretzke, Mechanisms of radiobiological damage: critical aspects in modelling the pre-chemical and chemical stages of electron tracks. Radiat Environ Biophys, Berlin, in press(2000).

M. Biaggi, F. Ballarini, A. Ferrari, A. Oottolenghi, M. Pelliccioni, A Monte Carlo code for a direct estimation of radiation risk, Submitted to Physica Medica (2000)

Codice	Esperimento	Gruppo
	DOSBI	5

Struttura
MILANO

Ricercatore responsabile locale:

A. Ottolenghi
PREVENTIVO LOCALE DI SPESA PER L'ANNO 2001
In ML

VOCI DI SPESA		DESCRIZIONE DELLA SPESA					IMPORTI		A cura della Comm.ne Scientifica Nazionale
							Parziali	Totale Compet.	
Viaggi e missioni	Interno	3 missioni a Napoli per 4 giorni + 2 partecipazioni al Microdosimetry Symposium + 3 partecipazioni a Microbeam workshop (Stresa)					6	6	
	Estero	3 missioni al GSF di Monaco per 5 giorni- 1 missione in Giappone					15	15	
Materiale Consumo	1 disco Scagate Cheetah 36 Gb 10000 rpm Ultra2 WSCSI, completo di cabinet, cavo e Terminator (vedi note nell'allegato)					3	3		
Trasp.e facch.									
Spese Calcolo	Consorzio	Ore CPU	Spazio Disco	Cassette	Altro				
Affitti e manutenz. apparecchiati.									
Materiale Inventariabile									
Costruzione Apparati									
Totale							24		
Note:									

Codice	Esperimento	Gruppo
	DOSBI	5

Struttura
MILANO

ALLEGATO MODELLO EC 2

Note alle richieste finanziarie

Le richieste finanziarie riguardano: missioni interne per collaborazioni con il laboratorio in cui vengono effettuati gli esperimenti (3 missioni a Napoli per 4 gg) + 2 partecipazioni al Microdosimetry symposium + 3 partecipazioni a Microbeam workshop (Stresa); missioni estere presso il GSF di Monaco (3 x 5 gg) e in Giappone (1 x 8 gg) + partecipazione di 2 persone a congressi internazionali; Materiale di consumo: un disco da inserire su calcolatore ALFA della sezione.

Consuntivo lavoro svolto nel 1999 e 2000

L'unità di Milano ha sviluppato un modello meccanicistico di induzione di aberrazioni cromosomiche in seguito a irraggiamento acuto di linfociti umani con protoni e particelle alfa di bassa energia (Ballarini et al IJRB 1999; Ottolenghi et al Rad Env Bio 1999). Il modello si basa sull'assunzione che solo lesioni severe al DNA siano in grado di portare ad aberrazioni cromosomiche; a livello di ipotesi di lavoro, tali lesioni sono state identificate con le "lesioni complesse" simulate in un lavoro precedente (Ottolenghi et al Rad Env Bio 1995), definite operativamente come almeno 2 ssb su ciascuna elica entro 30 bp. Si è inoltre assunto che i cromosomi interfascici siano localizzati entro territori sferici, che sono stati modellizzati in modo implicito. Il modello teorico è stato "tradotto" in un codice Monte Carlo in grado di fornire, dato il tipo e l'energia iniziale della particella, curve dose-risposta per i principali tipi di aberrazione osservabili in Giemsa e in FISH, inclusi gli scambi complessi; il buon accordo con dati sperimentali riportati in letteratura relativi all'irraggiamento in vitro di linfociti umani ha suggerito che sia il grado di severità del danno al DNA, sia la geometria del bersaglio (struttura della cromatina in interfase), abbiano un ruolo fondamentale nel determinare le curve dose-risposta per l'induzione di scambi cromosomiali e delezioni. È stato inoltre simulato l'andamento del rapporto tra scambi complessi e scambi reciproci al crescere del LET (intervallo 10-200 keV/micron); l'accordo qualitativo con dati sperimentali relativi a ioni carbonio ha confermato che tale rapporto è un buon candidato come biomarker della radiazione.

ATTIVITA' PREVISTE PER la seconda parte 2000 e il 2001

Recenti studi sperimentali hanno confermato che la cromatina dei cromosomi interfascici è organizzata all'interno del nucleo cellulare in territori distinti, probabilmente separati tra loro da canali aventi dimensioni lineari di qualche nm; intorno a questi canali avrebbero luogo alcune tra le principali attività che coinvolgono il DNA, quali la replicazione e il riparo del DNA stesso e la trascrizione delle sequenze nucleotidiche in termini di RNA e proteine. Questo tipo di organizzazione ha una grande influenza sui meccanismi di riparo, in quanto solo lesioni appartenenti allo stesso territorio/dominio o a territori/domini vicini interagirebbero tra loro. Pertanto nel corso della seconda parte del 2000 e nel 2001 il gruppo di Milano si propone di sviluppare un modello e un codice di simulazione che descriva in modo esplicito i territori cromosomiali, ed eventualmente anche i domini dei bracci. Il nucleo cellulare, rappresentato da una sfera, sarà inscritto in un cubo suddiviso in un numero sufficientemente elevato (almeno 30x30x30) di box cubici di piccole dimensioni; per ciascuno dei 46 cromosomi, sarà estratto un box di partenza attorno al quale verrà "costruito" il territorio cromosomiale, permettendo l'occupazione dei box adiacenti liberi. Ciascun territorio sarà costituito da un numero di box proporzionale al contenuto genomico (in bp) del cromosoma corrispondente, e una piccola percentuale del volume intranucleare resterà "libera", cioè non occupata da cromatina. La distribuzione spaziale delle lesioni al DNA sarà riprodotta in base alla struttura di traccia della specifica radiazione in questione, e i principali tipi di aberrazioni osservabili (sia in GIEMSA sia in FISH) saranno simulati assumendo che la probabilità di interazione tra 2 lesioni dipenda dalla loro distanza iniziale; verranno testate diverse forme di dipendenza dalla distanza (essenzialmente funzioni a gradino e potenze inverse). Nello specifico, il lavoro si svolgerà secondo le "milestones" seguenti:

1) (giugno 2001) sviluppo di un modello/codice Monte Carlo dell'organizzazione della cromatina in interfase e test del modello mediante il controllo dei seguenti parametri: distanze relative tra i punti di partenza per la costruzione dei domini; rapporto tra numero di box e contenuto genomico; rapporto tra la porzione di nucleo non occupata da cromatina e quella occupata dai territori cromosomiali.

2) (dicembre 2001) accoppiamento del codice di cui al punto 1) con codici di struttura di traccia che forniscano la distribuzione spaziale delle lesioni al DNA indotte da diversi tipi di radiazioni (in particolare radiazioni gamma).

I risultati delle simulazioni (curve dose-effetto) verranno confrontati con dati sperimentali, e potranno essere utilizzati nell'ambito di modelli che tengono conto della distribuzione dei linfociti nel corpo umano e della percentuale di linfociti irraggiati.

Codice	Esperimento	Gruppo
	DOSBI	5

Struttura
MILANO

PREVISIONE DI SPESA: PIANO FINANZIARIO LOCALE**PER GLI ANNI DELLA DURATA DEL PROGETTO****In ML**

ANNI FINANZIARI	Miss. interno	Miss. estero	Mater. di cons.	Trasp.e Facch.	Spese Calcolo	Affitti e manut. appar.	Mat. inventar.	Costruz. apparati	TOTALE Competenza
2001	6	15	3						24
TOTALI	6	15	3						24

Note:

Osservazioni del Direttore della Struttura in merito alla disponibilità di personale e di attrezzature:

Non si ravvisano difficoltà

Mod. EC. 3

(a cura del responsabile locale)

Codice	Esperimento	Gruppo
	DOSBI	5

Struttura
MILANO

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI RICERCA

[illegible]

Codice	Esperimento	Gruppo
	DOSBI	5

Struttura
MILANO

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI RICERCA (cont.)

[illegible]

Codice	Esperimento	Gruppo
	DOSBI	5

Struttura
MILANO

Consuntivo anno 1999/2000

LAUREATI		
Cognome e Nome	Titolo della Tesi	Sbocco professionale
Laurea in		
Laurea in		
Laurea in		
Laurea in		
Laurea in		
DOTTORI di RICERCA		
Dott in		
Dott in		
Dott in		
Dott in		
PRESENTAZIONI A CONFERENZE SU INVITO E SEMINARI SIGNIFICATIVI		
Relatore	Titolo	Conferenza o luogo
Ottolenghi Andrea	From tracks to chromosome and cellular damage.	The 11th International Congress of Radiation Res, Dublin, July 18-23

Codice	Esperimento	Gruppo
	DOSBI	5

Struttura
MILANO

Consuntivo anno 1999/2000**SIGNIFICATIVE VARIAZIONI DI BILANCIO**

Capitolo	Variazione (ML)	Motivazione
Missioni Interne	_____	
Missioni Estere	_____	
Consumo	_____	
Trasporti e Facchinaggio	_____	
Spese Calcolo	_____	
Affitti e Manutenzioni	_____	
Materiale Inventariabile	_____	
Costruzione Apparati	_____	
Totale storni	_____	

CONFERENZE, WORKSHOP e SCUOLE ORGANIZZATE in ITALIA

Data	Titolo	Luogo

SIGNIFICATIVE COMMESSE E RELATIVO IMPORTO

ANAGRAFICA FORNITORE	DESCRIZIONE PRODOTTO O COMMESSA	IMPORTO (ML)

STR.	ESPERIM.	Missioni interno	Inviti ospiti stran.	Missioni estero	Mater. di Cons.	Spes Sem	Tras. e Fac.	Pub. Scien.	Spese Calc	Aff. e Manut. App.	Mater. invent.	Costruz. apparati	TOTALE	
MILANO	Personale													
	Ricercatori		4,0	Tecnologi			Tecnici			Servizi mesi uomo				
	FTE		2,4	FTE			FTE							
	Rapporti (FTE/numero) Ricercatori 0,60 Ricercatori+Tecnologi 0,60													
	DOSBI	6		15	3								24	
	di cui sj													
	Totali	6		15	3								24	
	di cui sj													
Richieste/(FTE ricercatori+tecnologi) 10,00														
NAPOLI	Personale													
	Ricercatori		3,0	Tecnologi			2,0	Tecnici			Servizi mesi uomo			
	FTE		1,2	FTE			0,8	FTE						
	Rapporti (FTE/numero) Ricercatori 0,40 Ricercatori+Tecnologi 0,40													
	DOSBI	3		10	25								38	
	di cui sj													
	Totali	3		10	25								38	
	di cui sj													
Richieste/(FTE ricercatori+tecnologi) 19,00														
TOTALI														
Totali		9		25	28								62	
di cui sj														
Confronto con il modello EC4														
Mod. EC4 dati		9		25	28								62	
Totali-Dati EC4														
Personale														
Ricercatori		7,0	Tecnologi			2,0	Tecnici			Servizi mesi uomo				
FTE		3,6	FTE			0,8	FTE							
Rapporti (FTE/numero) Ricercatori 0,51 Ricercatori+Tecnologi 0,49														
Richieste/(FTE ricercatori+tecnologi) 14,09														