



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**CARRERA DE FÍSICA**

**AVANCES E IMPLICACIONES DEL EFECTO DE VECINDAD DE  
RADIACIÓN IONIZANTE (*EVIR*) EN RADIOTERAPIA.**

**Trabajo de Titulación**

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

**BIOFÍSICA**

**AUTORA:** CRISTINA ELIZABETH AJILA JIMENEZ

**DIRECTORA:** Biof. VILMA NOHEMÍ YANCHAPANTA BASTIDAS Mgs.

Riobamba – Ecuador

2021

© 2021, **Cristina Elizabeth Ajila Jiménez**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Cristina Elizabeth Ajila Jiménez, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 24 de agosto de 2021

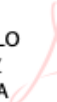
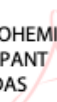



**Cristina Elizabeth Ajila Jiménez**

**115066426-4**

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**CARRERA DE FÍSICA**

El Tribunal del Trabajo de Titulación certifica que: El trabajo de titulación; Tipo: Proyecto de Investigación, “**AVANCES E IMPLICACIONES DEL EFECTO DE VECINDAD DE RADIACIÓN IONIZANTE (EVIR) EN RADIOTERAPIA**”, realizado por la señorita: **CRISTINA ELIZABETH AJILA JIMÉNEZ**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del trabajo de titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	<b>FIRMA</b>	<b>FECHA</b>
<p>Mat. Luis Marcelo Cortez Bonilla MSc.  <b>PRESIDENTE DEL TRIBUNAL</b></p>	<p><b>LUIS MARCELO CORTEZ BONILLA</b></p>  <p style="font-size: small;">Firmado digitalmente por LUIS MARCELO CORTEZ BONILLA  Mandatado de: BANCO CENTRAL DEL ECUADOR  BANCO CENTRAL DEL ECUADOR  INFORMACION ECORCEL-I-QZJTD,  www.bancomc.com.ec  MARCULO CORTEZ BONILLA  Fecha: 2021.10.23 09:45:08 -05'00'</p>	<p>24-08-2021</p>
<p>Biof. Vilma Nohemí Yanchapanta Bastidas Mgs.  <b>DIRECTORA DE TRABAJO DE TITULACIÓN</b></p>	<p><b>VILMA NOHEMI YANCHAPANTA A BASTIDAS</b></p>  <p style="font-size: small;">Firmado digitalmente por VILMA NOHEMI YANCHAPANTA BASTIDAS  Fecha: 2021.10.22  13:50:02 -05'00'</p>	<p>24-08-2021</p>
<p>Fis. Richard Willians Pachacama Choca Dr.  <b>MIEMBRO DEL TRIBUNAL</b></p>	<p><b>RICHARD WILLIANS PACHACAMA CHOCA</b></p>  <p style="font-size: small;">RICHARD WILLIANS PACHACAMA CHOCA  c:EC, cn=Willians-080702TEL, ou=PACHACAMA CHOCA, cn=RICHARD WILLIANS PACHACAMA CHOCA, 1.3.6.1.4.1.37442.10.4-868921TEL, givenName=JOSAFABD WILLIANS, email=jpachacama@gmail.com, o=RECTORIA, ou=CHIMBORAZO, ou=CARIBIADO DE CARRERA DE FÍSICA, ou=EC, ou=PRIMAR</p>	<p>24-08-2021</p>

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de investigación lo dedico a mis padres y hermanos que han sido inspiradores y por motivarme para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados y concretar con éxito la finalización de mis estudios.

Cristina

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, mi agradecimiento especial a mis padres, hermano por ser promotores de mis anhelos, por confiar y creer en mis expectativas y quienes incondicionalmente han sido mi apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y debilidad.

Un profundo agradecimiento a la Biof. Vilma Yanchapanta, por su continuo apoyo y aliento en todo el proceso para culminar con éxito el proyecto de investigación. Finalmente, agradezco a la ESPOCH por permitirme haber tenido la oportunidad de tener excelentes docentes, quienes han compartido sus conocimientos a lo largo de todo este proceso de preparación académica.

Cristina

## TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS .....	viii
ÍNDICE DE ANEXOS .....	ix
RESUMEN.....	x
ABSTRACT .....	xi
INTRODUCCIÓN .....	1

## CAPÍTULO I

<b>1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....</b>	<b>2</b>
1.1. Antecedentes.....	2
1.2. Planteamiento del problema.....	3
1.2.1. <i>Enunciado del problema</i> .....	3
1.2.2. <i>Formulación del problema</i> .....	4
1.2.3. <i>Justificación</i> .....	4
1.3. Objetivos.....	4
1.3.1. <i>Objetivo general</i> .....	4
1.3.2. <i>Objetivos Específicos</i> .....	4
1.4. Marco teórico .....	5
1.4.1. <i>Radiación ionizante</i> .....	5
1.4.1.1 <i>Tipos de radiaciones</i> .....	5
1.4.1.2 <i>Aplicación de las radiaciones ionizantes</i> .....	7
1.4.2. <i>Radioterapia</i> .....	8
1.4.2.1 <i>Efectos secundarios de radioterapia</i> .....	8
1.4.2.2 <i>Antecedentes históricos de la radioterapia</i> .....	9
1.4.2.3 <i>Equipos de radioterapia</i> .....	9
1.4.2.4 <i>Protección de radioterapia</i> .....	9
1.4.3. <i>Efectos biológicos inducidos por la radiación ionizante</i> .....	10
1.4.3.1 <i>ADNA: Daño radioinducido</i> .....	10
1.4.3.2 <i>Radiosensibilidad celular</i> .....	10
1.4.3.3 <i>Radiosensibilidad tisular</i> .....	10
1.4.3.4 <i>Radiosensibilidad individual y sus implicaciones en radioterapia</i> .....	11
1.4.4. <i>Radiación ionizante como estrés Celular</i> .....	11
1.4.5. <i>Efecto de vecindad de radiación ionizante</i> .....	12
1.4.5.1 <i>Cambios inducidos por la radiación</i> .....	16

1.4.5.2	<i>Tipos de EVIR</i> .....	17
1.4.5.3	<i>Evidencia experimental</i> .....	18
1.4.5.4	<i>Mecanismos de transferencia</i> .....	19
1.4.5.5	<i>EVIR en radioterapia</i> .....	20
1.4.5.6	<i>Efectos de vecindad/bystander a largo alcance</i> .....	20
1.4.6.	<b><i>La inestabilidad del genoma</i></b> .....	21
1.4.7.	<b><i>Cáncer</i></b> .....	21
1.4.7.1	<i>Cáncer y división celular</i> .....	22
1.4.7.2	<i>Células madre cancerosas y radioterapia</i> .....	23
1.4.7.3	<i>Fallos en puntos de control</i> .....	25
1.4.7.4	<i>Bases genéticas</i> .....	26

## CAPÍTULO II

2.	<b>MARCO METODOLÓGICO</b> .....	28
2.1.	<b>Diseño de la investigación</b> .....	28
2.2.	<b>Estrategia de búsqueda</b> .....	28
2.3.	<b>Criterios de selección</b> .....	28
2.4.	<b>Extracción de la información</b> .....	29
2.5.	<b>Análisis de la información</b> .....	29

## CAPÍTULO III

3.	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b> .....	30
3.1.	<b>Implicaciones de EVIR en radioterapia</b> .....	31

	<b>CONCLUSIONES</b> .....	33
--	---------------------------	----

	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	34
--	------------------------------	----

## BIBLIOGRAFÍA

## ANEXOS



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1-1:</b>	Poder de penetración de los diferentes tipos de radiación.....	7
<b>Figura 2-1:</b>	Las diversas manifestaciones del efecto de vecindad/bystander descritas en literatura.....	13
<b>Figura 3-1:</b>	Resumen de efectos generados en las células vecinas inducidas por radiación..	15
<b>Figura 4-1:</b>	Ilustración de las señales liberadas por las células irradiadas. ....	19
<b>Figura 5-1:</b>	Inducción de p53 el daño del DNA y los puntos de control.....	26

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

**ANEXO A: PUBLICACIÓN DEL ARTÍCULO CIENTÍFICO**

## RESUMEN

El presente trabajo de titulación tiene como finalidad investigar los avances e implicaciones del efecto de vecindad de la radiación ionizante (EVIR) en radioterapia, mediante una amplia revisión bibliográfica, para lo cual se realizó primero un estudio de los principios de la radiación ionizante aplicados en el ámbito médico, luego se analizó el efecto de vecindad de la radiación ionizante en las células irradiadas, y posteriormente describir los avances técnicos e implicaciones del efecto de vecindad de la radiación ionizante en radioterapia. Para la realización de este trabajo investigativo se verificó y revisó de una manera sistemática varios artículos científicos publicados en reconocidas revistas del área de la medicina - radiología. La estrategia de búsqueda y recopilación de información se fundamentó en artículos científicos previos, de fuentes confiables y sobre todo actuales, a fin de contribuir mediante esta investigación a los profesionales en radioterapia quienes son los encargados de administrar dosis de radiación ionizante a pacientes con células tumorales. Mediante esta revisión de la literatura, se determinó que los haces de radiación empleados en la modalidad de radioterapia para el tratamiento de cáncer, son evidencia directa de la causa de efectos biológicos, particularmente los efectos de vecindad que se producen después de la irradiación a un paciente con células tumorales y que depende de algunos parámetros como el tiempo de exposición, el tipo de radiación, el volumen irradiado, la tasa de dosis y el estado del organismo. Además, las radiaciones ionizantes, por su capacidad energética son utilizadas en el área de radioterapia como tratamiento de células cancerosas, destruyendo el medio tumoral. Sin embargo, presenta algunos riesgos, que induce cambios biológicos en las células cercanas a las dianas, por tal motivo se recomienda que los profesionales que trabajan en esta área deben actualizar constantemente sus conocimientos.

**Palabras clave:** <RADIACIÓN>; <RADIACIÓN IONIZANTE>; <EFECTO DE VECINDAD>; <EFECTO BYSTANDER>; <RADIOTERAPIA>.



1905-DBRA-UTP-2021

## **ABSTRACT**

The purpose of this degree thesis is to investigate the advances and implications of the neighbourhood effect of ionising radiation (EVIR) in radiotherapy, by means of an extensive literature review, for which a study of the principles of ionising radiation applied in the medical field was first carried out, then the neighbourhood effect of ionising radiation on irradiated cells was analysed, and subsequently the technical advances and implications of the neighbourhood effect of ionising radiation in radiotherapy were described. To carry out this research work, several scientific articles published in renowned journals in the field of medicine - radiology - were systematically checked and reviewed. The search strategy and compilation of information was based on previous scientific articles, from reliable and, above all, current sources, to contribute through this research to radiotherapy professionals who are responsible for administering doses of ionising radiation to patients with tumour cells. Through this literature review, it was determined that the radiation beams used in the radiotherapy modality for the treatment of cancer are direct evidence of the cause of biological effects, particularly the neighbourhood effects that occur after irradiation of a patient with tumour cells and which depend on some parameters such as the exposure time, the type of radiation, the volume irradiated, the dose rate and the state of the organism. In addition, ionising radiation, due to its energetic capacity, is used in radiotherapy as a treatment for cancer cells, destroying the tumour medium. However, it does present some risks, as it induces biological changes in the cells close to the targets, which is why it is recommended that professionals working in this area should constantly update their knowledge.

Keywords: <RADIATION>; <IONISING RADIATION>; <NEIGHBOURHOOD EFFECT>; <BYSTANDER EFFECT>; <RADIATION THERAPY>.

## INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de las radiaciones ionizantes fue el inicio para introducir su aplicabilidad en el campo médico, como método terapéutico en el tratamiento del cáncer, con el objetivo de aniquilar las células tumorales. Sin embargo, estos procedimientos que se llevan a cabo con radiaciones ionizantes desencadenan una cantidad importante de efectos biológicos radioinducidos, debido a su paso mediante un medio vivo, razón por la cual actualmente se mantienen en constante investigación para analizar estos efectos que se producen en la zona adyacente a la irradiada, causados durante la exposición a la radiación ionizante. De este modo, la probabilidad de que aparezcan estos efectos está ligados con la magnitud de dosis absorbida, su distribución temporoespacial, calidad de la radiación, tipo de tejido, volumen de tejido irradiado y factores que se encuentran vinculados a la radiosensibilidad individual (Toossi et al., 2016: p.1; Hu y Jiang, 2019: pp. 67-68).

Por lo tanto, hoy en día los efectos de vecindad son objeto de estudio, debido al impacto que han tenido en radioterapia, en el que las células no irradiadas exhiben efectos junto con sus diferentes niveles como resultado de las señales recibidas de las células irradiadas cercanas (Marín et al., 2015: p. 1), incluyendo cambios biológicos en las células receptoras, en el proceso de traducción, expresión génica, proliferación celular, apoptosis y muerte celular (El-Din et al., 2017: pp. 1-2; Herrmann y Bucksch, 2014: pp. 163-164). Por otro lado, los mecanismos por el cual, se transmite las señales de efectos de vecindad es mediante la comunicación intercelular de la unión gap, a través de factores solubles extracelulares y exosomas (Mothersill et al., 2018: pp. 5-6; Kalluri 2016, p. 1208).

Por otra parte, la radioterapia es considerada como una estrategia terapéutica adecuada para el tratamiento de cáncer, que consiste en suministrar altas dosis de radiación ionizante (rayos X, rayos gamma, protones, etc.) con el propósito de reducir, controlar las células cancerosas y a la vez evitar que éste se expanda por otros tejidos u órganos del cuerpo (Huguet et al., 2014: pp. 1-2).

El trabajo de investigación contiene 3 capítulos divididos de la siguiente manera.

En el Capítulo I, abordaremos información sobre antecedentes, planteamiento del problema, justificación, objetivos y marco teórico, necesario para la comprensión y análisis del desarrollo del trabajo de investigación.

El Capítulo II, está dirigido al entendimiento de métodos o herramientas necesarias utilizadas para determinar los factores que influyen para la resolución al planteamiento del problema.

En el Capítulo III, comprende la descripción de los resultados obtenidos y la discusión respectiva, mediante una amplia búsqueda de información de fuentes de carácter científico, acerca de los efectos de vecindad producidos por radiaciones ionizantes en el área de radioterapia.

# CAPÍTULO I

## 1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

### 1.1. Antecedentes

Desde la aparición de los rayos X a finales del siglo XIX en 1895, descubiertos por Wilhelm Roentgen, surge el nacimiento de una etapa que revolucionaria la medicina, dando origen a la creación de nuevas especialidades médicas. De tal manera que, en 1896 se irradió por primera vez una paciente que presentaba carcinoma de mama, empleando radiación X. En 1908 como método terapéutico se incorpora la utilización de fuentes radioactivas (radio), pese a su desconocimiento de los principios físicos y la acción biológica que podrían provocar al paciente. Por tal razón, Claude Regard y Henry Coutard, basaron su estudio en las fuentes radioactivas, sus trabajos tuvieron gran importancia, como un aporte a eludir ese desconocimiento que existía en esa época sobre el uso y manipulación de estas fuentes radioactivas, descubrieron que se logra mejores respuestas tumorales y con afectaciones circundantes menores, al administrar dosis fraccionadas de radiación (Pinar et al., 2004: pp. 1-2) lo cual proporciona a los especialistas el conocimiento necesario para el uso y la manipulación de las radiaciones como tratamiento oncológico.

Por consiguiente, antiguamente se definió a la radiación ionizante como la emisión y propagación de energía a un medio material o tejido y la cual se ha venido utilizando para tratar cáncer, basándose en sus efectos citotóxicos sobre las células tumorales (Sawal et al., 2017: p.3933), a través de la administración de dosis calculadas de radiación ionizante sobre un tejido.

En 1953 por primera vez, Mole introdujo el término de efecto abscopal, que significa fuera el área de irradiación. Estos efectos aparecen al inducir radiación ionizante a una célula diana y mediante factores extracelulares, uniones gap y vesículas extracelulares, transmiten a las células cercanas el mismo efecto como si se trata de una exposición directa (Mothersill et al., 2018: p. 1; Kalluri 2016, p. 1208). Es decir, el empleo de este tipo de radiación generaría alteraciones cromosómicas provocadas por la inducción de radiación ionizante a células cercanas a las irradiadas directamente, bajo el estudio pionero de Nagasawa y Little en 1992, que sustentó un argumento estadístico, a saber, que la proporción estimada de células que fue atravesada por una partícula alfa era muy inferior a la proporción de células que presentaron alteraciones cromosómicas (Nagasawa y Little, 1992: pp. 2-6), de esta manera se corroboró la existencia de un efecto denominado efecto de vecindad de radiación ionizante (EVIR) en células contiguas a las irradiadas precisamente.

En otro estudio se proporcionó evidencia directa de EVIR, a través de un avance técnico que fue el desarrollo de microhaces de radiación particulada (como partículas alfa y electrones) o electromagnética (radiación X y gamma). La tecnología de microhaces no solamente permite

seleccionar precisamente las células a irradiar, sino incluso enfocar el haz a voluntad en el núcleo o en el citoplasma (Prise et al., 2009: pp. 1-2). Con estas técnicas fue posible demostrar la presencia de EVIR con una reducción de dosis en la célula atravesada por una partícula alfa (Sawant et al., 2002: pp. 361-362) y al tratarse de una única célula blanco irradiada con una sola partícula que atraviesa el núcleo y el citoplasma (Shao et al., 2004: pp. 13495-13496). Así mismo, se demostró que microhaces de radiación electromagnética ionizante producían efectos cualitativamente similares a los de microhaces de partículas ionizantes (Sokolov et al., 2005: p. 7257). Por otro lado, en relación con estudios anteriores se llevó a cabo el análisis in vitro de EVIR que causaba alteraciones en la progenie de las células después de la irradiación, en el que incluye intercambio de cromátidas hermanas, formación de micronúcleos, mutaciones puntuales y amplificaciones de genes, deleciones, rearrreglos de cromosomas, apoptosis, inestabilidad genómica y diversas respuestas de estrés celular (Morgan, 2012, p. 567).

En la actualidad, EVIR sigue siendo objeto de estudio para los científicos, en los que existen nuevos métodos para analizarlos, como el sistema inmunológico en el que los tumores lo subvierten, a través de una variedad de procesos locales y sistémicos, incluida la sobreexpresión de señales inhibitorias de células T, expresión insuficiente de señales coestimuladoras, promoción de la supresión inmunitaria del microambiente y disminución de la presentación de antígenos. Varios esfuerzos para combinar la radioterapia con inmunoterapia se han centrado en la estrategia de mejorar las señales inmunoestimuladoras y bloquear las señales inhibitorias.

## **1.2. Planteamiento del problema**

### ***1.2.1. Enunciado del problema***

En los últimos años, los avances científicos han logrado desarrollar en el área de radioterapia un enfoque desde una perspectiva centrada en el ADN de cómo se generan lesiones inducidas por la radiación ionizante a un tejido debido a su alta energía, hasta un enfoque biológicamente general, que implica la valorización de células adyacentes, pues debido a que estas células se sitúan cerca de la zona irradiada, han demostrado el efecto de vecindad causado por radiación ionizante (EVIR). Dentro de esta situación, se pretende realizar el estudio de EVIR en la radioterapia con base en las investigaciones de los avances científicos en los últimos 5 años, que involucran técnicas y métodos para su desarrollo.

### ***1.2.2. Formulación del problema***

¿El estudio de los avances e implicaciones del efecto de vecindad de radiación ionizante en radioterapia, permitirá la actualización de conocimientos y mejoramiento en la atención clínica?

### ***1.2.3. Justificación***

En la radioterapia por mucho tiempo se creía que el ADN celular era la molécula objetivo de las radiaciones ionizantes, sin embargo, la visión se ha tornado diferente, pues hoy en día, se supone que no solo induce una respuesta a las células dianas (dirigida), sino también se produce un efecto indirecto llamado efecto de vecindad que puede contribuir en el tratamiento con radiación al cáncer. Es importante recalcar que el estudio del EVIR, conlleva a que los profesionales actualicen sus conocimientos en el manejo de tácticas empleadas, para llevar a cabo intervenciones radioterapéuticas, con la finalidad de mejorar la atención clínica del paciente. A partir de técnicas utilizadas, por ejemplo, los micro haces que a su vez permiten preservar el estado del paciente se logra localizar y focalizar precisamente el haz en una zona específica de la célula. En consecuencia, a través de esta investigación se pretende mejorar la eficacia terapéutica para reducir la incidencia de efectos adversos y dar a conocer sobre la importancia de una buena precisión en los tratamientos que hacen uso de radiaciones ionizantes.

## **1.3. Objetivos**

### ***1.3.1. Objetivo general***

Investigar los avances e implicaciones del efecto de vecindad de la radiación ionizante (*EVIR*) en radioterapia, mediante una amplia revisión bibliográfica.

### ***1.3.2. Objetivos Específicos***

- Estudiar los principios de la radiación ionizante aplicados en el ámbito médico.
- Analizar el efecto de vecindad de la radiación ionizante en las células irradiadas.
- Describir los avances técnicos e implicaciones del efecto de vecindad de la radiación ionizante en radioterapia.



## 1.4. Marco teórico

### 1.4.1. Radiación ionizante

Radiación ionizante (RI) son las partículas o fotones que emiten y propagan energía a través de un medio material o tejido y que cuenta con la capacidad de ionizar la materia. La RI se ha venido utilizando para tratar el cáncer, basándose en sus efectos citotóxicos y debido a la capacidad de destruir células cancerosas, a través de la administración de dosis calculadas sobre un tejido u órgano (Sawal et al., 2017: pp. 3932-3933).

La emisión de radiación ionizante es la característica de muchos átomos, por el número de neutrones que posee el núcleo, lo que les hace inestables, y son llamados radioactivos. Para alcanzar configuraciones de estabilidad se transforman las ligaduras nucleares y se libera la energía asociada a la radiación.

La radiación ionizante indirecta se produce mediante partículas sin carga, estos son generados por todos los neutrones y fotones mayor a 10 keV (rayos  $\gamma$  y rayos X). Los fotones rayos gamma ( $\gamma$ ) y rayos X producen tres maneras de ionización según la interacción con la materia:

- Mediante el efecto fotoeléctrico los fotones de energía más baja interactúan, lo que causa que el fotón ceda su energía al electrón, el fotón desaparece, abandonando el átomo o molécula.
- A través del efecto Compton los fotones de energía interactúan, en donde el fotón y un electrón colisionan como partículas.
- Los fotones con energía mayor a 1,02 MeV se puede producir pares, no obstante, el efecto Compton predomina cuando está cerca de 1,02 MeV. Desaparece el fotón y aparece una pareja de electrón-positrón. Los electrones positrones energéticos se comportan como radiación directa ionizante.

En cuanto a la exposición humana a la radiación ionizante, las dosis inferiores a 0.1 Gy se clasifican como bajas, mientras que las dosis normalmente utilizadas en procedimientos médicos, como la radioterapia (2-3 Gy) se clasifican como altas (Kanakoglou et al., 2020, pp. 1-2).

#### 1.4.1.1 Tipos de radiaciones

Una partícula ( $\alpha$ ) es un conjunto de dos neutrones y dos protones, es idéntico al núcleo de helio. Para penetrar en la epidermis se necesita una energía de 7,5 MeV en la partícula de alfa. Estas partículas representan peligro cuando son captadas por el interior del cuerpo más no por radiación externa. La desintegración de ( $\alpha$ ) es una reacción de dos cuerpos, de tal manera que las partículas

emiten energía cinética. (Cherry, Upton, Lodde, & Porter, 2012).

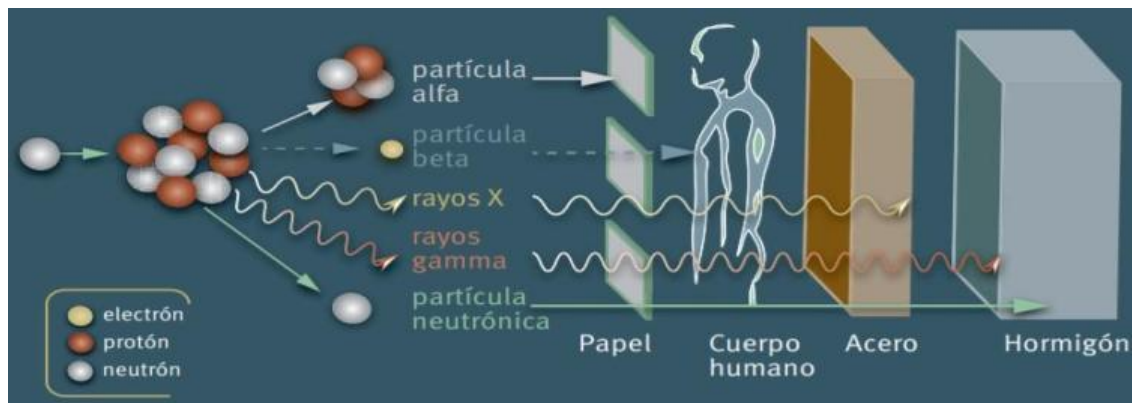
Las partículas ( $\beta$ ) proceden de la transformación del núcleo, éstos pueden ser positrones o electrones, estas son más penetrantes, pero menos intensas. La energía del espectro depende del radio nucleico. La energía beta máxima se encuentra entre 1,71 MeV para el fósforo a 18,6 keV para el tritio. Para atravesar la epidermis se requiere partículas beta de 70 keV, el alcance de las partículas es de 3,65 m por MeV en el aire de energía cinética. La radiación de las partículas beta son de baja transferencia lineal de energía (TLE) (Cherry, Upton, Lodde, & Porter, 2012).

La radiación gamma ( $\gamma$ ) es emitida por el núcleo (radiación electromagnética), en donde se experimenta una transmisión de energía de un estado más alto a un estado más bajo. La energía es superior a 100 keV y  $3 \times 10^{-13}$  m de longitud de onda, esta es inferior al diámetro del átomo. La radiación gamma es mucho más penetrante que otras formas de desintegración radiactiva. La radiación gamma se compone de fotones mientras que la radiación beta se compone de electrones y la radiación alfa de núcleos de helio. Los rayos gamma son producidos por transiciones subatómicas o nucleares (Cherry, Upton, Lodde, & Porter, 2012).

Los rayos X es una radiación de tipo electromagnética, es decir es idéntico a los rayos gamma, el origen los distingue el uno del otro. Los rayos X es el resultado de la interacción de electrones mientras que los rayos gamma se originan en el núcleo. Los rayos X se puede producir con más energía que los rayos gamma debido a la desintegración radioactiva. La aceleración de los electrones produce el sistema de rayos X, los mismos que poseen energías desde un espectro cero hasta la energía cinética máxima obtenida antes de bajar la aceleración de los electrones. El espectro continuo se superpone rayos X de energía discreta, estos se producen al frenar los electrones ya que ionizan el material de blanco o anticátodo (Cherry, Upton, Lodde, & Porter, 2012). Actividad se denomina a la velocidad de las transformaciones descritas anteriormente, las mismas que tienen lugar en sustancias radioactivas, y será medido por el número de átomos que se desintegra por unidad de tiempo. La unidad es 1 desintegración/segundo al Becquerel, fue llamado así en honor al que descubrió la radiactividad, también se utiliza el Curie, esta unidad no pertenece al Sistema Internacional es un gramo de  $^{226}\text{Ra}$  que equivale a  $3.7 \times 10^{10}$  desintegraciones / segundo. El Becquerel es una unidad muy pequeña muy poco utilizada.

En cuanto a los neutrones, éstos son generados artificialmente, siendo emitidos por un núcleo inestable mediante la fisión atómica o nuclear. Los neutrones de forma natural están presentes en la radiación cósmica. Una característica muy importante de los neutrones es que son partículas eléctricamente neutras, motivo por el que tienen un elevado poder de penetración en la interacción con tejidos o materiales (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, 2017: p. 9).

En la Figura 1-1 se presenta un esquema ilustrativo del poder de penetración que tienen cada uno de los cinco tipos de radiación indicados en los párrafos anteriores:



**Figura 1-1:** Poder de penetración de los diferentes tipos de radiación.

**Fuente:** (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, 2017: p. 9).

Como se aprecia en la Figura 1-1, la propagación de las partículas  $\alpha$  puede ser detenida mediante una hoja de papel, las partículas  $\beta$  llevan menos carga y son más penetrantes que las  $\alpha$  al punto de atravesar 1 o 2 cm del tejido vivo. Los rayos X y  $\gamma$  al tratarse de ondas electromagnéticas son muy penetrantes, contando con la capacidad de atravesar materiales menos densos que el acero. Finalmente, los neutrones también cuentan un gran poder de penetración similar al de los rayos  $\gamma$ .

#### 1.4.1.2 Aplicación de las radiaciones ionizantes

La aplicación de la radiación ionizante se centra en los efectos y en las propiedades que causan sobre la materia. A continuación, se detalla las principales aplicaciones:

- Obtención de imágenes de estructuras internas del cuerpo humano mediante rayos X (radiodiagnóstico médico).
- La difracción de rayos X, mediante el cual se visualiza las moléculas y cristales incluyendo los del ADN.
- Estudiar funciones de los órganos *in vivo* mediante la aplicación de isotopos radioactivos (medicina nuclear).
- Destruir tejidos enfermos debido a la destrucción de tejidos vivos por la radiación ionizante.
- Emitir radiaciones que permiten ser empleados los radionucleidos como trazadores en diferentes áreas como medio ambiental, biológico, industrial sanitario entre otros (Gallegos, 2010).

### ***1.4.2. Radioterapia***

Es una técnica que se emplea para el tratamiento oncológico localizado, es decir, actúa únicamente en el lugar donde se encuentra un tumor, aplicando radiaciones ionizantes para destruir las células del cáncer (Huguet et al., 2014: p. 2). Por tanto, al exponer a una persona a recibir radiaciones permite detener la multiplicación o eliminación de células cancerosas. Además, contribuye en los cuidados paliativos para calmar el dolor y otros síntomas persistentes en el sujeto. Sin embargo, hay que considerar que existe dos tipos de radioterapia externa e interna.

La radioterapia externa consiste en el tratamiento desarrollado mediante el empleo de una fuente de radiación que se encuentra fuera del cuerpo del paciente, siendo denominada también como teleterapia, la cual es generada mediante una máquina con una fuente de radiación de alta actividad de cobalto-60 ( $\text{Co}^{60}$ ) o bien a través de un acelerador lineal, que es una máquina de alto voltaje (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, 2017: p. 36). La radioterapia de haz externo es un tratamiento local, es decir, trata una parte específica del cuerpo. Por ejemplo, si una persona tiene cáncer en su pulmón, tendrá radiación solo en su pecho, no en todo el cuerpo (Instituto Nacional del Cáncer, 2019).

La radioterapia interna realiza el tratamiento de tumores o cáncer de diferente manera, es decir, a través de semillas, listones o cápsulas que contienen una fuente de radiación, misma que se coloca en el cuerpo o cerca del tumor. Las cuales se suministran por medio de la boca, venas, intravenosa o inyección. En la actualidad se está utilizando la radioterapia interna selectiva, también conocida como radioembolización, que es una aplicación emergente basada en catéteres para el tratamiento de neoplasias hepáticas primarias y secundarias en fase avanzada, la técnica consiste en la inyección intraarterial en el hígado de microesferas marcadas con el emisor beta itrio-90 ( $\text{Y90}$ ) para tratar localmente los tumores hepáticos hipervascularizados con dosis de radiación tumorocida (Theysohn, 2013: pp. 1015-1016).

#### ***1.4.2.1 Efectos secundarios de radioterapia***

Mucha gente que recibe radioterapia tiene cambios en la piel y algo de fatiga. Otros efectos secundarios dependen de la parte de su cuerpo que recibe el tratamiento. Además, los cambios en la piel pueden incluir resequedad, comezón o ampollas en el área del tratamiento. Estos cambios ocurren porque la radiación pasa por la piel para llegar a las células cancerosas. La fatiga se describe con frecuencia como sentir cansancio o agotamiento (National Center Institute, 2019).

Además, dependiendo de la parte del cuerpo expuesta a la radioterapia puede presentar síntomas como: diarrea, caída del pelo del área tratada, problemas de la boca, náuseas y vómitos, hinchazón, entre otros. Sin embargo, hay que considerar que muchos de estos efectos desaparecen con el tiempo, todo va a depender de cuánto tiempo estuvo expuesta la persona a la radiación.

#### *1.4.2.2 Antecedentes históricos de la radioterapia*

Esta nueva modalidad se originó a principios del siglo XX tras los descubrimientos de Wilhelm Roentgen de los rayos X en 1895 y del radio y el polonio por Marie Curie (Bradley y Mendenhall, 2018: p. 2). Así mismo, en los años 60, la radioterapia progresó mucho con la puesta en práctica de los aceleradores lineales, potentes, eficientes, de tamaño reducido y fácil mantenimiento. Consiste en que los  $e^-$  son acelerados por un campo electromagnético y chocan contra una célula objetivo que produce una radiación de frenado con fotones de alta energía (más de 20.000.000 de electronvoltios), capaz de penetrar profundamente en los tejidos.

De otro modo, se ha evidenciado que las técnicas de irradiación utilizadas actualmente son principalmente de dos tipos: la terapia haz externo, en la cual se suministra radiación de la fuente fuera del cuerpo del paciente y, la terapia interna, en la cual la fuente de irradiación está dentro del cuerpo del paciente y que están comprometidos medios metabólicos y mecánicos. En la radioterapia externa (RE) utilizan: equipos de radioterapia convencional, teleterapia con cobalto-60 ( $Co^{60}$ ) y cesio-137 ( $Cs^{137}$ ) y generadores no convencionales de rayos X y de electrones (betatrones, aceleradores lineales, etc.) (Syafri et al., 2013: pp. 301-302).

#### *1.4.2.3 Equipos de radioterapia*

Sin lugar a duda los equipos que se pueden utilizar en las radioterapias son de gran utilidad para el sistema de salud, porque permiten obtener información más exhaustiva sobre las condiciones del paciente. Según (Broced & Cruz, 2012), estos son:

Equipo de imagen el cual permite ver en tiempo real la propagación de las células cancerígenas y como estas se eliminan gracias al tratamiento progresivo.

Equipos de RX de kilovoltaje estos equipos tratan lesiones profundas de la piel a través del  $Co^{60}$  dando una terapia superficial.

Actualmente (Rizo, Nájera, & Arenas, 2016) mencionan algunos equipos que con el tiempo han sido mejorados para dar un diagnóstico más asertivo como:

Acelerador lineal de electrones (ALE) el cual se encarga de emitir múltiples energías de electrones que tienen contacto directo con el tumor cancerígeno.

Sistema de inmovilización para piernas y pies, el cual se ocupa para el tratamiento de tumores localizados en la zona pélvica.

#### *1.4.2.4 Protección de radioterapia*

La protección a la exposición radiológica es imprescindible en el personal de salud al utilizar estos equipos debido a la exposición que tienen con la misma, por ello (Organismo Internacional de

Energía Atómica, 2016) menciona que las “normas de seguridad” se entiende como las normas, reglamentos, disposiciones o códigos prácticos establecidos para proteger al hombre y al medio ambiente contra las radiaciones ionizantes y reducir al mínimo el peligro para las personas y los bienes.

### ***1.4.3. Efectos biológicos inducidos por la radiación ionizante***

Son consecuencia de incidir radiación ionizante a células en las que sus moléculas constituyentes del material biológico pueden sufrir alteraciones que dan origen a diferentes lesiones inducidas por RI (Puerta y Morales, 2020: p. 62).

#### ***1.4.3.1 ADNA: Daño radioinducido***

Las lesiones características que la radiación ionizante induce en el ADN son las rupturas de las hélices, ya sea de doble hebra o simple, las rupturas de doble cadena se evidencian bajo la exposición de haz de protones, a pesar de ser de inducir daños muy bajos, una dosis de 5.1 Gy puede generar estas rupturas en las células irradiadas. Por lo tanto, esta frecuentemente involucrada en estas rupturas la unión fosfodiéster entre el fosfato y la desoxirribosa, además, las bases pirimidínicas del ADN también pueden ser abatidas o parcialmente alteradas por la radiación, especialmente como consecuencia de la acción del radical hidroxilo (OH) con formación de hidroperóxidos (Mukherjee y Chakraborty, 2018: p. 7; Syafri, Edi; Endrizal 2013, p. 12).

#### ***1.4.3.2 Radiosensibilidad celular***

Debido a la exposición a radiación ionizante el ADN celular sufre un daño inicial. Se estima que una dosis de 1 Gy induce aproximadamente 1000 rupturas simples y 40 rupturas dobles. Por lo que las proteínas involucradas son muy numerosas directa o indirectamente a la detección y reparación del daño al ADN, tornado a las células más sensibles a la radiación, llevando así a un elevado índice de carcinogénesis, si no se tomaran las consideraciones en cuanto al tipo de radiación que se está empleando y estado del tejido (Alexander, 2002, p. 16).

#### ***1.4.3.3 Radiosensibilidad tisular***

Las características de respuesta de un tejido a las radiaciones ionizantes se encuentran relacionado de una manera directa con su regeneración celular. A la vez se clasifican dependiendo de su organización proliferativa:

1. Tejidos compartimentales: son aquellos tejidos que se renuevan rápidamente, como la

epidermis y las mucosas. Dentro de este tipo de tejido existe una organización jerárquica con un comportamiento de células fuente autorenovables y que involucra una serie de factores extracelulares a través de los cuales se comunican y transmiten información conduciendo a un comportamiento de amplificación y diferenciación. Se relacionan con la radiotoxicidad precoz o temprana: epitelitis, mucositis.

2. Tejidos de organización flexible: son tejidos de renovación lenta sin separación evidente entre compartimentos, como la dermis y el tejido conectivo. Se relacionan con los efectos tardíos de la radiación: telangiectasias, fibrosis (Portas et al., 2010: pp. 465-470).

#### *1.4.3.4 Radiosensibilidad individual y sus implicaciones en radioterapia*

Los seres humanos exhiben un rango de variación interindividual en la frecuencia y severidad de los efectos que presentan luego de la exposición a la radiación ionizante, debido a diferencias en su radiosensibilidad individual. En el que un 5 a 7 % de los pacientes sometidos a radiación bajo la modalidad de radioterapia convencional desarrollan reacciones adversas. En estos pacientes la respuesta se expresa a través de efectos precoces o tardíos aún con dosis bajas por debajo de las dosis de tolerancia para tejidos con ausencia de células tumorales. Estas diferencias en radiosensibilidad individual pueden reflejarse en la severidad de las lesiones radioinducidas (Portas et al., 2010: pp. 465-470).

#### *1.4.4. Radiación ionizante como estrés Celular*

La exposición celular a la radiación ionizante conduce a eventos oxidantes que alteran la estructura atómica a través de interacciones directas de la radiación con macromoléculas diana o mediante productos de la radiólisis del agua, el factor que provoca la activación del estrés oxidante son principalmente un incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, el daño oxidativo puede extenderse desde el objetivo a las células espectadoras vecinas, no irradiadas, a través de mecanismos de comunicación intercelular modulados por redox, el puente entre la reducción/oxidación de cisteínas está mediado por la sensibilidad de redox de los residuos de cisteínas (Sies, 2015, pp. 181-182). Por otro parte, para hacer frente al estrés inducido y los cambios en el entorno redox, los organismos provocan respuestas transitorias a nivel molecular, celular y tisular para contrarrestar los efectos tóxicos de la radiación. Vías metabólicas son inducidas durante y poco después de la exposición. Dependiendo de la dosis de radiación, la tasa de dosis y la calidad, estos mecanismos de protección pueden o no ser suficientes para hacer frente al estrés. Cuando los efectos nocivos superan a los de los procesos bioquímicos homeostáticos, los cambios biológicos inducidos persisten y pueden propagarse a las células de la progenie. Los niveles

fisiológicos de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno desempeñan un papel fundamental en muchas funciones celulares. En las células irradiadas, los niveles de estas especies reactivas pueden aumentar debido a las perturbaciones en el metabolismo oxidativo y las respuestas inflamatorias crónicas, contribuyendo así a los efectos a largo plazo de la exposición a la radiación ionizante sobre la estabilidad genómica. Aquí, además de los efectos biológicos inmediatos de la radiólisis del agua sobre el daño del ADN, también discutimos el papel de las mitocondrias en los resultados retardados de la radiación de ionización. Los defectos en las funciones mitocondriales conducen a un envejecimiento acelerado y numerosas condiciones patológicas. Los diferentes tipos de radiación varían en sus propiedades de transferencia de energía lineal (LET), y discutimos sus efectos en varios aspectos de la fisiología mitocondrial. Estos incluyen efectos *in vitro* e *in vivo* acorto y largo plazo sobre el ADN mitocondrial, la importación de proteínas mitocondriales y las enzimas metabólicas y antioxidantes (Azzam et al., 2012: pp. 48-50).

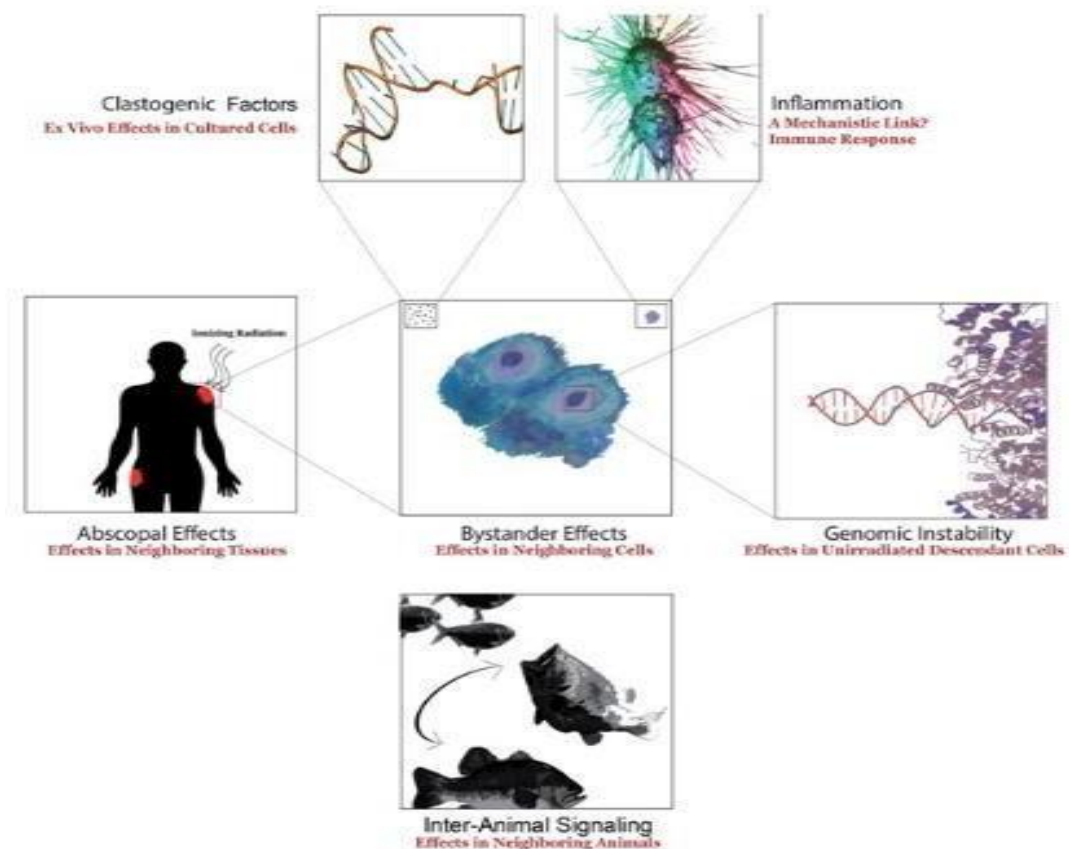
#### ***1.4.5. Efecto de vecindad de radiación ionizante***

El efecto de vecindad inducido por la radiación, que aparece como diferentes cambios biológicos en las células que no están directamente expuestas a la radiación ionizante pero que están bajo la influencia de señales moleculares secretadas por las vecinas irradiadas, ha despertado recientemente un considerable interés debido a su posible implicación en la radioterapia. Sin embargo, varias células presentan diversas respuestas de radiosensibilidad y de transeúntes que dependen, entre otras cosas, del estado genético, incluido el TP53, el gen que controla el ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis (Widel et al., 2015, p. 61).

En este sentido, el efecto de vecindad inducido por radiación ionizante (EVIR) se refiere a la capacidad de la radiación localizada para desencadenar efectos antitumorales sistémicos (Rodríguez-Ruiz et al., 2018: p. 2). Este fenómeno ocurre cuando las células no irradiadas expresan efectos junto con sus diferentes niveles como resultado de las señales recibidas de las células irradiadas cercanas.

En la Figura 2-1 se muestra un esquema gráfico de las principales manifestaciones asociadas a los efectos negativos en las células vecinas inducidas por radiación ionizante:





**Figura 2-1:** Las diversas manifestaciones del efecto de vecindad/bystander descritas en literatura.

**Fuente:** (Mothersill, C. et al., 2017: p. 6).

Según la información de la Figura 2-1, las manifestaciones asociadas a los efectos negativos en las células vecinas inducidas por radiación ionizante son: factores clastogénicos, inflamación, inestabilidad genómica y señalización entre animales.

El término factores clastogénicos usualmente se utiliza para delinear moléculas en el plasma sanguíneo de sujetos irradiados que pueden inducir aberraciones cromosómicas cuando se incuban junto con linfocitos de individuos no irradiados. Las primeras pruebas del efecto clastogénico se comunicaron en un estudio en el que las células de la médula ósea expresaron daños celulares en niños irradiados con el bazo y en experimentos en los que se indujeron tumores en ratas tras la inyección de plasma de animales irradiados. Los primeros datos en humanos que indicaban la formación de factores clastogénicos en el plasma de individuos irradiados procedían de estudios de exposición accidental y de pacientes de radioterapia (Lindholm, 2012: p. 298).

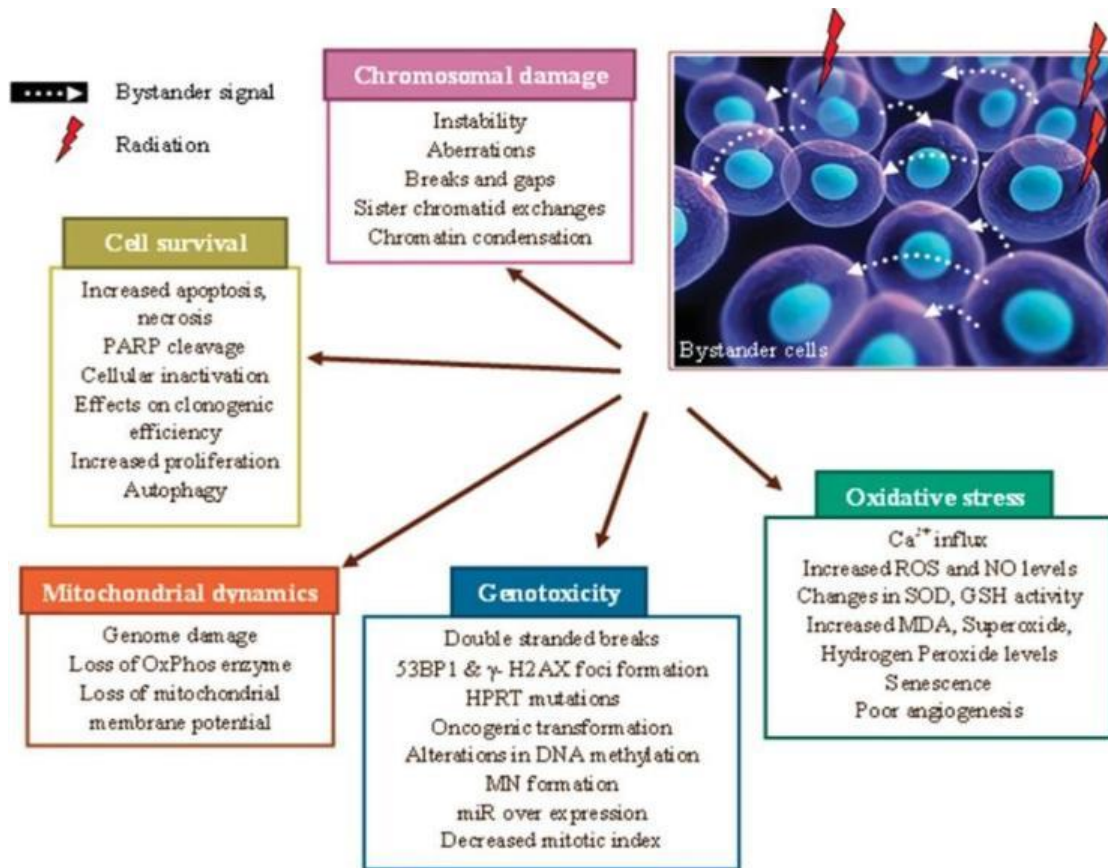
La inflamación desempeña un papel fundamental en la modulación de la respuesta a la radiación de los tumores. El tratamiento con radiación es obviamente un arma de doble filo. Por un lado, las dosis subletales de radiación ionizante (IR) inducen una respuesta de daño al ADN nuclear. Por otro lado, desencadenan una respuesta de daño celular en los tumores al inducir vías proinflamatorias mediadas predominantemente a través de la activación de NF- $\kappa$ B, el vínculo central entre inflamación, carcinogénesis y radioresistencia. Varios mediadores inflamatorios se

regulan al alza durante las respuestas a la radiación. En las células de glioblastoma humano, la exposición a la radiación gamma estimuló la liberación de IL-6 e IL-8 en los sobrenadantes de cultivo. La radiación y la quimioterapia provocan un aumento de la producción de estas citocinas en las células de carcinoma oral humano (Multhoff, 2012: p. 5).

Un efecto abscópico se produce cuando la irradiación localizada perturba el organismo en su conjunto, con consecuencias que pueden ser beneficiosas o perjudiciales. Desde la perspectiva de un oncólogo, el término se refiere a la regresión del tumor a distancia después de la irradiación localizada. Por otro lado, desde el punto de vista de un biólogo, los efectos abscópicos incluyen la inducción de la inestabilidad genómica, la muerte celular y la transformación oncogénica en los tejidos normales. En general se entiende que los efectos abscópicos pueden ser tanto beneficiosos en cuanto al control del tumor como perjudiciales en cuanto a la toxicidad del tejido normal (Siva, et al., 2013: pp. 82-88).

La inestabilidad genómica es ahora ampliamente aceptada como uno de los aspectos más importantes del cáncer. La inestabilidad genómica dentro del clon original proporciona la plasticidad genómica necesaria para seleccionar sublíneas más agresivas e impulsar la progresión tumoral escalonada. Las alteraciones encontradas en los tumores se producen aparentemente en todo el genoma e incluyen cambios sutiles en las secuencias de ADN, así como cambios citogenéticamente visibles como pérdidas o ganancias cromosómicas, translocaciones y deleciones. Recientemente, una serie de interesantes avances en la investigación han sugerido un papel de los efectos epigenéticos no dirigidos en la perpetuación de la inestabilidad genómica inducida por la radiación. Los cultivos celulares que muestran inestabilidad cromosómica inducida por la radiación y las células de pacientes con los síndromes de rotura cromosómica comparten características comunes: fragilidad cromosómica dinámica, que puede estar modulada por truncamientos en las vías implicadas en las respuestas celulares al daño del ADN, y el potencial de secretar factores de larga duración autosostenidos que pueden perpetuar el fenotipo de inestabilidad en el tiempo. La radiación puede causar cáncer, y muchas células cancerosas muestran anomalías cariotípicas. Los individuos con síndromes de fragilidad cromosómica son propensos al cáncer, lo que implica un mecanismo común que implica la desestabilización del genoma en el proceso del cáncer (Mavragani, et al., 2017: pp. 1-8).

En la Figura 3-1 se representa una visión de conjunto de los múltiples efectos inducidos por las radiaciones ionizantes en las células espectadoras, vecinas o circundantes:



**Figura 3-1:** Resumen de efectos generados en las células vecinas inducidas por radiación.

Fuente: (Sharmi Mukherjee & Anindita Chakraborty, 2018: p.2).

De acuerdo a la información de la Figura 3-1, entre los principales efectos inducidos por las radiaciones ionizantes en las células vecinas constan: daños cromosómicos (inestabilidad, aberraciones, brechas y huecos, intercambios cromáticos hermanos y condensación cromática), supervivencia de las células (aumento de la apoptosis, necrosis, inactivación celular y autofagia), genotoxicidad (disminución del índice mitótico, roturas de doble cadena y alteraciones en la metilación del ADN), estrés oxidativo (senescencia, mala angiogénesis, superóxido, niveles de peróxido de hidrógeno) y dinámica mitocondrial (daños en el genoma, pérdida de la enzima OxPhos y pérdida del potencial de la membrana mitocondrial).

La dinamicidad celular interfiere en los procesos y aumenta aún más la diversidad de respuestas, que en la mayoría de los casos son perjudiciales. El escenario se complica cuando las células secundarias liberan señales que tienen efectos protectores sobre las células afectadas por la radiación. Esto es especialmente perjudicial en la radioterapia y reduce la eficacia del tratamiento. Por lo tanto, además de los efectos dirigidos, la determinación de los efectos secundarios constituye la base para la evaluación explícita de los riesgos de la radiación y el diseño de protocolos de radioterapia precisos para garantizar el avance en la terapia del cáncer.

La interacción entre la radiación y las células vivas es un fenómeno muy complicado. La

complejidad de dicha interacción se ve incrementada por la existencia del EVIR, que no sólo induce respuestas múltiples, sino que también tiene una persistencia a largo plazo, como se observa en los trabajadores expuestos a la radiación de los liquidadores de Chernóbil y Gomel, incluso 20 años después de la catástrofe. Sin embargo, algunos científicos consideran que los efectos secundarios son beneficiosos porque estos efectos pueden disminuir el riesgo de transformación en los organismos expuestos a la radiación al eliminar las células potencialmente dañadas mediante la apoptosis. En el caso de las células espectadoras inducidas por los rayos  $\gamma$ , la autofagia se estimula por la participación de proteínas fagosomales que conducen a un aumento de la formación de autofagosomas, en contraste con el elevado perfil de enzimas lisosomales en las células vecinas inducidas por  $\alpha$ .

Las radiaciones de alta (partículas  $\alpha$ , iones pesados y ligeros, etc.) y baja transferencia de energía lineal (rayos  $\gamma$ , partículas  $\beta$ , etc.) utilizadas en radioterapia pueden inducir efectos secundarios en un amplio rango de espectro de dosis. Mientras que los rayos de transferencia de energía lineal alta depositan una gran cantidad de radiación en una pequeña distancia, los eventos de ionización ampliamente espaciados y la deposición de una menor cantidad de energía a lo largo de la pista son exhibidos por los rayos de transferencia de energía lineal baja. Los protones pueden ser de alta o baja transferencia de energía lineal dependiendo de la energía. Estas fuentes de radiación activan los procesos mediados por el estrés oxidativo y los mecanismos redox que afectan a la estabilidad genómica de las células espectadoras, lo que provoca apoptosis, necrosis, senescencia o inflamación, proliferación y transformaciones oncogénicas.

Los fotones de rayos  $\gamma$  altamente energéticos producidos a partir de la desintegración espontánea de elementos radiactivos, como el radio, el uranio y el  $\text{Co}^{60}$ , son las fuentes de radiación implementadas predominantemente en la radioterapia del cáncer.

#### *1.4.5.1 Cambios inducidos por la radiación*

Las respuestas de las células no irradiadas pueden incluir cambios en el proceso de traducción, expresión génica, proliferación celular, apoptosis y muerte celular. Estos cambios se confirman con los resultados de algunos estudios in-vivo e in-vitro. Los factores importantes más conocidos que afectan el efecto espectador inducido por la radiación incluyen radicales libres, factores del sistema inmunológico, cambios de expresión de algunos genes involucrados en la vía de la inflamación y factores epigenéticos (Herrmann y Bucksch, 2014: pp. 168-169).

La expresión génica es el proceso que utiliza la célula para producir la molécula que necesita leyendo el código genético escrito en el ADN. Para ello, la célula interpreta el código genético y, por cada grupo de tres letras, añade uno de los 20 aminoácidos diferentes que son las unidades básicas necesarias para construir proteínas (Kanakoglou et al., 2020, p. 2).

Entre las respuestas celulares más precoces a la exposición a la radiación ionizante está la

activación de vías de señalización responsables del control de genes que promueven la supervivencia celular, mediante una pronta proliferación celular. Las señales de proliferación se transfieren al interior de las células, por intermedio de receptores transmembrana sumado a factores de crecimiento en la superficie de la membrana. Este proceso de hiperactivación o proliferación celular pueden conducir a un comportamiento agresivo de los tumores, debido a la progresión del ciclo celular y a una repoblación acelerada (Martínez, E., et al, 2015: pp. 97-102).

La muerte celular es un tema crucial en el daño biológico inducido por la radiación, no sólo porque se considera ampliamente como un punto final de referencia para caracterizar la acción de la radiación ionizante en diferentes objetivos biológicos, sino también porque la muerte celular es el objetivo principal de cualquier terapia tumoral. En particular, la dependencia de la eficacia biológica relativa de muerte celular con respecto a la energía de las partículas es una información fundamental para la terapia con iones de carbono; con el aumento de la profundidad en el tejido, la energía del haz primario disminuye, lo que implica un aumento de la transferencia de energía lineal de la radiación y de su eficacia biológica (Ballarini, 2010: p. 1).

La apoptosis representa el mecanismo natural de la célula para la muerte celular programada, que sirve para eliminar cualquier célula innecesaria o no deseada y es un proceso altamente regulado. Hay una gran variedad de condiciones que provocan la activación de la vía apoptótica, como el daño al ADN o la proliferación incontrolada. La vía apoptótica se activa tanto por señales intracelulares como extracelulares. Existen dos vías diferentes que conducen a la apoptosis: las vías intrínseca y extrínseca que se correlacionan con el tipo de señal. También se denominan vía mitocondrial y vía del receptor de la muerte, respectivamente (Pfeffer & Singh, 2017: p. 1).

La acumulación de los efectos de la radiación en las células adyacentes a las que son objeto de la misma, se denomina efectos de vecindad inducidos por la radiación.

La dinamicidad de los sistemas vivos da lugar a la disipación de los efectos de la radiación a las células circundantes, ya sea a través de las uniones en hendidura o a través de moléculas de señalización solubles. Parsons et al. en el año 1954 aportaron el concepto de efectos secundarios, no obstante, fue el experimento seminal realizado por Nagasawa y Little en el año 1992 el que desencadenó un aumento exponencial de las investigaciones sobre este cambio de paradigma en la radiooncología desde el modelo centrado en el ADN dirigido al modelo de los efectos extracelulares o bystander (Mukherjee & Chakraborty, 2018: p. 1).

#### *1.4.5.2 Tipos de EVIR*

El EVIR se suelen clasificar en dos tipos. El tipo I engloba los efectos dañinos sobre el ADN y las moléculas de señalización que conducen a la disminución de la supervivencia celular. El tipo II, que incluye un aumento de la supervivencia y la proliferación que conduce a transformaciones oncogénicas en las células transeúntes. El tipo de célula/tejido, la fuente de radiación, la dosis

administrada, el tiempo después de la exposición, la tasa de dosis y el rango de radiación probablemente regulan los efectos diferenciales en las células transeúntes. Sin embargo, ambos tipos de efectos alteran la homeostasis celular en una dirección diferente a la que realmente desea la radioterapia. La relación radioterapéutica está modulada de forma diferencial por la inducción de efectos transeúntes en las células cancerosas y normales.

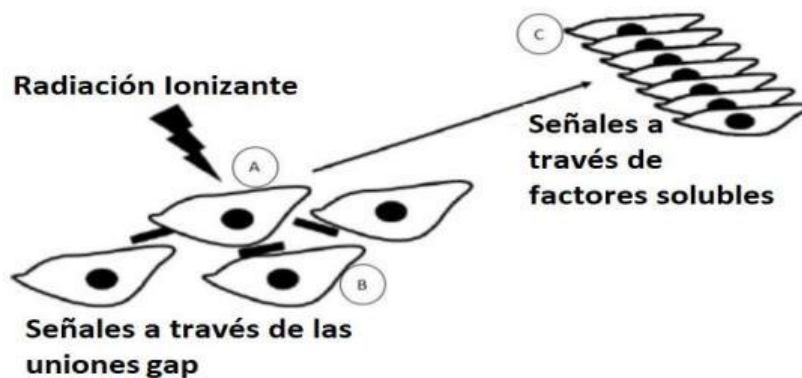
#### *1.4.5.3 Evidencia experimental*

Se han realizado experimentos relacionados con el fenómeno de los efectos de vecindad inducidos por la radiación. En un artículo de revisión de Nikitaki et al. (2016) se enumeran muchos hallazgos experimentales sobre el mecanismo EVIR que se observa en varios sistemas, incluyendo humanos, roedores, peces y plantas. Los primeros efectos secundarios de la radiación han sido determinados por Mole (1953), donde hay acciones involucradas en células distantes dentro del mismo organismo. Nagasawa y Little (1992) revelaron que existe una conexión entre las células irradiadas y las no irradiadas. El resultado mostró que los efectos del daño en el 30% de las células es el intercambio de cromátidas hermanas cuando sólo el 1% de las células son irradiadas con partículas  $\alpha$ . Esto se debe a la respuesta de las células no irradiadas hacia las moléculas de señalización de peligro liberadas en el medio a través de la vía de comunicación celular intercelular. El experimento realizado por Sokolov et al. (2005) utilizando una instalación de microhaz demostró que existe una inducción de focos de  $\gamma$ -H2AX en las células espectadoras después del proceso de radiación. En el mismo año, Hu et al. (2005) también informaron de que después de que la partícula  $\alpha$  atravesara 1/10 de los núcleos de las células, había un exceso de  $\gamma$ -H2AX observada en las células transeúntes. Otro experimento de experimento utilizando la instalación de microhaz reportado por Han y Yu (2010) afirma que sólo el 1% de la población de células sobrevivió después de que la partícula  $\alpha$  fuera atravesó directamente hacia el 20% de la población de células. Además del método de instalación de microhaz, se ha llevado a cabo el método de transferencia del medio se ha llevado a cabo. Como informaron Sasaki et al. (2012), las células V79 individuales fueron irradiadas con un micro haz de rayos X de carbono K-shell y luego las células V79 se colocaron en la placa de Petri que contenía las células no irradiadas. Seymour y Mothersill (2000) justificaron que las moléculas de señalización de peligro liberadas por las células irradiadas y que afectan a las células no irradiadas en el medio de cultivo. Yang et al. (2005) demostraron que hay formación de focos de  $\gamma$ -H2AX en las células secundarias después de estar en cultivadas con células que habían sido irradiadas con radiación de rayos X. La placa de cultivo Se utilizó una placa de cultivo trans-pocillos para demostrar las moléculas de señal de peligro liberadas en el medio. La clasificación de los experimentos se divide en dos categorías, o bien experimentos in vivo o bien experimentos in vitro. In vivo se refiere a los experimentos in vivo se refiere a los experimentos realizados dentro del organismo vivo, mientras que in vitro se

refiere a experimentos realizados dentro del vidrio (Nasir & Siam, 2017: p. 104).

#### 1.4.5.4 Mecanismos de transferencia

Para ilustrar los mecanismos de transferencia de la radiación  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  en las células irradiadas de un organismo o tejido conviene revisar la representación esquemática del fenómeno EVIR propuesta por Baskar en el año 2010, como se muestra a continuación:



**Figura 4-1:** Ilustración de las señales liberadas por las células irradiadas.

**Fuente:** (Nasir & Siam, 2017: p. 103).

En la Figura 4-1 la célula A ha sido atravesada directamente por la radiación ionizante, en tanto que la célula B es la célula espectadora, adyacente, vecina o circundante y la célula C es la célula o tejido distante. Una vez que la célula A es atravesada por la radiación ionizante, se forman roturas de doble cadena como una lesión oxidativa del ADN y la célula A se convierte en la célula irradiada. De acuerdo Han y Yu (2010), las moléculas de señalización de los transeúntes se producen muy rápidamente (menos de 2,5 minutos) a partir de las células irradiadas después del proceso de radiación. Los efectos EVIR se producen en la célula B debido a un proceso de señalización a través de la comunicación intercelular de las uniones en gap (contacto célula-célula). Por su parte la célula C también se ve afectada debido a un proceso de señalización a través de factores solubles liberados en el medio de cultivo, es decir, la comunicación intercelular de señalización de células distantes (Nasir & Siam, 2017: p. 103).

Las uniones gap son poros o canales en la membrana lipídica que permiten el paso bidireccional de iones y pequeñas moléculas, de tamaño menor que 1 kD como microRNA, de una célula a otra circundante. En el caso de la difusión a través de la radiación por intermedio de factores solubles, éstos son secretados en el medio de cultivo, entre los que constan los radicales libres ROS/RNS (Widel et al., 2015: pp. 62-63).

#### *1.4.5.5 EVIR en radioterapia*

Aunque la radioterapia moderna ha implementado con éxito técnicas para limitar el alcance físico de la radiación dentro de la diana y minimizar los efectos secundarios, el mecanismo subyacente de señalización biológica que disipa los efectos de la radiación a las células adyacentes está aún por controlar. Se han realizado amplios estudios sobre el EVIR, pero todavía hay que explorar la elucidación de los mecanismos de señalización de los transeúntes y las relaciones dosis-respuesta en cuanto al alcance biológico de los efectos y/o la funcionalidad de los diferentes tipos de células. En este aspecto, la dependencia de la baja transferencia de energía lineal de la respuesta de los transeúntes es de vital importancia. Además, dado que las respuestas de los transeúntes afectan a la naturaleza de la curva dosis-respuesta al inducir mutaciones y genotoxicidad en un número mayor de células que las realmente atacadas, el efecto de las dosis bajas de radiación en un sistema biológico se amplía más de lo previsto.

En un estudio desarrollado por parte de Widel et al. (2015) para comparar las respuestas a la radiación ionizante y a los transeúntes de las células de carcinoma colorrectal humano HCT116 con TP53 de tipo salvaje o knockout utilizando un sistema de co-cultivo transwell, los investigadores hallaron que la viabilidad de las células expuestas a los rayos X (0-8 Gy) y de las células espectadoras de ambas líneas disminuyeron aproximadamente comparable con el aumento de la dosis. La frecuencia de micronúcleos también fue comparable a dosis más bajas, pero a dosis más altas aumentó considerablemente, sobre todo en las células TP53<sup>-/-</sup> de los transeúntes. Además, las células TP53<sup>-/-</sup> mostraron una frecuencia de apoptosis significativamente elevada, mientras que las homólogas TP53<sup>+/+</sup> expresaron un alto nivel de senescencia. Los experimentos cruzados en los que las células irradiadas de una línea fueron co-cultivadas con células no irradiadas de la línea opuesta muestran que ambas líneas celulares también fueron capaces de inducir efectos de vecindad en sus contrapartes, no obstante, diferentes puntos finales revelaron con diferente fuerza. El estudio realizado demostró que las células HCT116 que difieren en el estado del gen p53 responden de forma diferente no sólo a la radiación, sino también a las señales secundarias generadas por las células irradiadas (Widel et al., 2015: pp. 61-70).

#### *1.4.5.6 Efectos de vecindad/bystander a largo alcance.*

Dentro de un estudio efectuado en tumores irradiados in vivo, se obtuvo resultados que aluden que las células anormales como las cancerosas pueden desplegar su influencia más allá de su propio microambiente en el que generan cambios que influyen de la manera que las células tumorales se diseminan en la región peritumoral y los tejidos lejos de un tumor. De esta manera, el efecto de vecindad a largo plazo se produce debido a la participación de conexina-43, que es la que codifica las proteínas de las uniones gap y que se mantiene regulada por las citocinas y



exosomas liberados en el medio extracelular, mediante los sistemas nervioso altamente ramificado o vasculares, evidenciando efectos locorreregionales (Mancuso et al., 2011: p. 1).

#### ***1.4.6. La inestabilidad del genoma***

Es una de las características más comunes de las células cancerosas humanas. Las investigaciones de la adaptación del punto de control, o mitosis con ADN dañado, sugieren que la inestabilidad del genoma probablemente se ve reforzada por este proceso. Repasamos los factores que contribuyen a la adaptación de los puntos de control, como el ciclo celular, los puntos de control, la catástrofe mitótica y muerte celular, y describen su relación con la inestabilidad del genoma. Al comprender mejor los procesos que contribuyen a la adaptación del punto de control, ahora debería ser posible identificar las vías bioquímicas que lo conducen y los fenómenos que lo siguen, como la formación de micronúcleos o la muerte celular. Además, es posible distinguir la adaptación de los puntos de control de la apoptosis, lo que ayuda en el estudio de cómo se genera y amplifica la inestabilidad del genoma en las células cancerosas (Swift y Golsteyn, 2016: p. 4).

La inestabilidad genómica ha sido identificada como una característica facilitadora que contribuye a generar los rasgos distintivos del cáncer. Las células cancerosas acumulan miles de mutaciones, pierden y ganan segmentos enteros de cromosomas que pueden afectar a brazos cromosómicos enteros. Incluso en los casos en que las células cancerosas tienen la mayoría de sus de sus genomas alterados por cambios en el número de copias somáticas, estas células continúan prosperando. La forma en la que las células toleran cambios tan extensos en la integridad del genoma sigue siendo un misterio. Mientras esos cambios se limiten a la dosificación de los genes, pueden ser generalmente tolerables a nivel celular cuando la inestabilidad genómica sigue aumentando, llega a un nivel en el que las consecuencias de cambios genómicos brutos se vuelven letales para la célula. La evidencia de que las mutaciones no puede aumentar infinitamente sin afectar negativamente a la aptitud de la célula implica la existencia de un límite de tolerancia de la inestabilidad genómica (Andor, Maley & Pi, 2017, p. 1).

#### ***1.4.7. Cáncer***

El cáncer es una de las enfermedades más graves y frecuentes en medicina clínica que afectan a las personas de todas las edades. Esta patología es el desarrollo de células anormales que generalmente derivada de una sola célula anómala, transformadas en organismos patológicos o componentes básicos de los tumores, que crecen y proliferan continuamente sin control y que pueden originarse a partir de cualquier tejido u órgano del cuerpo, a la vez estas células anómalas pierden la capacidad para morir y se divide casi sin límite (Hausman, 2019: p. 2). Esto se debe a fallas

en su mecanismo normal que controla el crecimiento y la división celular.

Los procesos de formación de cáncer, denominados oncogénesis o tumorigénesis, son una interacción entre la genética y el microambiente de la célula. La mayoría de los cánceres aparecen luego de que los genes son alterados por carcinógenos o por errores en el copiado y reparación de genes. Aún si el daño genético tiene lugar sólo en una célula somática, la división de esta célula lo transmitirá a las células hijas y dará origen a nuevas células alteradas. Sin embargo, es poco común que mutaciones en un único gen conduzcan a la aparición de cáncer. Más a menudo, una serie de alteraciones en múltiples genes crea un tipo celular que prolifera de modo progresivo más rápidamente, escapa a las restricciones normales del crecimiento y genera una oportunidad para mutaciones adicionales. Las células alteradas a medida que crecen y se multiplican, forma una masa llamada tumor que pueden ser benignos o malignos, estos tumores malignos se diseminan e invaden tejidos normales adyacentes, en algunos casos las células del tumor primario migran hacia nuevos sitios (metástasis) donde producen tumores secundarios que con frecuencia tienen el más alto impacto sobre la salud, provocando en el mundo entre 100 y 350 de cada 100.000 la muerte de personas por su causa cada año. (Lodish et al., 2005: pp. 935-936). Por otro lado, los tumores benignos son aquellos que no se extienden a tejidos cercanos y cuando se extirpan es muy probable que no vuelvan aparecer, sin embargo, algunos pueden llegar a tener una masa de tejido (tumor) bastante grande que pueden ser peligrosos si presionan órganos importantes, como el cerebro.

El cáncer causa la muerte de 10 millones de fallecimientos en todo el mundo, los más comunes en el año 2020 (en relación con casos nuevos-diagnosticados de cáncer) fueron cáncer de mama con 2,26 millones, seguido de cáncer pulmonar con 2,21 millones, 1,93 millones de casos de cáncer colorrectal, 1,41 millones de casos por cáncer de próstata, 1,09 millones de casos por cáncer de piel y finalmente 1,09 millones de casos por cáncer gástrico. El cáncer pulmonar ha causado 1,8 millones de fallecimientos en el año 2020, seguido del cáncer colorrectal con 935000 fallecimientos, 830000 muertes por cáncer hepático, 769000 defunciones por cáncer hepático, 769000 defunciones por cáncer gástrico y finalmente cáncer de mama con 685000 fallecidos.

#### *1.4.7.1 Cáncer y división celular*

Lo que pone límites a la proliferación de organismos unicelulares son los factores del medio ambiente, como la cantidad de los alimentos o la energía disponible. Pero una vez que las células se unieron para formar organismos más complejos multicelulares que tenían sometieron su división a estrictas regulaciones de interés de su comunidad (Szent-Györgyi, 2016).

En el epitelio de la piel, la célula está fuertemente adherida a la célula, formando una estructura resistente para la protección, pero si ocurre un corte, las células liberan a sus vecinos boRs, reanudando la motilidad, deslizándose en la herida, y multiplicándose hasta llenar el hueco. Una

vez que lo hayan hecho la herida se cura y el tejido vuelve a su estado de reposo inicial. Por tanto, las células han mantenido su capacidad para retroceder y avanzar entre los dos grandes estados evolutivos, unicelular y multicelular. Debe haber algún tipo de "mecanismo de conmutación", una regulación sutil que controla estos cambios.

El cáncer no tiene inhibidores de contacto, cuando se hicieron los dos explantes del tejido canceroso, las células no dejan de dividirse por contacto, ya que crecen de manera desordenada. Se comportaron como organismos enfermos donde invaden la superficie redondeada de tejido. Parecen haber perdido el mecanismo regulador que almacena y protege el estado de reposo del tejido.

Mientras que la citotóxica (HeLa y KB) mató a las células cancerosas cultivadas, mientras que el promotor causó una hipertrofia y aumento de distancias intercelulares. El aumento de tamaño del tumor se debe en parte a una hipertrofia de las células y el aumento de espacios intercelulares, lleno de líquido intersticial.

La incidencia puede ayudar a solucionar problemas de oncogénesis, pero habrá que esperar para el desarrollo de un micro- método para la estimación de estos reguladores. Con el conocimiento del grupo activo y las relaciones con los Grupos SH, parece probable que un mejor conocimiento de estas sustancias abrirá una nueva línea de estudio para atacar al cáncer.

#### *1.4.7.2 Células madre cancerosas y radioterapia*

Las principales preocupaciones en la terapia del cáncer se relacionan con el papel de células madre cancerosas (CSC), y si estas células expresan los mismos objetivos que el cáncer en su conjunto y tienen la misma sensibilidad a los agentes citotóxicos. La hipótesis de CSC postula un número relativamente pequeño de células madre como fuerza de autorrenovación que impulsa el crecimiento tumoral y metástasis, y que las CSC contribuyen desproporcionadamente a la recurrencia tumoral (Schaue & McBride, 2015).

Existen la radio resistencia que se ha asociado con un estado metabólicamente inactivo, niveles en aumento de captadores de radicales libres, niveles más bajos de ROS, reparación en aumento de ADN, puntos de control del ciclo celular, y supervivencia. El hallazgo de que las CSC no son resistentes a los iones pesados CPT, que provoca agrupaciones más directas y complejas. El daño del ADN también sugiere que los radicales libres indirectos, las vías dirigidas por ROS están involucradas en su resistencia a la radiación de fotones (Schaue & McBride, 2015).

En condiciones de estrés patológico, incluida la radiación, hipoxia y expresión de oncogén, puntos de control que restringen el desarrollo celular las salidas se pueden levantar, lo que permite que las células se reprogramen para "Stemness". Tal reprogramación podría ser una parte esencial de la curación normal, pero durante la fase fraccionada cursos de radiación podría generar un nido de recurrencia. La reprogramación se puede comparar con la inducción de pluripotencial en

poblaciones de células somáticas a través de los cuatro factores de Yamanaka (OCT3 / 4, SOX2, KLF4, c-MYC) que están altamente expresados en células madre embrionarias, que demuestra la plasticidad inherente a muchos tipos de células (Schaue & McBride, 2015).

Este proceso también destaca el fenotípico sustancial y heterogeneidad funcional dentro de las CSC que se manifiesta como una expresión continua de génica relacionada con el tallo. Esta heterogeneidad podría explicar por qué la CSC definitiva faltan marcadores, aunque la característica principal se reconocen los fenotipos. Se podría argumentar que la resistencia a la radiofrecuencia y la reprogramación de CSC se suman al clásico 4R y 5R que impactan el resultado de un curso de radioterapia fraccionada, lo que justifica las 6R (Schaue & McBride, 2015). Curiosamente, cloroquina, que puede radiosensibilizar tumores y desenmascarar la inmunidad antitumoral inducida por radiación, mostró cierta especificidad para las CSC que fue mediada por inhibición de CXCL12 / CXCR4 y las vías de la HH, en lugar de bloquear la autofagia, la actividad generalmente atribuida a este agente (Schaue & McBride, 2015).

Un marcador de CSC comúnmente expresado es CD44, en particular, la variante de empalme CD44v. Ese CD44v es asociado con la radioresistencia en las células del cáncer de próstata podría no ser una coincidencia. Un aspecto intrigante de las CSC positivas para CD44v es que regulan sus ROS niveles a través de la actividad del transportador de cisteína subunidad xCT, una subunidad del sistema anti portador cisteína-glutamato que promueve la síntesis de glutatión. xCT está regulado al alza en aproximadamente el 30% de los casos negativos líneas celulares de cáncer de mama y podrían representar un buen objetivo para la radio sensibilización. Curiosamente, el HDAC se ha demostrado que el inhibidor vorinostat normaliza los niveles de transportadores que contienen xCT en los gliomas con un aumento acompañante de los niveles de ROS (Schaue & McBride, 2015).

El sistema mantiene la cisteína y el glutatión intracelulares, se acumula en muchas células para contrarrestar el estrés oxidativo. El sistema está bajo el control del factor nuclear-eritroide y un factor relacionado con p45 (Nrf2), que proporciona un vínculo potencial para la radio resistencia de CSC a través de la expresión de eliminadores de radicales libres (Schaue & McBride, 2015).

El factor de transcripción Nrf2 es el regulador maestro de la homeostasis y citoprotección redox celular. Actuando como regulador una gran cantidad de antioxidantes productos génicos portadores del elemento de respuesta (ARE), incluida la  $\gamma$ -glutamylcisteína sintetasa (GCS), enzima de la síntesis de glutatión. Esta batería de productos génicos antioxidantes y citoprotectores generalmente promueve la supervivencia celular y la radio resistencia celular.

Dado que el estrés oxidativo es un sello distintivo de la mayoría de los cánceres, sorprendentemente, Nrf2 o su inhibidor Keap 1 es frecuentemente mutado, por ejemplo, en el cáncer de pulmón. La evidencia indica que KRAS oncogénico confiere tumor quimiorresistencia regulando al alza Nrf2 (Schaue & McBride, 2015).

La red Nrf2 tiene influencias metabólicas, lo que facilita el flujo a través de la vía de las pentosas

fosfato, aumentando la regeneración de NADPH y la biosíntesis de purinas, parece dirigir la reprogramación metabólica durante el estrés celular. Los procesos redox son fundamentales para el funcionamiento básico de células y tejidos, así como al daño por radiación. Son clave para regular las vías bioquímicas y redes que operan para afectar la transducción de señales, ADN y síntesis de ARN, síntesis de proteínas, activación de enzimas, metabolismo y regulación del ciclo celular. El nivel de ROS generado y el estado redox inicial son elementos importantes para decidir las respuestas cuantitativas (Schau & McBride, 2015).

Los efectos en gran parte proinflamatorios de las radiaciones ionizantes son a través de la generación de radicales y activación de NF- $\kappa$ B. Redox es, por lo tanto, un objetivo natural y bien reconocido para la radiación. Es importante destacar que existen marcadas diferencias en el estado redox entre normal y células cancerígenas, aunque la explotación de estas variaciones permanece en su infancia. Metformina, un fármaco ampliamente utilizado para tratar diabetes tipo 2, tiene actividad anti-CSC directa, y es un radio sensibilizador. Ensayos clínicos de metformina combinados con radiación muestran resultados prometedores, pero el aumento de la toxicidad locoregional aguda de la radioterapia observada en pacientes diabéticos que reciben metformina exige precaución y una consideración detallada (Schau & McBride, 2015).

#### *1.4.7.3 Fallos en puntos de control*

Los mecanismos de control de células normales experimentan alteraciones de origen genéticas del cáncer. Las proteínas están inactivas o mutadas en el cáncer, son llamados oncosupresores. Los puntos de control es el conjunto de genes que regula la progresión de la célula por el ciclo de división celular.

En la fase G1 se replica el material genético, en donde la célula se detiene antes de la síntesis del DNA, para hacer un registro de que se va a replicar, si esta lista para reparar cualquier mutación detectada, si están listos las enzimas replicadoras, si existe la cantidad necesaria de nucleótidos y si existe energía suficiente. Es por ello que la inexistencia de la proteína retinoblastoma, Rb es el principal freno del proceso. Por lo tanto, una vez preparada la célula se continua con la activación secuencial cinasas dependientes de ciclina (CDK, cyclin-dependent kinases) y desactiva el freno Rb, a través de la fosforilación. La retinoblastoma fosforilada libera al factor de transcripción regulador de la fase S (E2F/DP1), en donde se expresa cada uno de los genes necesarios con la finalidad de la progresión de la fase S (Avissar, Y., et al., 2012).

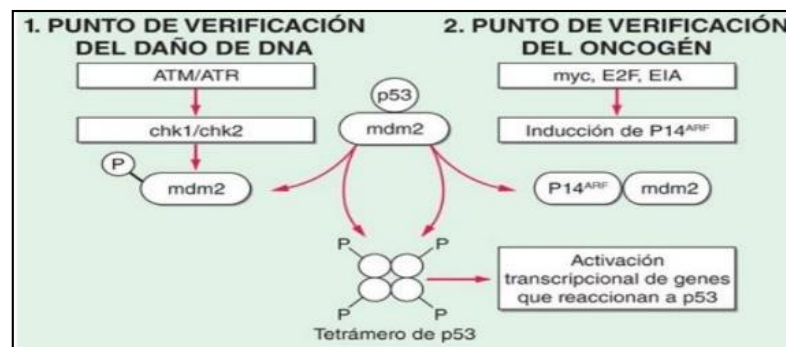
Si determina la célula que no es capaz de replicar el DNA, varios de los inhibidores bloquean la acción de las CDK, como p27Kip1, p21Cip2/Waf1 y p16Ink4a. El cáncer tiene lesiones genéticas específicamente en el punto G1 la misma que permite la progresión a la fase S. Cuando se produce un duplicado del contenido de DNA al final de la fase S, se realiza un listado del punto de verificación donde se pregunta si se duplicaron los cromosomas por completo, si se copiaron

segmentos de DNA más de una vez finalmente si el número de los cromosomas y del DNA es el correcto (Avissar, Y., et al., 2012).

Una vez verificado la célula continua a G2, en donde se prepara para la división celular mediante la síntesis del huso mitótico y algunas otras proteínas que son necesarias para producir de células. Al detectarse algún daño en el DNA, se activa la vía de p53. El p53 es llamado guardian del genoma ya que es un factor de transcripción que se encuentra en bajas cantidades en condiciones normales, generalmente las cantidades están reguladas por el recambio rápido (Kasper, D., et al., 2015).

En condiciones normales p53 se encuentra unido con mdm2 (una ubiquitina ligasa), debido a que es el inhibidor para la activación transcripcional de p53 y lo transporta para su degradación en la proteasoma. Si un daño es detectado la vía del gen mutado de la ataxia-telangiectasia (ATM, ataxia-telangiectasia mutated) se activa; ATM fosforila a mdm2, ya que no se une con p53, y este es el responsable de detener la progresión del ciclo celular, si el daño es grande se inicia la apoptosis celular con el objeto de evitar que una célula dañada se propague y si el daño es menor se envía la síntesis de las enzimas de reparación (Kasper, D., et al., 2015).

A continuación, se muestra en la Figura 5-1 se encuentra la Inducción de p53 el daño del DNA y los puntos de control.



**Figura 5-1:** Inducción de p53 el daño del DNA y los puntos de control.

**Fuente:** (Kasper, D., et al., 2015).

#### 1.4.7.4 Bases genéticas

El cáncer se trata de una enfermedad genética provocada por mutaciones en los genes. En condiciones normales de salud de un individuo, las células normales van multiplicándose y muriendo de forma cíclica y programada. Sin embargo, las células cancerosas desarrollan mutaciones que no pueden ser reparadas, desembocando en la generación de tumores. En toda esta dinámica los genes son los actores principales, siendo estos protooncogenes u oncogenes.

Los protooncogenes son un grupo de genes que hacen que las células normales se conviertan en

cancerosas cuando mutan. Las mutaciones en los protooncogenes son de naturaleza dominante, la versión mutada de un protooncogén se llama oncogén. Comúnmente los protooncogenes codifican proteínas que funcionan para estimular la división celular, inhibir la diferenciación celular y detener la muerte celular. Todos estos procesos son importantes para el desarrollo humano normal y para el mantenimiento de los tejidos y órganos. Sin embargo, los oncogenes suelen presentar un aumento de la producción de estas proteínas, lo que ocasiona un incremento de la división celular, una disminución de la diferenciación celular y la inhibición de la muerte celular; en conjunto, estos fenotipos definen a las células cancerosas. Por este motivo, los oncogenes son actualmente una de las principales dianas moleculares para el diseño de fármacos contra el cáncer. En la actualidad se conocen más de 40 protooncogenes humanos diferentes. Por otra parte, un oncogén es un gen anormal que procede de la mutación de un gen normal (protooncogén). El oncogén es culpable de la transformación de una célula normal en una maligna, que luego evolucionará en un tipo de cáncer específico. Los oncogenes surgen como resultado de mutaciones que aumentan el nivel de expresión o la actividad de un protooncogén. Los mecanismos genéticos subyacentes asociados a la activación de oncogenes son los siguientes:

- Mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en la región promotora de un protooncogén que conducen a un aumento de la transcripción, o que dan lugar a un producto génico hiperactivo.
- Eventos de amplificación de genes que dan lugar a copias cromosómicas adicionales de un protooncogén.
- Eventos de translocación cromosómica que reubican un protooncogén en un nuevo sitio cromosómico que conduce a una mayor expresión.
- Translocaciones cromosómicas que provocan una fusión entre un protooncogen y un segundo gen, que produce una proteína de fusión con actividad oncogénica (Chial, 2018: pp. 1-3).

## **CAPÍTULO II**

### **2. MARCO METODOLÓGICO**

#### **2.1. Diseño de la investigación**

En el presente trabajo de investigación se realizó una revisión sistemática de artículos científicos publicados en varias revistas indexadas, encargadas de publicaciones con relación al área de la medicina (Radiología).

#### **2.2. Estrategia de búsqueda**

La búsqueda o recopilación de información requerida para el tema a desarrollar, se sustenta en publicaciones de artículos científicos previos, con el propósito de obtener información detallada, de fuentes confiables y sobre todo actuales, a fin de contribuir mediante esta investigación en el área clínica, particularmente en radioterapia a los profesionales encargados de administrar dosis de radiación ionizante a pacientes con células tumorales y a la vez considerar que la irradiación provoca efectos indirectos a las células diana, razón por la cual aquellos profesionales especializados en esta área, deben constantemente estar actualizando sus conocimientos referentes al campo de aplicación que desempeñan, para ello, la búsqueda se llevó a cabo mediante la utilización de bases de datos como: NCBI (Pubmed), Google académico, Scielo, ScienceDirect. Por lo tanto, las publicaciones que se seleccionaron bajo el criterio de elegibilidad referente a los efectos de vecindad de las radiaciones ionizantes están delimitadas en el tiempo con un lapso de 5 años, además, la búsqueda se generó con base en publicaciones limitadas en el idioma español e inglés en su mayoría.

#### **2.3. Criterios de selección**

Durante la búsqueda de información se consideró importante incluir publicaciones explícitas atinentes al tema planteado, con la finalidad de obtener información relevante y necesaria, para analizar, cotejar y dar cumplimiento a los objetivos planteados y responder a la pregunta del planteamiento del problema anteriormente definida. Por consiguiente, el proceso efectuado para la selección de las publicaciones consideradas para la presente investigación, estuvieron sometidas a una rigurosa revisión destacando entre ellas la importancia y el tiempo en el que han sido publicadas. Por lo tanto, el criterio de inclusión que se aplicó estuvo ligado al estudio de los avances e implicaciones que los efectos de vecindad generados por las radiaciones ionizantes provocan a los pacientes que presentan esa temible enfermedad como es el cáncer.



Por otro lado, al tratarse de una investigación de carácter científico, el criterio de exclusión que se determinó fue que los artículos no procedan de fuentes de información provenientes de blogs o documentos que no se hallen difundidos en los medios como revistas o libros.

#### **2.4. Extracción de la información**

Después de la búsqueda inicial, se determinó un número equivalente a 45 publicaciones. Posteriormente, para proceder con la selección de la revisión bibliográfica se analizó los resúmenes de cada artículo previamente seleccionados y en algunos artículos fue necesario revisar por completo el documento con el fin de avalar que la información proporcionada sea la que necesitamos para cumplir con el objetivo. Finalmente, cabe recalcar que se exceptuó 8 de ellos, debido a que a que la información expuesta no estaba relacionada con el propósito esperado.

#### **2.5. Análisis de la información**

Para determinar aspectos relevantes y específicos de la información obtenida se estableció dos apartados, el primero se fundamenta en los avances desarrollados referente a los efectos de vecindad de las radiaciones ionizantes en el tratamiento de los pacientes con células tumorales en radioterapia y el segundo referente a las implicaciones que presentan este fenómeno. Para la cual se extrajo del grupo de publicaciones analizadas.

## CAPÍTULO III

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados expuestos en el presente trabajo de investigación, se recabaron desde bases de datos científicas, considerando la relevancia y confiabilidad de la información, que muestran que existe una distinción entre los efectos directos e indirecto, causando daños al interactuar la RI con un tejido u órgano, mediante la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Baselet et al., 2019).

Por consiguiente, en términos de radiobiología los efectos de vecindad o también denominados espectador son aquellos que las células no irradiadas responden a señales transmitidas por las células irradiadas directamente, y pueden propagarse por vías de transporte a través de la comunicación célula a célula de las uniones gap, solutos extracelulares e incluso las vesículas extracelulares (exosomas) (Mothersill et al., 2018: pp. 1-2; Kalluri, 2016, pp.1209-1210). Y en las que involucra una serie de cambios biológicos en las células vecinas, experimentando cambios a nivel molecular y celular como la apoptosis, senescencia celular, daños al ADN, aberraciones cromosómicas, inestabilidad genética y activación de estrés celular (Hernandez-Segura, Nehme y Demaria, 2018: p. 436-437; Mortezaee et al., 2019: p. 2; El-Din et al. 2017: pp. 2-3).

Por lo tanto, cabe explicar que las uniones gap participan en la intercomunicación celular éstos canales intercelulares, están formados por complejos proteicos, éstas proteínas son codificadas por los genes de conexinas que conectan el citoplasma de las células adyacentes, facilitando un conducto intracelular directo para la comunicación intercelular, permitiendo la libre difusión de moléculas e iones directamente desde el citoplasma de las células circundantes, facilitando respuestas celulares inmediatas y coordinadas a estímulos internos y externo, por esta razón la participación de las uniones gap tienen relevancia dentro del estudio de efectos de vecindad (Bell et al., 2018: p. 2; Wingard et al., 2015: pp. 2-3; Sinyuk et al., 2018: pp. 5-6). Por otro lado, las RI inducen a las a las células circundantes a las dianas estrés celular, por medio de la intercomunicación, en ellas se encuentran involucradas las especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO), los componentes de ROS desempeñan un papel importante dado que al existir un aumento descontrolado de estas especies se activa el estrés celular y el que se puede controlar mediante los alelos oncogénicos de de K-Ras, B-Raf y Myc al incrementar la actividad antioxidante de Nrf2 e incluso prevenir la carcinogénesis (Rojo de la Vega, Chapman y Zhang, 2018: pp. 3; Yang y Lian, 2020: pp. 2-4).

Otro de los aspectos del que depende los efectos de vecindad son la calidad de radiación que suministra el profesional encargado. Por ello, en esta revisión se ha considerado la radiación fotónica y los protones, estos últimos son de gran interés en este estudio debido a que los efectos o toxicidad que se genera tras la exposición de protones a células tumorales es considerablemente

baja en comparación con los otros tipos de radiación que se emplea (Kim et al., 2018: p. 2).

Por lo tanto, el empleo de haz de protones en la actualidad está siendo muy utilizado, dado que estos haces penetran en el tejido u órgano en una profundidad limitada, depositando la mayor parte de su energía al final de la trayectoria, los haces de protones se aceleran en un acelerador lineal de partículas, conocido como ciclotrón. De modo, que la dosis suministrada se acumula en un pico denominado bragg y luego cae bruscamente sin apenas depositar energía después de la administración. Mientras que la radiación fotónica atraviesa el tejido depositando energía en el entorno de la célula objetivo, por lo que para preservar las estructuras y biomoléculas de las células cercanas se debe considerar la geometría de los haces de fotones, con ángulos diferentes que se solapan entorno al volumen irradiado (Moranchel, Irene y Castell, 2019: pp. 18-19; Barker, Lowe y Radhakrishna, 2019: pp. 578).

La radiación fotónica, particularmente los rayos X la dosis que se administra disminuye exponencialmente distal a la célula irradiada, mientras que los protones por sus propiedades físicas tienen un alcance finito en el que hay ausencia de dosis de salida, dando como resultado una mayor preservación tisular de los del entorno circundante (Chuong et al. 2020: pp. 157-158; Zeng et al., 2021: p. 1).

Por otro lado, en la radioterapia de protones se utilizan dos técnicas: la primera es la de dispersión pasiva en el que durante los procedimientos oncológicos utilizan equipos de dispersión, colimadores y aberturas para dispersar y moldear el haz de protones a la forma del tumor a irradiar y en la actualidad se ha implementado una nueva técnica, denominada pencil-beam scanning (PBS), consiste en eliminar utilización de equipos hechos a medida mediante el uso de imanes de dirección para pintar puntos del haz de protones capa por capa sobre el volumen del objetivo, éste pequeño haz escanea magnéticamente por el tumor, desde el borde distal del objetivo hasta su borde proximal, esta técnica es más precisa y en comparación con los métodos pasivos tiene el potencial de minimizar daños en los órganos en riesgo, incluida la piel.

### **3.1. Implicaciones de EVIR en radioterapia**

La radioterapia es una de las principales modalidades para el tratamiento de cáncer, con el objetivo de destruir tumores emplea radiación ionizante, sin embargo, la energía de esta radiación desencadena una serie de efectos biológicos, con implicaciones severas dado que al irradiar a un paciente que presenta cáncer, las células que se sitúan en el entorno de las células objetivo exhiben efectos secundarios denominados de vecindad (Mukherjee y Chakraborty, 2018: pp. 1-2).

Los avances que se han determinado, han permitido la implementación de nuevas técnicas en el área de radioterapia, entre los que se destaca principalmente a terapia de protones, en términos generales es un nuevo tipo de modalidad selectiva, eficiente y precisa, dado que su máxima dosis la deposita en la célula blanco, sin apenas inducir toxicidad en los tejidos vecinales (Lariviere et al.,

2019: pp. 989-990).

En el contexto de la radioterapia, se asocia a EVIR con el tipo de radiación, el tiempo de exposición, el tipo de célula, el estado genético del organismo o tejido y la tasa de dosis. Por otro lado, las señales de EVIR influyen en la alteración del equilibrio dinámico entre proliferación, apoptosis y diferenciación (Marín et al., 2015: pp. 2-3). El manejo apropiado de EVIR en radioterapia es un factor limitante para el trato apropiado (Najafi et al., 2017: p. 139) de la administración de radiación en el carcinoma.

Además, esta revisión con base en la información recabada de fuentes confiables, pretende principalmente llegar a los especialistas en estas áreas médicas, para influir en su capacitación y actualización de los conocimientos sobre las nuevas técnicas de radiación que se están implementado con el objetivo de reducir la toxicidad o efectos biológicos como los de vecindad, que se producen después de la irradiación en pacientes que reciben este tratamiento clínico en la modalidad de radioterapia.

## CONCLUSIONES

- Mediante una revisión de literatura exhaustiva efectuada en las diferentes bases de datos, se determinó que los haces de radiación empleados en la modalidad de radioterapia para el tratamiento de cáncer, son evidencia directa de la causa de efectos biológicos, particularmente los efectos de vecindad que se producen después de la irradiación a un paciente con células tumorales y que depende de algunos parámetros como el tiempo de exposición, el tipo de radiación, el volumen irradiado, la tasa de dosis y el estado del organismo.
- Las radiaciones ionizantes, por su capacidad energética son utilizadas en el área de radioterapia como tratamiento de células cancerosas, destruyendo el medio tumoral. Sin embargo, presenta algunos riesgos, que induce cambios biológicos en las células cercanas a las dianas.
- Los efectos producidos durante la exposición de RI que se han considerado en esta revisión, son los efectos de vecindad que exhiben las células vecinas en respuesta de las señales que las células irradiadas directamente emiten, como resultado se muestra cambios a nivel molecular y celular, como aberraciones en el cromosoma, inestabilidad genética, senescencia celular, apoptosis y alteraciones en el ADN.
- Finalmente, los nuevos avances que se han determinado han permitido una reducción de estos efectos vecinales, por ejemplo, el empleo de haz de protones en radioterapia ha demostrado una ventaja significativa, por su eficiencia, dado que, por sus propiedades físicas, tiene la capacidad de penetrar el tejido u órgano en una profundidad limitada, depositando la mayor parte de su energía al final de la trayectoria, es decir, deposita su máxima energía en las células tumorales.

## **RECOMENDACIONES**

- Para el desarrollo del presente trabajo de investigación es imprescindible la utilización de herramientas electrónicas, como las bases de datos de información científica. Por tal razón, es recomendable establecer un sistema de búsqueda para hacerla más específica, limitada por filtro de idioma, año de publicación o tipo de documento, también limitada a los campos de descriptores o palabras claves.

## **BIBLIOGRAFÍA**

**ALEXANDER, P.** “La Radiosensibilidad de las células” [en línea]. 2002. [Consulta: 10 enero 2021]. Disponible en: [https://www.iaea.org/sites/default/files/02302601416\\_es.pdf](https://www.iaea.org/sites/default/files/02302601416_es.pdf)

**AZZAM, E. I., et al.** “Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury”. *Cancer Letters* [en línea], 2012, (Irlanda) 327(1-2), pp. 48-60. [Consulta: 18 noviembre 2020]. ISSN 1872-7980. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2011.12.012>

**BARKER, C., LOWE, M., & RADHAKRISHNA, G.** “An introduction to proton beam therapy”. *British Journal of Hospital Medicine* [en línea], 2019, (Inglaterra) 80(10), pp. 574-578. [Consulta: 15 diciembre 2020]. ISSN 1759-7390. Disponible en: <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.10.574>

**BASELET, B., et al.** “Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction”. *Cellular and Molecular Life Sciences*[en línea], 2019, (Suiza) 76(4), pp. 699-728. [Consulta: 03 enero 2021]. ISSN 1420-9071. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2956-z>

**BELL, C. L., SHAKESPEARE, T. I., SMITH, A.R., & MURRAY, S. A.** “Visualization of Annular Gap Junction Vesicle Processing: The Interplay Between Annular Gap Junctions and Mitochondria”. *International Journal of Molecular Sciences* [en línea], 2018, (Suiza) 20(1), pp. 1-17. [Consulta: 12 diciembre 2020]. ISSN 1422-0067. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337258/pdf/ijms-20-00044.pdf>

**BRADLEY, J. A., & MENDENHALL, N. P.** “Novel Radiotherapy Techniques for Breast Cancer”. *Annual Review of Medicine* [en línea], 2018, (Estados Unidos de América) 69, pp. 277-288. [Consulta: 07 febrero 2021]. ISSN 1545-326X. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-042716-103422>

**BROCED, A., & CRUZ, M.** Radioterapia externa I. Bases físicas, equipos, determinación de la dosis absorbida y programa de garantía de calidad [en línea]. España: ADI 2012. [Consulta: 22 febrero 2020]. Disponible en: <http://proteccionradiologica.cl/wp-content/uploads/2016/08/1-libro-de-radioterapia-esp%C3%B1ol.pdf>

**CHERRY, R.; et al.** Radiaciones Ionizantes Riesgos Generales [en línea]. Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo [en línea] 2012 pp. 1- 45 Disponible en: [http://materiales.untrefvirtual.edu.ar/documentos\\_extras/20491\\_Medicina\\_laboral/enciclopedia\\_oit/tomo2/48.pdf](http://materiales.untrefvirtual.edu.ar/documentos_extras/20491_Medicina_laboral/enciclopedia_oit/tomo2/48.pdf)

**CHIAL, H.** “Proto-oncogenes to oncogenes to cancer”. Nature Education [en línea]. 2018, (Estados Unidos de América) 1(1), p. 33. [Consulta: 10 enero 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/proto-oncogenes-to-oncogenes-to-cancer-883/>

**CHUONG, M., et al .** "Proton beam therapy for liver cancers". Journal of Gastrointestinal Oncology [en línea], 2020,(Hong Kong) 11(1), pp. 157-165. [Consulta: 12 febrero 2021]. ISSN 2219-679X. Disponible en:<https://jgo.amegroups.com/article/view/28232/pdf>

**DITTMANN, K.; et al.** “Nuclear epidermal growth factor receptor modulates cellular radiosensitivity by regulation of chromatin access”. Radiotherapy and Oncology [en línea], 2011, (Irlanda) 99, pp. 317–322. [Consulta: 17 de marzo 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704408/>

**EL-DIN, A. A. M., ABDELRAZZAK, A. B., AHMED, M. T., & EL-MISSIRY, M. A.** "Radiation induced bystander effects in the spleen of cranially-irradiated rats". British Journal of Radiology [en línea], 2017, (Reino Unido de Gran Bretaña) 90(1080), pp. 1-11. [Consulta: 23 enero 2021]. ISSN 0007-1285. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047657/pdf/bjr.20170278.pdf>

**GALLEGOS, E.** “Las radiaciones ionizantes: una realidad cotidiana” Revista de Salud Ambiental [en línea], 2010, (España), pp. 6 - 23. . Disponible en: <https://www.sanidadambiental.com/wp-content/uploads/revista/rsa.10.1-2.2010/rsa.10.1-2.2010.6-23.pdf>

**HAN, W., & YU, K.** “Ionizing radiation, DNA double strand break and mutation”. Advances in Genetics Research [en línea], 2010, (Hong Kong) 4, pp. 197-210. [Consulta: 17 de enero 2021]. Disponible en: [http://www.cityu.edu.hk/phy\\_portal/nru/BookAGRchapter7.pdf](http://www.cityu.edu.hk/phy_portal/nru/BookAGRchapter7.pdf)

**HAUSMAN, D. M.** “¿Qué es el cáncer?”. Perspectives in Biology and Medicine [en línea], 2019, (Estados Unidos de América) 62(4), pp. 778–784. [Consulta: 10 diciembre 2020]. ISSN 1529-8795. Disponible en: <https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0046>



**HERNANDEZ-SEGURA, A., NEHME, J., & DEMARIA, M.** “Hallmarks of Cellular Senescence”. *Trends in Cell Biology* [en línea], 2018, (Países Bajos) 28(6), pp. 436-453. [Consulta: 19 noviembre 2020]. ISSN 1879-3088. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/cell-biology/fulltext/S0962-8924\(18\)30020-5?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0962892418300205%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/cell-biology/fulltext/S0962-8924(18)30020-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0962892418300205%3Fshowall%3Dtrue)

**HERRMANN, H.; & BUCKSCH, H.** *Dictionary Geotechnical Engineering/Wörterbuch GeoTechnik* [en línea]. 2da. ed. New York-Estados Unidos de América: Springer Heidelberg, 2014. [Consulta: 08 enero 2021]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783642417139>

**HU, C., & JIANG, X.** “The SUMO-specific protease family regulates cancer cell radiosensitivity”. *Biomedicine and Pharmacotherapy* [en línea], 2019, (Francia) 109(182), pp. 66-70. [Consulta: 07 febrero 2021]. ISSN 1950-6007. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.071>.

**HU, B.; et al.** “In situ visualization of DSBs to assess the extranuclear/extracellular effects induced by low-dose  $\alpha$ -particle irradiation”. *Radiation Research* [en línea], 2005, (Estados Unidos de América)164(3), pp. 286-291. [Consulta: 08 de febrero 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16137201/>

**HUGUET, F., HABERER-GUILLERM, S., & MONNIER, L.** “Radioterapia”. *EMC - Tratado de Medicina* [en línea], 2014, (España) 18(3), pp. 1-6. [Consulta: 07 febrero 2021]. ISSN 1636-5410. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541014681435>.

**INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER.** *Radioterapia para tratar el cáncer* [blog] 2019 Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>

**KALLURI, R.** “The biology and function of exosomes in cancer”. *Journal of Clinical Investigation* [en línea], 2016, (Estados Unidos de América) 126(4), pp. 1208-1215. [Consulta: 10 enero 2021]. ISSN 1558-8238. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4811149/pdf/JCI81135.pdf>

**KASPER, D.; et al.** *Principios de Medicina Interna* [en línea] decimonovena edición en español McGRAW-HILL Interamericana Editores, S.A. de C.V., 2015, [Consulta: 15 de enero del 2021] Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1717>

**KIM, J. K., et al.** “Proton Therapy for Head and Neck Cancer”. *Current Treatment Options in Oncology* [en línea], 2018, (Estados Unidos de América) 19(6), pp. 1-14. [Consulta: 20 noviembre 2020]. ISSN 1534-6277. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744681/>

**LARIVIERE, M. J., SANTOS, P. M. G., HILL-KAYSER, C. E., & METZ, J. M.** “ProtonTherapy”. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [en línea], 2019, (Reino Unido de Gran Bretaña) 33(6), pp. 989-1009. [Consulta: 11 diciembre 2020]. ISSN 0889-8588. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.08.006>.

**LINDHOLM, C.; et al.** “Search for Clastogenic Factors in the Plasma of Locally Irradiated Individuals”. *Radiation Research* [en línea], 2012, (Estados Unidos de América) 177(3), pp. 298-306. [Consulta: 14 de enero 2021]. Disponible en: <http://www.bioone.org/doi/full/10.1667/RR2721.1>

**LODISH, H., et al.** *Molecular Cell Biology* [en línea]. New York-Estados Unidos de América: W. H. Freeman and Company, 2007. [Consulta: 21 enero 2021]. Disponible en: <https://www.amazon.es/Molecular-Cell-Biology-Harvey-Lodish/dp/0716776014>

**MANCUSO, M., et al.** “Role of connexin43 and ATP in long-range bystander radiation damage and oncogenesis in vivo”. *Oncogene* [en línea], 2011, (Reino Unido de Gran Bretaña), pp. 1-8. [Consulta: 07 diciembre 2020]. ISSN 0950-9232. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2011176.pdf>

**MARTÍNEZ, E.** “Interacción de la radioterapia con los nuevos agentes con dianas moleculares”. *An. Sist. Sanit. Navar* [en línea], 2015, (España) 32(2), pp. 97-107. [Consulta: 23 de febrero 2021]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v32s2/original10.pdf>

**MARÍN, A., et al.** “Bystander effects and radiotherapy”. *Reports of PracticalOncology and Radiotherapy* [en línea], 2015, (Polonia) 20(1), pp. 12-21. [Consulta: 27 enero 2021]. ISSN 1507-1367. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268598/pdf/main.pdf>

**MAVRAGANI, I.; et al.** “Complex DNA Damage: A Route to Radiation-Induced Genomic Instability and Carcinogenesis”. *Cancers* [en línea], 2017, (Suiza) 9(91), pp. 1-21. [Consulta: 05 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.e-helvetica.nb.admin.ch/api/download/urn%3Anbn%3Ach%3Aabel-1006881%3Acancers-09->

00091-v2.pdf/cancers-09-00091-v2.pdf

**MOLE, R. H.** “Whole body irradiation—radiobiology or medicine?”. *The British Journal of Radiology* [en línea], 1992, (Inglaterra) 26(305), pp. 234-241. [Consulta: 12 de enero 2021].

**MORANCHEL, I. L., IRENE, P., & CASTELL, M.** “Protonterapia: estado del arte y aplicaciones clínicas”. *Revista Oficial de La Sociedad Española de Enfermería Oncológica* [en línea], 2019, (España) 21(2), pp. 17-30. [Consulta: 04 febrero 2021]. ISSN 1507-1367. Disponible en: [https://seeo.org/wp-content/uploads/2019/11/Revista-SEEO-Vol\\_21\\_n\\_2.pdf](https://seeo.org/wp-content/uploads/2019/11/Revista-SEEO-Vol_21_n_2.pdf)

**MORGAN, W.F.** “Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in Vitro”. *Radiation Research* [en línea], 2012, (Estados Unidos de América) 178(2), pp. 567-580. [Consulta: 17 febrero 2021]. ISSN 0033-7587. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12710868/>

**MORTEZAEI, K., et al.** “Genomic instability and carcinogenesis of heavy charged particles radiation: Clinical and environmental implications”. *Medicina* [en línea], 2019, (Lituania) 55(9), pp. 1-13. [Consulta: 09 diciembre 2021]. ISSN 1010-660X. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780199/pdf/medicina-55-00591.pdf>

**MOTHERSILL, C., et al.** “History of bystander effects research 1905-present; what is in a name?”. *International Journal of Radiation Biology* [en línea], 2018, (Reino Unido de Gran Bretaña) 94(8), pp. 696-707. [Consulta: 09 diciembre 2021]. ISSN 1362-3095. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1398436>.

**MULTHOFF, G., & RADONS, J.** “Radiation, inflammation, and immune responses in cancer”. *Frontiers in Oncology* [en línea], 2012, (Suiza) 2(58), pp. 1-18. [Consulta: 20 de diciembre 2020]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/8735789.pdf>

**MUKHERJEE, S., & CHAKRABORTY, A.** “Radiation-induced bystander phenomenon: insight and implications in radiotherapy”. *International Journal of Radiation Biology* [en línea], 2018, (Reino Unido de Gran Bretaña) 95(3), pp. 243-263. [Consulta: 25 enero 2021]. ISSN 1362-3095. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1547440>

**NASIR, M., & SIAM, F.** “Mini-review: recent updates on the mathematical modelling of radiation-induced bystander effects”. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences* [en línea], 2017, (Malasia) 13(2), pp. 103-108. [Consulta: 27 de febrero 2021]. Disponible en:

<https://mjfas.utm.my/index.php/mjfas/article/view/563/pdf>

**NAGASAWA, H., & LITTLE, J. B.** “Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles”. *Cancer research* [en línea], 1992, (Estados Unidos de América) 52(22), pp. 6394-6396. [Consulta: 29 noviembre 2020]. ISSN 0008-5472. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/52/22/6394.full-text.pdf>

**NAJAFI, M., SHIRAZI, A., MOTEVASELI, E., GERAILY, G., NOROUZI, F., HEIDARI, M., & REZAPOOR, S.** “The melatonin immunomodulatory actions in radiotherapy”. *Biophysical Reviews* [en línea], 2017, (Alemania) 9(2), pp. 139-148. [Consulta: 20 diciembre 2020]. ISSN 1867-2469. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12551-017-0256-8>.

**NATIONAL CENTER INSTITUTE.** La radioterapia y usted para personas con cáncer [blog] 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/radioterapia-y-usted.pdf>

**NIKITAKI, Z.; et al.** “Systemic mechanisms and effects of ionizing radiation: a new ‘old’ paradigm of how the bystanders and distant can become the players”. In *Seminars in Cancer Biology* [en línea], 2016, (Estados Unidos de América) 37, pp. 77-95. [Consulta: 25 de diciembre 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873647/>

**ORGANISMO INTERNACIONAL DE ENERGÍA ATÓMICA.** *Protección radiológica y seguridad de las fuentes de radiación: Normas básicas internacionales de seguridad* [en línea]. New York-Estados Unidos de América: IAEA, 2016, [Consulta: 10 enero 2021]. Disponible en: [https://servei.org/wp-content/uploads/P1578\\_S\\_web.pdf](https://servei.org/wp-content/uploads/P1578_S_web.pdf)

**PFEFFER, C., & SINGH, A.** “Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy”. *International Journal of Molecular Science* [en línea], 2017, (Suiza)19(448), pp. 1-10. [Consulta: 07 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855670/pdf/ijms-19-00448.pdf>

**PINAR, B., SÁEZ, M., & HERNÁNDEZ, M. A.** “Generalidades en Oncología Radioterápica II”. *BioCancer* [en línea], 2004, (España) 1, pp. 1-14. [Consulta: 18 noviembre 2020]. ISSN 1697-6452. Disponible en: [http://www.biocancer.com/sites/default/files/Generalidades\\_en\\_oncologia\\_radioterapica\\_II.pdf](http://www.biocancer.com/sites/default/files/Generalidades_en_oncologia_radioterapica_II.pdf)

**PORTAS, M., POMERANE, A., GENOVESE, J., PÉREZ, M., & GISONE, M.R.** “Diagnóstico y tratamiento de las quemaduras radioinducidas” [en línea]. Buenos Aires-

Argentina, 2010.[Consulta: 15 diciembre 2020]. Disponible en:  
<https://www.foroiberam.org/documents/193375/199920/Diagn%C3%B3stico+y+tratamiento+d e+las+quemaduras+radioinducidas/76861021-96fe-4ab0-b602-8b25679c787f?version=1.0>

**PRISE, K. M., SCHETTINO, G., VOJNOVIC, B., BELYAKOV, O., & SHAO, C.** “Microbeam studies of the bystander response”. *Journal of Radiation Research* [en línea], 2009, (Reino Unido de Gran Bretaña) 50, pp. 1-8. [Consulta: 16 enero 2021]. ISSN 0449-3060. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855959/pdf/ukmss-29045.pdf>

**PROGRAMA DE LAS NACIONES UNIDAS PARA EL MEDIO AMBIENTE.** Radiación. Efectos y fuentes [en línea]. Nairobi-Kenia: PNUMA, 2017, [Consulta: 15 enero 2021]. Disponible en: [https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/7790/-Radiation\\_Effects\\_and\\_sources-2016Radiation\\_-\\_Effects\\_and\\_Sources\\_SP.pdg.pdf?sequence=7&isAllowed=y](https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/7790/-Radiation_Effects_and_sources-2016Radiation_-_Effects_and_Sources_SP.pdg.pdf?sequence=7&isAllowed=y)

**PUERTA-ORTIZ, J., & MORALES, J.** “Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes”. *Revista Colombiana de Cardiología* [en línea], 2019, (Colombia) 27(S1), pp. 61-71. [Consulta: 29 febrero 2021]. ISSN 0120-5633. Disponible en: [https://rccardiologia.com/previos/RCC%202020%20Vol.%2027/RCC\\_2020\\_27\\_S1/RCC\\_2020\\_27\\_S1\\_061-071.pdf](https://rccardiologia.com/previos/RCC%202020%20Vol.%2027/RCC_2020_27_S1/RCC_2020_27_S1_061-071.pdf)

**RIZO, D.; et al.** “Conocimientos básicos de oncología radioterápica”. *Unión de Editoriales Universitarios Españoles (UNE)* [en línea], (2016). pp. 11-13. Disponible en: [https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/9411/Radioterapia\\_open\\_def.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/9411/Radioterapia_open_def.pdf?sequence=4&isAllowed=y)

**RODRÍGUEZ-RUIZ, M.E., et al.** “Immunological Mechanisms Responsible for Radiation-Induced Abscopal Effect”. *Trends in Immunology* [en línea], 2018, (Países Bajos) 39(8), pp. 644-655. [Consulta: 28 octubre 2020]. ISSN 14714981. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.06.001>.

**ROJO DE LA VEGA, M., CHAPMAN, E., & ZHANG, D. D.** “NRF2 and the Hallmarks of Cancer”. *Cancer Cell* [en línea], 2018, (Estados Unidos de América) 34(1), pp. 21-43. [Consulta: 21 febrero 2021]. ISSN 1878-3686. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.022>.

**SCHAUE, D., & MCBRIDE, W.** “Opportunities and challenges of radiotherapy”. *Nature Reviews Clinical Oncology* [en línea], 2015, (Inglaterra) 12(9), pp. 527-540 [Consulta 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.120>

**SASAKI, K.; et al.** “A simulation study of the radiation-induced bystander effect: modeling with stochastically defined signal reemission”. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* [en línea], 2012, (Estado Unidos de América), pp. 1-5. [Consulta: 10 de marzo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3502842/pdf/CMMM2012-389095.pdf>

**SAWAL, H.A., ASGHAR, K., BUREIK, M., & JALAL, N.** “Bystander signaling via oxidative metabolism”. *OncoTargets and Therapy* [en línea], 2017, (Nueva Zelanda) 10, pp. 3925-3940. [Consulta: 17 enero 2021]. ISSN 1178-6930. Disponible en: [https://www.dovepress.com/front\\_end/cr\\_data/cache/pdf/download\\_1616987824\\_606146b0dc775/OTT-136076-bystander-signaling-via-oxidative-metabolism\\_080417.pdf](https://www.dovepress.com/front_end/cr_data/cache/pdf/download_1616987824_606146b0dc775/OTT-136076-bystander-signaling-via-oxidative-metabolism_080417.pdf)

**SAWANT, S.G., et al.** “The radiation-induced bystander effect for clonogenic survival”. *Radiation Research* [en línea], 2002, (Estados Unidos de América) 157(4), pp.361-364.[Consulta: 17 enero 2021]. ISSN 0033-7587. Disponible en: [https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-157/issue-4/0033-7587\(2002\)157%5b0361%3aTRIBEF%5d2.0.CO%3b2/The-Radiation-Induced-Bystander-Effect-for-Clonogenic-Survival/10.1667/0033-7587\(2002\)157\[0361:TRIBEF\]2.0.CO;2.short](https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-157/issue-4/0033-7587(2002)157%5b0361%3aTRIBEF%5d2.0.CO%3b2/The-Radiation-Induced-Bystander-Effect-for-Clonogenic-Survival/10.1667/0033-7587(2002)157[0361:TRIBEF]2.0.CO;2.short)

**SCHAUE, D., & MCBRIDE, W.** “Opportunities and challenges of radiotherapy”. *Nature Reviews Clinical Oncology* [en línea], 2015, (Inglaterra) 12(9), pp. 527-540 [Consulta 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: [www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.120](http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.120)

**SHAO, C., FOLKARD, M., MICHAEL, B.D., & PRISE, K.M.** “Targeted cytoplasmic irradiation induces bystander responses”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [en línea], 2004, (Estados Unidos de América) 101(37), pp. 13495-13500. [Consulta: 11 diciembre 2020]. ISSN 0027-8424. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/pnas/101/37/13495.full.pdf>

**SEYMOUR, C. B., & MOTHERSILL, C.** Relative contribution of bystander and targeted cell killing to the low-dose region of the radiation dose–response curve. *Radiation Research* [en línea], 2000, (Estados Unidos de América) 153(5), pp. 508-511. [Consulta: 21 de febrero 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10790270/>

**SIES, H.** “Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine”. *Redox Biology* [en línea], 2015. (Países Bajos) 4, pp. 180-183. [Consulta: 25 noviembre 2020]. ISSN 22132317. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>

**SINYUK, M., et al.** “Cancer connectors: Connexins, gap junctions, and communication”. *Frontiers in Oncology* [en línea], 2018, (Suiza) 8, pp. 1-18. [Consulta: 05 febrero 2021]. ISSN 2234-943X. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6308394/pdf/fonc-08-00646.pdf>

**SIVA, S.; et al.** “Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist”. *Cancer Letters* [en línea], 2015, (Irlanda) 356, pp. 82-90. [Consulta: 11 de febrero 2021]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Shankar-Siva/publication/257813450\\_Abscopal\\_effects\\_of\\_radiation\\_therapy\\_A\\_clinical\\_review\\_for\\_the\\_radiobiologist/links/5cdfa636458515712eb339ba/Abscopal-effects-of-radiation-therapy-A-clinical-review-for-the-radiobiologist.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Shankar-Siva/publication/257813450_Abscopal_effects_of_radiation_therapy_A_clinical_review_for_the_radiobiologist/links/5cdfa636458515712eb339ba/Abscopal-effects-of-radiation-therapy-A-clinical-review-for-the-radiobiologist.pdf)

**SOKOLOV, M. V.; et al.** “Ionizing radiation induces DNA doublestrand breaks in bystander primary human fibroblasts”. *Oncogene* [en línea], 2005, (Inglaterra) 24(49), pp. 7257-7265. [Consulta: 23 noviembre 2020]. ISSN 0950-9232. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1208886>

**SWIFT, L., GOLSTEYN, R., KOVALCHUK, I., & KOVALCHUK, O.** “The Relationship Between Checkpoint Adaptation and Mitotic Catastrophe in Genomic Changes in Cancer Cells” [en línea]. Londrés-Inglaterra: Elsevier Inc., 2016. [Consulta: 09 enero 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803309-8.00022-7>

**SYAFRI, EDI, & ENDRIZAL, N.** “Improved Docking of Polypeptides with Glide”. *Journal of Chemical Information and Modeling* [en línea], 2013, (Estados Unidos de América) 53(9), pp. 1689-1699. [Consulta: 13 enero 2021]. Disponible en: <https://dblp.org/db/journals/jcisd/jcisd53.html>

**SZENT-GYÖRGYI, A** “Cell division and cancer”. *American Association for the Advancement of Science* [en línea], 2016, (Estados Unidos de América) 149(3679), pp. 34-37. [Consulta 11 de enero del 2021] Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/1715895>

**TOOSSI, M.T.B., SOLEYMANIFARD, S., KHADEMI, S., AZIMIAN, H., & MOHEBI, S.** "High dose radiotherapy can be preserved normal tissues from bystander effects of irradiated

tumors”. *Physica Medica* [en línea], 2016, (Italia) 32, p. 263. [Consulta: 19 diciembre 2020]. ISSN 1120-1797. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.07.569>.

**THEYSOHN, J.; et al.** “Selective Internal Radiotherapy (SIRT) of Hepatic Tumors: How to Deal with the Cystic Artery”. *Cardiovascular and Interventional Radiology* [en línea], 2013, (Alemania) 36, pp. 1015–1022. [Consulta 11 de enero del 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22983697/>

**VLASHI, E., & PAJONK, F.** “Targeted cancer stem cell therapies start with proper identification of the target”. *Molecular Cancer Research* [en línea], 2010, (Estados Unidos de América) 8, p. 291. [Consulta: 12 de febrero 2021]. Disponible en: <https://mcr.aacrjournals.org/content/8/2/291.1.full-text.pdf>

**WIDEL, M.; et al.** “The different radiation response and radiation-induced bystander effects in colorectal carcinoma cells differing in p53 status”. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* [en línea], 2015, (Países Bajos) 778, pp. 61–70. [Consulta: 15 de febrero 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.06.003>

**WINGARD, J. C., ZHAO, H., JAVIER, F., & CASTILLO, D.** “Cellular and deafness mechanisms underlying connexin mutation- induced hearing loss – a common hereditary deafness”. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [en línea], 2015, (Suiza) 9, pp. 1-13. [Consulta: 20 enero 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448512/pdf/fncel-09-00202.pdf>

**YANG, S., & LIAN, G.** “ROS and diseases: role in metabolism and energy supply”. *Molecular and Cellular Biochemistry* [en línea], 2020, (Estados Unidos de América) 467(1-2), pp. 1-12. [Consulta: 29 diciembre 2020]. ISSN 1573-4919. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03667-9>.

**YANG, H.; et al.** “Medium-mediated intercellular communication is involved in bystander responses of X-ray-irradiated normal human fibroblasts”. *Oncogene* [en línea], (Inglaterra) 24(12), pp. 2096-2103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15688009/>

**ZENG, J., et al.** “Consensus Statement on Proton Therapy in Mesothelioma”. *Practical radiation oncology* [en línea], 2021, (Países Bajos) 11(2), pp. 119-133. [Consulta: 29 diciembre 2020]. ISSN 1879-8519. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.05.004>



## ANEXOS

### ANEXO A: PUBLICACIÓN DEL ARTÍCULO CIENTÍFICO



*Avances e implicaciones de los efectos de vecindad de radiación ionizante (EVIR) en radioterapia: Artículo de revisión*

*Advances and implications of the bystander effects of ionizing radiation in radiotherapy: Review Paper*

*Avanços e implicações dos efeitos de vizinhança da radiação ionizante (EVIR) na radioterapia: artigo de revisão*

Cristina Elizabeth Ajila-Jiménez<sup>I</sup>  
cristina.ajila@esPOCH.edu.ec  
<https://orcid.org/0000-0003-4718-3046>  
Rosa Maricela Ormaza-Hugo<sup>III</sup>  
ormaza@esPOCH.edu.ec  
<https://orcid.org/0000-0002-1917-5084>

Vilma Nohemi Yanchapanta-Bastidas<sup>II</sup>  
vilma.yanchapanta@esPOCH.edu.ec  
<https://orcid.org/0000-0001-9875-7607>  
Jeoandy Anabel Fiallos-Godoy<sup>IV</sup>  
fiallosj.4bmdc@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7209-5043>

**Correspondencia:** [cristina.ajila@esPOCH.edu.ec](mailto:cristina.ajila@esPOCH.edu.ec)

Ciencias técnicas y aplicadas  
Artículo de revisión

\*Recibido: 30 de enero de 2021 \*Aceptado: 15 de febrero de 2021 \* Publicado: 17 de marzo de 2021

- I. Biofísica, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.
- II. Magister en Física Médica, Biofísica, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.
- III. Máster Universitario en Física, Biofísica, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.
- IV. Médico General, Instasalud, Riobamba, Ecuador.

### Resumen

La perspectiva del dogma que al exponer a un paciente a irradiación se producen únicamente efectos directos, en radiobiología han cambiado dado que el detrimento biológicos radioinducidos que se producen fuera del campo de irradiación, son los efectos de vecindad que las células circundantes responden a las señales emitidas por las células blanco del tratamiento. Este efecto de vecindad también denominado espectador, involucra una serie de daños al ADN, inestabilidad genómica, senescencia celular, aberraciones cromosómicas, activación del estrés celular. Estas señales se transmiten mediante la comunicación celular de las uniones gap, solutos extracelulares y en estudios recientes se incluye a los exosomas que son un medio por donde se transmite las señales de espectadores a las células vecinas. Por otro lado, los parámetros que depende el efecto de vecindad son el tiempo de exposición a la radiación, la calidad o tipo de radiación, el estado genético del organismo.

**Palabras clave:** Efecto de vecindad; radiación; radioterapia; inestabilidad genómica.

### Abstract

The perspective of the dogma that exposing a patient to irradiation produces only direct effects, in radiobiology have changed since the detriment of radio-induced biologics that occur outside the field of irradiation, are the neighborhood effects that surrounding cells respond to signals emitted by the target cells of the treatment. This neighborhood effect, also called a bystander, involves a series of DNA damage, genomic instability, cellular senescence, chromosome aberrations, activation of cellular stress.

These signals are transmitted through cellular communication of the gap junctions, extracellular solutes, and recent studies include exosomes, which are a means by which bystander signals are transmitted to neighboring cells. On the other hand, the parameters that the bystander effect depends on are the time of exposure to radiation, the quality or type of radiation, the genetic state of the organism.

**Keywords:** Bystander effect; radiation; radiotherapy; genomic instability.

### Resumo

A perspectiva do dogma de que ao expor um paciente à irradiação existem apenas efeitos diretos, na radiobiologia eles mudaram desde os detrimientos biológicos radioinduzidos que ocorrem fora do campo de irradiação, são os efeitos de vizinhança que as células circunvizinhas respondem aos sinais emitidos pelas células-alvo do tratamento. Este efeito de vizinhança, também chamado de espectador, envolve uma série de danos ao DNA, instabilidade genômica, senescência celular, aberrações cromossômicas, ativação de estresse celular. Esses sinais são transmitidos por meio da comunicação celular das junções comunicantes, solutos extracelulares e estudos recentes incluem exossomos, que são um meio pelo qual os sinais do observador são transmitidos às células vizinhas. Por outro lado, os parâmetros dos quais depende o efeito de vizinhança são o tempo de exposição à radiação, a qualidade ou tipo de radiação, o estado genético do organismo.

**Palavras-chave:** Efeito de vizinhança; radiação; radioterapia; instabilidade genômica.

### Introducción

El descubrimiento de las radiaciones ionizantes fue el inicio para su aplicabilidad en el campo médico, como método terapéutico en el tratamiento del cáncer, con el objetivo de aniquilar las células tumorales (Puerta-Ortiz & Morales-Aramburo, 2020). Sin embargo, estos procedimientos que se llevan a cabo con radiaciones ionizantes desencadenan una cantidad importante de efectos biológicos, debido a su paso mediante un medio vivo, razón por la cual actualmente se mantienen en constante investigación para analizar los cambios que se producen en la zona adyacente a la irradiada, causados durante la exposición a la radiación ionizante (Mothersill et al., 2018). De este modo, la probabilidad de que aparezcan estos efectos están ligados con la tasa de dosis absorbida, su distribución temporoespacial, calidad de la radiación, tipo de tejido, volumen de tejido irradiado en radioterapia (Toossi et al., 2016), además de los factores que se encuentran vinculados a la radiosensibilidad individual e inducen inestabilidad genética, estrés celular y alteraciones en el ADN (Yahyapour et al., 2017). Los efectos de vecindad hoy en día son objeto de estudio, debido al impacto que han tenido, particularmente en radioterapia, en el que las células no irradiadas responden a la radiación como resultado de las señales recibidas de las células irradiadas cercanas, por lo tanto, exhiben cambios a nivel molecular como: mutaciones, inestabilidad cromosómica apoptosis y celular como la producción de roturas del ADN (Marín et al. 2015).

El vehículo para la transmisión de estas señales es a través de la comunicación célula – célula de las uniones gap y mediante moléculas de señalización solubles (Mukherjee & Chakraborty, 2018). Las uniones gap son canales intercelulares, formados por complejos proteicos, estas proteínas son codificadas por los genes de conexinas que conectan el citoplasma de las células adyacentes, facilitando un conducto intracelular directo para la comunicación intercelular (Bell et al., 2018; Wingard et al., 2015).

### **Metodología**

En la búsqueda de información se realizó una revisión en las distintas bases de datos como Pubmed, Scielo y Google académico, para recopilar información relevante en cuanto se refiere a los avances e implicaciones que los efectos de vecindad de las radiaciones ionizantes (RI) dejan en radioterapia, estos efectos se generan cuando las células no irradiadas responden a las señales de las células que han sido irradiadas directamente durante un tratamiento clínico con el objetivo de erradicar las células tumorales de un tejido. Por otro lado, utilizamos la combinación de descriptores (palabras clave) para la búsqueda de información y posteriormente para la selección de los artículos que incluiríamos en nuestra revisión estableciendo un estricto criterio de inclusión, en el que consideramos factores como el tiempo y analizar que la información recaba no proceda de fuentes no confiables. Finalmente, obtuvimos un equivalente de 36 artículos científicos de los últimos 5 años, publicados en español e inglés en su mayoría

### **Resultados y Discusión de los resultados**

Las células que presentan el efecto de vecindad, resultan de la liberación de factores clastogénicos de las células dañadas, que pueden alterar la expresión génica y desencadenar la sobreproducción de radicales libres endógenos (Mortezaee et al., 2019) que son inducidos por radiación ionizante (RI), durante el tratamiento oncológico, donde la radiación atraviesa el tejido y a su paso transfiere ínfima dosis de radiación en las células circundantes o vecinas a las células irradiadas directamente, estas últimas son las que van a captar la dosis total, con el objetivo de reducir y eliminar las células tumorales. El vehículo mediante el cual la célula diana transmitirá efectos de vecindad, son a través de las vías de comunicación célula - célula de las uniones gap, paracrinias,

solutos extracelulares o mediante la liberación de factores difusibles como citocinas y quimiocinas (Daguenet et al., 2020; Decrock et al., 2017; Mukherjee & Chakraborty, 2018).

Por otro lado, los efectos de vecindad dependen de varios parámetros como: el tipo de radiación, el tejido irradiado, la tasa de dosis y el tiempo de exposición (Marín et al., 2015). Del mismo modo, otros de los factores asociados a estos efectos son la inestabilidad genética, estrés oxidativo, aberraciones cromosómicas y senescencia celular (Hernandez-Segura et al., 2018; Mortezaee et al., 2019). Así también, dado que la RI es uno de los agentes clastogénicos y cancerígenos más poderosos, la evolución de las ideas entorno a EVIR en la actualidad son de gran interés con el objetivo de controlar la proliferación de las alteraciones en el ADN inducidas a las células no irradiadas. Según (Mortezaee et al., 2019; Sylvester et al., 2018) coinciden en que las radiaciones de transferencia de energía lineal (LET) baja y alta son cancerígenas aunque sus riesgos son diferentes. Esta revisión pretende exponer los diversos mecanismos de producción y respuesta de señales de los espectadores bajo la influencia de diferentes fuentes de radiación, como los de radiación alfa ( $\alpha$ ), gamma ( $\gamma$ ), así como los protones (Mukherjee & Chakraborty, 2018).

#### **EVIR según el tipo de radiación ( $\alpha$ , $\gamma$ , protones)**

El tipo de radiación que se induce como tratamiento clínico oncológico a los pacientes en radioterapia, proveniente de los rayos  $\gamma$  derivada de las desintegraciones de radio, uranio y cobalto ( $\text{Co}^{60}$ ). En esta revisión abordaremos aquellos factores involucrados en la generación de efectos de vecindad producidos por la exposición a radiación  $\gamma$  en este caso, se destruye la hélice del ADN de la célula irradiada directamente o a la vez se producen radicales libres debido a que la radiación  $\square$  por su alta energía en su trayectoria ioniza las moléculas de las células no objetivo especialmente las moléculas de agua, estos radicales libres rompen los enlaces químicos causando lesiones dentro del ADN (Kuefner et al., 2015; Nikitaki et al., 2016; Sage & Shikazono, 2017). Además, es importante revisar las señales que se generan al ser inducidas por la radiación  $\gamma$ , que causan alteraciones en la permeabilidad de la membrana plasmática, además de un incremento de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) en las células circundantes y aumentos de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO) en estas células (Mukherjee & Chakraborty, 2018) estos niveles elevados de ROS, son tóxicos para numerosos tipos de células, incluidas las células cancerosas (Wiktorin et al., 2020). Sin embargo, podría controlarse a través de los alelos oncogénicos de K-Ras, B-Raf y Myc al incrementar la actividad antioxidante de Nrf2 se reduce significativamente

estos niveles de ROS e incluso prevenir la carcinogénesis (Rojo de la Vega et al., 2018; Yang & Lian, 2020). Los factores involucrados en la regulación de las respuestas de las células circundantes son el tiempo de irradiación y los antecedentes del organismo objetivo. La tabla 1 y 2, representan los efectos de vecindad inducidos rayos  $\gamma$  en vivo e in vitro respectivamente.

**Tabla 1:** Efectos de espectador observados en diferentes modelos experimentales a diferentes dosis de rayos gamma. Estudios in vitro

Dosis de radiación (Gy)	Modelo experimental	Efecto del espectador
0.005, 0.05, 0.5	Queratinocitos humanos HaCaT	Cambio en la permeabilidad de la membrana, disminución de la viabilidad, aumento constante del nivel de óxido nítrico (NO).
0.02, 2	Efecto de explantes de vejiga de ratones C57BL6 y Balb / c irradiados sobre el queratinocito informador	El medio acondicionado con tejido irradiado de ratones C57BL6 reduce la supervivencia de las células informadoras (1,8, 8 veces), los ratones Balb / c no provocan la respuesta de muerte
2, 3, 5	Células HepG2 de hepatoma humano hipóxico	Mayor formación de micronúcleos (doble), H2S disminuye los efectos dañinos del ADN, aumenta la expresión de Bax y caspasa 3, disminuye la expresión de Bcl-2 y la relación Bcl-2 / Bax
5	Células HepG2 de hepatoma humano	La elevación moderada de la actividad de MMP2 (1,18 veces) y la secreción de VEGF (1,21 veces), los mecanismos dependientes de p53 en las células irradiadas inducen efectos de espectador.
Dosis agudas: 2, 6 Dosis fraccionadas: 3 2 Gy	Líneas de células tumorales: fibrosarcoma (HT1080), glioblastoma (U373MG), cáncer de colon (HT29), adenocarcinoma (A549), cáncer de mama (MCF-7)	El cambio en los niveles de citocinas es menor en el medio acondicionado de las células tumorales irradiadas recolectadas después de fraccionarse que las dosis agudas respectivas, aumento moderado en el% de eficiencia de la siembra, máximo en HT1080 (33%) y mínimo en MCF-7 (2%), dependiente de la línea celular efectos
4, 8	Efecto del suero de ratones hembra C3H / HeN y B6C3F1 irradiados sobre fibroblastos embrionarios	Cambios superiores a 1,5 veces en la expresión de 112 y 2689 genes debido a la irradiación durante 10 o 20 días, 29 genes con cambios de expresión superiores a cinco veces.
3	Efecto de las células de macrófagos U937 irradiadas sobre las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVECs)	Aumento de daños en el ADN (hasta 48 h), activación de p38 (máx. A las 24 h), apoptosis (3,2 veces), expresión de VCAM-1, actividad de MMP-9, NO vinculado a ser la causa de daños (aumento de 13,3 veces) en Células U937.
Dosis aguda: 4 Dosis fraccionada: 2x2	Efecto de las células QU-DB de tumor de pulmón irradiadas sobre las células MRC-5 de fibroblasto de pulmón.	Mayor número (1,3 veces) de células micro-nucleadas por 1000 células binucleadas (MNBN) en dosis fraccionada en comparación con la dosis aguda.
3		Aumento de la formación de medición de micronúcleos (MN) (doble, dependiente del tiempo), generación de ROS (máximo a

	Células HepG2 de hepatoma humano	las 4 h), expresión de Beclin-1, proporción de LC3-II a LC3-I aumentada (de 1,29 a 2,32 veces)
<b>Dosis aguda:</b>	Efecto del tumor pulmonar	Aumento del número [1,3 veces) de células micronucleadas por 1000
<b>4 dosis fraccionadas:</b>	irradiado QU-DB células en células MRC-5 de fibroblastos pulmonares	células BI-nucleadas (MNBN) en dosis fraccionadas en comparación con dosis aguda
<b>2 x 2 Gy</b>		

Fuente: (Mukherjee & Chakraborty, 2018).

Tabla 2: Estudios in vivo.

Dosis de radiación Gy	Modelo experimental	Efecto del espectador
3	Efecto de la irradiación de la pelvis de ratas macho Sprague-Dawley en los pulmones	Disminución de la actividad de dismutasa (SOD) (1.5 a 2.5 veces), aumento dependiente del tiempo en los niveles de glutatión (GSH) (una vez) y malondialdehído (MDA) (1.2 veces)
15	Efecto de la implantación de células WEHI 164 de fibrosarcoma irradiadas en ratones hembra BALB/c sobre el microambiente tumoral	Disminución del volumen tumoral (72%), inhibición del crecimiento tumoral (3 veces), apoptosis, senescencia, mala angiogénesis, aumento de los niveles de citocinas como VEGF, Rantes, PDGF, GMCSF, IL-2 (8 veces) y proteínas dióxido de fosfato quinasa B, calores afines de choque, anexina A1, angiopoyetina-2, actina (citoplasmática 1/2) y fosfoproteína 1 inducida por estrés
5.2, 31	Efecto de la irradiación de peces cebrá parentales sobre el embrión.	Aumento de la mortalidad, deterioro del desarrollo ocular, aumento de la formación de ROS (1,5 a 2 veces), inestabilidad genómica, alta afluencia de Ca <sup>2+</sup> (aumento de 30%).

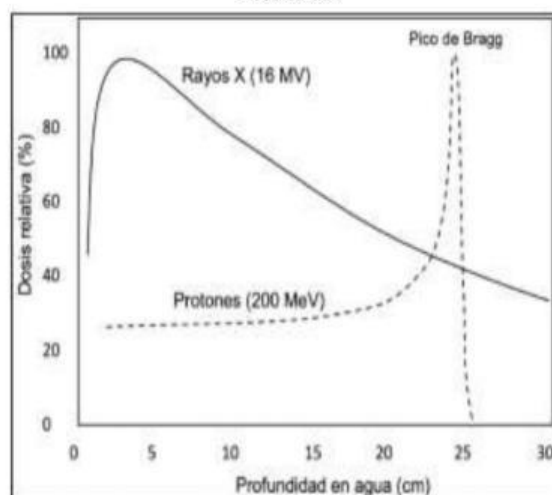
Fuente: (Mukherjee & Chakraborty, 2018).

Por otro lado, la radiación proveniente de protones en la actualidad se ha convertido en uno de los tratamientos oncológicos con grandes avances tecnológicos, se basa en el empleo de un haz de protones generados en un ciclotrón, tiene la particularidad de destruir de manera selectiva las células tumorales, sin apenas inducir daños a las células normales circundantes (Arnés, 2016). En comparación a la radiación X o rayos  $\gamma$ , su comportamiento dosimétrico al interactuar con un medio es diferente como se muestra en la figura 1. En este caso la curva de bragg se caracteriza por varios aspectos como: la baja dosis de entrada (en superficie), un punto de depósito máximo de energía en las zonas con mayor profundidad, cuando su velocidad es poco más o menos a cero (pico de bragg) y finalmente el abrupto descenso en la dosis depositada, en el que se reduce prácticamente a cero, con un índice mucho menor de dosis en los tejidos sanos circundantes (Moranchel et al., 2019).

Por otro lado, a pesar de ser una ventaja en radioterapia ya que minimiza hasta en un 60 % la dosis de radiación a las células vecinas, los protones también inducen efectos de vecindad debido a la compleja interacción de factores biológicos que aún no se ha regulado.

El daño que causan los protones a pesar de ser muy bajo es principalmente en el ADN, por ejemplo 5.1 Gy de dosis absorbida en células de cáncer de pulmón induce roturas de doble hebra del ADN en las células transeúntes (Mukherjee & Chakraborty, 2018). Además, otra de las desventajas de esta modalidad de tratamiento es que la implementación de ésta tiene un alto costo, problemas de dispersión lateral y la incertidumbre sobre su rango físico en los tejidos (Pompos et al. 2016, Mohan y Grosshans 2017).

**Figura 1:** Curvas de dosis de profundidad para un haz de protones de 200 MeV en comparación con un haz de rayos X de 16 MeV



Fuente: (Moranchel et al., 2019).

La incidencia de radiación  $\alpha$ , al igual que otros iones pesados, pierden su energía al atravesar la materia. En las células del carcinoma transeúnte, dosis bajas de una partícula (0,005 a 0,1 Gy) pueden inducir genotoxicidad, inestabilidad cromosómica que conduce a una disminución de la fracción de supervivencia (Mukherjee & Chakraborty, 2018). En comparación con la radiación  $\gamma$ , la exposición a radiación  $\alpha$  de alta (LET) puede inducir graves daños en el ADN, inestabilidad genómica y en el peor de los casos oncogénesis (Fu et al., 2016). En un estudio, de diafonía entre células derivadas del epitelio bronquial humano (Beas-2B) irradiadas con partículas  $\alpha$  y expuestas



a células U-937 transeúntes, éstas células U-937 son una línea celular de monocitos, aisladas del linfoma de histiocitos y pertenecen a la familia mieloide (Chingwaru et al., 2016) en el cual exploraron la interacción entre estas células, para ello midieron las inducciones de apoptosis después de diferentes tiempos de cocultivo celular. Los resultados demostraron que los porcentajes de células apoptóticas en la población transeúnte U-937 aumentaron ligeramente después de 6 h, pero se acercó al 15% y 30,2% a las 24 h y 48 h, respectivamente (Fu et al., 2016).

#### **Respuesta de EVIR a células no objetivo**

Las respuestas de EVIR dependen del estado genético, incluido TP53, el gen que controla el ciclo celular, la reparación del ADN, la apoptosis (Widel et al., 2015) e inducen inestabilidad genómica, senescencia celular, estrés celular, aberraciones cromosómicas y alteraciones a nivel del ADN. La inestabilidad genómica IG puede ocurrir después del daño del ADN, y dos factores diferentes pueden inducir IG como son: reparación incorrecta del ADN dañado y la entrada en mitosis con ADN dañado (Swift & Golsteyn, 2016), otro aspecto de la IG es que no apoya la teoría convencional de la diana de la radiación ionizante, pero es probable que esté asociado con mecanismos epigénicos que despiertan la respuesta de IG a los efectos de vecindad (Kadhim & Hill, 2015). Por otro lado, los estudios mecanicistas implican un estrés que se produce a través de la activación del estrés oxidativo, causado por niveles elevados de ROS (Sawal et al., 2017).

Además, influyen en la respuesta del daño celular (Srinivas et al., 2019). Estos ROS pueden resultar de fuentes endógenas o exógenas como la radiación (Heeran et al., 2019). En un análisis reciente se estudió la participación de los exosomas en la senescencia celular, estableciendo que son un componente del medio que contiene señales inductoras de senescencia celular (Elbakrawy et al., 2020). La participación de las vesículas celulares (exosomas) la identificación y caracterización de la senescencia en células cancerosas ocurre por la detención del ciclo celular por lo que está involucrada en un amplio espectro de enfermedades (Gorgoulis et al., 2019), a pesar de estos vínculos la senescencia no es del todo perjudicial, debido a sus efectos antiproliferativos parece ser un potente mecanismo antitumoral, un proceso denominado prosenescencia para el cáncer, que en la actualidad se mantiene en estudios (Calcinotto et al., 2019).

#### **Implicaciones de EVIR en radioterapia**

En radioterapia la evidencia del efecto de vecindad inducido por la radiación, se manifiesta debido a diferentes cambios biológicos en células que no han sido expuestas directamente a la radiación, pero que están bajo la influencia de señales moleculares secretadas por las células vecinas irradiadas (Widel et al., 2015). En la actualidad han surgido nuevos avances propuestos en estudios y análisis de estos efectos secundarios, con el propósito de desarrollar técnicas como la radioterapia de microhaz (MRT) que se encuentra en desarrollo (Archer & Li, 2018), con el objetivo de reducir los daños que las células irradiadas transmiten a sus células vecinas. En el contexto de la radioterapia, el nivel de impacto del EVIR se asocia al tipo de radiación que la induce, el tiempo de exposición, el estado genético del organismo o tejido y la tasa de dosis. Las señales de EVIR influyen en la alteración del equilibrio dinámico entre proliferación, apoptosis y diferenciación (Marín et al., 2015). El manejo apropiado de EVIR en radioterapia es un factor limitante para el trato apropiado (Najafi et al., 2017) de la administración de radiación en el carcinoma.

Por otro lado, algunos profesionales especializados en estas áreas de tratamiento oncológico no están al tanto de los avances que se exponen en las diferentes fuentes de información científica, razón por la cual se deben proponer estas revisiones que permiten al profesional especializado, informar y actualizar sus perspectivas sobre la influencia de estos efectos de vecindad en pacientes que reciben tratamiento clínico para el cáncer.

### Conclusiones

La recopilación de información ha permitido determinar los avances e implicaciones que desarrollados en lo que concierne a los efectos de vecindad de las radiaciones ionizantes en radioterapia han producido. Se logra determinar que al exponer a un paciente a irradiación no se producen únicamente efectos directos, hoy en día se sabe que existe evidencia que se generan efectos indirectos o también denominados efectos de vecindad, en los que se involucran una serie de factores extracelulares y la comunicación de célula – célula de las uniones gap. Esta revisión nos ha permitido identificar que la calidad de la radiación es un factor importante en el tratamiento de cáncer. Por ello, en la actualidad la utilización de protones resulta ser efectiva, dado que minimiza los daños en las células vecinas y permite una administración de dosis más directa. Por lo tanto, los futuros descubrimientos y avances atinentes a la comprensión de los efectos de vecindad tendrán un impacto en la utilidad futura para comprender mejor la carcinogénesis por

radiación, la radioterapia del cáncer, los efectos en los tejidos y órganos diana y no diana y su importancia en el sitio de lesión.

## Referencias

1. Archer, J., & Li, E. (2018). Recent advances in photonic dosimeters for medical radiation therapy. *Frontiers of Optoelectronics*, 11(1), 23–29. <https://doi.org/10.1007/s12200-018-0759-3>
2. Arnés, H. (2016). Tratamiento del cáncer con protones.
3. Bell, C. L., Shakespeare, T. I., Smith, A. R., & Murray, S. A. (2018). Visualization of Annular Gap Junction Vesicle Processing : The Interplay Between Annular Gap Junctions and Mitochondria. 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms20010044>
4. Calcinotto, A., Kohli, J., Zagato, E., Pellegrini, L., Demaria, M., & Alimonti, A. (2019). Cellular senescence: Aging, cancer, and injury. *Physiological Reviews*, 99(2), 1047–1078. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2018>
5. Chingwaru, W., Glashoff, R. H., Vidmar, J., Kapewangolo, P., & Sampson, S. L. (2016). Asian Pacific Journal of Tropical Medicine ( HIV ) interaction studies : A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(9), 832–838. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.07.002>
6. Daguene, E., Louati, S., Wozny, A. S., Vial, N., Gras, M., Guy, J. B., Vallard, A., Rodriguez-Lafrasse, C., & Magné, N. (2020). Radiation-induced bystander and abscopal effects: important lessons from preclinical models. *British Journal of Cancer*, 123(3), 339–348. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0942-3>
7. Decrock, E., Hoorelbeke, D., Ramadan, R., Delvaeye, T., De Bock, M., Wang, N., Krysko, D. V., Baatout, S., Bultynck, G., Aerts, A., Vinken, M., & Leybaert, L. (2017). Calcium, oxidative stress and connexin channels, a harmonious orchestra directing the response to radiotherapy treatment? *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1864(6), 1099–1120. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.02.007>

8. Elbakrawy, E., Bains, S. K., Bright, S., Al-Abedi, R., Mayah, A., Goodwin, E., & Kadhim, M. (2020). Radiation-induced senescence bystander effect: The role of exosomes. *Biology*, 9(8), 1–13. <https://doi.org/10.3390/biology9080191>
9. Fu, J., Yuan, D., Xiao, L., Tu, W., Dong, C., Liu, W., & Shao, C. (2016). The crosstalk between  $\alpha$ -irradiated Beas-2B cells and its bystander U937 cells through MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 783(February), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.11.001>
10. Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., Campisi, J., Collado, M., Evangelou, K., Ferbeyre, G., Gil, J., Hara, E., Krizhanovsky, V., Jurk, D., Maier, A. B., Narita, M., Niedernhofer, L., Passos, J. F., Robbins, P. D., ... Demaria, M. (2019). Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*, 179(4), 813–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
11. Heeran, A. B., Berrigan, H. P., & O'Sullivan, J. (2019). The Radiation-Induced Bystander Effect (RIBE) and its Connections with the Hallmarks of Cancer. *Radiation Research*, 192(6), 668–679. <https://doi.org/10.1667/RR15489.1>
12. Hernandez-Segura, A., Nehme, J., & Demaria, M. (2018). Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends in Cell Biology*, 28(6), 436–453. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001>
13. Kadhim, M. A., & Hill, M. A. (2015). Non-targeted effects of radiation exposure: Recent advances and implications. *Radiation Protection Dosimetry*, 166(1–4), 118–124. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncv167>
14. Kuefner, M. A., Brand, M., Engert, C., Schwab, S. A., & Uder, M. (2015). Radiation Induced DNA Double-Strand Breaks in Radiology. *RoFo Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Rontgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*, 187(10), 872–878. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1553209>
15. Marín, A., Martín, M., Liñán, O., Alvarenga, F., López, M., Fernández, L., Büchser, D., & Cerezo, L. (2015). Bystander effects and radiotherapy. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 20(1), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.08.004>

16. Moranchel, I. L., Irene, P., & Castell, M. (2019). Estado del arte Protontherapy : state of the art and clinical applications . *Revista Oficial De La Sociedad Española De Enfermería Oncologica*, 21.
17. Mortezaee, K., Najafi, M., Farhood, B., Ahmadi, A., Shabeeb, D., & Musa, A. E. (2019). Genomic instability and carcinogenesis of heavy charged particles radiation: Clinical and environmental implications. *Medicina (Lithuania)*, 55(9), 1–13. <https://doi.org/10.3390/medicina55090591>
18. Mothersill, C., Rusin, A., Fernandez-Palomo, C., & Seymour, C. (2018). History of bystander effects research 1905-present; what is in a name? *International Journal of Radiation Biology*, 94(8), 696–707. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1398436>
19. Mohan R, Grosshans D. 2017. Proton therapy - present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 109:26–44.
20. Mukherjee, S., & Chakraborty, A. (2018). Radiation-induced bystander phenomenon: insight and implications in radiotherapy. *International Journal of Radiation Biology*, 95(3), 243–263. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1547440>
21. Najafi, M., Shirazi, A., Motevaseli, E., Geraily, G., Norouzi, F., Heidari, M., & Rezapoor, S. (2017). The melatonin immunomodulatory actions in radiotherapy. *Biophysical Reviews*, 9(2), 139–148. <https://doi.org/10.1007/s12551-017-0256-8>
22. Nikitaki, Z., Mavragani, I. V., Laskaratou, D. A., Gika, V., Moskvina, V. P., Theofilatos, K., Vougas, K., Stewart, R. D., & Georgakilas, A. G. (2016). Systemic mechanisms and effects of ionizing radiation: A new “old” paradigm of how the bystanders and distant can become the players. *Seminars in Cancer Biology*, 37–38, 77–95. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.02.002>
23. Pompos A, Durante M, Choy H. 2016. Heavy ions in cancer therapy. *JAMA Oncol*. 2:1539–1540.
24. Puerta-Ortiz, J. A., & Morales-Aramburo, J. (2020). Biological effects of ionising radiation. *Revista Colombiana de Cardiología*, 27, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.01.005>

25. Rojo de la Vega, M., Chapman, E., & Zhang, D. D. (2018). NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell*, 34(1), 21–43. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.022>
26. Sage, E., & Shikazono, N. (2017). Radiation-induced clustered DNA lesions: Repair and mutagenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 107, 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.008>
27. Sawal, H. A., Asghar, K., Bureik, M., & Jalal, N. (2017). Bystander signaling via oxidative metabolism. *OncoTargets and Therapy*, 10, 3925–3940. <https://doi.org/10.2147/OTT.S136076>
28. Srinivas, U. S., Tan, B. W. Q., Vellayappan, B. A., & Jeyasekharan, A. D. (2019). ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, 25, 101084. doi:10.1016/j.redox.2018.101084
29. Swift, L. H., & Golsteyn, R. M. (2016). The Relationship Between Checkpoint Adaptation and Mitotic Catastrophe in Genomic Changes in Cancer Cells. In *Genome Stability: From Virus to Human Application*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803309-8.00022-7>
30. Sylvester, C. B., Abe, J. I., Patel, Z. S., & Grande-Allen, K. J. (2018). Radiation-Induced Cardiovascular Disease: Mechanisms and Importance of Linear Energy Transfer. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5(January), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00005>
31. Toossi, M. T. B., Soleymanifard, S., Khademi, S., Azimian, H., & Mohebi, S. (2016). High dose radiotherapy can be preserved normal tissues from bystander effects of irradiated tumors. *Physica Medica*, 32, 263. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.07.569>
32. Widel, M., Lalik, A., Krzywon, A., Poleszczuk, J., Fajarewicz, K., & Rzeszowska-Wolny, J. (2015). The different radiation response and radiation-induced bystander effects in colorectal carcinoma cells differing in p53 status. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 778, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2015.06.003>

33. Wiktorin, H. G., Aydin, E., Hellstrand, K., & Martner, A. (2020). Nox2-derived reactive oxygen species in cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7095902>
34. Wingard, J. C., Zhao, H., Javier, F., & Castillo, D. (2015). Cellular and deafness mechanisms underlying connexin mutation- induced hearing loss – a common hereditary deafness. 9(May), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00202>
35. Yahyapour, R., Motevaseli, E., Rezaeyan, A., Abdollahi, H., Farhood, B., Cheki, M., Najafi, M., & Villa, V. (2017). Mechanisms of Radiation Bystander and Non-Targeted Effects: Implications to Radiation Carcinogenesis and Radiotherapy. *Current Radiopharmaceuticals*, 11(1), 34–45. <https://doi.org/10.2174/1874471011666171229123130>
36. Yang, S., & Lian, G. (2020). ROS and diseases: role in metabolism and energy supply. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 467(1–2), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03667-9>



*ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO*

*DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS DEL APRENDIZAJE  
UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y DOCUMENTAL*

*REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA*

*Fecha de entrega: 21 / 10 / 2021*

<b>INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)</b>
<b>Nombres – Apellidos:</b> <i>Cristina Elizabeth Ajila Jiménez</i>
<b>INFORMACIÓN INSTITUCIONAL</b>
<b>Facultad:</b> <i>Ciencias</i>
<b>Carrera:</b> <i>Biofísica</i>
<b>Título a optar:</b> <i>Biofísica</i>
<b>f. Analista de Biblioteca responsable:</b> <i>Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.</i>

**LEONARDO  
FABIO MEDINA  
NUSTE**

Firmado digitalmente por  
LEONARDO FABIO  
MEDINA NUSTE  
Fecha: 2021.10.21  
10:48:56 -05'00'



*1905-DBRA-UTP-2021*