

Facultad
de
Ciencias

**Efectos biológicos de bajas dosis de radiación
ionizante en células humanas cultivadas *in
vitro*: una revisión sistemática**

(Biological effects of low doses of ionizing radiation on human cells
cultured *in vitro*: a systematic review)

Trabajo de Fin de Grado
para acceder al

GRADO EN FÍSICA

Autora: Beatriz García Mira

Director: Carlos Sainz Fernández

Junio de 2025

*A mi padre, mi madre y mi hermano,
por creer en mí incluso cuando yo no lo hacía.*

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mi director, Carlos Sainz, por confiar en mí desde el primer momento para realizar este proyecto, y cuya pasión por la física ha sido toda una inspiración y motivación.

También quisiera agradecer a mis profesores, tanto de la Universidad de Cantabria como de la Universidad de Rhode Island, donde realicé mi intercambio académico, por enseñarme lo bonita que puede llegar a ser la física y por brindarme su ayuda siempre que lo he necesitado.

A Silvia Recio, responsable de la división de la biblioteca de medicina y enfermería, cuya experiencia ha sido una pieza fundamental en el desarrollo de este trabajo.

Este trabajo marca el final de una etapa en la que, posiblemente, más he crecido y aprendido en toda mi vida. Por ello, no puedo olvidarme de los amigos que he tenido la suerte de conocer en este proceso. Gracias por las intensas sesiones de biblioteca, que nunca pensé que llegaría a echar de menos, y por hacer más amenos incluso los momentos más difíciles de la carrera.

Por último, y no por ello menos importante, quiero agradecer a mi familia y a mis amigos por brindarme siempre su apoyo incondicional, incluso cuando no he podido estar tan presente como me hubiera gustado.



Resumen

Las bajas dosis de radiación ionizante, habitualmente consideradas seguras en entornos clínicos y ocupacionales, pueden inducir efectos biológicos significativos no extrapolables a los producidos a dosis altas.

Este trabajo presenta una revisión sistemática de estudios *in vitro* que evalúan la respuesta de células humanas, tanto normales como tumorales, expuestas a dosis bajas de radiación. Se recopilaron estudios publicados en los últimos 5 años que analizan distintos tipos de radiación (rayos X, gamma, partículas alfa, protones e iones pesados, entre otros), y sus efectos en diversos parámetros celulares, como daño al ADN, apoptosis, cambios en la expresión génica y transformación celular.

Además, se identificaron fenómenos no lineales en la respuesta dosis-efecto, como la hipersensibilidad a bajas dosis (HRS), la radiorresistencia inducida (IRR), el efecto bystander o la hiperlinealidad.

Los resultados sugieren que las células humanas pueden mostrar una elevada sensibilidad en rangos de dosis bajos, lo que pone en cuestión el modelo lineal sin umbral (LNT), tradicionalmente utilizado en protección radiológica.

Sin embargo, se subraya la importancia de seguir investigando en modelos experimentales más representativos y estandarizados, para comprender los riesgos reales asociados a exposiciones bajas.

Palabras clave: Radiación ionizante, bajas dosis, efectos no lineales, células humanas, cultivo *in vitro*.



Abstract

Low doses of ionizing radiation, commonly considered safe in clinical and occupational settings, can induce significant biological effects that cannot be extrapolated to those produced at high doses.

This work presents a systematic review of *in vitro* studies that evaluate the response of human cells, both normal and tumor, exposed to low doses of radiation. It compiles studies published in the last 5 years analyzing different types of radiation (X-rays, gamma, alpha particles, protons and heavy ions, among others), and their effects on various cellular parameters, such as DNA damage, apoptosis, changes in gene expression and cell transformation.

The results suggest that human cells may show high sensitivity in low dose ranges, calling into question the linear non-threshold model (LNT), traditionally used in radiation protection.

However, the importance of further research in more representative and standardized experimental models is emphasized to understand the real risks associated with low exposures.

Key words: Ionizing radiation, low doses, nonlinear effects, human cells, *in vitro* culture.



Índice

1	Introducción	1
1.1	Objetivos	4
1.2	Glosario de términos clave	5
2	Metodología	10
3	Resultados	14
3.1	Tabla resumen de estudios incluidos	14
3.2	Sistemas de irradiación empleados	21
3.3	Frecuencia y predominio de efectos no lineales a dosis bajas y medias	22
3.4	Proporción de estudios con efectos significativos frente a aquellos sin hallazgos	28
3.5	Diferencias entre líneas celulares normales y tumorales	30
3.6	Efectos sobre el daño al ADN	32
3.7	Efectos a escala celular	36
3.8	Radioterapia combinada con radioprotectores y radiosensibilizadores	38
4	Conclusiones	39
	Referencias	44
	Anexo I	45

1

Introducción

La radiación ionizante se caracteriza por su capacidad para excitar e ionizar los átomos de la materia con la que interacciona. Dado que la energía necesaria para que un electrón de valencia escape de un átomo es de 4 a 25 eV, la radiación debe tener energía cinética o cuántica superior a esta magnitud para ser considerada ionizante. Esta propiedad la diferencia de la radiación no ionizante (como la luz visible o las microondas) y la convierte en un agente físico potencialmente dañino para la materia biológica [1].

Existen diferentes tipos de radiación ionizante, que se clasifican en función de su naturaleza física:

- **Rayos gamma:** Radiación electromagnética emitida por un núcleo o en reacciones de aniquilación entre materia y antimateria.
- **Rayos X:** Radiación electromagnética emitida por partículas cargadas (generalmente electrones) al cambiar de nivel de energía atómica o al frenarse en un campo de fuerza de Coulomb. Tienen propiedades idénticas a los fotones de rayos gamma, diferenciándose únicamente en su origen.
- **Partículas alfa:** Se trata de núcleos de helio formados por dos protones y dos neutrones. Son partículas cargadas positivamente, densamente ionizantes y con un alcance muy corto en la materia.
- **Radiación beta:** Consiste en la emisión de partículas beta (electrones o positrones) desde el núcleo atómico durante la desintegración beta. Son partículas cargadas con una unidad de carga elemental, mucho más ligeras que los protones. En comparación con las partículas alfa, son escasamente ionizantes.
- **Neutrones:** Son partículas relativamente grandes que, una vez liberadas, constituyen un tipo de radiación muy penetrante. No tienen carga eléctrica, por lo que interactúan con los núcleos de los átomos, produciendo partículas cargadas secundarias densamente ionizantes.

La exposición de los seres humanos a las radiaciones ionizantes es un fenómeno inevitable, tanto por fuentes naturales como artificiales. Las principales fuentes naturales incluyen el gas radón, la

radiación cósmica y los radionucleidos presentes en el suelo y el agua. El gas radón, un producto de desintegración del uranio presente en la corteza terrestre, constituye la fuente natural más significativa de exposición para la población general, especialmente en regiones con alta concentración de uranio en el subsuelo. La radiación cósmica, por su parte, proviene de partículas cargadas que alcanzan la atmósfera terrestre desde el espacio, con dosis que aumentan con la altitud y la latitud. Los radionucleidos naturales, como el potasio-40, también contribuyen a la dosis total de radiación, a través de su presencia en alimentos, agua y materiales de construcción [2].

Las fuentes artificiales de radiación ionizante han incrementado significativamente la exposición humana en las últimas décadas, principalmente debido al uso médico de la radiación. Las radiografías convencionales, la tomografía computarizada (TC) y las técnicas de medicina nuclear son responsables de la mayor parte de la exposición médica. Según el UNSCEAR (Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas), la exposición médica representa aproximadamente el 20% de la dosis anual promedio recibida por la población mundial, siendo este porcentaje muy variable en función de los niveles de desarrollo económico de cada país. Los trabajadores ocupacionalmente expuestos, como el personal médico, los operadores de instalaciones nucleares y los empleados de la industria nuclear, también están sujetos a exposiciones regulares, aunque dentro de los límites establecidos por la normativa internacional. Además, ciertos eventos excepcionales como los accidentes nucleares (por ejemplo, Chernobyl en 1986 y Fukushima en 2011) han contribuido a la exposición de la población, aunque en magnitudes mucho mayores que las dosis habituales de fondo. La exposición a fuentes artificiales también puede provenir de la industria, como en la producción de energía nuclear, y de la exposición a materiales radiactivos utilizados en la investigación y la construcción [2].

Los efectos biológicos de la radiación ionizante se clasifican tradicionalmente en dos categorías: efectos deterministas y efectos estocásticos. Los efectos deterministas se producen cuando la dosis de radiación supera un umbral específico, provocando daños celulares suficientes para causar muerte celular y generar una alteración funcional visible, como quemaduras cutáneas, cataratas o fallos orgánicos. Por ejemplo, las cataratas inducidas por radiación pueden aparecer tras exposiciones superiores a 1 Gy, mientras que la radiodermatitis puede surgir tras exposiciones médicas prolongadas. La severidad de estos efectos aumenta con la dosis, y su aparición es prácticamente segura si se alcanza el umbral establecido [3].

Por otro lado, los efectos estocásticos no presentan un umbral aparente y su probabilidad aumenta con la dosis, aunque la gravedad del efecto no depende de la magnitud de esta. Entre los efectos estocásticos más estudiados se encuentran el cáncer y las mutaciones hereditarias. Un ejemplo notable es el aumento de la incidencia de leucemia y cáncer de tiroides observado en los supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, incluso a dosis relativamente bajas [4]. La dificultad para distinguir los efectos estocásticos a bajas dosis radica en que la probabilidad de su ocurrencia es baja y puede confundirse con la incidencia natural de estas patologías.

A escala celular, se han observado diversas evidencias de efectos estocásticos tras exposiciones a bajas dosis de radiación ionizante. Entre ellas destaca la inducción de aberraciones cromosómicas, como translocaciones o deleciones, que pueden detectarse mediante técnicas de citogenética. Estudios *in vitro* han mostrado que dosis del orden de 0.1 Gy pueden provocar daños en el ADN, tales como roturas de doble cadena, cuya reparación incompleta o incorrecta puede desencadenar mutaciones. Las roturas de doble cadena (DSB) se detectan mediante biomarcadores como γ -H2AX o 53BP1, que forman focos visibles en el núcleo celular poco después de la irradiación. La cuantificación de estos focos permite estimar el número de eventos de daño y su persistencia, lo que a su vez se relaciona con la capacidad de reparación celular y la radiosensibilidad. Además, la radiación

puede inducir la inestabilidad genómica, caracterizada por una mayor frecuencia de alteraciones genéticas en generaciones sucesivas de células irradiadas, incluso después de que la célula inicial haya sobrevivido y se haya dividido [4]. Este fenómeno podría explicar parte del riesgo carcinogénico asociado a bajas dosis [5].

Para evaluar el riesgo de los efectos estocásticos a bajas dosis, se ha adoptado ampliamente la hipótesis lineal sin umbral (LNT, por sus siglas en inglés) [6]. Esta hipótesis postula que cualquier dosis de radiación, por pequeña que sea, conlleva un riesgo proporcional de daño biológico, sin un umbral mínimo por debajo del cual no se produciría el efecto. Aunque la hipótesis LNT se ha convertido en la base para la regulación de la protección radiológica, su validez sigue siendo objeto de debate, especialmente a dosis inferiores a 100 mGy, donde los efectos observados son difíciles de distinguir de aquellos causados por otros agentes físicos y químicos.

Estudios experimentales *in vitro* y epidemiológicos han sugerido la existencia de respuestas no lineales a bajas dosis, como la hormesis, que implica efectos beneficiosos a dosis bajas, o el efecto bystander, en el que las células no irradiadas próximas a células irradiadas pueden sufrir daños. Por ejemplo, algunas investigaciones han mostrado que dosis bajas de radiación pueden inducir la expresión de proteínas reparadoras del ADN, lo que aumentaría la resistencia celular a dosis posteriores más altas. Además, se ha observado que dosis del orden de 0.1 Gy pueden estimular la proliferación celular, así como aumentar la actividad antioxidante intracelular, lo que podría contribuir a la reducción del daño oxidativo. Estos efectos podrían tener implicaciones protectoras para la célula, aunque su relevancia a nivel tisular y su impacto en el riesgo de cáncer siguen siendo objeto de investigación [5].

El efecto bystander, por su parte, ha sido observado en cultivos celulares donde células irradiadas desencadenan la producción de señales químicas que inducen daño en células vecinas no irradiadas. Este fenómeno podría implicar una subestimación del riesgo actual, ya que, si se confirma su relevancia en tejidos humanos, significaría que una fracción mayor de células podría resultar dañada por la radiación que la estimada únicamente por las células directamente irradiadas [4].

Otras respuestas no lineales a bajas dosis son los fenómenos como la hipersensibilidad a baja dosis (HRS) y la radiorresistencia inducida (IRR). La hipersensibilidad a baja dosis ocurre cuando las células muestran mayor daño ante dosis muy bajas, mientras que con dosis ligeramente superiores presentan menos efecto. Por otro lado, la radiorresistencia inducida se manifiesta cuando una dosis baja inicial reduce el efecto de una dosis más alta posterior, lo que indicaría una posible adaptación celular [7].

Como consecuencia, la incidencia de efectos estocásticos a bajas dosis podría ser superior a lo estimado por los modelos lineales actuales [5], lo que conllevaría una revisión del riesgo y de los límites de dosis permitidos en protección radiológica.

Las implicaciones de estas incertidumbres son especialmente relevantes en la protección radiológica, ya que las regulaciones actuales se basan en el principio de precaución y en la hipótesis LNT. Si se confirmara la existencia de efectos no lineales, podrían ser necesarias revisiones en las normativas y en la gestión del riesgo radiológico, especialmente para trabajadores expuestos, pacientes sometidos a procedimientos médicos y la población general expuesta a fuentes naturales. Una demostración sólida de respuestas no lineales podría justificar la adopción de límites de dosis más elevados para ciertos grupos ocupacionales, reduciendo así restricciones innecesarias y los costes asociados. Además, se podrían reevaluar las políticas de protección radiológica en radiodiagnóstico y medicina nuclear, con el objetivo de optimizar la relación riesgo-beneficio para los pacientes ([4], [2], [6], [5]).

Asimismo, la confirmación de efectos como la hormesis podría abrir nuevas líneas de investigación sobre los posibles efectos protectores de dosis bajas de radiación en la salud humana, con aplicaciones potenciales en terapias médicas. Por otro lado, la existencia del efecto bystander resalta la necesidad de profundizar en los mecanismos intercelulares de respuesta a la radiación, lo que podría tener importantes implicaciones para el desarrollo de nuevos modelos dosimétricos y estrategias de protección radiológica más precisas.

En este contexto, también se están explorando enfoques terapéuticos innovadores que combinan bajas dosis de radiación con radiosensibilizadores (como curcumina [8], inhibidores de HDAC (HDACi) [9] o nanoemulsiones de aceite ozonizado [10]) o con terapias celulares como inmunoterapia CAR-T ([11], [12]), para potenciar su eficacia sin aumentar la toxicidad. Además, se estudian sustancias radioprotectoras, como el ácido épsilon-aminocaproico (EACA), que podrían proteger tejidos sanos frente al daño inducido por la radiación ([13], [14]).

La investigación sobre la radiobiología de bajas dosis es, por tanto, crucial para mejorar la comprensión de los efectos biológicos y para establecer políticas de protección radiológica basadas en la mejor evidencia científica disponible.

1.1. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es analizar, mediante una revisión sistemática, los efectos biológicos inducidos por bajas dosis de radiación ionizante en células humanas cultivadas *in vitro*, con especial atención a los mecanismos de daño al ADN, respuestas celulares no lineales y factores que modulan la radiosensibilidad.

La búsqueda se limita principalmente a publicaciones de los últimos cinco años. Para la recopilación de información se han utilizado las bases de datos Scopus, PubMed y Web of Science, y se empleó la herramienta Rayyan para facilitar el proceso de selección y cribado de artículos.

Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Recopilar y seleccionar estudios científicos que evalúen la respuesta de células humanas expuestas a bajas dosis de radiación ionizante en modelos *in vitro*.
- Identificar y clasificar los efectos biológicos observados, como daño al ADN, apoptosis, senescencia, transformación celular o alteraciones en la expresión génica.
- Evaluar la presencia y las características de fenómenos no lineales en la respuesta celular, como la hipersensibilidad a baja dosis (HRS), la radiorresistencia inducida (IRR), el efecto bystander, la respuesta adaptativa, la hiperlinealidad o la sobredispersión.
- Comparar la respuesta a la radiación entre diferentes tipos celulares (normales vs. tumorales).
- Revisar el papel de radiosensibilizadores y radioprotectores en la respuesta celular.
- Analizar los factores experimentales que influyen en los resultados (tipo de radiación, tasa de dosis, condiciones de cultivo, etc.).
- Considerar las implicaciones de los hallazgos para la protección radiológica, la radioterapia y la investigación biomédica, así como proponer líneas futuras de estudio.

1.2. Glosario de términos clave

Conceptos físicos y dosimétricos

- **LET (Linear Energy Transfer):** Es la energía transferida por unidad de longitud del trayecto de una partícula ionizante en un medio. Se expresa típicamente en kiloelectronvoltio por micrómetro ($\text{keV}/\mu\text{m}$) de material de densidad unitaria. La radiación de alta LET, como los iones de carbono (^{12}C), provoca eventos de ionización densos que conducen a un daño más severo en comparación con la radiación de baja LET, como los rayos X y gamma, que son escasamente ionizantes.
- **Dosis absorbida (Gray, Gy):** Es la energía impartida a la materia por la radiación ionizante por unidad de masa del material irradiado. La unidad del Sistema Internacional (SI) es el gray (Gy), que se define como una absorción de energía de 1 Joule por kilogramo (J/kg) [1].
- **Tasa de dosis:** Cantidad de radiación administrada por unidad de tiempo. Puede influir en el efecto biológico, especialmente para radiaciones escasamente ionizantes. En radioterapia, y particularmente en la modalidad de braquiterapia, se utilizan diferentes tasas de dosis: baja (LDR), media (MDR) y alta (HDR) [6].
- **Modelo lineal sin umbral (LNT):** Es un modelo utilizado para la estimación del riesgo de exposición a bajas dosis de radiación. Asume que cualquier dosis de radiación, por pequeña que sea, conlleva un riesgo proporcional de cáncer, sin un umbral seguro [15].
- **Modelo lineal-cuadrático:** Es una relación que describe la supervivencia celular o el efecto biológico en función de la dosis. Se utiliza a menudo para ajustar las curvas de supervivencia de células de mamíferos, especialmente para radiaciones escasamente ionizantes. La relación se expresa como $E = \alpha d + \beta d^2$, donde E es el efecto, d la dosis, α representa el daño directo y letal a la célula causado por el paso de una sola partícula de radiación, y β el daño acumulativo que ocurre cuando dos eventos de radiación separados interactúan o se combinan para causar un daño letal. Para la supervivencia (S), se expresa como $S = \exp(-(\alpha d + \beta d^2))$. El ratio α/β es relevante para comparar diferentes patrones de fraccionamiento [4].
- **Curvas dosis-respuesta:** Las curvas dosis-respuesta (o curvas de supervivencia celular) describen la relación entre la dosis de radiación y la fracción de células supervivientes.
- **Hiperlinealidad:** La hiperlinealidad describe un fenómeno en la relación dosis-respuesta donde la inducción de daño al ADN (como las roturas de doble cadena, DSB) es desproporcionadamente mayor a dosis bajas de radiación en comparación con una extrapolación lineal de dosis más altas [16].
- **Distribución de Poisson:** La Distribución de Poisson es un modelo estadístico que describe la probabilidad de que ocurra un número determinado de eventos discretos en un intervalo fijo de tiempo o espacio, bajo la condición de que los eventos ocurran de manera independiente y con una tasa promedio constante. En radiobiología, esta distribución se utiliza para modelar cómo se distribuyen los impactos de la radiación a nivel celular. Es especialmente útil para describir la probabilidad de que una célula reciba un número específico de impactos letales cuando la radiación es distribuida de manera aleatoria [17].
- **Biodosimetría:** Es el uso de indicadores biológicos para estimar la dosis de radiación absorbida por un individuo, especialmente cuando no se dispone de datos físicos directos. Un método ampliamente utilizado es la detección de aberraciones cromosómicas, particularmente

los cromosomas dicéntricos y los anillos, en linfocitos periféricos. Estas aberraciones permiten estimar la dosis total recibida por personas expuestas a la radiación, como en casos de exposiciones accidentales o incidentes radiológicos.

Daño y respuesta celular al ADN

- **Rotura de doble cadena (DSB):** Una rotura de doble cadena (DSB) es una lesión crítica en el ADN en la que ambas hebras de la doble hélice están rotas. Este tipo de lesión es una de las más relevantes, ya que conduce a la mayoría de los efectos biológicos adversos de la radiación, incluida la muerte celular [4].
- **γ -H2AX (gamma-H2AX):** Es una forma modificada de la histona H2AX. Se considera un indicador molecular temprano y sensible del daño al ADN, específicamente las roturas de doble cadena (DSB). Tras el daño, γ -H2AX se acumula en el lugar de la rotura formando focos en el núcleo, sirviendo como punto de anclaje para las proteínas de reparación del ADN. El aumento de los niveles de γ -H2AX se correlaciona con el grado de daño genotóxico. Es un biomarcador bien establecido en diversas áreas, incluida la investigación de dosis bajas, radiología diagnóstica, investigación y terapia del cáncer, y dosimetría biológica [4].
- **53BP1 (p53 binding protein 1):** Es otra proteína clave en la respuesta al daño del ADN y la reparación de DSB. Se recluta en los puntos de rotura, a menudo co-localizando con los focos γ -H2AX. Ayuda a la reparación de DSB a través de la vía NHEJ (unión de extremos no homólogos). La cuantificación y co-localización de focos γ -H2AX/53BP1 se utiliza para evaluar los DSB [4].
- **NHEJ (Nonhomologous End-Joining) y HRR (Homologous Recombination Repair):** Son las dos vías principales para reparar las roturas de doble cadena (DSB) en células eucariotas.
 - NHEJ es una vía que une los extremos rotos del ADN directamente, sin usar una plantilla homóloga. Se considera un proceso más propenso a errores.
 - HRR (o HR, Homologous Recombination) requiere una cadena de ADN no dañada como plantilla para la reparación. Es un proceso libre de errores porque la información genética se restaura fielmente utilizando la cromátida hermana idéntica disponible en la fase S del ciclo celular.
- **Proteínas FLNA, NFATc1 y CD19:** Proteínas clave que participan en diversos procesos celulares fundamentales.
 - **FLNA:** Proteína que asiste en la reparación del ADN y puede radiosensibilizar células cancerosas.
 - **NFATc1:** Factor de transcripción crucial para los osteoclastos (células de reabsorción ósea), cuya translocación nuclear puede ser inhibida por la radiación.
 - **CD19:** Proteína de superficie implicada en procesos inmunológicos y utilizada como blanco en inmunoterapias como CAR-T; sus niveles pueden aumentar con la radiación.
- **Apoptosis/marcadores apoptóticos:** La apoptosis es una forma de muerte celular programada, puede ser inducida por la radiación y es altamente dependiente del tipo celular. Los marcadores apoptóticos son indicadores moleculares o celulares que confirman y monitorean este proceso [4].

- **Receptores de muerte celular:** Los Receptores de Muerte Celular (DRs) son proteínas de la superficie celular que, al activarse, pueden iniciar la apoptosis o muerte celular programada [11].
- **Estrés oxidativo / ROS:** El estrés oxidativo está asociado con las especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS son moléculas altamente reactivas que contienen oxígeno. Se generan naturalmente, pero su producción aumenta con la radiación ionizante. Pueden dañar el ADN, proteínas y membranas celulares. La mayoría de las lesiones del ADN inducidas por radiación (como DSB) son causadas indirectamente por ROS, al ionizar el agua dentro de las células.
- **Ciclo celular:** El ciclo celular es el proceso de crecimiento y división de una célula, que comprende las fases G₀ (quiescencia), G₁, S (síntesis de ADN), G₂ y M (mitosis). La sensibilidad de las células a la radiación varía según la fase, siendo G₂ y M las más sensibles.
- **Senescencia:** La senescencia celular es una respuesta de estrés celular programada que representa una respuesta única a la acumulación de daño en una célula. Se clasifica como un mecanismo supresor de tumores. Se caracteriza por un arresto irreversible del ciclo celular, asociado a la activación de las proteínas p53 y retinoblastoma (Rb) [4].
- **Transformación celular:** Proceso mediante el cual las células normales adquieren características malignas. Puede ser inducida por agentes como la radiación, sustancias químicas o virus.

Biomarcadores y ensayos biológicos

- **Aberraciones cromosómicas:** Son cambios en la estructura o número de los cromosomas que resultan del daño en el ADN. Se utilizan como marcadores de exposición a radiación ionizante y en estudios de radiobiología y carcinogénesis [4].
 - **Dicéntricos (dic):** Dos centrómeros en un mismo cromosoma; son muy específicos de daño por radiación.
 - **Anillos (r):** Formados cuando un cromosoma se rompe en ambos extremos y se cierra en forma circular. Se agrupan con los dicéntricos para estimar dosis.
 - **Micronúcleos (MN):** Son estructuras que se forman a partir de fragmentos de cromátidas o cromosomas completos excluidos del núcleo principal durante la división celular después del daño. Su frecuencia puede aumentar de manera dependiente de la dosis, tras la exposición a radiación ionizante. Se pueden medir utilizando el ensayo de micronúcleos.
 - **Puentes nucleoplasmáticos (NPB):** Conexiones de ADN entre núcleos hijos durante la división celular, indicativos de errores en la reparación o fusión de cromosomas rotos.
 - **Translocaciones:** Se producen cuando partes de los cromosomas se intercambian, a menudo como resultado de una reparación incorrecta de rupturas de doble cadena del ADN (DSB).
 - **Fragmentos acéntricos:** Porciones de cromosomas que carecen de centrómero. Se originan a partir de rupturas cromosómicas y, debido a la ausencia del centrómero, pueden perderse del núcleo principal durante la división celular, contribuyendo a la formación de micronúcleos.
- **Intercambio de cromátidas hermanas (SCE):** Cruces de material genético entre cromátidas hermanas, consecuencia de la reparación de rupturas de doble cadena del ADN (DSB)

mediante recombinación homóloga (HR) durante la replicación. Los SCE son el resultado de la replicación del ADN sobre una plantilla dañada y solo ocurren cuando una lesión del ADN no se elimina antes de la fase S del ciclo celular [18].

- **Sobredispersión:** Fenómeno estadístico donde la variabilidad de aberraciones es mayor de lo esperado; sugiere daño no uniforme, como el causado por radiación.
- **Coronas perinucleares (pATM):** Son agregados de la proteína ATM (Ataxia Telangiectasia Mutada), un sensor de daño al ADN, que se forman alrededor del núcleo celular en respuesta a estrés continuo y de baja dosis, como la radiación. Estas coronas pueden impedir la entrada de proteínas de reparación al núcleo, llevando a la acumulación de daño en el ADN y acelerando el envejecimiento celular. Son consideradas un biomarcador de envejecimiento acelerado [19].

Efectos no dirigidos

- **Efecto bystander:** Inducción de efectos biológicos en células no irradiadas directamente, pero cercanas a células irradiadas. Se ha demostrado experimentalmente, y puede resultar en muerte celular [4].
- **Medio condicionado (ICCM):** Es el medio de cultivo que está en contacto con células irradiadas y que, al aplicarse a células no irradiadas, transmite señales de daño o efectos biológicos [20].
- **Interferones:** Los interferones son proteínas de señalización (citoquinas) que desempeñan un papel clave en la activación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria [21].

Fenómenos de respuesta a baja dosis

- **Hipersensibilidad a baja dosis (HRS):** Es un fenómeno observado en muchas células de mamíferos a dosis inferiores a 1 Gy [7]. Se cree que es causado por una inducción excesiva de DSB de ADN, lo que lleva a una hiperactivación de los mecanismos de reparación del ADN.
- **Radiorresistencia inducida (IRR):** Es un fenómeno que frecuentemente sigue a la HRS a dosis bajas de radiación. Es dominante con el aumento de las dosis de radiación por encima de un cierto umbral [7].
- **Hormesis:** Ocurre cuando la exposición a dosis bajas de radiación ionizante produce un efecto favorable, mientras que las dosis altas dan lugar a efectos perjudiciales ([15] [21]).

Modificadores de respuesta

- **Radiosensibilizador:** Es un agente químico que aumenta la sensibilidad de las células a la radiación. Un ejemplo mencionado en el texto son los inhibidores de histona deacetilasa (HDACi).
- **Radioprotector:** Es un compuesto químico que reduce las consecuencias biológicas de la radiación, protegiendo los tejidos normales del daño inducido por esta. Un ejemplo mencionado en el texto es el ácido epsilon-aminocaproico (EACA).
- **Células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells):** Son células T (linfocitos T), modificadas genéticamente en el laboratorio. Se les añade un receptor de antígeno quimérico (CAR), que les permite reconocer y atacar proteínas específicas presentes en las células cancerosas. Se utilizan como una forma de inmunoterapia contra el cáncer ([11], [12]).

- **Receptores del estrógeno, ER α y ER β :** Los receptores de estrógeno (ER) son proteínas que se activan al unirse a la hormona estrógeno y ayudan a controlar la actividad de ciertos genes [22]. Hay dos tipos principales:
 - ER α : Está relacionado con el crecimiento y la propagación del cáncer, y puede hacer que las células cancerosas resistan mejor la radioterapia.
 - ER β : Tiene el efecto contrario, ya que ayuda a detener el crecimiento del cáncer y provoca la muerte de las células malignas.

El efecto del estrógeno depende del equilibrio entre ambos tipos de receptores.

Genética y reparación

- **MMR (mismatched repair genes):** Los genes de Reparación de Errores de Emparejamiento (MMR) codifican proteínas fundamentales para la corrección de errores durante la replicación del ADN. Una deficiencia en estos genes puede conducir a una predisposición hereditaria al cáncer y aumentar el riesgo de tumorigenicidad tras la exposición a radiación ionizante [18].
- **miRNAs:** Son pequeñas moléculas de ARN de cadena simple (19 a 22 nucleótidos) que se expresan en las células y pueden regular la expresión génica [4].

2

Metodología

Una revisión sistemática consiste en la recopilación, análisis y síntesis de la literatura existente sobre un determinado tema, con el objetivo de identificar patrones, tendencias y hallazgos relevantes.

Para llevar a cabo esta búsqueda sistemática, se ha utilizado el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [23].

En primer lugar, se han identificado términos clave relacionados con la temática de estudio, con el fin de localizar los artículos más pertinentes. Estos términos han sido categorizados como *Medical Subject Headings* (**MeSH terms**), es decir, palabras clave estandarizadas utilizadas en bases de datos biomédicas para facilitar la búsqueda de información de manera estructurada.

Los términos seleccionados se han clasificado en diferentes categorías:

- La primera incluye aquellos relacionados con el *radón* y sus derivados, así como con las *radiaciones alfa*, *X* y *gamma*.
- La segunda engloba términos vinculados a los *efectos biológicos* de estas radiaciones sobre las células.
- La tercera se centra en el concepto de **bajas dosis**, dado que el estudio aborda específicamente sus efectos.
- La cuarta corresponde a *in vitro*, ya que el análisis se enfoca en experimentos realizados bajo estas condiciones.
- Adicionalmente, se ha considerado el término *microgravity*, debido a la posible relevancia de estudios en este contexto.

A partir de esta clasificación, se construyó una ecuación de búsqueda en *PubMed*, combinando términos **MeSH** con *lenguaje natural*, es decir, palabras y expresiones tal como aparecen en los títulos y resúmenes de los artículos. Esto permitió ampliar la búsqueda, incluyendo tanto estudios indexados bajo términos específicos, como aquellos relevantes que no contaban con una categorización **MeSH** concreta.

Para estructurar la ecuación, se emplearon operadores booleanos (**AND**, **OR**), facilitando la combinación de los diferentes grupos de términos. El operador **OR** se utilizó dentro de cada categoría para agrupar sinónimos y términos relacionados, mientras que el operador **AND** permitió enlazar las distintas categorías y garantizar que los artículos recuperados abordaran todos los aspectos de interés.

Además, con el fin de mejorar la precisión de la búsqueda, se incluyeron términos que abarcan aspectos clave como la *dosificación*, los *efectos adversos*, la *toxicidad*, y las *aplicaciones terapéuticas* de la radiación. Asimismo, se incorporaron términos relacionados con procesos celulares relevantes, como la **apoptosis**, la **reparación del ADN**, la **expresión génica** y el **ciclo celular**, para englobar estudios que analicen la respuesta biológica a la exposición a bajas dosis de radiación.

Para asegurar que los resultados fueran recientes y reflejaran los hallazgos más actualizados en el campo, se aplicó un filtro temporal limitado a los últimos cinco años. Esta estrategia permitió obtener un conjunto de artículos relevante y bien delimitado, proporcionando una base sólida para la revisión sistemática sobre los efectos biológicos de bajas dosis de radiación en experimentos *in vitro*.

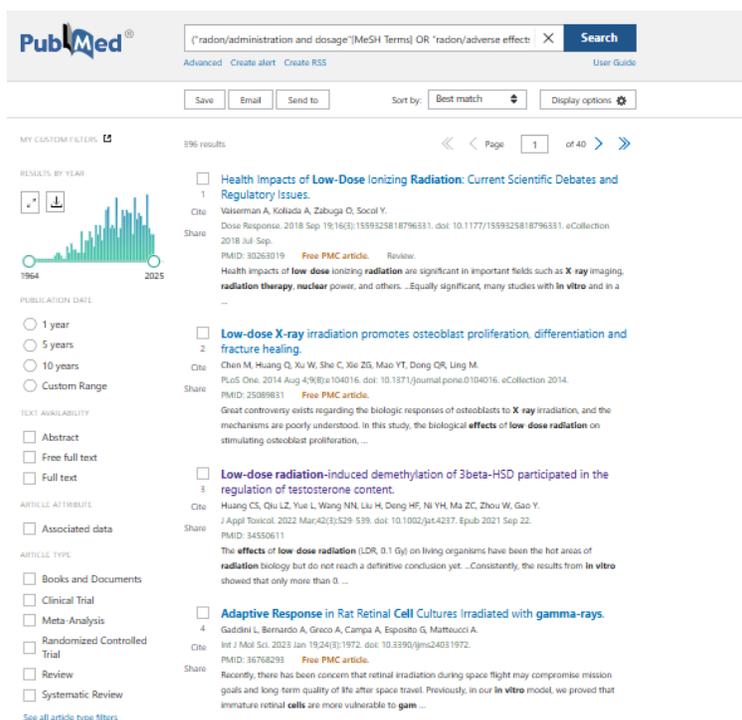


Figura 2.1: Captura propia de búsqueda en PubMed. Se observa el total de artículos encontrados tras la aplicación de la ecuación de búsqueda y los filtros correspondientes.

Para adaptar la ecuación de búsqueda de *PubMed* a *Scopus* y *Web of Science* (**WoS**), se ajustó la sintaxis de los campos de búsqueda. En *PubMed*, se utilizan los campos [Title/Abstract] y [MeSH Terms], mientras que en *Scopus* se emplea el campo KEY, que cubre título, resumen y palabras clave de los artículos, y en *WoS* se usa TS, que abarca los mismos elementos. Así, la búsqueda se ajusta a la sintaxis específica de cada plataforma, como KEY("radon"OR "218Po"OR "alpha particles"OR "radiation") en *Scopus* y TS=("radon"OR "218Po"OR "alpha particles"OR "radiation") en *WoS*.

Además de las búsquedas avanzadas, plataformas como *Scopus* y *Web of Science* ofrecen herramientas analíticas que facilitan la exploración y caracterización de los resultados obtenidos. En las siguientes figuras se muestran ejemplos de gráficos disponibles, como la distribución de publicaciones por año o el análisis de palabras clave, que facilitan la exploración de los resultados.

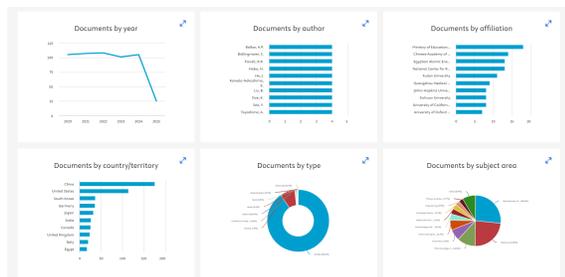


Figura 2.2: Visualización de los resultados de búsqueda en Scopus. Se observan tendencias en la producción científica, como el número de publicaciones por año y las principales áreas de investigación relacionadas con el tema, entre otros.



Figura 2.3: Interfaz de resultados en Web of Science. Se muestra la herramienta de refinamiento y análisis bibliométrico, aplicada al filtrado por categorías temáticas.

Por otra parte, los filtros temporales se adaptan a las particularidades de cada base de datos. En *PubMed*, se utiliza `y_5[Filter]` para limitar a los últimos cinco años, mientras que en *Scopus* se aplica un filtro como `PUBYEAR >2019 AND PUBYEAR <2026`, y en *WoS*, se especifican los años de interés con `Publication Years (2020 OR 2021 OR 2022 OR 2023 OR 2024 OR 2025)`. Estos cambios permiten efectuar búsquedas precisas y adaptadas a las características de cada plataforma (véase Apéndice I).

Después, los resultados de cada búsqueda se han exportado en formato **CSV** e importado en **Rayyan**, una plataforma que facilita la gestión y el filtrado de referencias en revisiones sistemáticas. Con su herramienta *Review Data*, se han identificado los artículos duplicados y seleccionado la versión más adecuada de cada uno, obteniendo un total de 177 artículos únicos.

A continuación, se ha realizado el *screening* o cribado, lo que consiste en una revisión de los títulos y resúmenes para eliminar estudios obviamente irrelevantes. Este proceso se llevó a cabo de forma metódica, revisando personalmente los resúmenes de cada artículo y, en caso de duda, profundizando en otras secciones relevantes como la metodología o los resultados.

Tras este análisis, los artículos se clasificaron en tres categorías: *Excluded*, *Maybe* e *Included*. Al marcar un artículo como *Excluded*, Rayyan permite especificar el motivo de la exclusión, como *wrong population*, *wrong study design* o *wrong outcome*, entre otros.

Finalmente, los artículos clasificados como *Maybe* fueron revisados en mayor profundidad para decidir su inclusión o exclusión definitiva.

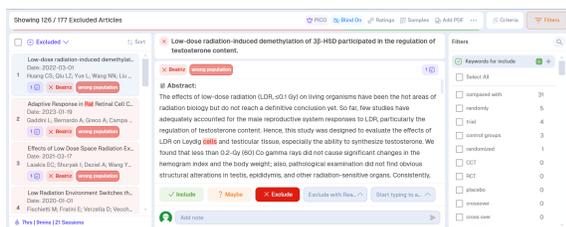


Figura 2.4: Captura propia de los artículos excluidos tras el uso de la herramienta Screening.

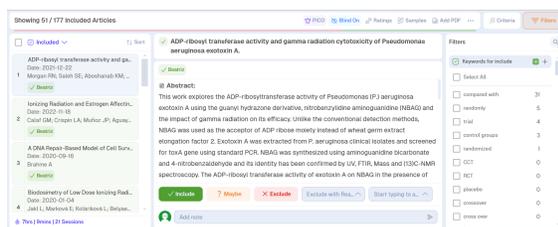


Figura 2.5: Captura propia de los artículos incluidos tras el uso de la herramienta Screening.

Después, se examinaron los textos completos de los estudios seleccionados y se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para hacer un último filtrado.

Inicialmente, se obtuvieron un total de 177 artículos procedentes de *PubMed*, *Scopus* y *Web of Science*. A continuación, se realizó el *Screening* donde se excluyeron 126 artículos y se seleccionaron 51 para su estudio.

Tras el proceso de elegibilidad, donde se analizó el contenido de estos, el número final de artículos fue 35.

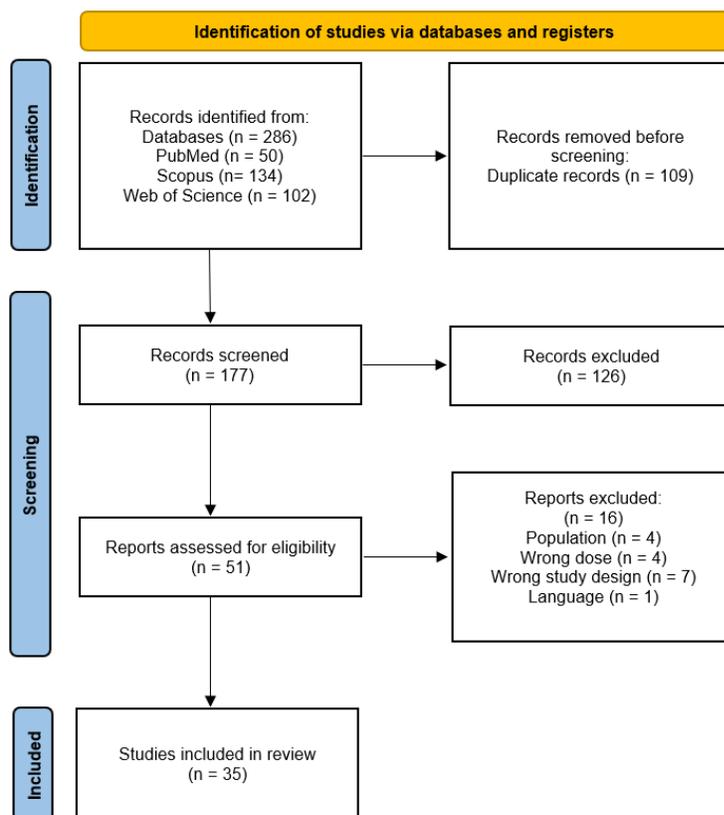


Figura 2.6: Diagrama de flujo según el método PRISMA que representa el procedimiento seguido para la selección de los artículos finalmente incluidos en el estudio.

3

Resultados

Esta revisión sistemática recoge y analiza estudios *in vitro* que evalúan los efectos de bajas dosis de radiación ionizante en células humanas, incluyendo tanto líneas celulares normales como tumorales, expuestas a distintos tipos de radiación. El objetivo es identificar efectos biológicos relevantes, la presencia de fenómenos no lineales y la posible modulación mediante radiosensibilizadores o radioprotectores.

3.1. Tabla resumen de estudios incluidos

La siguiente tabla resume los estudios incluidos, organizados según tipo celular, condiciones de irradiación, efectos observados, fenómenos no lineales y la presencia de radiosensibilizadores o radioprotectores.

Tipo de célula		Condiciones de irradiación			Efectos observados	Fenómenos no lineales	Radioprotectores/ Radiosensibilizadores	Refs.
Tumoral (T)/ No tumoral (NT)	Línea celular	Tipo de radiación	Dosis	Tasa de dosis				
T	Hep-2	Radiación gamma	5, 10, 15 y 24 Gy sobre la exotoxina A	—	Reducción actividad exotoxina A; menor citotoxicidad	—	—	[24]
T/NT	MCF-10F	Partículas alfa	0.6 Gy y 0.6/0.6 Gy	—	Transformación celular (invasividad, tumorigenicidad); cambios en expresión génica	Ausencia de patrón dosis-respuesta claro, interacción sinérgica radiación-estrógeno	—	[25]
T/NT	Células epiteliales pulmonares	Rayos X, fotones y electrones	< 0.5 Gy	—	Daño al ADN (DSB)	Hipersensibilidad a baja dosis (HRS)	—	[26]
NT	Linfocitos	Radiación gamma	0–0.5 Gy	0.461–0.501 Gy/min	Formación de focos de 53BP1 y γ -H2AX	No linealidad a dosis bajas (≤ 0.1 Gy)	—	[[27]
T/NT	MCF-10F	Partículas alfa	0.6 Gy y 0.6/0.6 Gy	—	Transformación celular (invasividad, tumorigenicidad); cambios en expresión génica	Ausencia de patrón dosis-respuesta claro, interacción sinérgica radiación-estrógeno	—	[28]

NT	Osteoclastos	Rayos X	Dosis únicas y fraccionadas	1–2 Gy/min	Reducción de resorción ósea	Ausencia de patrón dosis-respuesta claro	—	[29]
NT	Sangre humana	Radiación gamma	2×10^{-5} - 3×10^{-4} Gy	4.8×10^{-5} Gy/h	Sin efecto detectado	Ausencia de patrón dosis-respuesta claro	—	[30]
NT	Fibroblastos primarios normales (NFF28)	Iones He4, C12, Si28	≤ 0.5 Gy	≈ 0.165 Gy/min	Daño al ADN, transformación celular	Hipersensibilidad a baja dosis (HRS), radiorresistencia inducida (IRR), hiperlinealidad, efecto inverso de la tasa de dosis	—	[16]
NT	Linfoblastos, 16HBE, linfocitos	Radiación gamma	0.01–0.2 Gy	0.0281–0.6661 Gy/min	Daño al ADN	Ausencia de patrón dosis-respuesta claro	—	[31]
NT	Linfocitos	Iones de carbono	0–6 Gy	1 Gy/min	Aberraciones cromosómicas (dicéntricos, anillos, micronúcleos, puentes nucleoplásmicos)	Sobredispersión en respuesta dosis-efecto; no linealidad en biomarcadores (curvas lineal-cuadráticas)	—	[17]
NT	Linfocitos	Radiación gamma	1 Gy	0.1 Gy/min	Aberraciones cromosómicas, aumento de radiosensibilidad / radiorresistencia	Respuesta adaptativa, ausencia de patrón dosis-respuesta claro	—	[32]
NT	Linfocitos	Rayos X	0.1–1 Gy	3 Gy/min	Daño al ADN (focos de γ -H2AX) cambios en expresión génica	—	—	[33]

NT	Células humanas normales (piel, hueso, corazón, cristalino)	Radiación gamma	0.33 ± 0.17 mSv/día	—	Daño al ADN, senescencia acelerada	Formación de coronas de pATM, posible efecto bystander	—	[19]
T/NT	NFF28, U2OS, A549, U87MG	Gamma, protones, carbono, oxígeno	0.5–6 Gy	R. Gamma: 0.7 Gy/min; Protones e iones: ~0.1–0.6 Gy/h	Daño al ADN (γ -H2AX/53BP1), transformación celular, pérdida de viabilidad; aumento de radiosensibilidad o radiorresistencia según el tratamiento	Hiperlinealidad, radiosensibilidad variable según tipo celular e ion	Radiosensibilizador: HDACi	[9]
NT	Sangre periférica	Rayos gamma	0–6 Gy	0.44 Gy/min	Aberraciones cromosómicas (dicéntricos)	Sobredispersión en respuesta dosis-efecto	—	[34]
T/NT	LNCAp / PNT1A	Rayos X	0.2–2 Gy	—	Aumento de radiosensibilidad / radiorresistencia, apoptosis aumentada o reducida	Efecto bystander, respuesta adaptativa	—	[20]
T/NT	NALM6 / Linfocitos T	Rayos X	0.5–2 Gy	Dosis únicas	Apoptosis parcial, aumento de expresión génica (FAS, TRAIL-R2, CD19), aumento de radiosensibilidad (mayor citotoxicidad de CAR T).	—	—	[11]
NT	AG1522	Rayos X	0.2–1 Gy	0.60 Gy/min	Pérdida de viabilidad a baja dosis	Hipersensibilidad a baja dosis (HRS), radiorresistencia inducida (IRR)	—	[7]

T/NT	Fibroblastos, células bronquiales, salivales, pulmonares	Rayos X	0.01–5 Gy	0.01–1 Gy/min	Transformación celular, aberraciones cromosómicas, cambios en expresión génica	Efecto bystander	—	[35]
NT	Linfocitos periféricos	Partículas alfa	$0-5.5 \times 10^{-3}$ Gy	—	Aberraciones cromosómicas (dicéntricos, anillos, fragmentos acéntricos)	Sobredispersión en respuesta dosis-efecto	—	[36]
T/NT	CAR-T / CHLA-20, M21	^{177}Lu , ^{225}Ac	1–6 Gy / 1–2 Gy	—	Pérdida de viabilidad, aumento de radiosensibilidad, daño al ADN	—	—	[12]
NT	Células madre neurales humanas (NSCs)	Radiación gamma	0.031–0.496 Gy	Crónica 72 h	Daño al ADN, pérdida de viabilidad, apoptosis aumentada o reducida	—	—	[37]
NT	Células sanguíneas humanas	Rayos X	1×10^{-5} o 5×10^{-5} Gy	Dosis únicas	Sin efecto detectado	Ausencia de patrón dosis-respuesta claro	—	[38]
NT	Tejido ovárico	Rayos X	0.01–0.1 Gy	6×10^{-4} Gy/s	Daño al ADN (γ -H2AX), apoptosis aumentada o reducida	—	—	[39]
NT	MSC dentales	Rayos X	<0.1 Gy	0.9 Gy/h	Daño al ADN reparado eficazmente, sin efecto detectado	—	—	[15]

T/NT	MCF-10A, MCF-7, MDA-MB-231	Rayos X	2.5×10^{-3} Gy y $2 \times 2.5 \times 10^{-3}$ Gy	0.138 Gy/min	Apoptosis aumentada o reducida, daño al ADN (DSB, γ -H2AX)	Ausencia de patrón dosis-respuesta claro, aumento de radiosensibilidad / radiorresistencia	—	[40]
NT	Células sanguíneas	Rayos X	2.262×10^{-2} - 6.788×10^{-2} Gy	2.26×10^{-2} Gy/min	EACA protege ADN y reduce ROS y apoptosis	—	Radioprotector: EACA	[13]
T	OV-90	Rayos X	2–15 Gy	3 Gy/min	Daño al ADN, apoptosis aumentada o reducida, producción de ROS	—	Radioprotector / Radiosensibilizador: OZNEs	[10]
T	T24	Rayos X	0–8 Gy	—	Daño al ADN, Apoptosis aumentada o reducida, pérdida de viabilidad, cambios en expresión génica (FLNA)	—	Radiosensibilizador: Curcumina	[8]
T	MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-468	Radiación gamma	2 Gy	—	Daño al ADN, apoptosis aumentada o reducida, pérdida de viabilidad, arresto del ciclo celular	—	Radiosensibilizador: Piperina	[22]
T	Cáncer colorrectal humano, MMR proficiente (HT29) Y MMR deficiente (HCT116, SW48 y LoVo)	Rayos X	0.02 Gy (CT), 2–4 Gy	0.5 Gy/min, 0.005 Gy/min	Daño al ADN, aumento de radiosensibilidad / radiorresistencia	—	—	[18]

NT	Células precursoras neurales humanas (hNPC)/ Células madre embrionarias humanas (hESCs)	TAC	0.015Gy (hESCs)/ 0.031Gy (hNPC)	Dosis únicas	Pérdida de viabilidad, respuesta inflamatoria / activación inmunitaria, cambios en expresión génica	—	—	[21]
NT	Osteoclastos (OCs) y osteoblastos (OBs)	Rayos X	0.5–1.0 Gy	—	Proliferación y diferenciación de osteoblastos, inhibición de la viabilidad y función de osteoclastos	—	Ausencia de patrón dosis-respuesta claro	[41]
T	A549	Rayos X	0.05–0.2 Gy + 20 Gy	0.038–0.096 Gy/min	Apoptosis aumentada o reducida, cambios en expresión génica (miRNAs), progresión del ciclo celular	Respuesta adaptativa	—	[42]
NT	Espermatozoides	Rayos X	0.2262–0.6788 Gy	—	Daño al ADN, pérdida de viabilidad, motilidad	—	Radioprotector: EACA	[14]

Tabla 1: Todas las dosis han sido convertidas a Gray (Gy) para facilitar la comparación (1 Gy = 100 cGy = 1000 mGy). El símbolo “—” indica que el dato no fue reportado en el estudio original.

3.2. Sistemas de irradiación empleados

Los estudios *in vitro* sobre los efectos biológicos de bajas dosis de radiación en células humanas utilizan distintos sistemas de irradiación, seleccionados en función del tipo de radiación, la precisión requerida y el objetivo experimental.

Los sistemas de irradiación más utilizados han sido los rayos X, en 17 artículos, seguidos de radiación gamma, en 10 artículos, haces de partículas cargadas en 4, radiación alfa en 3, y haces de electrones en 1.

Rayos X

Los rayos X son el sistema más ampliamente utilizado, tanto en diagnóstico médico como en investigación. En laboratorio, se emplean para irradiar cultivos celulares a bajas dosis (p. ej., 20–50 mGy) y moderadas (hasta 2–4 Gy), estudiando efectos como el daño al ADN, expresión génica o respuesta al estrés oxidativo.

En estudios experimentales, los rayos X se generan mediante equipos específicos o aceleradores lineales (LINAC), y operan con una amplia variedad de parámetros. Los voltajes empleados suelen variar entre 28 kV y 250 kV, con corrientes entre 0.2 mA y 200 mA, en función del modelo celular y la dosis requerida.

Rayos gamma

Los rayos gamma, emitidos por radionúclidos como Cesio-137 (^{137}Cs) o Cobalto-60 (^{60}Co), se utilizan comúnmente como radiación de referencia en experimentos *in vitro*. Son especialmente relevantes en estudios de biodosimetría, daño al ADN y supervivencia celular, debido a su alta penetración y distribución uniforme en los cultivos.

Las energías características de estas fuentes son de 662 keV para el Cesio-137, y de 1173 keV y 1332 keV para el Cobalto-60, lo que permite una irradiación eficiente a través de capas celulares. Estas características los hacen adecuados para aplicar dosis bajas, generalmente entre miligrays y unos pocos grays, en experimentos de biodosimetría, daño al ADN y supervivencia celular.

En algunos trabajos también se han utilizado fuentes como ^{232}Th , con un espectro más amplio (200 keV a 3 MeV), para simular entornos de radiación espacial o crónica, con tasas de dosis muy bajas.

Haces de partículas cargadas

Los haces de partículas cargadas, como protones e iones pesados (carbono, oxígeno, helio, silicio, entre otros), se emplean en estudios radiobiológicos avanzados, especialmente en contextos como la radioterapia con iones (hadronterapia) o la simulación de radiación espacial.

Estos haces se generan en aceleradores de partículas y presentan una alta densidad lineal de energía (LET), lo que permite estudiar lesiones complejas en el ADN y fenómenos no lineales. Las energías utilizadas en los experimentos *in vitro* varían en función del tipo de partícula:

- Los protones suelen aplicarse con energías entre 50 MeV y 1 GeV.
- Los iones de carbono, entre 290 y 330 MeV/n.
- Los iones de oxígeno, a unos 350 MeV/n.
- Y los iones de helio y silicio, entre 500 y 600 MeV/n.

Las dosis empleadas en estos estudios van desde 2.5 cGy hasta 4 Gy, aunque en la mayoría de casos se prioriza el rango de dosis bajas (<1 Gy) para analizar daño al ADN, supervivencia celular y transformación. En general, estas irradiaciones se realizan en la región previa al pico de Bragg, simulando la exposición de tejidos normales en entornos clínicos o espaciales.

Partículas alfa

Algunos trabajos emplean partículas alfa debido a su alta capacidad de ionización y LET elevado. En estos experimentos, suelen generarse a partir de fuentes radiactivas como radón-222, radio-226, torio o plutonio, no mediante aceleradores. Se aplican en dosis bajas (hasta 60 cGy) para estudiar efectos como el daño cromosómico o la transformación celular, especialmente en modelos relacionados con el cáncer.

Estimación de dosis: enfoque global vs. consideraciones microdosimétricas

Las dosis de radiación reportadas en los estudios se refieren principalmente a la dosis total o promedio administrada al cultivo celular o tejido completo. Sin embargo, la interpretación de los efectos biológicos se basa en procesos que ocurren a escala microscópica y celular, como la formación de focos de γ -H2AX, aberraciones cromosómicas, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) o cambios en la expresión génica.

3.3. Frecuencia y predominio de efectos no lineales a dosis bajas y medias

Efectos no lineales en la respuesta a la radiación ionizante

Diversos estudios han reportado respuestas no lineales a la radiación ionizante, especialmente a dosis bajas y medias. Estos efectos abarcan desde fenómenos moleculares y celulares hasta variaciones estadísticas y respuestas adaptativas, y su frecuencia, aunque no siempre cuantificada con precisión, es suficiente para cuestionar los modelos dosis-respuesta lineales utilizados tradicionalmente.

Hipersensibilidad a baja dosis (HRS) y radiorresistencia inducida (IRR)

La hipersensibilidad a dosis bajas es uno de los fenómenos más consistentes observados. Se manifiesta como una radiosensibilidad aumentada por debajo de aproximadamente 0.5–1 Gy, seguida de una fase de radiorresistencia a medida que la dosis aumenta. Este fenómeno se ha observado con claridad en fibroblastos humanos AG1522 expuestos a rayos X [7], así como en fibroblastos NFF28 expuestos a protones o rayos gamma [16].

La presencia de HRS en células normales sugiere que la utilización de dosis terapéuticas bajas y fraccionadas podría ser más efectiva para reducir la supervivencia celular en el contexto de la radioterapia, al aprovechar esta mayor sensibilidad inicial [7].

En cuanto a la radiorresistencia inducida, se observó que las líneas celulares proficientes en MMR (mismatched repair genes), como HT29, fueron más radiorresistentes que las deficientes en MMR (HCT116, SW48 y LoVo), tras irradiaciones de 2 Gy y 4 Gy. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los ensayos de SCEs y γ -H2AX [18].

Un modelo matemático basado en estadística de Poisson muestra que las células epiteliales pulmonares normales presentan hipersensibilidad a dosis inferiores a 0.5 Gy, a diferencia de las tumorales,

debido a una menor capacidad de reparación en ese rango. Estos resultados sugieren que la combinación de distintos tipos de radiación y una dosificación optimizada podría mejorar la eficacia de la radioterapia y reducir los efectos secundarios en tejidos sanos [26].

Efecto bystander

El efecto bystander representa una respuesta no lineal, en la que células no expuestas directamente a la radiación muestran efectos biológicos debido a señales emitidas por células irradiadas. Se ha observado en diversos modelos *in vitro* tanto en células normales como tumorales, y puede manifestarse en forma de daño genotóxico, alteraciones moleculares o cambios en la supervivencia celular.

En células prostáticas normales (PNT1A), se ha documentado una respuesta adaptativa y bystander tras recibir una dosis baja (0.2 Gy), seguida de exposición a un medio condicionado (ICCM), proveniente de células tumorales irradiadas con 2 Gy. Este contacto indirecto provocó cambios moleculares que mejoraron la supervivencia celular [20].

De forma similar, en células A549 pretratadas con dosis bajas (50–200 mGy), se observó una reducción de la apoptosis tras una dosis posterior más alta, junto con cambios en la expresión de miRNAs, lo que sugiere un posible proceso de precondicionamiento mediado por señales celulares [8].

En el contexto de las células óseas, se ha propuesto un posible efecto bystander mediado por calcio (Ca^{2+}). Debido a la alta concentración de este ion en el tejido óseo, las células irradiadas liberarían Ca^{2+} al medio, afectando a células vecinas no irradiadas e induciendo estrés genotóxico [19].

Por otro lado, una revisión sistemática sobre los efectos de la radiación espacial destaca la aparición del efecto bystander en células humanas co-cultivadas con células irradiadas con iones pesados. También se menciona que la irradiación con protones a bajas dosis podría inducir respuestas adaptativas y bystander protectoras, capaces de reducir el daño por exposiciones posteriores a iones de hierro, lo que subraya su carácter no lineal y complejo [35].

Transformación celular e hiperlinealidad

A dosis bajas (≤ 50 cGy), se ha documentado una inducción hiperlineal de transformación celular, particularmente con protones y rayos gamma. La frecuencia de transformación por unidad de dosis fue mucho mayor en este rango bajo que a dosis más altas, como se observó en fibroblastos humanos NFF28. Este patrón no se presentó con iones más pesados como O-16 o C-12, lo que sugiere que depende de la LET de la radiación [9].

Además, en esta misma línea celular se observaron relaciones dosis-respuesta tanto lineales como no lineales, destacándose la hiperlinealidad en la inducción de roturas de doble cadena (DSB) por protones a dosis bajas [16].

Efecto inverso de la tasa de dosis

También se observó un efecto inverso de la tasa de dosis en la transformación celular inducida por protones e iones ligeros a dosis relevantes para entornos espaciales. Este fenómeno se refiere a la situación en la que una misma dosis de radiación produce un efecto biológico más intenso cuando se administra lentamente (baja tasa de dosis) que cuando se aplica de forma rápida (alta tasa de dosis), lo contrario a lo que se espera en condiciones clásicas de radioprotección.

En estudios con fibroblastos primarios normales (NFF28) irradiados *in vitro* con protones e iones ligeros (He, C, Si), este efecto se manifestó como un aumento significativo en la frecuencia de transformación celular tras exposiciones prolongadas a bajas tasas de dosis, especialmente en el rango de 35–150 cGy. Este fenómeno indica que la dosis total no siempre refleja el riesgo biológico, y que la tasa de exposición puede ser determinante, especialmente en contextos de radiación espacial [16].

Aberraciones cromosómicas y modelos de respuesta

La frecuencia de aberraciones como dicéntricos, anillos y micronúcleos tiende a aumentar con la dosis de radiación, ajustándose en muchos casos a modelos lineal-cuadráticos. Sin embargo, varios estudios han reportado sobredispersión en la distribución de estos eventos ([17], [34], [36]), lo que indica una desviación respecto al comportamiento esperado.

En uno de los estudios, las distribuciones de dicéntricos + anillos (dic + r) y micronúcleos presentaron sobredispersión a distintas dosis, mientras que los puentes nucleoplasmáticos (NPB) siguieron una distribución compatible con Poisson [17]. Otro trabajo identificó una sobredispersión sistemática en el recuento semiautomático de dicéntricos a dosis altas con radiación de bajo LET, relacionada con el número variable de cromosomas detectados por el software [34]. Para corregirlo, se propusieron modelos estadísticos que mejoran la estimación de dosis y la cuantificación de la incertidumbre, aunque persiste cierta sobredispersión residual. Además, se ha observado que esta sobredispersión puede aparecer incluso a dosis muy bajas (desde 5.5 hasta 55 mGy), como en el caso de linfocitos humanos donde se detectaron dicéntricos, anillos y fragmentos acéntricos con una distribución que no se ajustaba a un patrón uniforme [36].

En conjunto, estos hallazgos destacan que la sobredispersión no solo refleja una limitación técnica, sino que también puede ser una manifestación de la complejidad biológica frente a la radiación, especialmente en exposiciones a altas dosis o con partículas de alto LET.

Biomarcadores de daño al ADN

La formación de focos γ -H2AX y 53BP1, marcadores de roturas de doble cadena de ADN, muestra una respuesta no lineal tanto en términos de persistencia como de magnitud a dosis bajas.

Un estudio con radiación gamma en linfocitos humanos encontró que las dosis-respuestas para los focos de 53BP1 y γ -H2AX fueron lineales, pero con particularidades: a dosis muy bajas (≤ 10 cGy), la pendiente fue significativamente mayor en comparación con la observada a dosis de ≤ 50 cGy, lo que sugiere no linealidades [27].

Aunque la formación de focos de γ -H2AX generalmente muestra una respuesta aproximadamente lineal con la dosis acumulada, en un artículo que estudia diferentes líneas celulares normales (piel, hueso, cristalino y corazón), la pendiente de estas curvas varía significativamente entre los diferentes tipos celulares, lo que sugiere una dependencia del tejido en la respuesta a la dosis [19]. Esto contribuye a una variabilidad significativa en la relación dosis-respuesta.

Estudios con radiación de baja LET en linfocitos humanos también sugieren una respuesta lineal inicial a dosis bajas y medias, aunque la falta de reparación eficiente de DSB posterior puede introducir no linealidades [31]. En un estudio que comparó la exposición a dosis únicas y dosis repetidas, se observó que no existe una relación lineal en la formación de γ -H2AX. La administración repetida de 2.5 + 2.5 mGy resultó ser más dañina, especialmente en células tumorales menos

transformadas, como las de la línea MCF-7, generando un mayor número de lesiones compatibles con roturas de doble cadena (DSB) [40].

Variabilidad individual

Los efectos no lineales también pueden estar modulados por la variabilidad individual en la radiosensibilidad, influida por factores genéticos, inmunológicos o metabólicos que afectan la capacidad de reparación del ADN. Esta variabilidad complica la extrapolación de resultados a nivel poblacional y puede hacer que las curvas dosis-respuesta no sigan un patrón uniforme cuando se analizan de forma conjunta.

Este fenómeno se ha estudiado *in vitro* usando métodos de la epidemiología molecular, que combinan análisis celulares y genéticos para identificar diferencias entre individuos. Se utilizan técnicas como el estudio de aberraciones cromosómicas en linfocitos irradiados, la detección de biomarcadores como γ -H2AX, así como el análisis de genes implicados en la apoptosis, la proliferación celular o la reparación del ADN. Estos métodos permiten afinar la dosimetría biológica e identificar subgrupos con mayor susceptibilidad.

Se ha observado que la radiación crónica puede incrementar las aberraciones cromosómicas, aunque no todas las personas responden de la misma forma. De hecho, algunos individuos desarrollan una respuesta adaptativa tras exposiciones prolongadas a bajas dosis, lo que reduce su radiosensibilidad. Por ello, se ha propuesto la construcción de curvas de calibración personalizadas y la incorporación de esta variabilidad individual en la dosimetría biológica, especialmente en contextos ocupacionales o terapéuticos [32].

Además, se ha documentado una sensibilidad diferencial en ciertos tejidos según la edad. Por ejemplo, en tejido ovárico humano, mujeres de 33–36 años mostraron una reducción significativa en la densidad folicular y un aumento en la expresión de marcadores de apoptosis tras la exposición a 50 mGy, lo que evidencia una susceptibilidad específica a la radiación en ciertos subgrupos [39].

Potenciación de la inmunoterapia CAR-T

A dosis entre 0.5 y 2 Gy, se ha observado un aumento no lineal en la expresión de ciertas proteínas en células leucémicas, como los receptores de muerte celular (FAS, TRAIL-R2) y el marcador CD19. Estos cambios hacen que las células cancerosas sean más sensibles a la acción citotóxica de las células CAR-T, lo que sugiere que dosis bajas podrían ser más efectivas que dosis más altas en este contexto [11]. Esto abre la posibilidad de utilizar radioterapia de baja dosis en combinación con inmunoterapia basada en células CAR-T para mejorar el tratamiento de la leucemia.

Además, estudios con diferentes tipos de radiación muestran que el Lutecio-177 (β -emisor) es menos tóxico para las células CAR-T que el Actinio-225 (α -emisor), aunque ambos potencian su capacidad antitumoral tras la irradiación [12]. Estos hallazgos refuerzan la importancia de seleccionar cuidadosamente el tipo de radiación y su dosificación para maximizar la eficacia inmunológica sin comprometer la viabilidad de las células terapéuticas.

Neurotoxicidad y daño en espermatozoides

También se han observado efectos no lineales en tejidos sensibles como el cerebro, el hueso y los espermatozoides.

En el tejido cerebral, dosis bajas de rayos X (15–31 mGy), como las asociadas a tomografías computarizadas, pueden inducir inflamación, pérdida de células madre neurales y alteraciones génicas sin un patrón lineal claro. De hecho, en algunos contextos *in vivo* se han sugerido respuestas no lineales o incluso efectos protectores (hormesis) [21].

En el tejido óseo, los efectos de la radiación varían según la dosis. A dosis altas (≥ 2 Gy, rayos X o gamma) se dañan las células óseas, como ocurre en tratamientos contra el cáncer. Sin embargo, a dosis bajas (≤ 1 Gy), como en terapias antiinflamatorias o en condiciones de radiación espacial, se ha observado un efecto opuesto: se activan los osteoblastos (formadores de hueso) y se inhiben los osteoclastos (resorbedores de hueso), mostrando una respuesta no lineal influida también por la interacción entre las células óseas y su entorno[41].

En espermatozoides humanos expuestos a rayos X, dosis bajas (22 mGy y 68 mGy), reducen la viabilidad y motilidad, e incrementan el daño en el ADN. Sin embargo, al solo evaluarse dos dosis de radiación, no se pudo determinar claramente si la respuesta es lineal o no [14].

Hormesis y respuesta adaptativa

Se han observado fenómenos como la hormesis, donde dosis bajas inducen efectos beneficiosos, y la respuesta adaptativa [32], en la que una dosis baja inicial protege frente a una dosis más alta administrada posteriormente.

Estos mecanismos han sido reportados en células A549 pre-expuestas a 50–200 mGy antes de recibir 20 Gy [42], lo que redujo la apoptosis, comparado con la dosis alta sola.

Asimismo, estudios en poblaciones crónicamente expuestas a radiación, como los residentes de Dolon, una localidad situada en el sitio de pruebas nucleares de Semipalátinsk (Kazajistán), la principal instalación de ensayos nucleares de la antigua Unión Soviética, han demostrado que la exposición prolongada a dosis bajas puede inducir una adaptación celular, reduciendo la radiosensibilidad de los linfocitos frente a la irradiación *in vitro* [32]. Esta adaptación podría alterar la relación dosis-respuesta esperada y sugiere que la evaluación del riesgo radiológico debe considerar no solo la dosis, sino también la variabilidad individual en la respuesta biológica.

De forma complementaria, se ha demostrado que células normales de próstata (PNT1A) pre-expuestas a una baja dosis (0.2 Gy) presentan mayor supervivencia frente a señales de daño liberadas por células tumorales irradiadas (efecto bystander), lo que también sugiere una respuesta adaptativa [20].

Ausencia de efectos o respuesta lineal en ciertos sistemas

En algunos sistemas celulares, dosis bajas de radiación no producen efectos dañinos claros ni cambios significativos en parámetros como la hemólisis, el ciclo celular o el daño al ADN. Por ejemplo, en células sanguíneas humanas, exposiciones a dosis muy bajas no alteran la estabilidad de glóbulos rojos, proteínas plasmáticas ni la función mitocondrial, y no muestran una relación clara dosis-respuesta ([30], [38]).

En células madre mesenquimales dentales, la radiación induce daño en el ADN pero es rápidamente reparado sin afectar la progresión del ciclo celular ni provocar envejecimiento prematuro. Aquí, el

daño en el ADN presenta una relación lineal con la dosis, aunque otros efectos no siguen este patrón [15].

Asimismo, exposiciones a rayos X similares a dosis utilizadas en mamografías no modifican significativamente la proliferación celular, pero sí generan daño en el ADN, especialmente cuando se administran dosis repetidas. La respuesta al daño no es proporcional a la dosis, mostrando un comportamiento no lineal y variando según el tipo celular [40].

3.4. Proporción de estudios con efectos significativos frente a aquellos sin hallazgos

Los estudios *in vitro* sobre los efectos de bajas dosis de radiación en células humanas presentan en su mayoría algún tipo de efecto biológico claro tras la exposición. Sin embargo, algunos estudios no encuentran efectos o presentan resultados mixtos.

Estudios con efectos estadísticamente significativos

Un total de 33 artículos describen efectos biológicos medibles y consistentes en células humanas *in vitro* tras la exposición a bajas dosis de radiación, estos incluyen:

- **Daño al ADN**, medido por focos γ -H2AX, 53BP1, aberraciones cromosómicas y roturas de doble cadena ([24], [26], [27], [16], [31], [17], [32], [33], [19], [9], [34],[20], [35], [36], [37], [39], [15], [40], [13], [10], [8], [18], [21], [14]).
- **Alteraciones en expresión génica y epigenética**, incluyendo genes inflamatorios, apoptóticos y de proliferación ([25], [28], [33], [21], [42]).
- **Apoptosis y pérdida de viabilidad celular** en diferentes tipos celulares humanos ([26], [29], [9], [20], [11], [7], [35], [12], [37], [15], [40], [13], [8], [41], [42]).
- **Efectos bystander, respuestas adaptativas, transformación celular, radioprotección, radiosensibilización, hiperlinealidad, IRR y HRS**([26], [16], [32], [9], [20], [7], [35], [13], [10], [8], [22], [42],[14]).
- **Mejora de funciones inmunológicas**, aumento de la citotoxicidad de células CAR-T irradiadas frente a células tumorales ([12], [11]).

Estudios con resultados no estadísticamente significativos

Seis estudios presentaron resultados negativos o mixtos, sin cambios significativos en ciertos biomarcadores o funciones celulares.

En algunos estudios no se detectaron efectos funcionales o estructurales en sangre humana irradiada con dosis extremadamente bajas. ([30], [38]).

Otros, aunque mostraron efectos positivos en viabilidad y función de células CAR-T, no encontraron cambios en la expresión de marcadores de agotamiento o activación inmunológica (PD-1, CD69, NKG2D), lo cual se considera una ausencia parcial de efecto [12].

También se observó que dosis de rayos X utilizadas en mamografías no afectan significativamente al crecimiento y la supervivencia de las líneas celulares de mama estudiadas en el ensayo clonogénico. Sin embargo, sí inducen daño en el ADN (DSB), efecto que varía según el tipo celular y el tiempo [40].

En relación con los efectos neurológicos, se ha estudiado que la exposición a dosis bajas de radiación puede inducir cambios a nivel celular y molecular en el cerebro. No obstante, los resultados disponibles son inconsistentes y no permiten establecer conclusiones firmes, debido tanto a resultados contradictorios como a la escasez de estudios epidemiológicos sólidos en humanos [21].

Por otro lado, un artículo destacó la complejidad de evaluar los efectos de la radiación sobre un solo tipo de célula ósea, dado que las células óseas interactúan de manera dinámica con su microambiente.

Por ello, se requieren más investigaciones que permitan comprender con mayor detalle cómo cada tipo celular contribuye a la respuesta del tejido óseo frente a la radiación [41].

En resumen, 33 artículos mostraron efectos claros, mientras que 6 no lo hicieron o fueron mixtos.

La gran mayoría de los estudios *in vitro* con células humanas exponen que incluso dosis bajas de radiación pueden inducir respuestas celulares relevantes. No obstante, también hay casos donde ciertos parámetros no se ven afectados.

3.5. Diferencias entre líneas celulares normales y tumorales

Los estudios también muestran que existen diferencias entre líneas celulares normales y tumorales en su respuesta a bajas dosis de radiación.

Capacidad de reparación del ADN

En un estudio con líneas celulares de cáncer colorrectal, tanto proficientes como deficientes en MMR, se observó que las líneas tumorales proficientes en MMR (como HT29), muestran una mayor resistencia a la radiación que aquellas con deficiencias en genes de reparación (HCT116, SW48, LoVo), lo que influye en su sensibilidad a la radioterapia [18].

También se ha observado que, en células tumorales de cáncer de pulmón (A549), dosis bajas de rayos X pueden inducir una respuesta adaptativa que reduce la apoptosis frente a dosis posteriores más altas. Se identificaron 16 miRNAs con expresión alterada, los cuales podrían desempeñar un papel importante en este efecto adaptativo [42].

Radiosensibilización y tratamientos combinados

Sustancias como los inhibidores de histona desacetilasa (HDACi), la curcumina, la piperina o las nanoemulsiones de aceite ozonizado (OZNEs), ejercen efectos diversos: aumentan la sensibilidad de las células tumorales a los tratamientos y, en algunos casos, protegen a las células normales ([9], [10], [8], [22]).

En cuanto a tratamientos combinados, un estudio mostró que la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa* es tóxica para células tumorales Hep-2; sin embargo, su actividad disminuye tras la exposición a radiación gamma. A dosis elevadas, la toxina recupera parcialmente su efecto, lo que sugiere un comportamiento no lineal relevante para su aplicación en terapias anticancerígenas [24].

Por otro lado, se observó que la radiación con Lutecio-177 o Actinio-225 afecta la viabilidad de las células CAR-T, pero mejora su capacidad citotóxica contra células tumorales, lo que indica un posible beneficio en el contexto de terapias combinadas [12].

Artículos con comparación directa entre líneas normales y tumorales

En un modelo de cáncer de mama, se observó que las células normales (MCF-10F), solo se transformaban en tumorales cuando se combinaba la exposición a radiación con estrógenos. Las células transformadas mostraron una mayor expresión de genes relacionados con el crecimiento y la progresión tumoral, como FGFBP1, TGFA e IGF1R [25]. Además, presentaron alteraciones en genes implicados en la reparación del ADN (ATM), la señalización celular (IL7R) y funciones estructurales o antioxidantes (GABARAP, selenoproteínas) [28], lo que indica un perfil molecular distinto al de las células normales.

Al comparar líneas celulares con genes de reparación dañados frente a líneas con genes funcionales, se evidenció que las células tumorales muestran una menor capacidad de reparación. En este modelo, las células normales requieren genes de reparación intactos para responder adecuadamente a dosis bajas de radiación, mientras que las tumorales, o aquellas con genes defectuosos, pierden esta capacidad. Además, la eficacia de los mecanismos de reparación como NHEJ y HR varía según el tipo celular y condiciona la supervivencia tras la irradiación [26].

Una comparación entre fibroblastos normales (NFF28) y líneas tumorales (A549, U2OS, U87MG), tratados con inhibidores de histona desacetilasa (HDACi) mostró un efecto diferencial: en las células

normales se observó radioprotección, mientras que en las tumorales se produjo radiosensibilización frente a radiación gamma y de protones [9].

En un estudio con células prostáticas normales (PNT1A) y tumorales (LNCaP), las células tumorales experimentaron mayor daño en el ADN tras irradiación con 2 Gy, pero resistieron mejor la exposición directa en comparación con las normales. Por el contrario, las células normales fueron más sensibles a los efectos bystander y mostraron una respuesta adaptativa tras una preexposición a dosis bajas, reflejada en un aumento del volumen celular [20].

En modelos con células CAR-T, células NALM6 y muestras primarias de leucemia (tumorales), la radiación de baja dosis indujo un aumento en la expresión de receptores de muerte (FAS, TRAIL-R2) y, en algunos casos, de CD19 en las células tumorales. Esto sugiere una mayor sensibilidad a la terapia CAR-T. En contraste, las células normales no se vieron afectadas negativamente por la irradiación y, de hecho, mostraron una posible mejora en su capacidad citotóxica contra las células tumorales [11].

Ante la exposición a radiación espacial, se observó que tanto las líneas celulares normales como las cancerígenas experimentaron daño y transformación. Sin embargo, el estudio no incluyó una comparación directa entre ambos tipos celulares [35].

Finalmente, en la comparación entre las líneas celulares MCF-10A (normal), MCF-7 (tumoral, poco agresiva) y MDA-MB-231 (tumoral, muy agresiva), expuestas a dosis de rayos X equivalentes a las utilizadas en mamografías. No se observaron efectos en la formación de colonias, pero sí diferencias en la apoptosis: MCF-7 mostró un aumento significativo a las 24 h, MCF-10A a las 72 h, y MDA-MB-231 no fue susceptible. La dosis repetida generó más daño tipo DSB, especialmente en las líneas tumorales, evidenciado por la formación de focos γ -H2AX [40].

3.6. Efectos sobre el daño al ADN

Algunos estudios han evaluado el daño inducido en el ADN, abarcando desde lesiones moleculares primarias (como roturas de doble cadena (DSB), roturas de cadena simple (SSBs) o daño agrupado (clustered damage)), hasta aberraciones cromosómicas, como dicéntricos, anillos y micronúcleos.

La rotura de doble cadena (DSB) es la lesión más estudiada, ya que implica la ruptura simultánea de ambas hebras del ADN, representando un reto crítico para los mecanismos de reparación y pudiendo conducir a muerte celular, mutaciones o carcinogénesis. Para su detección se emplean principalmente los biomarcadores γ -H2AX y 53BP1 ([26], [27], [16], [31], [33], [19], [37], [39], [15], [40], [13], [10], [8], [18], [14]). γ -H2AX actúa como una señal temprana, fosforilándose casi de inmediato en el sitio de la rotura y formando focos visibles al microscopio, mientras que 53BP1 se localiza posteriormente y permite evaluar la persistencia del daño.

A nivel cromosómico, el daño no reparado o mal reparado se manifiesta en aberraciones estructurales ([16], [17], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [18]). Los cromosomas dicéntricos y anillos (dic+r), considerados el “estándar de oro” en biodosimetría ([31], [17], [34]), reflejan con precisión la dosis recibida ([17], [32], [34], [36]). También se analizan otras alteraciones, como puentes nucleoplasmáticos [17], translocaciones [32], y fragmentos acéntricos [36].

La formación de micronúcleos (MN) constituye otro indicador ampliamente utilizado de daño genómico ([17], [33], [19], [37]).

Por último, el intercambio de cromátidas hermanas (SCE), se emplea como marcador de inestabilidad genética ([26], [35], [18]), y el concepto de daños agrupados (lesiones múltiples y cercanas en la hélice de ADN) permite explicar mejor la complejidad de la respuesta celular a la radiación ionizante [16].

Relación Dosis-Efecto

En general, la mayoría de los estudios ha demostrado una relación dosis-dependiente entre la exposición a bajas dosis de radiación ionizante y la inducción de daño en células humanas *in vitro* ([26], [27], [16], [31], [17]); aunque algunos sugieren una posible no linealidad a dosis muy bajas ([26],[27], [16]).

Con dosis que oscilan entre 0 y 6 Gy se ha observado que la frecuencia conjunta de dicéntricos y anillos, así como de micronúcleos, aumenta de forma significativa con la dosis, ajustándose a modelos lineal-cuadráticos ([17], [34]). En el caso de los puentes nucleoplasmáticos, el incremento sigue una tendencia lineal [17]. Por otro lado, con dosis entre 0 y 5,5 mGy, se ha encontrado un aumento dosis-dependiente de tipo lineal para dicéntricos, anillos y fragmentos acéntricos, así como una sobredispersión progresiva en los dicéntricos con dosis crecientes ([34], [36]).

También se han descrito fenómenos como la hiperradiosensibilidad a dosis bajas (HRS), que aparece cuando la dosis es inferior a 0,5 Gy en células normales, posiblemente debido a una activación ineficiente del sistema de reparación del ADN a estas dosis [26]. Asimismo, se ha observado que esta hiperradiosensibilidad puede estar seguida de radioresistencia inducida (IRR), según lo reportado en diferentes estudios [16, 26].

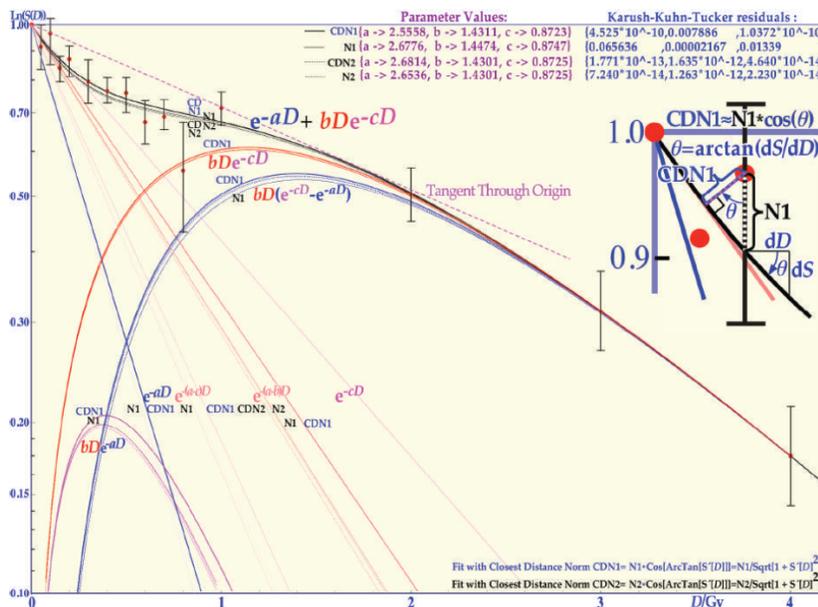


Figura 3.1: Curva de supervivencia clonogénica que muestra hiperradiosensibilidad (HRS) a bajas dosis de radiación ionizante en células epiteliales humanas cultivadas *in vitro*. La curva ilustra la caída pronunciada de la supervivencia celular a dosis < 0.5 Gy, seguida de una fase de radioresistencia inducida (IRR) a dosis intermedias, y posteriormente el comportamiento clásico de supervivencia a dosis altas. Los diferentes ajustes matemáticos (CDN1, CDN2, N1, N2) corresponden a modelos utilizados para describir la respuesta celular en la región de HRS. Reproducida de [26].

En escenarios de exposición crónica a bajas dosis, como en los habitantes de Dolon, se ha evidenciado que la frecuencia de aberraciones cromosómicas es hasta tres veces mayor que en el grupo control, aunque no todas las personas responden de la misma manera a la exposición [32].

Aberration type	Residents of Dolon village, %	Control, %
Number of persons studied	129	19
Cells with aberrations	12.80 ± 0.29*	15.00 ± 0.80
Total aberrations	14.20 ± 0.30*	17.00 ± 0.84
Chromosomal type (total)	12.82 ± 0.29*	15.00 ± 0.80
Dicentrics	2.48 ± 0.13	3.00 ± 0.36
Rings	2.57 ± 0.14	2.00 ± 0.31
Translocations	0.37 ± 0.05	1.00 ± 0.22
Breaks, fragments	7.40 ± 0.23	9.00 ± 0.64
Chromatid type	1.40 ± 0.10	2.00 ± 0.31

Figura 3.2: Porcentaje de células con diferentes tipos de aberraciones cromosómicas, incluyendo dicéntricos, anillos, translocaciones, fragmentos y aberraciones cromatídicas. Se observa una mayor frecuencia de aberraciones en el grupo control respecto al grupo expuesto, con diferencias significativas ($p \leq 0.01$) en varios parámetros. Adaptada de [32].

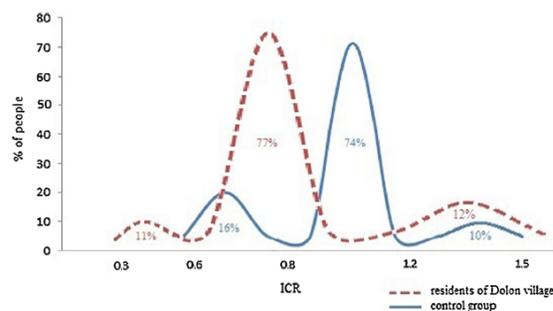


Figura 3.3: Distribución de los coeficientes individuales de radiosensibilidad (ICR) en ambas poblaciones, evidenciando una mayor heterogeneidad y una mayor proporción de radiosensibles (ICR bajo) en el grupo de residentes de Dolon. Adaptada de [32].

En estudios con muestras sanguíneas de voluntarios sanos, se ha observado que las curvas dosis-respuesta para los focos de 53BP1, γ -H2AX y su co-localización se ajustan a modelos lineales ($Y = \beta D$) ([27], [31], [33]). No obstante, algunos resultados sugieren posibles no linealidades a dosis muy bajas (≤ 10 cGy) [27]. Por otro lado, la exposición a radiación también modificó la expresión de ciertos genes: FDXR, ATM, BCL2, MDM2, TNFSF9 y PCNA mostraron un aumento, mientras que CDKN1A, DDB2, SESN1, BAX y TNFRSF10B se mantuvieron sin cambios o disminuyeron [33].

Bajo condiciones de exposición continua a baja tasa de dosis (como las experimentadas en la Estación Espacial Internacional, ISS), se observó una acumulación proporcional de DSB, detectados por focos de γ -H2AX, aunque la tasa de acumulación dependía del tipo de tejido; por ejemplo, el cristalino mostró una mayor acumulación que la piel [19]. En relación con este tema, una revisión sistemática indica que la radiación espacial presenta efectos biológicos más severos que la radiación terrestre, incluyendo procesos complejos como la carcinogénesis inducida, efectos bystander, inestabilidad genómica y alteraciones epigenéticas [35].

En el caso de irradiaciones repetidas con dosis bajas del orden de 2-3 mGy (como las utilizadas en mamografías), no se observó una relación lineal en el número de células con focos de γ -H2AX [40].

Adicionalmente, varios estudios han evaluado compuestos con potencial radioprotector o radiosensibilizador. Se ha encontrado que el ácido ϵ -aminocaproico (EACA) actúa como radioprotector, previniendo daño al ADN y apoptosis inducidos por rayos X ([13], [14]). En contraste, las nano-emulsiones de aceite ozonizado (OZNEs), aplicadas en células de cáncer de ovario humano (OV-90), funcionan como radiosensibilizadores al incrementar la producción de ROS y el daño en el ADN (focos de γ -H2AX) [10]. De forma similar, la curcumina a bajas concentraciones (10–20 μ M), potencia la radiosensibilidad en células de cáncer de vejiga (T24) al reducir la proteína FLNA cuando se combina con radiación X [8].

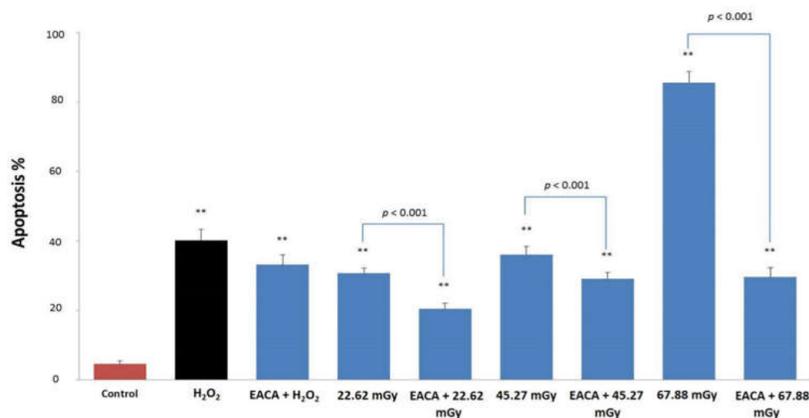


Figura 3.4: Efecto del ácido epsilon-aminocaproico (EACA) en la apoptosis inducida por radiación en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs). Se observa una reducción significativa del porcentaje de apoptosis tras radiación de 22.62, 45.27 y 67.88 mGy en presencia de 50ng/mL de EACA. Reproducida de [13].

Asimismo, se ha explorado la utilidad de distintos métodos *in vitro* (ensayos clonogénico, SCE, γ -H2AX y análisis de apoptosis) para estudiar la radiosensibilidad de líneas celulares de cáncer colorrectal con y sin deficiencias en genes MMR (mismatched repair genes). Los resultados indican que las líneas con MMR competente presentan mayor radiorresistencia en algunos ensayos, aunque no de forma consistente en todos ellos [18].

3.7. Efectos a escala celular

Diversos estudios *in vitro* han demostrado que la exposición a bajas dosis de radiación ionizante (RI) puede modular múltiples respuestas celulares, particularmente en relación con la viabilidad celular, la apoptosis, el efecto bystander, la inmunomodulación y la respuesta de células especializadas.

Viabilidad celular y citotoxicidad

Se ha reportado que la radiación gamma, en dosis entre 5 y 24 Gy, reduce la citotoxicidad de la exotoxina A (ExoA) en células de cáncer de cabeza y cuello (Hep-2), aumentando su viabilidad [24].

Apoptosis y respuestas adaptativas

La respuesta apoptótica a la radiación ionizante varía según la dosis y el tipo celular. Por ejemplo, en células normales de próstata, la irradiación directa incrementa la apoptosis y el daño al ADN; sin embargo, una preexposición a bajas dosis (0.2 Gy), seguida de tratamiento con medio condicionado irradiado (ICCM), puede inducir respuestas adaptativas protectoras [20]. Este efecto también se ha documentado en células de cáncer de pulmón A549, donde dosis bajas previas (50–200 mGy) atenuaron la apoptosis inducida por una dosis alta (20 Gy) y redujeron el bloqueo del ciclo celular en G2/M, aumentando su resistencia [42].

Efecto bystander

Estudios recientes sobre radiación espacial han demostrado que iones pesados, como los de hierro, pueden inducir efectos bystander con consecuencias biológicamente significativas, incluyendo transformación maligna de células no irradiadas, mediada por señales de estrés [35]. También se ha teorizado su participación en la diferenciación celular o en la reparación incompleta del ADN [26], aunque estos mecanismos no han sido comprobados experimentalmente.

Inmunomodulación

La exposición a radiación ionizante (RI) puede tener efectos beneficiosos en la inmunorregulación. En células de leucemia, dosis de 1–2 Gy de rayos X aumentan la expresión de receptores de muerte (FAS, TRAIL-R2), favoreciendo su eliminación por células CAR-T [11]. Por otra parte, la irradiación con radionúclidos como Lutecio-177 y Actinio-225 reduce la viabilidad de las células CAR-T, aunque mejora su capacidad para eliminar células tumorales como las líneas CHLA-20 y M21 [12].

Radiosensibilidad, radioresistencia inducida y efecto inverso de la tasa de dosis

En fibroblastos humanos normales (AG1522) se ha observado hiperradiosensibilidad (HRS) a dosis muy bajas (~ 0.2 Gy), seguida de radioresistencia inducida (IRR) a dosis crecientes, lo que sugiere un posible beneficio clínico en el uso de dosis bajas fraccionadas en radioterapia [7].

En un estudio en una población humana expuesta crónicamente a bajas dosis de radiación ionizante en Kazajistán, se evidenció que, aunque presentan un aumento significativo en aberraciones cromosómicas, existe una notable variabilidad individual en la radiosensibilidad, con evidencia de adaptación celular que reduce la sensibilidad a dosis posteriores [32].

De forma complementaria, un estudio con fibroblastos humanos primarios (NFF28) expuestos a radiación espacial simulada (protones e iones ligeros), mostró que una exposición prolongada a

baja tasa de dosis puede inducir una transformación maligna mayor que una dosis equivalente administrada en poco tiempo, evidenciando el efecto inverso de la tasa de dosis [16].

Células especializadas: tejido neural, óseo, ovárico y mamario

En células madre neurales humanas (NSCs), la exposición crónica a dosis bajas de rayos gamma (0.031–0.496 Gy) durante 72 horas provocó disminución del área celular, acortamiento de neuritas, aumento de focos de γ -H2AX y alteraciones en la expresión génica. A dosis más altas (0.5–8 Gy), se observó inhibición del crecimiento y aumento dosis-dependiente de la apoptosis, siendo los iones de carbono (^{12}C) más efectivos que los rayos gamma para inducir estos efectos [37].

En células óseas, las dosis bajas de rayos X promueven la proliferación y diferenciación de osteoblastos, pero inhiben la viabilidad y función de osteoclastos [41]. De manera complementaria, otro estudio mostró que, en precursores de osteoclastos humanos, la radiación (0.5–10 Gy) disminuye, de forma dosis-dependiente, su maduración, capacidad de resorción ósea y la expresión de la proteína NFATc1, lo que sugiere un posible efecto antiinflamatorio de la radioterapia de baja dosis [29].

En tejido ovárico femenino, la exposición a dosis bajas de rayos X (10, 50, 100 mGy a 0.6 mGy/s), similares a las utilizadas en diagnósticos médicos, mostró bajo riesgo en mujeres de 21–25 años, pero redujo significativamente la densidad folicular y aumentó la expresión de marcadores apoptóticos (NOXA, Bax) en mujeres de 33–36 años [39].

En células madre mesenquimales dentales, dosis <100 mGy causaron una detención leve en fase G2/M, sin efectos a largo plazo sobre el ciclo celular ni senescencia [15]. En líneas celulares mamarias, una dosis de 2.5 mGy incrementó la apoptosis en células tumorales MCF-7, mientras que MDA-MB-231 (estirpe más agresiva) no respondió. En células no tumorales (MCF-10A), el efecto solo se observó tras exposición repetida (2.5 + 2.5 mGy) [40].

Un estudio *in vitro* con células humanas normales (piel, hueso, cristalino y corazón) expuestas a muy bajas dosis de radiación gamma, similar a la recibida en la Estación Espacial Internacional, evidenció un aumento significativo en marcadores de daño en el ADN y formación de coronas perinucleares de pATM, indicador de envejecimiento acelerado [19].

En células madre embrionarias (hESC) y progenitoras neurales (hNPC), dosis bajas (15–31 mGy) provocaron respuestas inflamatorias y alteraciones en factores de crecimiento tras 72 h de exposición. También se observó supresión de la adhesión celular, lo que indica posibles alteraciones neurológicas inducidas por RI incluso a dosis muy bajas [21].

3.8. Radioterapia combinada con radioprotectores y radiosensibilizadores

Otro aspecto investigado ha sido la respuesta celular a la radiación tras la exposición previa a distintos compuestos. El objetivo principal ha sido identificar agentes con efecto radioprotector, capaces de proteger células, tejidos y ADN del daño inducido por la radiación ionizante, y agentes radiosensibilizadores, que aumenten la sensibilidad de las células (generalmente tumorales) a los efectos citotóxicos de la radiación, con el fin de mejorar la eficacia de tratamientos como la radioterapia [9].

Dos estudios evaluaron el uso del ácido épsilon-aminocaproico (EACA). En uno de ellos, se examinó su efecto en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) irradiadas con rayos X. El EACA redujo la apoptosis, protegió el ADN y suprimió la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), demostrando eficacia como radioprotector frente al daño inducido por radiación [13].

En el otro estudio, se analizó su efecto en espermatozoides humanos, evidenciando que el EACA preserva su motilidad y viabilidad, además de reducir la fragmentación del ADN tras la exposición a radiación, actuando también como protector eficaz en estas células [14].

Respecto a los radiosensibilizadores, se evaluaron nanoemulsiones de aceite ozonizado (OZNEs) en células OV-90 de cáncer de ovario humano expuestas a rayos X. Las OZNEs incrementaron la producción de ROS y la expresión de γ -H2AX, aumentando el daño al ADN, lo que sugiere su potencial para mejorar la eficacia de la radioterapia contra el cáncer [10].

También se analizó si la curcumina, un compuesto natural con propiedades anticancerígenas, potencia el efecto de la radioterapia en células de cáncer de vejiga. A bajas concentraciones (10–20 μ M), la curcumina aumentó el daño al ADN, indujo apoptosis, redujo la proliferación celular tras la exposición a rayos X y elevó la expresión del gen FLNA, posiblemente implicado en su efecto radiosensibilizador [8].

De forma similar, otro estudio demostró que la piperina, un compuesto vegetal, aumenta la sensibilidad de células de cáncer de mama a la radiación, mediante la modulación de los receptores de estrógeno y la inhibición de la actividad del sistema de reparación del ADN (DNA-PK). Esto se traduce en mayor daño genómico, detención del ciclo celular y apoptosis. Además, altera el equilibrio entre los receptores de estrógeno α y β , favoreciendo la expresión de proteínas asociadas con la muerte celular inducida por radiación [22].

Finalmente, se ha explorado el efecto del pretratamiento con inhibidores de histona deacetilasa (HDACi) sobre la eficacia de la radioterapia con rayos gamma, protones, iones de carbono o iones de oxígeno. Los HDACi aumentaron la sensibilidad a la radiación gamma, aunque sus efectos con radiación de partículas fueron variables según el tipo celular, logrando en algunos casos proteger células normales sin afectar significativamente a las tumorales. No obstante, dosis elevadas podrían inducir efectos celulares adversos. Por tanto, su utilidad en combinación con protones e iones sigue siendo incierta debido a la variabilidad de sus efectos y los posibles riesgos asociados [9].

4

Conclusiones

Los resultados de esta revisión sistemática evidencian que las bajas dosis de radiación ionizante pueden inducir respuestas celulares significativas en diversos modelos humanos *in vitro*. Estos efectos incluyen desde daño en el ADN (medido mediante focos de γ -H2AX, 53BP1 o aberraciones cromosómicas), hasta transformaciones celulares, cambios en expresión génica, apoptosis y pérdida de viabilidad. La presencia reiterada de fenómenos no lineales, como la hipersensibilidad a baja dosis (HRS), la radiorresistencia inducida (IRR), el efecto bystander, la sobredispersión en las curvas dosis-efecto y la hiperlinealidad, cuestiona la validez universal del modelo lineal sin umbral (LNT), especialmente en el rango de dosis bajas.

Una observación destacada es la elevada variabilidad entre tipos celulares. Las líneas tumorales, en general, mostraron respuestas más heterogéneas frente a la irradiación, con una tendencia a la radiosensibilización cuando se combinaron con compuestos como curcumina, HDACi o piperina. En contraste, las células normales, como fibroblastos o linfocitos, presentaron mayor frecuencia de fenómenos de hipersensibilidad o respuesta adaptativa. Este comportamiento diferencial sugiere que la respuesta a dosis bajas está modulada por el tipo celular, el estado proliferativo y, posiblemente, la capacidad de reparación del ADN.

Pese a la consistencia de muchos hallazgos, esta revisión también pone de manifiesto limitaciones metodológicas importantes en los estudios disponibles. La heterogeneidad en los diseños experimentales, las dosis aplicadas, las tasas de dosis, los tiempos de análisis postirradiación y los biomarcadores empleados dificultan la comparación directa y la síntesis cuantitativa de resultados.

Finalmente, aunque la mayoría de estudios reporta efectos biológicos tras la irradiación, algunos trabajos no hallaron cambios significativos, especialmente en contextos de dosis extremadamente bajas o en tejidos altamente diferenciados. Esto podría deberse tanto a la sensibilidad limitada de ciertos ensayos como a la existencia de umbrales biológicos aún mal definidos.

En conjunto, estos resultados subrayan la necesidad de continuar investigando las respuestas celulares a bajas dosis de radiación con protocolos más estandarizados y modelos más representativos del entorno tisular humano. Además, sería conveniente integrar estudios que combinen exposiciones

crónicas y fraccionadas, más próximas a contextos clínicos o ambientales reales.

Referencias

- [1] Frank Herbert Attix. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. John Wiley & Sons, New York, 1 edition, 1986.
- [2] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, editor. *Sources and Effects of Ionizing Radiation: 2008 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I*. UNSCEAR Report. United Nations, New York, 2010. Sales No. E.10.XI.3; ISBN-13: 978-92-1-142274-0.
- [3] H. Vanmarcke, L. Bagniet-Mahieu, J.P. Culot, P. Govaerts, and L. Holmstock. *Ionising Radiation: Effects of Low Doses*. ONDRAF/NIRAS, Brussels, 1998.
- [4] Eric J. Hall and Amato J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 7th edition, 2012.
- [5] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, editor. *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2020/2021 Report to the General Assembly, with Scientific AnnexA: Evaluation of Medical Exposure to Ionizing Radiation*, volume I of *UNSCEAR Report*. United Nations, New York, 2022. Sales No. E.22.IX.1; includes both print ISBN-13 and eISBN.
- [6] Todd Pawlicki, Daniel J. Scanderbeg, and George Starkschall. *Hendee's Radiation Therapy Physics*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, fourth edition edition, 2016. Preceded by: *Radiation Therapy Physics* / William R. Hendee, Geoffrey S. Ibbott, Eric G. Hendee. 3rd ed. c2005.
- [7] A. Almahwasi. Low dose hyper-radiosensitivity in normal human cells. *Radiation Physics and Chemistry*, 202:110523, 2023.
- [8] Z. Wang, S. He, M. Jiang, X. Li, and N. Chen. Mechanism study on radiosensitization effect of curcumin in bladder cancer cells regulated by filamin a. *Dose-Response*, 20(2), 2022.
- [9] A. M. Johnson, P. V. Bennett, K. Z. Sanidad, A. Hoang, J. H. Jardine, D. J. Keszenman, and

- P. F. Wilson. Evaluation of histone deacetylase inhibitors as radiosensitizers for proton and light ion radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, 11:735940, 2021.
- [10] Y. Yalçın, İ. Ö. Tekin, and R. S. Tıgh Aydın. Ionizing radiation induced dna damage via ros production in nano ozonized oil treated b-16 melanoma and ov-90 ovarian cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 615:143–149, 2022.
- [11] M. Sugita, T. Yamazaki, M. Alhomoud, J. Martinet, J.-B. Latouche, E. Golden, O. Boyer, K. Van Besien, S. C. Formenti, L. Galluzzi, and M. L. Guzman. Radiation therapy improves car t cell activity in acute lymphoblastic leukemia. *Cell Death & Disease*, 14(1):305, 2023.
- [12] Q. Sodji, B. Bednarz, Z. Morris, and S. Ghosh. Comparative study of the effect of radiation delivered by lutetium-177 or actinium-225 on viability and function of gd2-targeted chimeric antigen receptor t cells. *Cancers*, 16(1):191, 2024.
- [13] T. Saliev, D. Baiskhanova, D. Beznosko, D. Begimbetova, B. Umbayev, T. Nurgozhin, I. Fakh-radiyev, B. Tanabayev, and D. Pavalkis. A new insight on the radioprotective potential of epsilon-aminocaproic acid. *Medicina*, 56(12):663, 2020.
- [14] T. Salieva, I. Fakhradiyeva, S. Tanabayeva, Y. Assanova, D. Toishybek, A. Kazybayeva, B. Tanabayev, M. Sikhymbayeva, A. Alimbayeva, and Y. Toishibekov. Radio-protective effect of aminocaproic acid in human spermatozoa. *International Journal of Radiation Biology*, 98(9):1462–1472, 2022.
- [15] N. Belmans, L. Gilles, J. Welkenhuysen, R. Vermeesen, B. Baselet, B. Salmon, S. Baatout, R. Jacobs, S. Lucas, I. Lambrichts, and M. Moreels. In vitro assessment of dna damage response in dental mesenchymal stromal cells after low-dose x-ray exposure. *Frontiers in Public Health*, 9:584484, 2021.
- [16] P. V. Bennett, A. M. Johnson, S. E. Ackerman, P. Chaudhary, D. J. Keszenman, and P. F. Wilson. Dose-rate effects of protons and light ions for dna damage induction, survival and transformation in apparently normal primary human fibroblasts. *Radiation Research*, 197(3), 2021.
- [17] T.-J. Cai, S. Li, X. Lu, C.-F. Zhang, J.-L. Yuan, Q.-Z. Zhang, X.-L. Tian, et al. Dose-effect relationships of 12c6+ ions-induced dicentric plus ring chromosomes, micronucleus and nucleoplasmic bridges in human lymphocytes in vitro. *International Journal of Radiation Biology*, 97(5):657–663, 2021.
- [18] M. Sun, J. Moquet, S. Barnard, H. Mancey, D. Burling, R. Baldwin-Cleland, K. Monahan, A. Latchford, D. Lloyd, S. Bouer, et al. In vitro study of radiosensitivity in colorectal cancer cell lines associated with lynch syndrome. *Frontiers in Public Health*, 12:1369201, 2024.
- [19] J. Restier-Verlet, M. L. Ferlazzo, A. Granzotto, J. Al-Choboq, C. Bellemou, M. Estavoyer, F. Lecomte, et al. Accelerated aging effects observed in vitro after an exposure to gamma-rays delivered at very low and continuous dose-rate equivalent to 1–5 weeks in international space station. *Cells*, 13(20):1703, 2024.
- [20] C. Slattery, K. Nguyen, L. Shields, I. Vega-Carrascal, S. Singleton, F. M. Lyng, B. McClean, and A. D. Meade. Application of advanced non-linear spectral decomposition and regression methods for spectroscopic analysis of targeted and non-targeted irradiation effects in an in-vitro model. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21):12986, 2022.

- [21] R. K. Narasimhamurthy, K. D. Mumbrekar, and B. S. S. Rao. Effects of low dose ionizing radiation on the brain—a functional, cellular, and molecular perspective. *Toxicology*, 465:153030, 2022.
- [22] K. Shaheer, B. R. S. Prabhu, H. S. Ali, and D. Lakshmanan-M. Breast cancer cells are sensitized by piperine to radiotherapy through estrogen receptor- mediated modulation of a key nhej repair protein-dna-pk. *Phytomedicine*, 122:155126, 2024.
- [23] Matthew J Page, Joanne E McKenzie, Patrick M Bossuyt, Isabelle Boutron, Tammy C Hoffmann, Cynthia D Mulrow, Larissa Shamseer, Jennifer M Tetzlaff, Elie A Akl, Sue E Brennan, Roger Chou, Julie Glanville, Jeremy M Grimshaw, Asbjørn Hróbjartsson, Manoj M Lalu, Tianjing Li, Elizabeth A Mann, Hassan Murad, and Steve M Moher. The prisma 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372:n71, 2021.
- [24] R. N. Morgan, S. E. Saleh, K. M. Aboshanab, and H. A. Farrag. Adp-ribosyl transferase activity and gamma radiation cytotoxicity of pseudomonas aeruginosa exotoxin a. *AMB Express*, 11(1):173, 2021.
- [25] G. M. Calaf, L. A. Crispin, J. P. Muñoz, F. Aguayo, D. Roy, and G. Narayan. Ionizing radiation and estrogen affecting growth factor genes in an experimental breast cancer model. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22):14284, 2022.
- [26] A. Brahme. A dna repair-based model of cell survival with important clinical consequences. *Radiation Research*, 194(3):202–235, 2020.
- [27] L. Jakl, E. Marková, L. Kolářiková, and I. Belyaev. Biodosimetry of low dose ionizing radiation using dna repair foci in human lymphocytes. *Genes*, 11(1):58, 2020.
- [28] G. M. Calaf, L. A. Crispin, D. Roy, F. Aguayo, J. P. Muñoz, and T. C. Bleak. Gene signatures induced by ionizing radiation as prognostic tools in an in vitro experimental breast cancer model. *Cancers*, 13(18):4571, 2021.
- [29] D. Eckert, F. Rapp, A. T. Tsedeke, D. Kraft, I. Wentz, J. Molendowska, S. Basheer, M. Langhans, T. Meckel, T. Friedrich, et al. Modulation of differentiation and bone resorbing activity of human (pre-) osteoclasts after x-ray exposure. *Frontiers in Immunology*, 13:817281, 2022.
- [30] B. Supawat, W. Vorasiripreecha, S. Wattanapongpitak, S. Kothan, and M. Tungjai. Effects of low-dose radiation on human blood components after in vitro exposure to gamma radiation from 137cs radioactivity. *Applied Radiation and Isotopes*, 192:110577, 2022.
- [31] Y. Zhao, S. Qu, X. Li, Q. Wen, Y. Xu, L. Song, L. Xie, Y. Ao, Y. Gong, J. Sui, et al. An estimate assay for low-level exposure to ionizing radiation based on mass spectrometry quantification of -h2ax in human peripheral blood lymphocytes. *Frontiers in Public Health*, 10:1031743, 2022.
- [32] O. Cherednichenko, A. Pilyugina, and S. Nuraliev. Chronic human exposure to ionizing radiation: Individual variability of chromosomal aberration frequencies and g radiosensitivities. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 873:503434, 2022.
- [33] S. Visweswaran, S. Joseph, J. Dhanasekaran, S. Paneerselvam, O. Annalakshmi, M. T. Jose, and V. Perumal. Exposure of patients to low doses of x-radiation during neuro-interventional imaging and procedures: Dose estimation and analysis of -h2ax foci and gene expression in blood lymphocytes. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 856–857:503237, 2020.

- [34] D. Endesfelder, U. Kulka, J. Einbeck, and U. Oestreicher. Improving the accuracy of dose estimates from automatically scored dicentric chromosomes by accounting for chromosome number. *International Journal of Radiation Biology*, 96(12):1571–1584, 2020.
- [35] Z. Guo, G. Zhou, and W. Hu. Carcinogenesis induced by space radiation: A systematic review. *Neoplasia*, 32:100828, 2022.
- [36] C. Meenakshi, S. Chandrasekaran, N. P. Rajesh, and B. Venkatraman. Dose response curve using chemically induced pcc assay in peripheral cells irradiated in-vitro to 5 mev alpha particles emitted from radon source. *Journal of Physics: Conference Series*, 2318(1):012014, 2022.
- [37] C. Schielke, C. Hartel, M. Durante, S. Ritter, and I. S. Schroeder. Solving the issue of ionizing radiation induced neurotoxicity by using novel cell models and state of the art accelerator facilities. *Frontiers in Physics*, 8:568027, 2020.
- [38] B. Supawat, J. Tinlapat, R. Wongmahamad, C. Silpmuang, S. Kothan, and M. Tungjai. Effects of medical diagnostic x-rays delivered at 0.01 or 0.05 mgy on human blood cells. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 20(1):136–144, 2021.
- [39] N. A. Martino, R. Vicenti, M. Macciocca, R. Seracchioli, G. Marzano, A. Mastrorocco, G. M. Lacalandra, M. Tomaiuolo, et al. Effects of low-dose x-ray medical diagnostics on female gonads: Insights from large animal oocytes and human ovaries as complementary models. *PLoS ONE*, 16(6):e0253536, 2021.
- [40] L. Pereira, M. T. Ferreira, A. G. F. Lima, C. Salata, S. C. Ferreira-Machado, I. Lima, V. Morandi, and L. A. G. Magalhães. Biological effects induced by doses of mammographic screening. *Physica Medica*, 87:90–98, 2021.
- [41] A.-J. Donaubauer, L. Deloch, I. Becker, R. Fietkau, B. Frey, and U. S. Gaipl. The influence of radiation on bone and bone cells—differential effects on osteoclasts and osteoblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17):6377, 2020.
- [42] X.-C. Wang, L.-L. Tian, C.-X. Fan, C.-H. Duo, and K.-M. Xu. The adaptive responses in non-small cell lung cancer a549 cell lines induced by low-dose ionizing radiation and the variations of mirna expression. *Dose-Response: An International Journal*, 13(4):1–10, 2021.

Anexo I

Informe de Búsqueda Bibliográfica

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los efectos de bajas dosis de radiación ionizante en células humanas cultivadas *in vitro*?

Criterios de Inclusión/Exclusión

- Dosis bajas de radiación.
- Células humanas *in vitro*.
- Últimos 5 años.

Facetas: incluye sinónimos y términos relacionados

Palabras clave:

Radiación	Efectos a nivel celular	Experimentación	Otros
Radon	Cells	Low doses	Microgravity
Radon progeny	Apoptosis	In vitro	Low background
Radon daughters	Programmed Cell Death		
218Po	Bystander Effect		
214Po	DNA		

Therapy	DNA repair		
Dose, dosage	DNA End-Joining Repair		
Nuclear	Microhomology Mediated End Joining Repair		
Radiation	DNA Mismatch Repair		
Poisoning	Transcription Coupled Repair		
Alpha particles	Homologous Recombination Repair		
Alpha rays	Excision Repair		
X ray	Recombinational DNA Repair		
X ray therapy	SOS Response, Genetics		
Gamma Rays	Adaptive response		
Linear Energy Transfer	Gene expresión		
	Protein Biosynthesis		
	Ribosome Shunting		
	Transcription, Reverse transcription, Transcriptome		
	Genetic		
	Telomere Homeostasis, Cytokinesis		
	Cell Cycle		
	Interphase		
	G1 phase, G2 phase, M phase, S phase		
	Sublethal radiation damage		
	Hormesis, Hormetic		

PubMed

Estrategia de Búsqueda

((“radon/administration and dosage”[MeSH Terms] OR “radon/adverse effects”[MeSH Terms] OR “radon/poisoning”[MeSH Terms] OR “radon/therapeutic use”[MeSH Terms] OR “radon/toxicity”[MeSH Terms] OR “alpha particles/adverse effects”[MeSH Terms] OR “alpha particles/therapeutic use”[MeSH Terms] OR “X ray therapy”[MeSH Terms] OR “gamma rays/adverse effects”[MeSH Terms] OR “gamma rays/therapeutic use”[MeSH Terms] OR “Linear Energy Transfer”[MeSH Terms] OR (((“Radon”[Title/Abstract] OR “218Po”[Title/Abstract] OR “218 Po”[Title/Abstract] OR “214 Po”[Title/Abstract] OR “214Po”[Title/Abstract]) AND (“therap*”[Title/Abstract] OR “administrat*”[Title/Abstract] OR “Dosage”[Title/Abstract] OR “dose”[Title/Abstract] OR “doses”[Title/Abstract] OR “effect*”[Title/Abstract] OR “poisoning”[Title/Abstract])) OR (“alpha”[Title/Abstract] AND (“ray”[Title/Abstract] OR “rays”[Title/Abstract] OR “particl*”[Title/Abstract] OR “radiation”[Title/Abstract]) AND (“effect*”[Title/Abstract] OR “therap*”[Title/Abstract]))) OR ((“Xray”[Title/Abstract] OR “x ray”[Title/Abstract] OR “xrays”[Title/Abstract] OR “X-rays”[Title/Abstract]) AND “theraph*”[Title/Abstract]) OR (“roentgenotherapy*”[Title/Abstract] AND “therap*”[Title/Abstract]) OR ((“Xray”[Title/Abstract] OR “x ray”[Title/Abstract] OR “xrays”[Title/Abstract] OR “X-rays”[Title/Abstract] OR “wave*”[Title/Abstract] OR “radiation*”[Title/Abstract]) AND “Gamma”[Title/Abstract] AND (“therap*”[Title/Abstract] OR “effect*”[Title/Abstract])) OR ((“x ray”[Title/Abstract] OR “Xray”[Title/Abstract] OR “X-rays”[Title/Abstract] OR “xrays”[Title/Abstract]) AND “Nuclear”[Title/Abstract] AND (“effect*”[Title/Abstract] OR “therap*”[Title/Abstract])) OR (“linear”[Title/Abstract] AND “energy”[Title/Abstract] AND “transfer”[Title/Abstract]) OR “high LET”[Title/Abstract] OR “low LET”[Title/Abstract])) AND (“cell*”[MeSH Terms] OR “apoptosis”[MeSH Terms] OR “Bystander effect”[MeSH Terms] OR “DNA repair”[MeSH Terms] OR “Gene expression”[MeSH Terms] OR “Cell cycle”[MeSH Terms] OR “Hormesis”[MeSH Terms] OR (“cell*”[Title/Abstract] OR “apoptos*”[Title/Abstract] OR “Bystander”[Title/Abstract] OR “DNA”[Title/Abstract] OR “excision repair”[Title/Abstract] OR “SOS”[Title/Abstract] OR “Microhomology Mediated End Joining Repair”[Title/Abstract] OR “Mismatch repair”[Title/Abstract] OR “Transcription Coupled Repair”[Title/Abstract] OR “Homologous Recombination Repair”[Title/Abstract] OR “adaptive response”[Title/Abstract] OR “Gene expression”[Title/Abstract] OR “Protein Biosynthesis”[Title/Abstract] OR “Ribosome Shunting”[Title/Abstract] OR (“transcription”[Title/Abstract] AND “genetic”[Title/Abstract]) OR “reverse transcription”[Title/Abstract] OR “transcriptome”[Title/Abstract] OR “Cytokinesis”[Title/Abstract] OR “Telomere Homeostasis”[Title/Abstract] OR “interphase”[Title/Abstract] OR “G1 phase”[Title/Abstract] OR “G2 phase”[Title/Abstract] OR “S phase”[Title/Abstract] OR “Sublethal radiation damage”[Title/Abstract] OR “hormes*”[Title/Abstract] OR “hormet*”[Title/Abstract])) AND (“low dose”[Title/Abstract] OR “low dosage”[Title/Abstract] OR “low doses”[Title/Abstract] OR “low background”[Title/Abstract]) AND (“in vitro”[Title/Abstract] OR “microgravity”[Title/Abstract])) AND (y_5[Filter])

Filtros y Justificación

- Fecha de publicación: últimos 5 años.
- Campos: “Title/Abstract” y “MeSH Terms”.

Fecha de búsqueda: 14 de febrero de 2025

Scopus

Estrategia de Búsqueda

(KEY (“alpha particle*” OR “Alpha ray” OR “Alpha rays” OR 218po OR 214po OR “218 Po” OR “214 Po” OR (radiation AND alpha) OR radon)) AND (KEY (cell* OR apoptos* OR bystander OR dna OR “excision repair” OR sos OR “Microhomology Mediated End Joining Repair” OR “Mismatch repair” OR “Transcription Coupled Repair” OR “Homologous Recombination Repair” OR “adaptive response” OR “Gene expression” OR “Protein Biosynthesis” OR “Ribosome Shunting” OR (transcription AND genetic) OR “reverse transcription” OR transcriptome OR cytokinesis OR “Telomere Homeostasis” OR interphase OR “G1 phase” OR “G2 phase” OR “S phase” OR “Sublethal radiation damage” OR hormes* OR hormet*)) AND (KEY (“low dose” OR “low doses” OR “in vitro” OR microgravity OR “low background”)) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2026

Filtros y Justificación

- Fecha de publicación: 2020-2025.
- Campo: KEY (incluye título, resumen y palabras clave).

Fecha de búsqueda: 28 de enero de 2025

Web of Science

Estrategia de Búsqueda

TS=(((Radon OR 218Po OR "218 Po" OR "214 Po" OR 214Po) AND (therap* OR administrat* OR Dosage OR dose OR doses OR effect* OR poisoning)) OR (alpha AND (ray OR rays OR particl* OR radiation) AND (effect* OR therap*)) OR ((Xray OR "x ray" OR xrays OR "X-rays") AND therap*) OR (roentgenotherap* AND therap*) OR ((Xray OR "x ray" OR xrays OR "X-rays" OR wave* OR radiation*) AND Gamma AND (therap* OR effect*)) OR (("x ray" OR Xray OR "X-rays" OR xrays) AND Nuclear AND (effect* OR therap*)) OR (linear AND energy AND transfer) OR "high LET" OR "low LET") AND TS=((cell* OR apoptos* OR bystander OR dna OR "excision repair" OR sos OR "Microhomology Mediated End Joining Repair" OR "Mismatch repair" OR "Transcription Coupled Repair" OR "Homologous Recombination Repair" OR "adaptive response" OR "Gene expression" OR "Protein Biosynthesis" OR "Ribosome Shunting" OR (transcription AND genetic) OR "reverse transcription" OR transcriptome OR cytokinesis OR "Telomere Homeostasis" OR interphase OR "G1 phase" OR "G2 phase" OR "S phase" OR "Sublethal radiation damage" OR hormes* OR hormet*)) AND TS=("low dose" OR "low dosage" OR "low doses" OR "low background") AND TS=("in vitro" OR microgravity OR invitro)

Filtros y Justificación

- Base de datos: Web of Science Core Collection.
- Fecha de publicación: 2020-2025.
- Campo: TS (incluye título, abstract, palabras clave).

Fecha de búsqueda: 28 de enero de 2025