



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

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

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

Cristina Elizabeth Ajila-Jiménez ^I
cristina.ajila@epoch.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-4718-3046>
Rosa Maricela Ormaza-Hugo ^{III}
rormaza@epoch.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1917-5084>

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

Correspondencia: cristina.ajila@epoch.edu.ec

Ciencias técnicas y plicadas
Artículo de revisión

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

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

Resumen

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

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

Abstract

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

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

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

Resumo

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

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

Introducción

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

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

Metodología

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

Resultados y Discusión de los resultados

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

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

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

EVIR según el tipo de radiación (α , γ , protones)

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

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

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

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

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

Fuente: (Mukherjee & Chakraborty, 2018).

Tabla 2: Estudios in vivo.

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

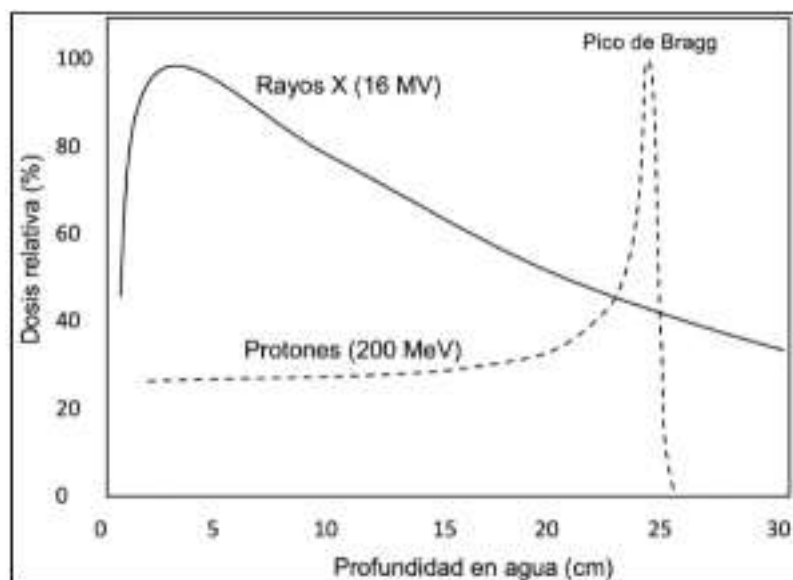
Fuente: (Mukherjee & Chakraborty, 2018).

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

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

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

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



Fuente: (Moranchel et al., 2019).

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

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

Respuesta de EVIR a células no objetivo

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

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

Implicaciones de EVIR en radioterapia

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

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

Conclusiones

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

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

Referencias

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

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

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

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

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

© 2020 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).