



MX0500387

VIII Conferencia Internacional/XVIII Congreso Nacional sobre Dosimetría de Estado Sólido  
7-9 Septiembre de 2005, Zacatecas, Zac. México

## HSP COMO BIODOSÍMETROS

Eduardo Manzanares-Acuña y Héctor René Vega-Carrillo

Cuerpo Académico de Radiobiología, U.a. de Estudios Nucleares

Universidad Autónoma de Zacatecas

Apdo. Postal 336, 98000 Zacatecas, Zac.

Buzón electrónico: [emanz@cantera.reduaz.mx](mailto:emanz@cantera.reduaz.mx)

### Resumen

Se hace una revisión de los pasajes más importantes para el campo de la protección radiológica, desde el descubrimiento, inicios de la utilización de los emisores de radiaciones, pasando a las propuestas de legislación y las transformaciones que han sufrido para establecer las normas internacionales de protección radiológica. Se analizan los paradigmas sobre los efectos y cronológicamente los hallazgos emanados de la investigación celular y la medición de productos celulares en las especies y los diversos seres vivientes haciendo énfasis en evaluar la expresión de las proteínas de choque térmico provocado por dosis bajas de radiación gamma, éstas son utilizadas como biomonitores de radiación y de otros agentes que provocan estrés celular, y por último una prospectiva del futuro de la radiobiología.

### I.- Introducción

A meses del descubrimiento de los rayos X en 1895, fueron utilizados en la medicina, varias formas de daño fueron observadas en los radiólogos y en los trabajadores de la radiación, particularmente lesiones en la piel. Entre los primeros afectados están algunos pioneros como Clarence Madison Rally quien trabajó con Thomas Alva Edison en el diseño del fluoroscopio primitivo y la lámpara para la producción de rayos X en 1896 (Faw y Shultis, 1999). Pierre Curie, intencionalmente sobreexpuso la piel del antebrazo para observar el efecto de la radiación, Marie Curie sufrió lesiones en los dedos debido a la manipulación del radio y Antoine Henri Bequerel, se quemó la piel del pecho por cargar un tubo de cloruro de bario con alto contenido de radio en su chaleco (Jayashree *et al.*, 2001).

Estas lesiones propiciaron estudios sistemáticos de los efectos sobre los trabajadores de radiación, pacientes sometidos a radioterapia y animales de laboratorio, que rápidamente evidenciaron otros tipos de lesiones, incluyendo los primeros casos de cáncer atribuibles a la radiación. En 1902 se inició la evolución del paradigma de la radiación y en 1925 se sugirieron los primeros límites protectores, que fueron basados en la tolerancia a la dosis (Upton, 2001). Un paradigma en biología es la interpretación de los datos epidemiológicos sobre las causas de cáncer en la población humana (Kellerer, 2000) y la carcinogénesis por radiación, y las formas físicas de daño sobre células y tejidos (Busby, 1998).

Después de la radiación ionizante y estrés oxidativo, se nota la presencia de radicales libres, que son considerados los mediadores del daño del DNA. Dos terceras partes del daño por la radiación son producidos por radicales hidroxilos formados a partir de la radiólisis de agua. Similarmente los radicales hidroxilos son formados intracelularmente de las especies reactivas de oxígeno (ROS), como los superóxidos ( $\text{HO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ) y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Tres enzimas contrarrestan la acción de los ROS intracelulares nominadas catalaza, superóxido dismutasa y glutathion peroxidasa (Freeman *et al.*, 1997). Las ROS tienen un potencial moderado para dañar las células. La dinámica de producción de  $\text{OH}^+$  está regida por la reacción de Fenton-Haber-Weiss que es catalizado por metales de transición (Clerget y Polla, 1990).

## 2.- Efectos Biológicos

A dosis altas, la supervivencia de una persona depende de la competencia entre la reproducción y muerte celular. La capacidad de recuperación de un organismo humano permite que a una dosis de 300 cGy se tenga una supervivencia mayor de 90%. El tiempo que tardan en presentarse los síntomas, depende de la magnitud e intervalo de la dosis recibida es decir, cuando la dosis se administra en un tiempo mayor, el efecto es menor y es como si el organismo recibiera una dosis menor, simulando una etapa de adaptación (Hallenbeck, 1994; Faw y Shultis, 1999).

Los efectos se clasifican en efectos somáticos y hereditarios. Cuando se manifiestan en el individuo que se ha expuesto a la radiación ionizante se les denomina efectos somáticos, entre los que se encuentran la esterilidad, cataratas, displasia de médula ósea e

inducción de cáncer, si los efectos no se presentan en el individuo expuesto, sino que afectan a sus descendientes, se les denomina efectos hereditarios o genéticos (inestabilidad genómica). Por otro lado, los efectos se clasifican en función de su incidencia en dos grupos: a) Efectos no estocásticos o determinísticos: son aquellos que se producen a partir de una dosis umbral y aumentan su severidad conforme a la dosis, para exposición a dosis altas en un tiempo corto, el efecto se agudiza, b) Efectos estocásticos: son aquellos que aparentemente no tienen una dosis umbral a partir de la cual se manifiestan. La probabilidad de que ocurra el efecto es independiente de su severidad y se considera en función de la dosis (Faw y Shultis, 1999).

Poco tiempo después del descubrimiento de los rayos X y la radiación gamma, se observaron los efectos de carcinogenicidad relacionados con la radiación (Stevens, 1896). Con estas observaciones se gesta el paradigma de los efectos biológicos de la radiación, y no fue sino hasta 1925, que los primeros límites de protección fueron propuestos para los trabajadores de la industria nuclear. Por tres décadas esos límites fueron basados en la tolerancia a la dosis, que si no se excedían podía resultar en un daño “no demostrable” asumiendo que no se había excedido el umbral y los efectos permanecían ausentes. Todo basado en los efectos determinísticos como la depilación, quemaduras o eritema en la piel y formación de cataratas, entre otros. En 1950, fue aceptado que el umbral existe y es después de la segunda guerra mundial, con la presencia de niños con leucemia posterior a la explosión de bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, que precipita la teoría que en los efectos genéticos, no existe un umbral y que existe una relación lineal entre la dosis de exposición y la incidencia de cáncer (Jayashree *et al.*, 2001).

La interacción de la radiación ionizante con la materia es invariablemente seguida por una cadena intrincada de procesos. Las consecuencias químicas de la irradiación de una sustancia simple como el agua, no está completamente entendida. Esto como punto de partida para intentar entender los efectos observados sobre organismos biológicos más complejos en términos del patrón de absorción de la energía radiante. La justificación para la utilización de actividad ha sido llamada biofísica de la radiación en el cual todos los intrincados procesos biológicos pueden ser gobernados por simples mecanismos fundamentales (Rossi y Zaider, 1996).

La biología radiación es concerniente a blancos con tamaño menor a 10 ordenes de magnitud entre biomoléculas y tejidos de organismos completos. Muchos de los efectos están relacionados con el daño del DNA pero en adición a el número, la distribución espacial de las moléculas afectadas es de importancia cardinal, como una causalidad del efecto. El diámetro de las células de los mamíferos es del orden de 10  $\mu\text{m}$ . Los efectos de la radiación a nivel células son medidos en términos de dos tipos de procesos: cambios estructurales en las células blanco, y la inactivación de ciertas funciones biológicas (Martín y Harbinson, 1996).

Uno de los propósitos de la biología de la radiación es el desarrollo de pruebas para indicar la exposición a campos de radiación ionizante naturales o artificiales, algunas de esas pruebas son utilizadas como indicadores biológicos (biodosímetros), que correlacionan el nivel de exposición con los efectos biológicos (Vega *et al.*, 2001). Ha sido establecido que las alteraciones genéticas debidas a la exposición a la radiación se deben a que se produce daño del DNA, de acuerdo a este concepto el daño ocurre poco tiempo después de la irradiación del núcleo en las células blanco y el potencial para consecuencias genéticas es fijado para 1 o 2 generaciones de células (Schmidt-Urlich *et al.*, 2000). Se ha enfocado la atención sobre la radiación que induce actividad genómica, definida como una elevación persistente en el rango de cambios genéticos en una población (Grosovsky, 1999).

La radiosensibilidad, es la respuesta de las células, contra la acción de la radiación. Y es directamente proporcional a su capacidad de reproducción y varía inversamente al grado de diferenciación de los mismos; aunado a estos aspectos se consideran; el estado metabólico de la célula, el estado del ciclo celular (de división) y de nutrición. Por lo tanto, las células que tienen mayor índice de división, son las más radiosensibles (hematopoyéticas, piel, cristalino, epitelio del aparato gastrointestinal, genitourinario, respiratorio y gónadas). La radiosensibilidad de las células en orden decreciente es la siguiente: Linfocitos, eritoblastos, ovocitos, espermatogonias, células intestinales, epiteliales, hepáticas, renales, nerviosas, alveolares, musculares y osteocitos. Los efectos inmediatos están asociados con la muerte de un gran número de células, y los efectos tardíos; a mecanismos que comprenden procesos degenerativos y neoplásicos (Upton, 2001).

El análisis de riesgos partiendo del hecho que aún para una exposición a muy bajas dosis de radiación, existen riesgos de daño, y donde las consecuencias pueden ser calculadas, basado en observaciones de una exposición a altas dosis. Toda exposición a las radiaciones debe ser tan baja como razonablemente se pueda, y no debe de exceder de 20 mSv/año de dosis efectiva (ICRP60, 1991).

### 3.- Monitores Moleculares

La inducción de proteínas de choque térmico ocurre después de la exposición de las células a una cantidad diversa de estresores. Estos precipitan la formación de proteínas aberrantes. La síntesis e inducción son respuestas rápidas a los diversos factores de estrés celular (Sierra – Rivera *et al.*, 1993). Cuando el fotón pasa a través de las células o tejidos, quizás interactúe con un átomo, resultando en la salida de un electrón que tiene una cantidad de energía cinética significativa. Esta velocidad a la que se mueve provoca la interacción y transferencia de una fracción de esta energía a otros electrones, resultando en una ionización. La irradiación de materiales biológicos en presencia de oxígeno resulta en una ionización no uniforme de las moléculas de agua, cuyos productos de la radiólisis incluyen a los radicales hidroxilos y a los superóxidos moleculares (McDuffee *et al.*, 1997). La radiación ionizante provoca fragmentación de proteínas más que agregación, otra vez enfatizando la importancia de la agregación en la inducción del choque térmico. La distribución de especies reactivas de oxígeno producidas por un fotón es significativamente diferente al que se produce por sistemas de oxidación catalizada, que son los responsables del daño oxidativo producido en las células (Freeman *et al.*, 1999).

La radiación ionizante es capaz de producir desnaturalización de proteínas y no ha sido demostrado que induzcan proteínas de choque térmico en mamíferos. El estrés se produce por dos mecanismos, la desnaturalización de proteínas y por los productos de la radiólisis, cuyo principal producto es el  $\text{OH}^+$ , cuya interacción con proteínas fijadoras de metales resulta en una inactivación enzimática. El peróxido de hidrógeno puede reaccionar con aminoácidos localizados en los sitios de unión para metales en las proteínas, para producir radicales hidroxilo y modificación de la proteína (Gossiau *et al.*, 2001).

La radiación ionizante puede incrementar las Hsp70 mRNA, donde la cuantificación de la dosis es biológicamente relevante para establecer la causa y el efecto del detrimento por la radiación, e involucran el estudio de aberraciones cromosómicas en linfocitos y la cinética de producción de granulocitos y linfocitos después de la exposición a la radiación (Sierra-Rivera *et al.*, 1993), cuyas consecuencias van desde efectos en la salud hasta los efectos radiobiológicos (Pass, 1998), como la viabilidad celular, muerte celular o alteraciones no letales, como son las mutaciones y la inestabilidad genómica, después de la irradiación (Stone *et al.*, 1998).

La utilización de una dosis no letal, entendida ésta como la dosis que permite la supervivencia del 90% de las células sometidas a irradiación, es potencialmente capaz de expresar al factor p53. Este se expresa primordialmente en células bajo la condición "no letal", que permite la alta sobrevivencia de células, y se desarrolla un estado adaptativo, pero las dosis pequeñas de radiación no protegen a la célula contra la apoptosis y el daño citogenético causado por una dosis alta de radiación subsecuente (Hendrikse *et al.*, 2000).

La dosis por radiación necesaria para eficientar la muerte celular puede variar. La radiación ionizante induce dos tipos de muerte celular: la mitótica (reproductiva) y la muerte celular en la interfase. La radiosensibilidad es una compleja interacción entre varios factores, entre los que se encuentran, la cantidad de oxígeno en la célula, la capacidad de las células para reparar su DNA, el número de células que tienen capacidad clonogénica para establecer un crecimiento descontrolado, la cantidad de células en división y la distribución de las células en las diferentes fases del ciclo celular (Zhivotovsky *et al.*, 1999).

Los estudios sobre radiación y Hsp se iniciaron en 1987 con el estudio del crecimiento de fibroblastos de hamster, inhibido por la timidina tritiada presente en el medio de cultivo y donde la fragmentación del DNA se incrementó conforme se aumentó la cantidad de timidina, el gen de las Hsp no se expresó, por lo que no se registraron incrementos en la cantidad de las Hsp, por lo contrario disminuyeron, aunque se observó un incremento en el Hsp70 mRNA (Alekhina *et al.*, 1987). Posteriormente, Gaziev y Kutsyi (1992), estudiaron si el plegado nuclear es capaz de degradar, selectivamente a la histona H1, en presencia de cadenas cortas de DNA e inducir su ruptura con radiación gamma o con DNAasa I y con la presencia de DNA desnaturalizado por calor. Asimismo, Nogami *et al.* (1994) determinaron

en los esplenocitos cómo mejorar la actividad de proliferación inducida con radiación ionizante con dosis crónicas e intermitentes a cuerpo entero en los ratones, asociada con un incremento en la expresión de genes de proteínas de estrés y el efecto de varias formas de DNA y de una proteinasa asociada e identificar cuales células del bazo son las responsables del aumento en la proliferación por efecto de la radiación a bajas dosis (0.04 Gy/día). De igual forma, Borenham y Mitchell, (1994) reportaron la inducción de la resistencia de las levaduras a la radiación ionizante y la relación con la participación de la Hsp104, cuya función es importante en la regulación del desarrollo y la magnitud para inducir la resistencia a la radiación y a la temperatura. Sin embargo, Stege *et al.* (1995) reportó que la radiosensibilización térmica es directamente causada por la desnaturalización y la agregación de proteínas nucleares inducida por calor.

Verbenko y Kalinin (1995) realizaron ensayos en bacteriófagos que fueron tratados con rayos gamma y ultravioleta, para evaluar una mejora en la expresión de dos de los sistemas de reparación del estrés. Gordon *et al.* (1997), expusieron timocitos y células T a radiación para determinar la inducción de Hsp70 y marcadores de apoptosis para definir el mecanismo citoprotección. Igualmente, Danielsen *et al.* (1997) examinaron la posible relación entre los cambios en la sensibilidad a la radiación y la variación en la síntesis de proteínas reguladas por oxígeno, con el metabolismo energético y su distribución en el ciclo celular.

Sadekova *et al.* (1997), utilizaron a la línea celular HT29 (células de carcinoma colorectal humano) y por medio del método de despliegue diferencial de mRNA, identificó un gen que regula la expresión de las Hsp posterior a la exposición a 0.25 Gy de radiación ionizante. Raybaud-Diògene *et al.* (1997), reportaron la función de algunos marcadores biológicos tumorales predictivos para complementar los factores del pronóstico clínico para asegurar la respuesta a la radioterapia. Kampinga *et al.* (1997) también observaron las diferencias y similitudes entre termo tolerancia y resistencia estable, al estrés en términos de mecanismo de resistencia a la acción tóxica directa del calor en términos del impacto sobre la extensión de la radiosensibilización térmica. Stammler *et al.* (1997) analizaron como la radiación ionizante puede influir en el mRNA y en la expresión de proteínas la cual ha sido encontrada por estar involucrada en la resistencia a drogas por las células tumorales. Brewer (1997) examinó la expresión de las chaperonas del retículo

endoplásmico en algunas líneas que son dependientes sobre una variedad de citocinas para crecer y sobrevivir.

Ibuki *et al.* (1998) estudiaron los efectos de la irradiación a bajas dosis en células de leucemia mieloide *in vitro*. Prasad *et al.* (1998) reportaron la apoptosis inducida por la radiación, en 2D-PAGE indicadas por las keratinas 18, 19 y la Hsp90. Buzzard *et al.* (1998), determinaron cómo la expresión constitutiva de una de las mayores proteínas inducibles por calor Hsp72, pueden proteger a las células de la apoptosis inducida por el estrés. Suzuki *et al.*, (1998), examinó los efectos de la radiación X sobre la activación del promotor del gen humano HSP70B, que es activado solo después del choque térmico, identificándose como la fracción inducible por el estrés. Posteriormente, Freeman *et al.* (1999), mostraron que las proteínas desnaturalizadas por radicales libres inducen la activación de la HSF1. Sakurai, *et al.* (1999), investigaron acerca de células muertas con dosis bajas de radiación combinada con hipertermia media, para determinar el efecto de la caféina a bajas dosis o el tratamiento combinado. Trautinger *et al.* (1999) evaluaron como la radiación ultravioleta es capaz de activar la transcripción de Hsp72.

#### 4.- Dosis bajas de radiación

Aunque los efectos biológicos de grandes dosis de radiación ionizante son particularmente peligrosos; en dosis intermedias y bajas se ha observado el realce en el crecimiento, la supervivencia, aumento de la respuesta inmune e incremento en la resistencia a los efectos mutagénicos y clastogénicos de la irradiación en plantas, bacterias, insectos y mamíferos. La existencia de esas respuestas de adaptación o estimulación implica que la relación dosis - respuesta para los efectos genéticos y carcinogénicos de la radiación pueden ser bifásicos u horméticos, pero brindan la posibilidad de llegar mas allá de las implicaciones sobre la protección radiológica, sin embargo el alcance de que dicha respuesta quizás reduce el riesgo atribuible a la radiación de bajo nivel, permanece a ser determinada y pendiente de una mayor aclaración de la relación entre dosis - respuesta (Upton, 2001).

Bajo ciertas condiciones de exposición a rayos gamma se pueden causar efectos de inmunosupresión, esto ha sido observado como aumento de la respuesta inmune en ratones, conejos, células de bazo de ratón y linfocitos humanos. Es necesario realizar mas estudios para resolver las relaciones de la dosis - respuesta con los efectos genotóxicos y



carcinogénicos de la radiación (Upton, 2001). Las dosis bajas de radiación son parte cardinal en la hipótesis de la dosis - respuesta para el campo de la radiobiología y de la salud donde el modelo biológico utilizado es el linfocito (Calabrese y Baldwin, 2000). La pregunta de cómo dosis muy pequeñas de radiación ionizante ejerce efectos estocásticos, no ha sido inequívocamente establecida (Jayashree *et al.*, 2001).

#### 5.- Panorama a futuro

Ante la disponibilidad de herramientas científicas, como un mayor conocimiento sobre los fenómenos moleculares a nivel celular, así como del uso de las matemáticas que nos permiten modelar los fenómenos, la posibilidad de estudiar los efectos de la radiación a nivel celular se hace más vasta. En el futuro próximo será las señales microscópicas a nivel celular los instrumentos que nos permitirán determinar la dosis recibida y el daño producido. Con el avance de la ingeniería genética algunos de los daños por radiación podrán ser revertidos.

#### Referencias

Alekhina, R. P., Moiseev, V. L., Zaboikin, M. M., Likhtenshtein, A. V., y Shapot, V. S. (1987). Radioactive labeling of DNA with 3H-thymidine: effect of the internal irradiation on growth, chromatin structure and gene activity. Radiobiologia, 27 (6), 732–737.

Borenham, D. R., y Mitchel, R. E. (1994). Regulation of heat and radiation stress responses in yeast by Hsp104. Radiation Research, 137 (2), 190–195.

Brewer, J. W., Cleveland, J. L. and Hendershot, L. M. (1997). A pathway distinct from the mammalian unfolded protein response regulates expression of endoplasmic reticulum chaperones in non-stressed cells. European Molecular Biology Organization, 16 (23), 7207-7216.

Busby, C. (1998). Recalculating the second event error. [En línea]. <<http://llrc.org/secevnew.htm>>. [Consulta: 7 de Junio de 2000].

Buzzard, K. A., Giaccia, A. J., Killender, M., y Anderson, R. L. (1998). Heat shock protein 72 modulates pathways of stress-induced apoptosis. Journal of Biological Chemistry, 273 (27), 17147–17453.

Calabrese E. J., y Baldwin L. A. (2000). Radiation hormesis: the demise of a legitimate hipótesis. Human & Experimental Toxicology, 19, 76-84.

Clerget, M., y Polla, B. S. (1990). Erythrophagocytosis induces heat shock protein synthesis by human monocytes-macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 87, 1081-1085.

Danielsen, T., Skoyum, R., y Rofstad, E. K. (1997). Hypoxia.- induced changes in radiation sensitivity in human melanoma cells: importance of oxygen-regulated proteins, adenylate energy charge and cell cycle distribution. Radiotherapy and Oncology, 44 (2), 177-182.

Faw, R. E., y Shultis, J. K. (1999). Radiological Assessment: Sources and Doses. Ed. American Nuclear Society. USA. pp. 1-164.

Freeman, M. L., Borreli, M. J., Meredith, M. J., y Lepock, J. R. (1999). On the path to the heat shock response: destabilization and formation of partially folded protein intermediates, a consequence of protein thiol modification. Free Radical Biology & Medicine, 26 (5/6), 737-745.

Freeman, M. L., Huntley, S. A., Meredith, M. J., Senisterra, G. A. y Lepock, J. (1997). Destabilization and denaturation of cellular protein by glutathione depletion. Cell Stress & Chaperones, 2 (3), 191-198.

Gaziev, A. I., y Kutsyi, M. P. (1992). Gamma-irradiated DNA activates histone H1-specific proteinase of rat liver nuclei. International Journal of Radiation Biology, 61 (2), 169-174.

Gossiau, A., Ruoff, P., Mohsenzadeh, S., Hobohm, U., y Rensing, L. (2001). Heat shock and oxidative stress-induced exposure of hydrophobic protein domains as common signal in the induction of hsp68. The Journal of Biological Chemistry, 276 (3), 1814-1821.

Gordon, S. A., Hoffman, R. A. , Simmons, R. L., y Ford, H. R. (1997). Induction of heat shock protein 70 protects thymocytes against radiation-induced apoptosis. Archives of Surgery, 132 (12), 1277-1282.

Grosovsky, A. J. (1999). Radiation-induced mutations in unirradiated DNA. Proceedings of the National Academy of Sciences, U. S. A., 96, 5346-5347.

Hallenbeck, W. H. (1994). Radiation Protection. Lewis Publishers. CRC Press. Boca Raton, Florida. pp. 3-18; 47-65.

Hendrikse, A. S., Hunter, A. J., Keeran, M., y Blekkenhorst, G. H. (2000). Effects of low dose irradiation on TK6 and U937 cells: induction of p53 and its role in cell-cycle delay and the adaptative response. International Journal of Radiation Biology, 76 (1), 11-21.

Ibuki, Y., Hayashi, A., Suzuki, A., y Goto, R. (1998). Low-dose irradiation induces expression of heat shock protein 70 mRNA and thermo-and radio-resistance in myeloid leukemia cell line. Journal of Biology and Pharmacology Bulletin, 21 (5), 434-439.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). (1991). Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Report 60. Ann. ICRP, 21, 1-3.

Jayashree, B., Devasagayam, T. P. A., y Kesavan, P. C. (2001) Low dose radiobiology: Mechanistic considerations. Current Science, 80 (4), 515-523.

Kampinga, H. H., Konings, A. W., Evers, A. J., Brusting, J. F. Misfud, N., y Anderson, R. (1997). I. Resistance to heat radiosensitization and protein damage in thermotolerant and thermoresistant cells. International Journal of Radiation Biology, 71 (3), 315–326.

Kellerer, A. M. (2000). Risk estimates for radiation-induced cancer-the epidemiological evidence. Radiation Environmental and Biophysics, 39, 17-24.

Martín, A., y Harbinson, S. A. (1996). An introduction to radiation protection. Fourth edition, Chapman & Hall Medical, Printed by St Edmundsbury Press, Bury St. Edmunds, Suffolk, London Weinheim New York Tokyo Melbourne Madras. pp. 30-40.

McDuffee, A. T., Senisterra, G., Huntley, S., Lepock, J.R., Sekhar, K. R., Meredith, M. J., Borrelli, M. J., Morrow, D. J., y Freeman, M. L. (1997). Proteins containing non-native disulfide bonds generated by oxidative stress can act as signals for the induction of the heat shock response. Journal of Cellular Physiology, 171, 143-151.

Nogami, M., Huang, J. T., Nakamura, L.T., y Makinodan, T. (1994). T cells are the cellular target of the proliferation-augmenting effect of chronic low-dose ionizing radiation in mice. Radiation Research, 139 (1), 47–52.

Pass, B. (1998). Collective radiation biodosimetry for dose reconstruction of acute accidental exposures: a review. Environmental Health Perspectives, 105 (6), 1397–1401.

Prasad, A. V., Mohan, N., Chandrasekar, B., y Meltz, M. L. (1995). Induction of transcription of “immediate early genes” by low-dose ionizing radiation. Radiation Research, 143, 263-272.

Raybaud-Diògene, H., Fortin, A., Morency, R., Roy, J., Monteil, R. A., y Tètu, B. (1997). Markers of radioresistance in squamous cell carcinomas of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistochemical study. Journal of Clinical Oncology, 15 (3), 1030–1038.

Rossi, H. H., y Zaider, M. Microdosimetry and its applications. Springer - Verlag Berlin Heidelberg 1996, pp. 13-14, 208-218.

Sadekova, S., Lehnert, S., y Chow, T. Y. (1997). Induction of PBP74/mortali/Grp75, a member of the hsp70 family, by low doses of ionizing radiation: a possible role in induced radioresistance. International Journal of Radiation Biology, 72 (6), 653–660.

Sakurai, H., Mitsunashi, N., Tamaki, Y., Murata, O., Kitamoto, Y., Maebayashi, K., Ishikawa, H., Hayakawa, K., y Niibe, H. (1999). Interaction between low dose-rate irradiation, mild hyperthermia and low-dose caffeine in a human lung cancer cell line. International Journal of Radiation Biology, 75 (6), 739–745.

Schmidt-Urlich, R. K., Dent, P., Grant, S., Mikkelsen R. B., y Valerie, K. (2000). Signal transduction and cellular radiation response. Radiation Research, 153, 245-257.

Sierra – Rivera, E., Voorhees, G. J., y Freeman, M. L. (1993). Gamma irradiation increases Hsp70 in chinese hamster ovary cells. Radiation Research, 135, 40–45.

Stammler, G., Pommerenke, E. W., Masanek, U., Mattern, J., y Volm, M. (1996). Messenger RNA expression of resistance factors in human tumor cell lines after single exposure to radiation. Journal of Experimental Therapy Oncology, 1 (1), 39–48.

Stege, G. J., Kampinga, H. H., y Konings, A. W. (1995). Heat induced intranuclear protein aggregation and thermal radiosensibilization. International Journal of Radiation Biology, 67 (2), 203–209.

Stevens, L. G. (1896). Injurious effects on the skin. British Medical Journal, 1, 998.

Stone, H. B., Dewey, W. C., Wallace, S. S., y Coleman, N. (1998). Molecular biology to radiation oncology: a model for translational research? Opportunities in basic and translational research. Radiation Research, 150, 134–147.

Suzuki, K., Kodama, S., y Watanabe, M. (1998). Effect of low dose preirradiation on induction of the HSP70B-LacZ fusion gene in human cells treated with heat shock. Radiation Research, 149 (2), 195–201.

Trautinger, F., Kokesch, C., Klosner, G., Knobler, R. M. and Kindas-Mügge, I. (1999). Expression of the 72-kD heat shock protein is induced by ultraviolet A radiation in a human fibrosarcoma cell line. Experimental Dermatology, 8, 187–192.

Upton C. A. (2001). Radiation Hormesis: Data and interpretations. Critical Reviews in Toxicology, 31 (4&5), 681-695.

Verbenko, V. N., y Kalinin, V. L. (1995). Growth of radiation resistance in bacteriophages as a result of intensifying expression of the stress system in host cells. Genetika, 31(12), 1630–1636.

Vega-Carrillo, H.R., Bañuelos, V., R., Manzanares, A., E. y Sánchez, R. S. H. (2001). Response of human lymphocytes to low gamma ray doses. ALASBIMN Journal, 3(12), 1-7.

Zhivotovsky, B., Joseph, B., y Orrenius, S. (1999). Tumor radiosensitivity and apoptosis. Experimental Cell Research, 248, 10–17.

Zhou, H., Suzuki, M., Randers-Pehrson, G., Vannais, D., Chen, G., Trosko, J.E., Waldren, Ch. A., y Hei, T. K. (2001). Radiation risk to low fluences of a particles may be greater than we thought. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 98 (25), 14410-14415.