

Os eventos biológicos, especialmente os mecanismos epigenéticos, são alterados pela exposição do indivíduo a radiação ionizante

Bruno Brener Mendonça

Mislany Kênia Ferreira dos Santos

Graduandos em Tecnólogo em Radiologia, Faculdade LS, Distrito Federal

Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Faculdade LS, Distrito Federal

Resumo

A exposição à radiação ionizante (RI) é inevitável em seres humanos. A radiação ionizante pode afetar uma série de processos nas células expostas, tais como a morte celular, o ciclo celular, o dano ao DNA, e a expressão gênica. Assim, o objetivo deste trabalho de revisão é apresentar os principais mecanismos celulares que são afetados pela exposição do indivíduo à radiação ionizante, com ênfase nos eventos epigenéticos. Para os eventos carcinogênicos, o surgimento de algum tipo de alteração genética é necessário que se avalie o tipo de dose, a velocidade da exposição e a sua capacidade de reparo do DNA. Além disso, as células lábeis e as células não diferenciadas são as mais radiosensíveis - assim, os linfócitos seguidos das células vermelhas e células epiteliais sofrem mais eventos carcinogênicos que as musculares e as nervosas. Por outro lado, a exposição direta a radiação influencia fortemente os mecanismos epigenéticos, com o desequilíbrio no padrão de metilação do DNA e as modificações em histonas, e podem ser tecido e sexo específicos.

Palavras-chave: Radiação ionizante. Efeitos biológicos. Epigenética.

Abstract

Exposure to ionizing radiation (IR) is inevitable in human beings. IR can affect a number of processes in cells exposed, such as cell death, cell cycle, DNA damage and gene expression. The aim of this review is to present the major cellular mechanisms that are affected by the individual's exposure to ionizing radiation, with emphasis on epigenetic events. For the carcinogenic events, the appearance of any type of genetic alteration is necessary to evaluate dose, the rate of exposure, and its ability to repair DNA. In addition, cells labile and undifferentiated cells are the most radiosensitive - so lymphocytes followed by red cells and epithelial cells which suffer the most carcinogenic events muscle and nerve. Moreover, direct exposure to radiation strongly influences epigenetic mechanisms, with the imbalance in the pattern of DNA methylation and histone modifications, and can be tissue specific and sex.

Keywords: Ionizing radiation. Biological effects. Epigenetics.

Introdução

A exposição à radiação ionizante (RI) é um evento inevitável em seres humanos. Uma variedade de fontes de RI, dentre as quais, ambientais, acidentais e médicas, contribuem para a absorção coletiva de radiação e desafiam o bem-estar e a saúde da humanidade (Morgan, 2003a). Por outro lado, a RI é um conhecido agente carcinogênico. O potencial da RI para causar tumores foi reconhecido logo após sua descoberta, quando o primeiro tumor radioinduzido foi descrito em 1902. Desde então, muitos estudos para a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares da carcinogênese radioinduzida foram desenvolvidos (Morgan, 2003b).

A RI pode afetar uma série de processos nas células expostas, tais como, a morte celular, o ciclo celular, o dano ao DNA, e a expressão gênica (Nagar, Smith *et al.*, 2003).

Alterações epigenéticas são modificações que afetam a expressão gênica, herdáveis por divisão celular, e incluem a metilação do DNA e as modificações em histonas. Estes eventos têm sido associados aos mecanismos carcinogênicos sem alteração da sequência de bases do DNA (Christensen e Marsit, 2011).

Portanto, o objetivo deste trabalho é apresentar os principais mecanismos celulares que são afetados pela exposição do indivíduo à radiação ionizante, com ênfase nos eventos epigenéticos.

Metodologia

Para a elaboração deste trabalho de revisão, foram utilizados artigos publicados entre 2001 e 2012. Foram selecionadas teses e publicações relacionadas à: radiação ionizante, modificações biológicas e modificações epigenéticas. Os termos anteriormente destacados foram utilizados como principais descritores de busca.

Os instrumentos de pesquisa utilizados foram: Scielo Brasil, Periódicos Capes, Visa Portal Domínio Público e o Google Scholar (Google Acadêmico).

Radiação ionizante, seus efeitos biológicos e os mecanismos epigenéticos

Radiação Ionizante

A radiação é uma energia que se propaga no espaço, podendo ser corpuscular ou eletromagnética. A corpuscular é em forma de partícula e as eletromagnéticas são formadas de um campo elétrico e um campo magnético, que variam de acordo com o tempo e espaço (Haus, 2002).

As radiações eletromagnéticas mais conhecidas são: luz, microondas, ondas de rádio, laser, raios X e γ (Aniolczyk, 2007).

Uma característica da radiação é a sua forma de penetração, os raios-X que tem capacidade de atravessar centímetros de matéria sólida são chamados de raios duros. Por outro lado, os raios moles têm esse nome porque os raios-X têm um comprimento de onda maior e perdem a força com poucos centímetros ou em milímetros de metal (Poludniowski e Evans, 2007).

Conforme a quantidade de energia, uma radiação pode ser descrita como não ionizante ou ionizante. A radiação ionizante é uma energia superior a energia que liga os elétrons de um átomo com o seu núcleo, e é capaz de arrancar elétrons de sua órbita – este processo é denominado ionização (Tashiro e Sun, 2012).

Desta forma, a radiação ionizante quando interage com a matéria, transfere uma energia para as partículas que encontrar em na sua trajetória arrancando os elétrons de seus átomos e modificando as moléculas(Sharma, Tyagi *et al.*, 2010).

A radiação ionizante pode ser classificada em dois grupos, conforme sua carga elétrica: aquela que tem carga elétrica associada e a neutra. Alguns tipos de radiação corpuscular como **partículas α e β , elétrons e prótons** possuem carga, assim se referem ao primeiro grupo, porém, o **nêutron** é uma partícula sem carga e por este motivo se enquadra no segundo. Alguns tipos de radiação eletromagnética também são ionizantes, como os raios **UV, X e γ** , mas como não possuem carga também pertencem ao segundo grupo(Crump, Duport *et al.*, 2012).

Partícula α

As partículas alfa têm massa e carga elétrica maior e podem ser barradas até mesmo por uma folha de papel ao incidir sobre o corpo humano, são detidas pela camada de células mortas da pele, podendo, no máximo, causar queimaduras. Sua constituição é de núcleos de Hélio, dois prótons e dois nêutrons. A Velocidade desta partícula corresponde a 5% da velocidade da luz (Johnson, Cook *et al.*, 2011).

Partícula β

Por outro lado, a partícula beta tem poder de penetração médio. São de 50 a 100 vezes mais penetrantes que as partículas alfa, e atravessam até 16 mm de madeira. São barradas por lâminas de chumbo com espessura maior que 2mm. Ao incidirem sobre o corpo humano, são capazes de penetrar cerca de 1 centímetro nos tecidos e podem causar danos à pele, mas não aos órgãos internos, a não ser que sejam engolidas ou aspiradas. A partícula beta é semelhante aos elétrons, possuem massa e carga elétrica igual a -1. A velocidade é de até 95% da velocidade da luz (Bradley, 2002).

Raios-X e Raio γ

Os raios γ e os raios-X têm alto poder de penetração, e podem atravessar o corpo humano, sendo detidos somente por uma barreira de concreto ou metal. A radiação γ é semelhante aos Raios-X - não possuem massa e nem carga elétrica. Possuem a velocidade igual à velocidade da luz, aproximadamente 300.000 km/s. Os raios γ são mais penetrantes que os raios-X, pois possuem comprimentos de onda bem menores, variando entre 0,1 e 0,001 ângström. Atravessam até 25 cm de madeira ou 15 cm de espessura de aço. São detidos por placas de chumbo com mais de 5 cm de espessura ou por grossas paredes de concreto. Podem atravessar completamente o corpo humano causando danos irreparáveis (Cramers, Atanasova *et al.*, 2005).

O poder de penetração das radiações ionizantes está demonstrado na figura 1.

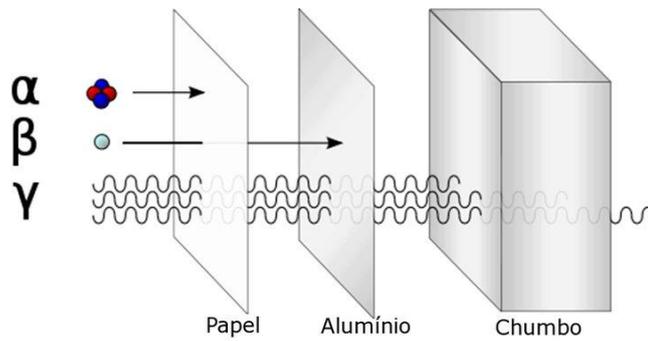


Figura 1- Poder das radiações ionizantes.

Fonte: <http://hmsportugal.wordpress.com/2011/03/28/perigos-para-a-saude-provocados-pela-radiacao-de-um-acidente-nuclear/>

A radiação ionizante que provém de fontes naturais é uma exposição praticamente inevitável. As principais exposições naturais são as partículas de raios cósmicos e radionuclídeos que tem origem no solo, água e vegetação; outra exposição natural é o carbono 14 este que está presente no corpo desde o nascimento. Quanto às fontes artificiais, o ser humano também está exposto a raios-X, acidentes nucleares, e também se relata à exposição ocupacional, dentre eles os mineiros, tripulações de voo e os próprios técnicos e tecnólogos em radiologia. A figura 2 descreve as principais vias de exposição de risco à saúde quando um local fica exposto à contaminação radioativa (Mazurik e Mikhailov, 2001).



Figura 2- Vias de exposição de risco à saúde dos indivíduos em um ambiente contaminados por dejetos radioativos. Fonte: <http://www.mvs.usace.army.mil/eng-con/expertise/fusrap-health.html> (Modificado)

O efeito da radiação no homem depende da dose, taxa e forma de exposição pelo qual foi exposto.

Para se entender os efeitos referentes à exposição à radiação ionizante, faz-se necessário compreender as grandezas físicas utilizadas para medi-la. Com o intuito de se medir a energia depositada por um feixe de fótons de alta energia (raios X ou raios γ) em um tecido biológico e os seus efeitos sobre este tecido, foi criada a grandeza denominada "dose absorvida". A dose absorvida de radiação é a energia depositada por quilograma de tecido e é expressa em "rad" ("radiation absorbed dose", ou dose de radiação absorvida). Pelo sistema internacional de medidas (SI), utiliza-se a unidade "gray" (Gy), que equivale a 100 rad, e é definido como a quantidade de radiação que deposita 1 Joule (J) de energia por quilograma de meio absorvedor (Severs e Defence R&D Canada - Toronto., 2002).

No entanto, os efeitos biológicos não dependem somente da dose de radiação absorvida (Gy), mas também das características da radiação ionizante e da sua capacidade de produzir íons e dissipar energia em sua trajetória no meio ou tecido. Por esta razão foi proposta, para o uso clínico de exames radiológicos, a grandeza "dose equivalente", usando-se a unidade "rem" ("roentgen equivalent man", ou equivalente em roentgen no homem), que leva em consideração a qualidade da radiação e como a energia se distribui no tecido. Para as radiações eletromagnéticas X ou γ , 1 rem equivale a 1 rad. No sistema internacional de medidas, a unidade de dose equivalente foi denominada "sievert" (Sv) e 1 Sv equivale a 100 rem. Na dosimetria das radiações utilizam-se freqüentemente os submúltiplos mili (m) e micro (μ) para indicar valores que correspondem a 0,001 Gy (1 mGy) e 0,000001 Gy (1 μ Gy) (Del Guerra, 2004).

Para uma noção comparativa, o quadro 1 descreve os efeitos de uma radioexposição aguda em adulto.

Quadro 1- Sintomatologia e Dose absorvida correspondente de radiação em seres humanos.

Forma	Dose absorvida	Sintomatologia
Infra-clínica	Inferior a 1 Gy	Ausência de sintomatologia na maioria

		dos indivíduos.
Reações gerais leves	1-2 Gy	Astenia, náuseas, vômitos (3 a 6hs após exposição; sedação em 24 horas).
Hematopoiética leve	2-4 Gy	Função medular atingida: linfopenia, leucopenia trombopenia, anemia; recuperação em 6 meses.
Hematopoiética grave	4-6 Gy	Função medular gravemente atingida.
DL ₅₀	4-4,5 Gy	Morte de 50% dos indivíduos irradiados.
Gastrointestinal	6-7 Gy	Diarréia, vômitos, hemorragia, morte em 5 ou 6 dias.
Pulmonar	8-9 Gy	Insuficiência respiratória aguda, coma e morte entre 14 e 36 horas.
Cerebral	Superior a 10 Gy	Morte em poucas horas por colapso

Fonte: http://www.cnen.gov.br/ensino/apostilas/rad_ion.pdf

A figura 3 descreve a dose equivalente que um ser humano pode receber por ano.

Exposição anual do ser humano à radiação



Fonte: http://www.revistasusp.sibi.usp.br/scielo.php?pid=S0103-9892005000300012&script=sci_arttext (Modificado)

Efeitos Biológicos da Radiação

A radiação ionizante é capaz de atingir diversos tipos de células no organismo. No entanto, cada célula tem a sua radiosensibilidade característica. Além disto, as moléculas biológicas podem ser alteradas por dois mecanismos o direto e o indireto. No direto, a radiação interage com os átomos da molécula de DNA ou com outros componentes celulares e provocam uma alteração química da molécula por meio de sua ionização. Já na indireta, a radiação interage primeiro nas moléculas de água, estas são ionizadas. Esse processo é chamado de radiólise (Lehnert, 2008).

Existem dois tipos de efeito da radiação ionizante, os agudos e os crônicos. O efeito agudo surge logo após a irradiação. Nos efeitos crônicos é o oposto, pois ele é manifestado algum tempo após a exposição (Stone, Coleman *et al.*, 2003).

Por outro lado, também é possível classificar os efeitos biológicos em determinísticos e estocásticos, os efeitos determinísticos dependem da dose de radiação, quanto maior a dose, maiores serão os danos, este dano pode ocorrer em poucas horas, dias, meses ou até anos após a radiação, podem causar perda de células parenquimais, atrofia de órgãos, diminuição de fertilidade e esterilidade. Os efeitos estocásticos são probabilísticos, ele aumenta conforme a exposição do indivíduo a radiação e os efeitos mais lentos são a mutação e a carcinogênese (Scott, Walker *et al.*, 2003; Niwa, 2010). Esse efeito depende da resposta do organismo do indivíduo exposto, como exemplo idade e estado de saúde (Kol'tover, 2010).

Sendo assim, os efeitos estocásticos (também denominados aleatórios) estão relacionados a baixas doses de radiação, como aquelas decorrentes de exposições ocupacionais. Ao contrário dos efeitos determinísticos, é difícil estabelecer uma relação causal entre o efeito estocástico e a exposição à radiação ionizante, devido ao número de variáveis envolvidas e o tempo dos eventos no organismo para o aparecimento de um câncer de origem radiogênica (Sokolov e Neumann, 2010).

Para os eventos carcinogênicos, o surgimento de algum tipo de alteração genética é necessário que se avalie o tipo de dose, a velocidade da exposição e a sua capacidade de reparo do DNA. Se as células estiverem nas fases G0 ou G1 com os

cromossomos não duplicados pode acontecer alterações cromossômicas ou isocromatídica, enquanto nas fases S e G2 levam a aberrações cromatídicas. As alterações cromossômicas e cromatídicas podem ocorrer simultaneamente se um tecido for exposto por várias vezes, dependendo do ciclo e do tempo de exposição (Nefic, 2008).

Por outro lado, estudos mostram que baixas doses de radiação ionizante podem levar a uma adaptação, essa adaptação requer uma dose mínima do agente genotóxico cujo efeito dependerá do organismo exposto à radiação, à atribuição de adaptação por baixas doses e por mecanismos de reparo no DNA por altas doses reduzem os níveis de danos (Coleman, Yin *et al.*, 2005).

As células que se dividem rapidamente (células lábeis) e as células não diferenciadas são as mais radiosensíveis assim, os linfócitos seguidos das células vermelhas e células epiteliais, sofrem mais eventos carcinogênicos que musculares e as nervosas (Brammer, Zoller *et al.*, 2001).

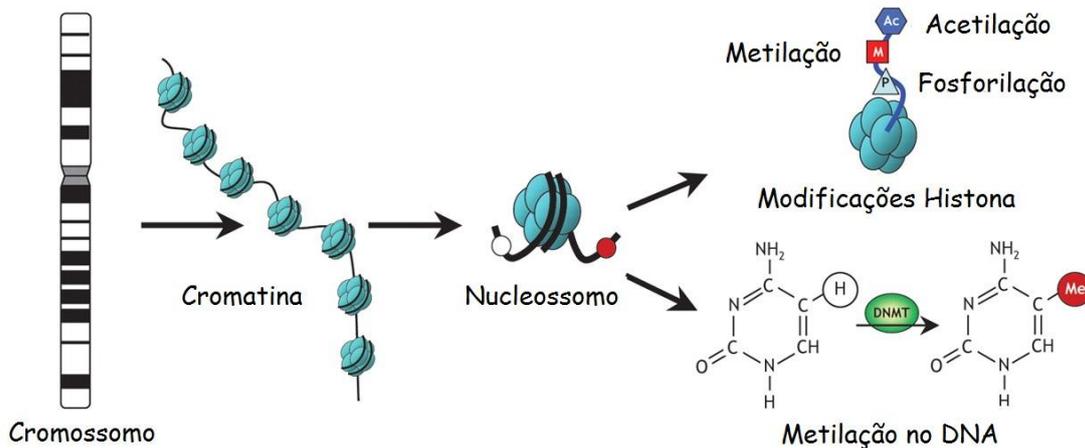
Mecanismos epigenéticos e os efeitos biológicos da radiação

Epigenética e mecanismos epigenéticos

Epigenética tem origem grega, o prefixo epi- significa acima ou sobre algo, e genética é o estudo da alteração herdada na função do gene. Seriam os efeitos que não alteram a sequência de bases nucleotídicas do DNA, mas alteram o perfil de expressão gênica. Esses efeitos são sensíveis às modificações ambientais, e são transmitidos aos descendentes, na divisão celular (Kepes, 2005).

Existem estudos que evidenciam que as alterações epigenéticas têm relação causal direta com todas as etapas da carcinogênese, pois explicam o surgimento de instabilidades cromossômicas, silenciamento epigenético de genes supressores tumorais, genes de reparo do DNA e aqueles que regulam o ciclo celular (Deltour, Chopin *et al.*, 2005).

Na literatura, estão descritos dois principais mecanismos envolvidos na informação epigenética: alterações nas histonas e padrão de metilação do DNA, conforme descrito na figura 4.



Esquema das principais modificações Epigenéticas.
Fonte: <http://cnx.org/content/m26565/latest/> (Modificado)

Metilação do DNA

A metilação do DNA é uma modificação covalente, herdada pelas células somáticas após a divisão celular. Em células humanas, descreve-se a adição covalente de um grupo metila (CH₃) na posição 5' do anel da citosina e também nos dinucleotídeos CpG (presentes em regiões promotoras dos genes, importantes para a expressão gênica). O processo de metilação é mediado, ao menos, por três enzimas DNA metiltransferases (DNMT) (Wilson, Makar *et al.*, 2005).

Este mecanismo epigenético é o mais descrito na literatura e afeta diretamente o DNA. Muitos cânceres humanos parecem mostrar desequilíbrio no controle da metilação do DNA, e este descontrole pode ser de dois tipos: a hipermetilação e a hipometilação. A hipermetilação nas ilhas CpG reprime a expressão gênica e foi descrita na região promotora de genes supressores tumorais. Por outro lado, o decréscimo de 5-metilcitosinas (hipometilação do DNA) foi relatada em protooncogenes, e assim, promove a divisão desordenada de células com

consequente formação de tumores. A hipometilação também leva à instabilidade genômica e provoca a quebra cromossômica (Laird, 2005).

Modificações nas histonas

O DNA nuclear encontra-se associado às proteínas denominadas histonas. Ambos pertencem à forma de estrutura básica de condensação do DNA, o nucleossoma. As histonas formam um complexo juntamente com os grupos fosfato do DNA carregados negativamente. As histonas são carregadas positivamente, sendo conhecidas por "proteínas básicas". As cargas positivas são fornecidas por uma alta proporção de aminoácidos lisina e arginina. Existem cinco tipos de histonas distinguidos, em função da proporção lisina/arginina (H1, H2A, H2B, H3 e H4) (Alberts, 2008).

As caudas N-terminal das histonas estão sujeitas a uma variedade de modificações por ligações covalentes pós-traducionais. As principais modificações em histonas são a acetilação, a metilação e a fosforilação. As alterações mais comuns são a acetilação e a metilação dos resíduos de lisina nas porções amino-terminais da Histona H3 e da H4. O aumento da acetilação induz a ativação da transcrição e o decréscimo geralmente induz à repressão. Assim, nas células tumorais a perda da acetilação foi associada com níveis reduzidos de expressão de genes supressores de tumor. No tocante à metilação, a trimetilação de histonas H4 na lisina 20 foi relacionada à instabilidade genômica e à transformação maligna (Biel, Wascholowski *et al.*, 2005).

As alterações epigenéticas na exposição direta à Radiação Ionizante

A exposição direta a radiação influencia fortemente os mecanismos epigenéticos. Os agentes danosos ao DNA, como a radiação ionizante foram relacionados ao desequilíbrio no padrão de metilação do DNA e nas modificações em histonas (Tamminga e Kovalchuk, 2011).

Os efeitos epigenéticos foram estudados no timo, importante órgão hematopoiético, em camundongos submetidos à baixa dose fracionada de radiação. Pogribny e colaboradores (2004) utilizaram dezoito camundongos linhagem C57/BL6,

nove de cada sexo, todos com 45 dias de vida no primeiro dia do experimento, divididos em três grupos: controle, exposição aguda e exposição fracionada por 10 dias. Os animais tinham pesos compatíveis, e foram mantidos sobre condições livres de outros agentes carcinogênicos e estressores; e com alimentação controlada. O grupo exposição fracionada recebeu doses de 5cGy (raio-X, 0,2cGy/s) diariamente por 10 dias (dose total final igual a 0,5 Gy). O grupo exposição aguda recebeu dose única de 0,5 Gy (raio-X) no décimo dia experimental.

Como resultado, houve indício de que o grupo exposição aguda teve uma diminuição média de 1,8 (fêmeas) a 2,3 (machos) vezes na metilação do DNA; e esta redução foi mais drástica no grupo exposição fracionada, com variação média de 2,5 (fêmeas) a 6,1 (machos) vezes. Além disto, foi observada uma queda na expressão gênica das enzimas metil-transferases 1 tímicas em 34% (fêmeas) e 54% (machos) do grupo exposição fracionada, este fenômeno não foi observado no grupo exposição aguda. As modificações em histonas também foram avaliadas. Os pesquisadores observaram que em ambos os grupos expostos à radiação houve queda da trimetilação de histonas H4 na lisina 20, sendo que em machos, a redução média foi de 50%.

Kovalchuck e colaboradores (2004) utilizaram mesma linhagem de animais, número de animais e divisão nos três grupos e dose. Desta vez os tecidos analisados foram músculo e fígado. Os pesquisadores escreveram que a exposição às baixas doses de radiação ionizante também afetam a metilação da região promotora do gene supressor tumoral p16 em células de fígado de camundongos, sendo que nos camundongos machos, a metilação desta região gênica foi estatisticamente mais significativa quando comparados com as fêmeas. Por outro lado, o mesmo experimento revelou que não houve diferença no padrão de metilação na mesma região gênica em células musculares. Da mesma forma que o experimento anterior, os dados revelaram que a exposição crônica a baixas doses de radiação promoveu mais efeitos epigenéticos do que a exposição aguda.

Por outro lado, Loree e colaboradores (2006) utilizaram animais modelo em estudos de carcinogênese na glândula mamária, os ratos Long-Evans, para avaliar as mudanças genéticas e epigenéticas induzidas pela exposição à radiação ionizante (os

ratos foram divididos em dois grupos- controle e exposto a 5Gy, raio-X, sendo que o grupo foi sacrificado 6h após a exposição, e outro grupo, 96h). Os animais irradiados e sacrificados em 6h apresentaram diminuição de 1,7 vezes da metilação da citosina, acompanhada pela redução dos níveis de metil-transferases, porém os animais sacrificados 96h após a exposição apresentaram queda na metilação, porém menos acentuada. Os dados indicaram a possibilidade de ter ocorrido a ativação dos mecanismos de reparo do DNA, que foi confirmada pela análise do aumento da produção de proteínas que participam das vias de reparo, como a RAD50, importante no reparo da fita dupla de DNA.

As modificações em histonas também foram descritas pós-irradiação. A mais estudada é a fosforilação da histona H2A, na Serina 139, e esta modificação pode ser uma das explicações da quebra das fitas de DNA após a irradiação. As mudanças epigenéticas após terapia com citostático e radiação gama foram estudadas em pacientes portadores de mieloma múltiplo por Krejci e colaboradores (2009), que verificaram que a radiação gama influencia na acetilação da histona H3 do protooncogene *c-myc*.

Considerações finais

Os efeitos biológicos e genéticos da exposição à radiação ionizante e sua relação com a carcinogênese foram alvos de estudos nos últimos anos, e é sabido que a depender da dose e tempo de exposição, a radiação pode causar alterações no padrão de protooncogenes, genes supressores tumorais, genes de reparo e até mesmo na quebra das fitas de DNA.

Os parâmetros epigenéticos parecem ser plausíveis mediadores dos efeitos da radiação direta, e estão relacionados à metilação do DNA, às modificações de histonas, e podem ter efeitos na alteração da estabilidade do DNA, embora os mecanismos acionados também podem depender do tipo de exposição (aguda ou crônica) e do sexo.

Referências

- ALBERTS, B. **Molecular biology of the cell**. New York ; Abingdon: Garland Science, 2008.
- ANIOLCZYK, H. [Measurement and study report as a part of the control system for human safety and health protection against electromagnetic fields and electromagnetic radiation (0 Hz-300 GHz)]. **Med Pr**, v. 58, n. 2, p. 155-60, 2007. ISSN 0465-5893 (Print)0465-5893 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926505> >.
- BIEL, M.; WASCHOLOWSKI, V.; GIANNIS, A. Epigenetics--an epicenter of gene regulation: histones and histone-modifying enzymes. **Angew Chem Int Ed Engl**, v. 44, n. 21, p. 3186-216, May 20 2005. ISSN 1433-7851 (Print)1433-7851 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15898057> >.
- BRADLEY, F. J. The international atom: evolution of radiation control programs. **Health Phys**, v. 83, n. 1, p. 121-34, Jul 2002. ISSN 0017-9078 (Print)0017-9078 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075677> >.
- BRAMMER, I.; ZOLLER, M.; DIKOMEY, E. Relationship between cellular radiosensitivity and DNA damage measured by comet assay in human normal, NBS and AT fibroblasts. **Int J Radiat Biol**, v. 77, n. 9, p. 929-38, Sep 2001. ISSN 0955-3002 (Print)0955-3002 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11576452> >.
- CHRISTENSEN, B. C.; MARSIT, C. J. Epigenomics in environmental health. **Front Genet**, v. 2, p. 84, 2011. ISSN 1664-8021 (Electronic)1664-8021 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22303378> >.
- COLEMAN, M. A. et al. Low-dose irradiation alters the transcript profiles of human lymphoblastoid cells including genes associated with cytogenetic radioadaptive response. **Radiat Res**, v. 164, n. 4 Pt 1, p. 369-82, Oct 2005. ISSN 0033-7587 (Print)0033-7587 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16187739> >.
- CRAMERS, P. et al. Pre-exposure to low doses: modulation of X-ray-induced dna damage and repair? **Radiat Res**, v. 164, n. 4 Pt 1, p. 383-90, Oct 2005. ISSN 0033-7587 (Print)0033-7587 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16187740> >.
- CRUMP, K. S. et al. A meta-analysis of evidence for hormesis in animal radiation carcinogenesis, including a discussion of potential pitfalls in statistical analyses to detect hormesis. **J Toxicol Environ Health B Crit Rev**, v. 15, n. 3, p. 210-31, 2012. ISSN 1521-

6950 (Electronic)1093-7404 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458256> >.

DEL GUERRA, A. **Ionizing radiation detectors for medical imaging**. Singapore ; London: World Scientific, 2004. xii, 508 p. ISBN 9812386742 9789812386748.

DELTOUR, S.; CHOPIN, V.; LEPRINCE, D. [Epigenetics and cancer]. **Med Sci (Paris)**, v. 21, n. 4, p. 405-11, Apr 2005. ISSN 0767-0974 (Print) 0767-0974 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811306> >.

HAUS, E. Chronobiology of the mammalian response to ionizing radiation. Potential applications in oncology. **Chronobiol Int**, v. 19, n. 1, p. 77-100, Jan 2002. ISSN 0742-0528 (Print) 0742-0528 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11962688> >.

JOHNSON, P. S. et al. Universal mechanism for breaking amide bonds by ionizing radiation. **J Chem Phys**, v. 135, n. 4, p. 044702, Jul 28 2011. ISSN 1089-7690 (Electronic)0021-9606 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21806150> >.

KEPES, F. [Epigenetics as an aspect of post-genomics]. **Med Sci (Paris)**, v. 21, n. 4, p. 371-6, Apr 2005. ISSN 0767-0974 (Print)0767-0974 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811301> >.

KOL'TOVER, V. K. [Reliability of electron-transport membranes and the role of oxygen anion-radicals in aging: stochastic modulation of the genetic program]. **Radiats Biol Radioecol**, v. 50, n. 3, p. 259-63, May-Jun 2010. ISSN 0869-8031 (Print)0869-8031 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20734796> >.

KOVALCHUK, O. et al. Methylation changes in muscle and liver tissues of male and female mice exposed to acute and chronic low-dose X-ray-irradiation. **Mutat Res**, v. 548, n. 1-2, p. 75-84, Apr 14 2004. ISSN 0027-5107 (Print)0027-5107 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15063138> >.

KREJCI, J. et al. Epigenetics of multiple myeloma after treatment with cytostatics and gamma radiation. **Leuk Res**, v. 33, n. 11, p. 1490-8, Nov 2009. ISSN 1873-5835 (Electronic)0145-2126 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362368> >.

LAIRD, P. W. Cancer epigenetics. **Hum Mol Genet**, v. 14 Spec No 1, p. R65-76, Apr 15 2005. ISSN 0964-6906 (Print)0964-6906 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809275> >.

LEHNERT, S. **Biomolecular action of ionizing radiation**. New York ; London: Taylor & Francis, 2008. xxxii, 527 p., 2 p. of plates ISBN 9780750308243 (pbk.) 0750308249 (pbk.). Disponível em: < <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0707/2007015244-d.html>

LOREE, J. et al. Radiation-induced molecular changes in rat mammary tissue: possible implications for radiation-induced carcinogenesis. **Int J Radiat Biol**, v. 82, n. 11, p. 805-15, Nov 2006. ISSN 0955-3002 (Print)0955-3002 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148264> >.

MAZURIK, V. K.; MIKHAILOV, V. F. [Radiation-induced genomic instability: phenomenon, molecular mechanisms, pathogenetic significance]. **Radiats Biol Radioecol**, v. 41, n. 3, p. 272-89, May-Jun 2001. ISSN 0869-8031 (Print)0869-8031 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458641> >.

MORGAN, W. F. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? **Oncogene**, v. 22, n. 45, p. 7094-9, Oct 13 2003a. ISSN 0950-9232 (Print)0950-9232 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557815> >.

_____. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. **Radiat Res**, v. 159, n. 5, p. 581-96, May 2003b. ISSN 0033-7587 (Print)0033-7587 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12710869> >.

NAGAR, S.; SMITH, L. E.; MORGAN, W. F. Characterization of a novel epigenetic effect of ionizing radiation: the death-inducing effect. **Cancer Res**, v. 63, n. 2, p. 324-8, Jan 15 2003. ISSN 0008-5472 (Print)0008-5472 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543783> >.

NEFIC, H. [Radiation-induced chromosome aberrations]. **Med Arh**, v. 62, n. 1, p. 4-8, 2008. ISSN 0350-199X (Print)0350-199X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543745> >.

NIWA, O. Roles of stem cells in tissue turnover and radiation carcinogenesis. **Radiat Res**, v. 174, n. 6, p. 833-9, Dec 2010. ISSN 1938-5404 (Electronic)0033-7587 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21128807> >.

POGRIBNY, I. et al. Dose-dependence, sex- and tissue-specificity, and persistence of radiation-induced genomic DNA methylation changes. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 320, n. 4, p. 1253-61, Aug 6 2004. ISSN 0006-291X (Print)0006-291X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249225> >.

POLUDNIOWSKI, G. G.; EVANS, P. M. Calculation of x-ray spectra emerging from an x-ray tube. Part I. electron penetration characteristics in x-ray targets. **Med Phys**, v. 34, n. 6, p. 2164-74, Jun 2007. ISSN 0094-2405 (Print) 0094-2405 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654919> >.

SCOTT, B. R. et al. Mechanistic basis for nonlinear dose-response relationships for low-dose radiation-induced stochastic effects. **Nonlinearity Biol Toxicol Med**, v. 1, n. 1, p. 93-122, Jan 2003. ISSN 1540-1421 (Print) 1540-1421 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330114> >.

SEVERS, Y. D.; DEFENCE R&D CANADA - TORONTO. **Ionizing radiation detection meter systems usability evaluation. Technical memorandum TM 2002-208.** Toronto: Defence Research & Development Canada, Defence R&D Canada -- Toronto, 2002.

SHARMA, K. K. et al. One-electron oxidation of DNA by ionizing radiation: competition between base-to-base hole-transfer and hole-trapping. **J Phys Chem B**, v. 114, n. 22, p. 7672-80, Jun 10 2010. ISSN 1520-5207 (Electronic) 1520-5207 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20469885> >.

SOKOLOV, M. V.; NEUMANN, R. D. Radiation-induced bystander effects in cultured human stem cells. **PLoS One**, v. 5, n. 12, p. e14195, 2010. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21152027> >.

STONE, H. B. et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. **Lancet Oncol**, v. 4, n. 9, p. 529-36, Sep 2003. ISSN 1470-2045 (Print) 1470-2045 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12965273> >.

TAMMINGA, J.; KOVALCHUK, O. Role of DNA damage and epigenetic DNA methylation changes in radiation-induced genomic instability and bystander effects in germline in vivo.

Curr Mol Pharmacol, v. 4, n. 2, p. 115-25, Jun 2011. ISSN 1874-4702 (Electronic) 1874-4672 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143184> >.

TASHIRO, S.; SUN, J. [Ionizing radiation-induced DNA damage and repair]. **Nihon Rinsho**, v. 70, n. 3, p. 383-7, Mar 2012. ISSN 0047-1852 (Print) 0047-1852 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22514912> >.

WILSON, C. B. et al. DNA methylation and the expanding epigenetics of T cell lineage commitment. **Semin Immunol**, v. 17, n. 2, p. 105-19, Apr 2005. ISSN 1044-5323 (Print) 1044-5323 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737572> >.