

Anna Vallvé Bellés

**EFFECTES DE LA RADIACIÓ A BAIXES DOSIS SOBRE EL
COMPORTAMENT I LES FUNCIONS COGNITIVES:
UNA REVISIÓ SISTEMÀTICA**

TREBALL DE FI DE GRAU

Dirigit per la Dra. Diana Ribes Fortanet

Grau de Psicologia



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**Tarragona
2014**

RESUM

Introducció: L'exposició prenatal a la radiació ionitzant a baixes dosis pot tenir efectes negatius en la descendència. Augmenta el risc de trastorns del comportament i pot provocar dèficits en les funcions cognitives, com la memòria, l'aprenentatge o l'atenció. Els efectes poden variar en funció de la dosis de radiació, l'etapa de desenvolupament en la que es donà l'exposició i la sensibilitat individual.

Objectiu: Proporcionar una visió actualitzada de les evidències científiques que donen suport als efectes negatius de l'exposició prenatal a baixes dosis de radiació ionitzant sobre el comportament i funcions cognitives en la descendència.

Mètodes de recerca: Es realitzà una recerca sobre els efectes mencionats anteriorment a les bases de dades de PubMed, Scielo i TripDataBase. Es consideraren per a la seva inclusió tots els assaigs controlats aleatoris, revisions sistemàtiques, revisions, metaanàlisis i guidelines publicats des del 2013 fins l'actualitat que analitzaren els efectes de l'exposició prenatal a RI sobre la conducta o les funcions cognitives en persones o animals.

Resultats: L'exposició prenatal a baixes dosis de radiació ionitzant pot tenir conseqüències negatives en el desenvolupament cerebral i la salut de la descendència. S'han observat alteracions en el comportament, canvis en el volum cerebral, dèficits en la memòria i l'aprenentatge, i un augment del risc de retràs mental. Estudis en animals i humans recolzen aquests resultats, però es necessiten més investigacions per comprendre millor els mecanismes involucrats i els efectes exactes de l'exposició prenatal a baixes dosis de radiació.

Discussió: L'estudi es planteja preocupacions sobre el desenvolupament cerebral i les funcions cognitives en la descendència, però es necessiten més investigacions per comprendre millor els riscos de la RI.

Paraules clau: radiació, comportament, funcions cognitives, prenatal

ABREVIATURES

RI	Radiació ionitzant
ADN	Àcid desoxiribonucleic
SNC	Sistema nerviós central
EPM	Laberint elevat en creu
OF	Camp obert
MWM	Laberint aquàtic de Morris
RAM	Laberint radial de 8 braços
ERO	Espècies reactives d'oxigen
BDNF	Factor neurotròfic derivat del cervell
HMOX-1	Hemo-oxigenassa-1
NLM	Biblioteca Nacional de Medicina dels Estats Units
TRIP	<i>Turning Research Into Practice</i>
PND	<i>Postnatal Day</i>
IRM	Imatges per ressonància magnètica
SPSN	<i>Sociability and preference for social novelty</i>
NORT	<i>Novel Object Recognition Forced Swim</i>
FST	<i>Forced Swim</i>
DCX	<i>Doublecortin</i>
PST	<i>Porsolt Swim Task</i>

ÍNDEX

1. Introducció	1
1.1. Exposició humana a la radiació ionitzant. Fonts d'exposició	1
1.2. Exposició a radiació ionitzant durant la gestació	2
1.3. Salut mental i efectes psicològics per l'exposició a radiació ionitzant	4
1.4. Fisiopatologia cerebral associada a l'exposició a radiació ionitzant	9
2. Objectius	13
3. Materials i mètodes	13
3.1. Mètodes de recerca per a la identificació d'estudis (selecció de fonts bibliogràfiques)	13
3.2. Metodologia per la selecció bibliogràfica	15
4. Resultats	17
4.1. Taula de resultats dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica	17
4.2. Síntesi dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica	26
5. Discussió	35
6. Conclusions	38
7. Bibliografia	39

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Exposició humana a la radiació ionitzant. Fonts d'exposició

L'estudi dels efectes de la radiació ionitzant (RI) en les persones és un tema molt important a tractar degut al perill que suposa la seva exposició per a la salut humana. La RI és un tipus d'energia alliberada pels àtoms en forma d'ones electromagnètiques (raigs X o gamma) o partícules (α i β o neutrons). Quan els àtoms es desintegren de forma espontània s'emeten una energia en forma de RI. Als elements inestables que emeten RI quan es desintegren s'anomenen radionúclids (OMS, 2016).

Les investigacions s'han centrat, principalment, en estudiar els riscos carcinogènics de l'exposició a RI. És ben conegut que l'exposició ambiental a dosis altes de RI s'associa a un augment del risc de càncer ja que provoquen dany al ADN (àcid desoxiribonucleic) i genotoxicitat (Zhao et al., 2022; Bogdanova et al., 2018). Tot i això, nombrosos estudis científics han posat de manifest l'impacte negatiu, no cancerós, de la RI en el sistema nerviós central (SNC) (Lopes et al., 2022). La investigació en aquesta àrea pot ajudar a desenvolupar mesures preventives i tractaments efectius per a les persones que han estat exposades a la radiació i reduir el risc dels efectes negatius a llarg termini en la salut humana.

Nombrosos estudis demostren l'impacte negatiu de les altes dosis de RI sobre l'organisme, però encara es coneix poc de l'efecte perjudicial que pot produir l'exposició a baixes dosis de RI (es considera baixa dosi a 100 mSv o ≤ 100 mGy). Diferents investigacions, a nivell epidemiològic i clínic, posen de manifest que baixes dosis de RI poden induir diferents tipus de càncer, malalties cardiovasculars i cerebrovasculars i trastorns psicològics a llarg termini (Zhao et al., 2022). Per exemple, Kaatsch et al. (2008) va mostrar que en les proximitats de 16 centrals nuclears a Alemanya havia un augment de càncer infantil en menors de 5 anys, principalment leucèmia. També es va informar d'un alt risc de càncer (estómac, pulmó, fetge, colon, mama, vesícula biliar, esòfag, bufeta i ovari) entre els supervivents d'Hiroshima exposats a molt baixes dosis de RI (Ozasa et al., 2012). Entre els supervivents dels accidents de les centrals nuclears de Txernòbil (1986) i de

Fukushima Daiichi (2011) es va registrar un augment de la mortalitat a causa de trastorns cardiorrelatoris i cerebrovasculars, així com també un major nombre de persones amb problemes de salut mental (Zhao et al., 2022).

Els humans estem constantment exposats a baixes dosis de RI de diverses maneres, tant per fonts naturals com artificials. La radiació natural prové de materials radioactius presents al sol, a l'aigua i a l'aire. Cada dia inhem i ingerim radionúclids presents a l'atmosfera i als aliments i aigua que consumim. També estem exposats a la radiació natural dels raigs còsmics que arriben a la terra, principalment a gran alçada (Scheibler et al., 2022). Les fonts artificials d'exposició a baixes dosis de RI són, principalment, l'ús creixent de tecnologies nuclears per generar energia nuclear i la utilització de la radiació en el camp de la medicina amb finalitats diagnòstiques i terapèutiques (principalment aparells de raigs X). Totes aquestes fonts, naturals i artificials, suposen un risc d'exposició accidental o ocupacional a RI, tant per treballadors, pacients, com per a tota la població en general (Tang & Loganovsky, 2018; Frush & Perez, 2017).

L'exposició a RI pot ser externa o interna. La principal contribució a l'exposició externa prové dels radionúclids emesos de raigs gamma presents en petites quantitats al terra; així com també el que es troba en l'aire en forma de pols o aerosol i que es diposita a la pell o a la roba. L'exposició interna a radiació té lloc, principalment, quan consumim aliments i aigua contaminada i també quan un radionúclid és inhalat (OMS, 2016; Esplugas et al., 2018). Els accidents de Txernòbil i Fukushima Daiichi van provocar l'alliberació de radionúclids al mediambient, entre ells el cesi-137 (^{137}Cs). El ^{137}Cs té una vida més llarga comparada amb altres radionúclids i per tant, s'acumula en major quantitat al terra i al mar afectant a plantes aquàtiques i peixos i entrant així a la cadena alimentària (Heredia et al., 2015).

1.2. Exposició a radiació ionitzant durant la gestació

Diversos estudis es dirigeixen a examinar els efectes de l'exposició a RI en dones embarassades. Es ben conegut que un entorn fetal desfavorable pot tenir un impacte negatiu en el desenvolupament fetal provocant canvis en la morfologia de la placenta o baix pes del nadó al néixer. Aquests canvis s'han

relacionat amb el desenvolupament, més tard, de malalties com la diabetis, hipertensió o càncer (Nemec-Bakk et al., 2021). Durant l'embaràs, les dones poden estar exposades a RI des de diferents fonts, incloses proves mèdiques diagnòstiques on l'exposició és a nivell baixos ($\leq 0,1$ Gy). Els efectes de la RI en el fetus depèn del temps d'exposició de la gestant i de la dosi rebuda. Sobretot, els efectes negatius es produeixen durant el primer trimestre que és quan es formen els òrgans. El cervell del fetus és particularment sensible als efectes de la RI, sobretot entre les setmanes 8 i 15 de desenvolupament prenatal (Kielbinski et al., 2018). Durant el desenvolupament fetal es produeix la neurogènesi a partir de dia 42 de la concepció fins a la meitat de la gestació, seguida de migració, diferenciació i formació de sinapsis (Cortés-Albornoz et al., 2021).

Estudis previs suggereixen que l'exposició prenatal a RI dona lloc a retard en el creixement, microftàlmies, exencefàlia i alteracions en el comportament (Craenen et al., 2021; Sreetharan et al., 2017). Estudis epidemiològics realitzats entre la població d'Ucraïna després de l'accident de Txernòbil, van mostrar una major incidència de defectes en el tub neural i oculars; així com també retard mental i baix rendiment en proves d'intel·ligència convencionals en nens nascuts en regions greument contaminades amb ^{137}Cs (Wertelecki et al., 2016).

L'exposició a la radiació dels embrions és motiu de gran preocupació per a la salut. S'ha comprovat que la irradiació prenatal d'un fetus en desenvolupament indueix la mort prenatal, la restricció del creixement intrauterí, retràs mental, malformacions d'òrgans, càncer i leucèmies. El risc depèn de la edat gestacional en el moment de l'exposició, els mecanismes de reparació cel·lular fetal i el nivell de dosis de radiació. En humans, l'exposició abans de la segona setmana d'embaràs, l'efecte que més predomina és la mort preinflamàtica, mentre que si es dona entre la segona i la sisena setmana es produeixen més retards en el creixement i anomalies en el sistema nerviós central (Busby et al., 2009). Les dades del *Oxford Survey of Childhood Cancer in Britain* (1970) indicaren un augment en la mort per càncer infantil després de la irradiació del fetus durant la radiologia de la mare.

Estudis previs han mostrat que es van observar anomalies en el desenvolupament dels embrions i malformacions congènites en recent nascuts a la República de Bielorússia abans i després de l'accident de Txernòbil, revelaren que aquestes incidències en les regions rurals més contaminades pels radionúclids superaven els índexs de les àrees de control (McCollough et al., 2007). També, el càncer infantil a prop de les centrals nuclears a Alemanya va tenir un augment del 60% en tots els tipus de càncer i 120% en les leucèmies entre els nens que vivien a menys de 5km de totes les estacions d'energia nuclear.

Un possible mecanisme biològic per explicar aquestes incidències és que les emissions dels reactors nuclears incideixen en els teixits embrionaris i fetals de les dones embarassades. Aquestes concentracions, calculades durant dos a cinc anys tant abans com després del naixement, podrien donar lloc a l'exposició a radiació en els òrgans radiosensibles dels embrions i fetus (Fairlie, 2010). Encara avui en dia existeixen molts dubtes sobre els efectes de la radiació, però un estudi realitzat a la població de Kerala (Sud de l'Índia), on es rep quinze vegades la dosis permissibile normal de radiació, ha mostrat una major incidència de Síndrome de Down i altres anomalies relacionades (Kochupillai et al., 1976). També, els supervivents a les bombes atòmiques de Hiroshima i Nagasaki (1945) presentaren migració neuronal anormal, mida reduïda del cap, retràs mental i convulsions. Aquests supervivents presentaven retràs mental greu, disminució del coeficient intel·lectual i del rendiment escolar i augment en l'aparició de convulsions. Un altre estudi va avaluar a les persones exposades a radiació prenatal mitjançant una bateria de proves neuropsicològiques i es va observar que el rendiment era més baix en treball verbal, memòria verbal i funcions executives (Otake & Schull, 1998).

1.3. Salut mental i efectes psicològics per l'exposició a radiació ionitzant

L'exposició a dosis altes de RI pot produir símptomes aguts com nàusees, vòmits, cansament i pèrdua del coneixement; a més de provocar canvis en la cognició i l'estat d'ànim. Per una altra banda, per l'exposició a dosis més

baixes les conseqüències són menys clares i poden variar. Diversos estudis demostren que pot comportar alteracions en el comportament humà i si l'exposició és crònica, s'associa un major risc de trastorns neuropsiquiàtrics, com la depressió, l'ansietat i els problemes de memòria (Terayama et al., 2021).

Els estudis realitzats fins ara indiquen que baixes dosis de RI poden provocar canvis en la funció del sistema nerviós prou significatius com per produir símptomes com: deteriorament cognitiu, trastorns mentals i disminució de la capacitat locomotora (Long et al., 2023). En treballadors del servei mèdic de radiologia intervencionista, exposats a RI durant llargs períodes de temps, s'han produït pèrdues de memòria i trastorns del llenguatge (Marazziti et al., 2015); mentre que entre treballadors de la neteja de les zones afectades per l'accident de Txernòbil, les taxes d'esquizofrènia van ser significativament més elevades respecte a la població general d'Ucraïna. York et al. (2012) van utilitzar ¹³⁷Cs per irradiar ratolins i van comprovar que la capacitat locomotora dels animals es va reduir després de la radiació.

Un estudi en el que es va utilitzar un electroencefalograma, un examen neuropsiquiàtric clínic i proves de coeficient intel·lectual, es va plantejar la hipòtesi que la base cerebral dels trastorns mentals en els nens exposats a radiació prenatalment era el mal funcionament de les estructures cerebrals en aquells subjectes exposats durant la 16-25 setmana de gestació. S'observaren anomalies cognitives i neurofisiològiques relacionades amb la dosis. Aquest mateix estudi va comprovar que l'hemisferi esquerre era més vulnerable a la radiació prenatal que el dret (Tang & Loganovsky, 2018).

S'ha demostrat que l'exposició a baixes dosis de RI produeix disfuncions cognitives que de vegades es manifesten com dèficits en l'aprenentatge i la memòria, els quals depenen de l'hipocamp (Auerbach et al., 2023; Hladik et al., 2019). Molts estudis mostren que l'hipocamp és una de les estructures més radiosensibles del cervell. El desenvolupament d'aquesta estructura és molt important pel processament de la memòria, l'aprenentatge, la navegació espacial i les emocions. A l'hipocamp, les cèl·lules que es divideixen a la zona subgranular de la circumvolució dentada es consideren extremadament sensibles a la radiació i això pot representar la disfunció cognitiva després de

l'exposició. Les exposicions continuades amb dosis de 100mGy han demostrat que afecten a la integritat estructural i funcional de la neurogènesi de l'hipocamp, associat a disfuncions neurocognitives que afecten a l'aprenentatge i la memòria (Auerbach et al., 2023).

Tot i que no es coneixen exactament els mecanismes fisiopatològics associats a l'exposició a baixes dosis de RI, un nombre creixent d'estudis suggereixen que les respostes proinflamàtores i d'estrès oxidatiu hi estan directament implicades (Bekal et al., 2021). La resposta del cervell a la radiació canvia segons la regió analitzada. S'ha demostrat que la resposta antioxidant després de l'exposició a la radiació és menor a l'hipocamp que al còrtex cerebral. Per aquesta raó, s'analitzaren estructures com el còrtex prefrontal i el tronc cerebral. Ambdues regions estan estrictament relacionades amb l'hipocamp i es consideren crítiques pels processos cognitius i la resposta a l'estrès neuroimmune (Franco-Pérez et al., 2020).

Avui dia, encara no està ben establert l'efecte que té la radiació a dosis baixes sobre els canvis neuro-conductuals. Heredia et al. (2015), en recerca bàsica i amb la finalitat d'estudiar els canvis en el comportament induïts per la radiació, es realitzen diversos test. Entre els test més utilitzats, en rosegadors, trobem: el laberint elevat en creu (*Elevated Plus Maze*), camp Obert (*Open Field*), laberint aquàtic de Morris (*Water Maze*) i el laberint radial de 8 braços (*Radial Arm Maze*). Ekisson et al. (2016) van estudiar els efectes de l'exposició neonatal a baixes dosis de RI sobre el comportament de ratolins. En el test de camp obert, els resultats van mostrar un comportament alterat i una capacitat d'habitució deteriorada. En un altre estudi realitzat per Heredia et al. (2016), la coexposició neonatal a baixes dosis de radiació (137Cs) i a bisfenol A (BPA) va mostrar un augment de la ansietat en el test del laberint elevat en creu.

- Test del laberint elevat en creu (*Elevated Plus Maze Test*)

La prova és una de les més utilitzades per mesurar el comportament en ratolins, més exactament el comportament relacionat amb l'ansietat. L'aparell consta de quatre braços, dos estan al descobert i els altres dos es troben tancats (Knight et al., 2021). Tots els braços estan units mitjançant

una plataforma central. L'aparell al complet es troba a 50cm del terra (figura 1A). Per dur a terme la prova, el ratolí es col·loca a la plataforma central. Cada sessió dura 5 minuts i es permet a l'exemplar explorar lliurement l'entorn. Els moviments del ratolí es graven amb una càmera de vídeo col·locada sobre el laberint. Durant l'experiment es registren diferents paràmetres, incloent el temps passat en els braços oberts i tancats, la distància recorreguda i el número de moviments de cap a baix. Els animals amb més ansietat tenen tendència a estar més temps en els braços tancats i a fer menys moviments de cap a baix en els braços oberts (Heredia et al., 2015).

- Test del camp obert (*Open Field Test*)

Aquesta prova mesura l'ansietat i l'activitat locomotora (Heredia et al., 2016). L'aparell consisteix en una plataforma de envoltada d'una paret fosca. A l'inici de la prova es col·loca l'animal al centre del laberint on pot explorar lliurement la zona durant 15min dividits en 3 sessions de 5 minuts cada una (figura. 1B). Els moviments de l'animal es graven amb una càmera de vídeo col·locada sobre l'aparell. Durant l'experiment es registren diferents paràmetres com la distància total recorreguda a tot el laberint i a l'àrea central o el número d'aixecaments (posició vertical de l'animal). Els animals que mostren més ansietat són els que estan més temps en la zona perifèrica del camp i el nombre d'aixecaments és menor (Heredia et al., 2015).

- Test del laberint aquàtic de Morris (*Water Maze Test*)

Aquesta prova, en comparació a les dues anteriors, mesura l'aprenentatge i la memòria espacial. Aquesta classe de laberint aquàtic consisteix en un tanc circular, dividit en quatre quadrants. Dins del tanc es troba una plataforma transparent ubicada a 2cm per sota de l'aigua dins del quadrant objectiu. Al voltant de la piscina es marquen unes pistes per proporcionar a l'animal una configuració espacial (figura. 1C). L'animal realitza diversos assajos al dia durant uns dies d'entrenament. En cada assaig, l'animal té 60 segons per trobar la plataforma i romandre allí durant 30 segons. Cada assaig comença des d'un dels quatre punts assignats en els diferents quadrants de forma

aleatòria. Si l'animal no troba la plataforma, l'experimentador l'agafa i el col·locava en ella.

48 hores després de l'últim dia d'entrenament, es realitza la prova per avaluar l'aprenentatge i la memòria espacial. La prova consisteix en introduir a l'animal a la piscina i que nadi lliurement durant 60 segons sense la presència de la plataforma. Els moviments del ratolí es graven amb una càmera de vídeo col·locada sobre el laberint. Durant l'experiment es registren diferents paràmetres: longitud del camí nadat i la latència per trobar la plataforma durant les sessions d'entrenament; i durant la prova, temps total que l'animal passa en el quadrant objectiu (on abans estava la plataforma) i el temps que passaven en els altres quadrants. Els animals amb menys capacitat d'aprenentatge i de memòria, estan menys temps en el quadrant objectiu (Heredia et al., 2015).

- Test del laberint radial de 8 braços (*Radial Arm Maze Test*)

Aquest laberint es va crear per mesurar la memòria de treball en ratolins (Hodges, 1996). El laberint consisteix en una plataforma circular (18cm de diàmetre) on es connecten radialment 8 braços (6cm d'ample; 35cm de llargada), al final de cada braç, hi ha una petita peça de menjar. Els animals s'entrenen durant tres dies, un assaig per dia, col·locant-los al centre del laberint i se'ls permet explorar lliurement l'entorn per buscar recompenses (figura 1D). Els primers dos dies s'utilitza per acostumar als animals a l'entorn i al laberint en si, només s'utilitzen les dades de l'últim dia per a der l'anàlisi. Després de cada període d'observació es renta l'aparell amb una solució d'etanol al 70% per poder eliminar qualsevol rastre que hagi deixat l'animal. Abans de cada assaig es priva d'aliment als ratolins durant 12 hores per augmentar la seva motivació en la prova.

L'assaig finalitza després de 10 minuts o quan l'animal recull totes les recompenses (8 aliments, un per braç). Durant aquesta tasca els ratolins han de recollir informació sobre quins braços ha visitat ja i quins no, utilitzant pistes extra-laberíntiques. Els moviments del ratolí es graven amb una càmera de vídeo col·locada sobre l'aparell. Durant l'experiment es registren diferents paràmetres: temps que tarden en trobar les vuit peces de menjar i

el número d'errors (tornar a entrar a un braç on la peça de menjar ja havia estat consumida). Els resultats òptims impliquen un número de visites mínimes a braços buits (Heredia et al., 2015).

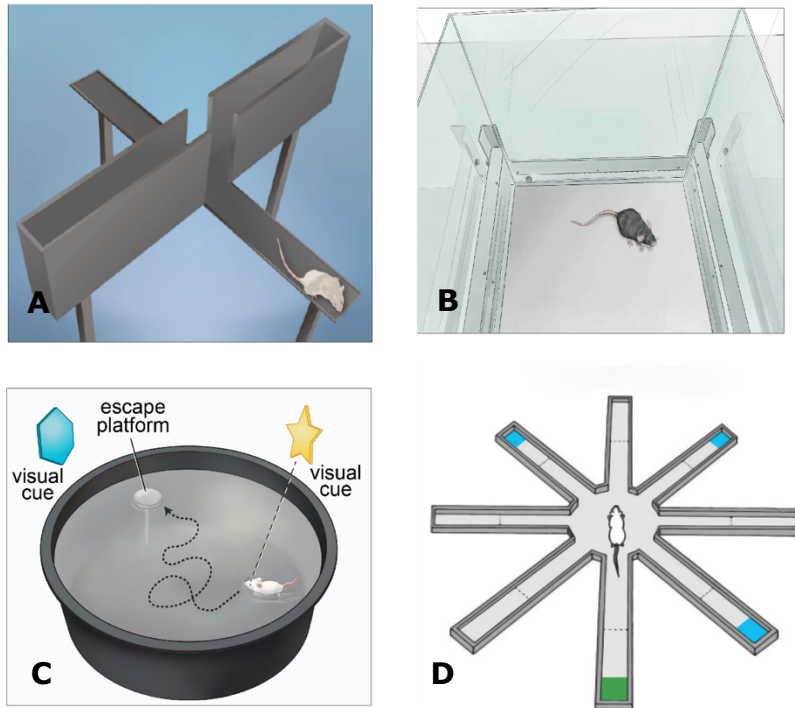


Figura 1. Tests de comportament (A-Test del laberint elevat en creu; B- Test del camp obert; C- Test del laberint aquàtic de Morris; D-Test del laberint radial de 8 braços)

1.4. Fisiopatologia cerebral associada a l'exposició a radiació ionitzant

Algunes investigacions destaquen que l'exposició a baixes dosis de RI poden tenir efectes significatius en el cervell i les funcions cognitives. L'hipocamp i el còrtex són dues àrees del cervell altament relacionades amb les funcions cognitives, com la memòria, l'aprenentatge i el processament de la informació (Franco-Pérez et al., 2020). S'ha observat que la radiació pot afectar a la neurogènesis (creació de noves cèl·lules cerebrals), la plasticitat sinàptica (canvis en les connexions entre les cèl·lules cerebrals) i la funció dels neurotransmissors (Snyder et al., 2011). Estudis amb ratolins exposats a RI han demostrat dèficits conductuals i canvis en el número de neurones

dopaminèrgiques i continguts de dopamina i els seus metabòlits (Kumar & De Jesus, 2023). A més a més, la radiació pot desencadenar una resposta inflamatòria en el teixit cerebral i genera estrès oxidatiu provocant un desequilibri entre la producció d'espècies reactives d'oxigen (ERO) i la capacitat del sistema antioxidant per neutralitzar-les. Aquests dos fenòmens estaries relacionats amb malalties neurodegeneratives i trastorns del comportament (Wang et al., 2021).

En diferents compartiments cel·lulars, l'exposició a la radiació pot induir una resposta global d'estrès que afecta al metabolisme, la reparació de l'ADN, la progressió del cicle cel·lular i la supervivència. El deteriorament de la neurogènesi a l'hipocamp té un paper clau en el dèficit cognitiu induït per la radiació, i el factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) pot estar involucrat. L'hemo-oxigenassa-1 (HMOX-1) és una proteïna de resposta a l'estrès, i en conseqüència, podria ser un biomarcador de la resposta a l'estrès oxidatiu. A més a més, aquest estrès és un factor crític que contribueix a l'apoptosi. L'exposició a baixes dosis de radiació durant el desenvolupament fetal va provocar un augment en l'expressió del gen p53 al cervell en desenvolupament del ratolí, això va resultar en una extensa mort cel·lular neuronal (Heredia et al., 2015).

Nombrosos estudis suggereixen que la RI provoca neuroinflamació (Gorbunov & Kiang, 2021; Liu et al., 2022). Les citocines són proteïnes reguladores del sistema immunològic que desenvolupen un paper molt important en la resposta inflamatòria. Existeixen molts tipus de citocines i tenen diferents funcions (Gupta & Srivastava, 2022):

1. Resposta inflamatòria: les citocines proinflamatòries poden ser alliberades en el cervell com a resposta inflamatòria a la radiació. Aquestes citocines activen les cèl·lules immunitàries i la producció de molècules inflamatòries addicionals per lluitar contra la radiació.
2. Modulació de l'estrès oxidatiu: algunes citocines poden regular la resposta a l'estrès oxidatiu al cervell. Aquestes citocines són les encarregades d'influir en la producció de les espècies reactives d'oxigen i l'activitat dels enzims antioxidants.

3. Regulació de la plasticitat neuronal: algunes citocines, com el factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF), ajuda a regular la plasticitat neuronal.

El BDNF és una molècula que es troba en altes concentracions a l'hipocamp i al còrtex i és imprescindible en els anàlegs cel·lulars de formació de la memòria, la plasticitat i la proliferació cel·lular (Erickson et al., 2012). A més a més, estudis han mostrat que el BDNF és un important regulador de la transició sinàptica i la potenciació a llarg termini a l'hipocamp i en altres regions del cervell (Colucci-D'Amato et al., 2020). Un estudi recent realitzat per Mansouri et al. (2022), va mostrar que la radiació UV pot disminuir l'expressió de BDNF, aquest fet podria contribuir a la disminució de la plasticitat neuronal i la pèrdua de memòria a llarg termini. Els autors suggereixen que l'exposició a la radiació podria tenir efectes negatius sobre el comportament i la funció cerebral. D'altra banda, la investigació realitzada per Lee et al (2019) amb ratolins, suggereix que el pretractament amb butirat de sodi pot millorar la disfunció cognitiva induïda per la radiació al inhibir-se la reducció de l'expressió de BDNF.

La HMOX-1 és un enzim involucrat en la degradació de l'hemo, que es el component no proteic de la hemoglobina. Aquest enzim juga un paper fonamental en la defensa de l'organisme contra l'estrès i la inflamació. S'ha demostrat que la HMOX-1 té efectes protectors en diversos tipus de lesions tissulars, incloent la lesió per radiació, especialment en la inflamació en els teixits irradiats (Chen et al., 2019). Un estudi realitzat per Alam et al. (2015) suggerí que la HMOX-1 té un paper molt important en l'estrès oxidatiu i la resposta inflamatòria del cos. S'ha descobert que l'hemo oxigenassa-1 es veu augmentada en resposta a l'exposició a radiació ionitzant, això ens indica que aquesta proteïna juga un paper fonamental en la protecció cel·lular contra el dany induït per la radiació. A més a més, s'ha descobert la relació entre certes variants genètiques al gen HMOX-1 i la susceptibilitat a la toxicitat tardana dels teixits normals després de la radioteràpia.

Un estudi realitzat per Griñán-Ferré et al. (2016) examinà els canvis de comportament i cognitius associats a l'envelliment en ratolins femella. Es va

trobar una disminució en l'aprenentatge i la memòria espacial en aquests animals, que coincidí amb una disminució en l'expressió dels marcadors neuronals i un augment en la inflamació de l'hipocamp. A més a més, es va trobar que l'enzim HMOX-1, que té propietats antioxidants i antiinflamatòries, estava disminuïda a l'hipocamp (Griñan-Ferré et al., 2016).

L'estrès oxidatiu és un factor crític que contribueix a l'apoptosi. L'exposició a baixes dosis de radiació durant el desenvolupament fetal va provocar un augment en l'expressió del gen p53 al cervell en desenvolupament del ratolí, això va resultar en una extensa mort cel·lular neuronal (Heredia et al., 2015). La p-53 es denomina proteïna supressora de tumors, controla el cicle cel·lular, la replicació de l'ADN i la divisió cel·lular descontrolada durant el creixement tumoral. Quan aquesta proteïna muta o s'agrega, perd la seva funció, això dona com a resultat la progressió i el creixement del tumor (Kanapathipillai, 2018). La p-53 s'activa davant de diferents senyals com l'estrès, i té una sèrie de conseqüències: la reparació de l'ADN, la detenció del cicle cel·lular, la senescència, el metabolisme i l'apoptosi. Quan la p-53 està mutada en cèl·lules canceroses, no pot activar els gens que normalment ens protegeixen contra el càncer. Això significa que aquestes proteïnes mutades són com "interruptors" que activen la formació de tumors (Liebl & Hofmann, 2021).

Un gran número d'estudis han examinat el paper de les mutacions p-53 en la resposta a la radiació ionitzant utilitzada com a tractament pel càncer. Un estudi trobà que les cèl·lules amb nivells normals de p-53 responen de manera diferent a la radiació UV de baixa i altes dosis en termes de reparació de l'ADN i l'apoptosi. En cèl·lules amb nivells reduït de p-53, la resposta a la radiació UV és similar independentment de la dosi. Els resultats suggereixen que la proteïna p-53 té una funció important en la resposta cel·lular a la radiació UV i que el seu paper en la reparació de l'ADN i l'apoptosi depèn de la dosi de radiació (Li & Ho, 1998).

La falta de publicacions actualitzades sobre el tema de l'exposició prenatal a baixes dosis de radiació i els seus efectes ressalta la importància de realitzar una revisió sistemàtica actualitzada. La investigació científica sobre el tema

segueix avançant, per lo que una revisió exhaustiva de la literatura permet avaluar l'estat actual del coneixement i comprendre millor les possibles conseqüències. Per una altra banda, la revisió d'articles disponibles ajuda a identificar noves tendències, troballes emergents o canvis en les conclusions prèvies, proporcionant una visió més completa. Aquests aspectes són especialment rellevants per informar a la pràctica clínica i polítiques de salut. Realitzar una revisió sistemàtica sobre el tema és essencial per a mantenir-se al dia sobre el coneixement científic i assegurar que la informació sigui precisa i rellevant per a la presa de decisions.

2. OBJECTIUS

Quin és l'impacte de l'exposició prenatal a baixes dosis de radiació ionitzant sobre el comportament i les funcions cognitives en la descendència, com la memòria, l'aprenentatge o l'ansietat?

L'objectiu principal d'aquesta revisió sistemàtica és proporcionar una visió actualitzada de les evidències científiques que donen suport als efectes negatius de l'exposició prenatal a baixes dosis de radiació ionitzant sobre el comportament i funcions cognitives en la descendència.

Objectius específics:

1. Recollir informació actualitzada sobre els efectes de les baixes dosis de radiació ionitzant en el comportament i les funcions cognitives.
2. Revisar les evidències bibliogràfiques publicades al respecte.
3. Mostrar els canvis observats a nivell de comportament i de funcions cognitives induïts per l'exposició a baixes dosis de radiació ionitzant.

3. MATERIALS I MÈTODES

3.1 Mètodes de recerca per a la identificació d'estudis (selecció de fonts bibliogràfiques)

- PubMed

El PubMed és una base de dades en línia que permet l'accés a una ampla col·lecció d'articles publicats en revistes científiques, conferències, tesis, informes tècnics i altres tipus de literatura relacionada. És el recurs gratuït més utilitzat en l'àrea de la salut com la medicina, la biologia, la psicologia i altres disciplines. Aquesta plataforma és gestionada per la Biblioteca Nacional de Medicina dels Estats Units (NLM) i permet executar recerques senzilles i consultes més complexes sobre temes més específics mitjançant les funcions de recerca per camps, termes MeSH, autors, tipus d'estudi, data de publicació i altres criteris.

Conté referències i resums d'articles d'unes 4.600 revistes biomèdiques, publicades en més de 70 països. A més a més, proporciona enllaços a articles complets quan estan disponibles de forma gratuïta (Lee et al., 2023).

- SciELO

És una biblioteca online que proporciona accés obert a una ampla col·lecció de revistes científiques i acadèmiques en diversos camps del coneixement, incloent ciències de la salut, ciències socials, ciències natural, humanitats i més. Aquesta plataforma s'originà al Brasil el 1997 i actualment s'estén a Amèrica Llatina, Espanya, Portugal i Sudàfrica. SciELO proporciona accés gratuït als articles publicats a les revistes afiliades. Aquests articles estan disponibles en format electrònic i es poden buscar, consultar i descarregar fàcilment. També ofereix eines de recerca avançada, per temes específics i altres mitjans que faciliten l'exploració d'informació.

Actualment, SciELO compta amb més de 1.400 revistes científiques i acadèmiques. Al buscar un article, es troba un resum de l'article juntament amb informació sobre els autors, l'any de publicació i la revista (Veiga de Cabo et al., 2003).

- TripDataBase

El *Turning Research Into Practice (TRIP) Database* és un metabuscador online que permet l'accés a les principals fonts d'informació en el camp de la salut.

Proporciona resultats que inclouen articles científics, revisions sistemàtiques, assaigs clínics i altres recursos útils. Aquest buscador fa una recerca en diferents fonts d'informació d'alta qualitat, com revistes mèdiques, guies de pràctica clínica, agències de salut i institucions acadèmiques entre altres.

El TripDataBase utilitza tècniques de recerca avançada i algorismes per prioritzar els resultats segons la rellevància i la qualitat de l'evidència. Ofereix el resultat segons el tipus de font d'informació i permet l'ús de diferents tipus de filtres per acotar la recerca (Esparza et al., 2015).

Criteris d'inclusió:

- Tipus d'estudi: estudis tals com assaigs controlats aleatoritzats, revisions sistemàtiques, *guidelines*, revisions i metanàlisis. L'idioma seleccionat de recerca d'articles és anglès, castellà i portuguès.
- Tipus de participants: persones o animals exposats de forma interna o externa a radiació a baixes dosis.
- Tipus d'exposició: es seleccionen articles que avaluïn els efectes de la radiació sobre la salut, el comportament i les funcions cognitives.
- Data de publicació: es busquen articles publicats fa 10 anys.

Criteris d'exclusió:

- Estudis en els que la mostra no siguin ni rossegadors ni humans.
- Estudis l'objectiu del qual sigui estudiar aspectes diferents al comportament, les funcions cognitives o l'estructura cerebral.

3.2 Metodologia per la selecció bibliogràfica

1. Primerament, es realitzà una recerca utilitzant el terme "low dose radiation effects" en les diferents bases de dades i aplicant filtres per complir amb els criteris d'inclusió.

Search PubMed: (((exposure) AND (low dose radiation)) AND (gestational)) AND (behavioral)) OR (((exposure) AND (low dose radiation)) AND

(gestational)) AND (cognitive)). Utilitzant com a paraules clau: "exposure", "low dose radiation", "gestational", "behavioral" i "cognitive".

Search SciELO i TripDataBase: (radiation) AND (prenatal).

2. S'aplicaren els criteris d'inclusió presentats anteriorment per acotar la recerca d'articles i excloure aquells que no s'ajusten als mateixos, mitjançant:

- Lectura del títol i primera selecció d'articles. Es procedeix a llegir el títol de cada article amb la finalitat de seleccionar aquells que estiguin relacionats amb l'objectiu de l'estudi.
- Lectura de l'*abstract* i segona selecció d'articles. Es realitza una lectura dels *abstracts* dels articles escollits pel seu títol per comprovar que compleixin els criteris d'inclusió del treball.
- Lectura de l'article complet. Finalment, s'efectua una lectura completa de tots els articles escollits anteriorment i s'inclouen aquells contingut el qual aporta la informació necessària per complir amb els objectius proposats.

El procés de recerca començà el 18 d'abril del 2023 i acabà el 23 d'abril del 2023, utilitzant les paraules claus esmentades en les diferents bases de dades. Després d'aquesta primera recerca s'han trobat 229 articles. Posteriorment, un cop aplicats els criteris d'inclusió, la recerca s'ha acotat a 48 articles. Després del procés de recerca realitzat en les diferents bases de dades, es va procedir a llegir els títols dels 48 articles, exclouent aquells que no complien amb l'objectiu de la recerca. D'aquesta manera van ser exclosos 17 articles. Seguidament, es realitzà una lectura dels *abstracts* dels articles escollit pel títol amb la intenció de corroborar que eren vàlids per ser inclosos en la revisió sistemàtica. En aquest cas, es van excloure 10 articles. Per últim, es va dur a terme una lectura completa dels estudis escollits, permetent incloure finalment un total de 11 articles, ja que eren els que aportaven informació útil per a complir els objectius proposats (figura 2).

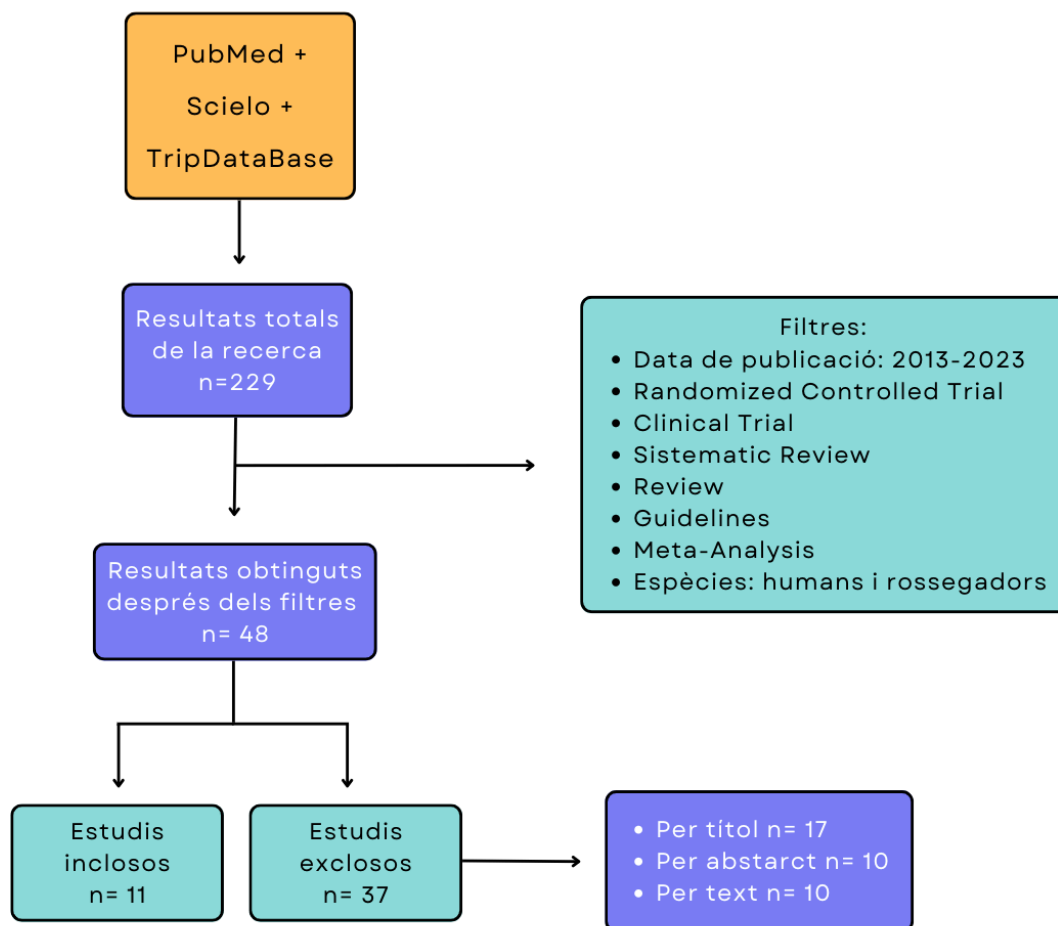


Figura 2. Diagrama de flux dels articles seleccionats

4. RESULTATS

4.1 Taula de resultats dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica

La següent taula de resultats presenta un resum dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica. La taula proporciona una visió general de les principals troballes, que permet identificar les característiques i resultats més importants de cada estudi analitzat. Mitjançant aquesta estructura es busca facilitar la comprensió i l'accés ràpid a tota la informació recollida.

Cita bibliogràfica:

1. Ionizing Radiation in Pregnant Women: A Review of the Safety and Guidelines. (2015). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
<p><u>Disseny:</u></p> <p>Revisió sistemàtica.</p> <p><u>Objectius:</u></p> <p>Proporcionar una avaluació de l'evidència disponible sobre els efectes de la RI sobre el fetus en desenvolupament i la mare.</p>	<p><u>Recerca:</u></p> <p>PubMed, Cochrane Library i <i>University of York Centre for Reviews and Dissemination databases.</i></p>	<p><u>Criteris d'inclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Avaluacions de tecnologia sanitària, revisions sistemàtiques, metanàlisis, assaigs controlats aleatoris, estudis no aleatoris i guies. - Població humana - Publicació: 2005-2015 <p><u>Metodologia:</u></p> <p>De 729 cites, després de la selecció de títols i resums, d'aplicar els filtres i revisar totes les publicacions es van incloure un total de 14 publicacions.</p>	<p>Alguns estudis no van trobar diferències en el pes al néixer i malformacions. Un altre informà majors probabilitats de baix pes al néixer en el grup exposat. També es va observar una taxa més alta d'interrupció de l'embaràs en el grup exposat a radiació.</p>	<p>La falta d'aleatorització, l'absència de detalls sobre la intervenció i l'exposició, i la possible presència de factors de confusió, es plantegen interrogants sobre la interpretació dels resultats. Tot i que algunes guies proporcionen recomanacions basades en evidència de baix nivell.</p>

Cita bibliogràfica:

2. Kokošová, N., Tomášová, L., Kisková, T., & Šmajda, B. (2015). Neuronal analysis and behaviour in prenatally gamma-irradiated rats. *Cellular and molecular neurobiology*, 35(1), 45–55. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0144-8>

Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió

<p>Disseny:</p> <p>Assaig aleatoritzat controlat.</p> <p>Objectius:</p> <p>Analitzar i avaluar els efectes de la radiació gamma prenatal sobre la neurobiologia i el comportament dels ratolins.</p>	<p>Espècie:</p> <p>Ratolins de dos mesos d'edat, part de la descendència de les femelles irradiades (animals control=6; animals irradiats=8) i ratolins de tres mesos (animals control=5; animals irradiats=8).</p>	<p>Dosis de radiació:</p> <p>Radiació de 1Gy</p> <p>Proves de comportament:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MWM: aprenentatge i memòria - EPM i OF: nivell d'ansietat i comportament exploratori <p>Sacrifici dels ratolins per analitzar els seus hipocamps.</p>	<p>Comportament:</p> <p>El OF no aportà dades. En el EPM es va observar menor comportament exploratori i major nivell d'ansietat en animals irradiats als 2 mesos en comparació al grup control. En el MWM, no hi va haver efectes en la capacitat d'aprenentatge i memòria a curt termini, però si es va veure afectada la memòria a llarg termini.</p> <p>Cerebral:</p> <p>Disminució significativa de la neurogènesis en la zona del gir dentat de l'hipocamp.</p>	<p>La irradiació prenatal altera la morfologia neuronal, el qual s'associa amb canvis en el comportament, com disminució de l'activitat d'exploració i de locomoció, i dèficits en la memòria i l'aprenentatge, evidenciant la influència de la radiació en el desenvolupament cerebral.</p>
--	--	--	---	--

<p>Cita bibliogràfica:</p> <p>3. Eriksson, P., Buratovic, S., Fredriksson, A., Stenerlöw, B., & Sundell-Bergman, S. (2016). Neonatal exposure to whole body ionizing radiation induces adult neurobehavioural defects: Critical period, dose--response effects and strain and sex comparison. Behavioural brain research, 304, 11–19. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.02.008</p>				
Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
<p>Disseny:</p> <p>Assaig aleatoritzat controlat.</p> <p>Objectius:</p> <p>Investigar els efectes de l'exposició prenatal a la radiació ionitzant sobre el comportament i la funció cerebral.</p>	<p>Espècie:</p> <p>Ratolins mascles i femelles de 2 o 4 mesos d'edat que havien estat irradiades.</p>	<p>Dosis de radiació:</p> <p>0.02, 0.1, 0.5 i 1Gy en els diferents dies, PND3, PND10 i PND19.</p> <p>Proves de comportament:</p> <p>Durant 60 minuts es va registrar l'activitat motora dels animals com les variables de locomoció, la posició vertical en la que el ratolí es queda dret i l'activitat total.</p>	<p>Comportament:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Experiment 1: efecte significatiu en el comportament motor dels ratolins mascles. - Experiment 2: diferències entre grups d'exposició, en exploració, coordinació i memòria espacial. - Experiment 3: efectes significatius de la radiació en el comportament d'ambdós sexes. 	<p>L'estudi presenta la primera investigació sobre la neurotoxicitat induïda per l'exposició a la radiació en el desenvolupament, examinant dosis baixes o moderades de radiació en ratolins. S'enfoca en els efectes no cancerígens, com el comportament i les capacitats cognitives en l'edat adulta, durant el període crític de la gestació.</p>

Cita bibliogràfica:

4. Verreet, T., Rangarajan, J. R., Quintens, R., Verslegers, M., Lo, A. C., Govaerts, K., Neefs, M., Leysen, L., Baatout, S., Maes, F., Himmelreich, U., D'Hooge, R., Moons, L., & Benotmane, M. A. (2016). Persistent Impact of In utero Irradiation on Mouse Brain Structure and Function Characterized by MR Imaging and Behavioral Analysis. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 10, 83. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00083>

Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
<p>Disseny:</p> <p>Assaig aleatoritzat controlat.</p> <p>Objectius:</p> <p>Investigar els efectes a llarg termini de la irradiació prenatal sobre l'estructura i funció del cervell de ratolins.</p>	<p>Espècie:</p> <p>Ratolins femelles irradiades.</p>	<p>Dosis de radiació:</p> <p>Exposició a RI als ratolins en estat de gestació (E11) amb dosis de 0.10Gy, 0.33Gy, 0.66Gy i 1Gy.</p> <p>Proves de comportament:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activitat de la gàbia - <i>Accelerating rotarod</i> - Anàlisi de la marxa - <i>Open Field</i> - Exploració social - <i>Elevated Plus Maze</i> (EPM) - <i>Sociability and preference for social novelty</i> (SPSN) - <i>Morris Water Maze</i> (MWM) <p>Sacrifici dels ratolins per analitzar els seus cervells.</p>	<p>Comportament:</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'inici de l'ús d'estratègies espacials es va retardar en relació a la dosi. - Canvis en l'activitat, el comportament social, l'exploració relacionada amb l'ansietat i el rendiment espacial i cognitiu. <p>Cerebral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'exposició pot causar dèficits neurològics a llarg termini, inclòs en dosis de 0.10Gy. - Disminució en el volum cerebral dels ratolins exposats a dosis superiors a 0.33Gy. - Capacitats cognitives afectades en exposició a 0.10Gy. 	<p>L'exposició prenatal a baixes dosis de RI té negatius en el desenvolupament. Ratolins exposats a dosis de 0.10-1Gy mostren alteracions en el comportament i canvis en el volum cerebral. Tot i que les dosis baixes no causen dèficits cognitius, si que es registraren retards en l'aprenentatge espacial.</p> <p>És vital comprendre millor aquests efectes i investigar més per a protegir la salut cerebral i promoure un desenvolupament òptim. Són necessàries més investigacions per entendre els mecanismes subjacents i les conseqüències a llarg termini en humans i prendre decisions informades sobre els riscos potencials.</p>

Cita bibliogràfica:

5. Ganapathi, R., & Manda, K. (2017). Later Life Changes in Hippocampal Neurogenesis and Behavioral Functions After Low-Dose Prenatal Irradiation at Early Organogenesis Stage. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 98(1), 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.243>

Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
<p>Disseny: Assaig aleatoritzat controlat</p> <p>Objectius: Investigar els canvis en la neurogènesis de l'hipocamp i les funcions conductuals en etapes posteriors de la vida després de l'exposició prenatal a baixes dosis de radiació.</p>	<p>Espècie: Ratolins femelles irradiades durant la gestació.</p> <p>Grup tractament: 12-15 ratolins.</p>	<p>Dosis de radiació: Dosis de 0.2Gy en el E5.5.</p> <p>Proves de comportament:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OFT - <i>Novel Object Recognition</i> (NORT) - <i>Forced Swim Task</i> (FST) - MWM <p>Sacrifici dels ratolins per analitzar els seus cervells (hipocamp).</p>	<p>Comportament: L'exposició a dosis baixes de radiació va afectar la locomoció, l'exploració i l'ansietat en ratolins mascles i femelles però depenent de l'edat. També s'observaren canvis en la memòria dels mascles.</p> <p>Cerebral: Disminució de les cèl·lules piramidals de l'hipocamp en ratolins mascles i femelles de 3 mesos d'edat.</p>	<p>L'exposició a RI va tenir efectes en la neurogènesis de l'hipocamp, el comportament i l'ansietat en ratolins. Tot i això, no es van observar diferències significatives en l'aprenentatge i la memòria més enllà dels 3 i els 12 mesos en comparació al grup control.</p>

Cita bibliogràfica:

6. Kovalchuk, A., & Kolb, B. (2017). Low dose radiation effects on the brain - from mechanisms and behavioral outcomes to mitigation strategies. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 16(13), 1266–1270. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1320003>

Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
--------	--------	-------------	-----------	-----------

<p>Disseny:</p> <p>Revisió</p> <p>Objectius:</p> <p>Examinar els efectes de la radiació de baixes dosis sobre el cervell i el seu impacte en els mecanismes cel·lulars i els resultats conductuals.</p>	<p>Espècie:</p> <p>Ratolins irradiats durant la gestació.</p>	<p>Dosis de radiació:</p> <p>Dosis de 0.2Gy i de 0.001Gy</p> <p>Línies d'investigació:</p> <p>Mecanismes de dany i reparació de l'ADN, la resposta inflamatòria i l'estrès oxidatiu.</p> <p>Alteracions cognitives o canvis en el comportament.</p>	<p>Comportament:</p> <p>Deficiències en el comportament de les femelles.</p> <p>Cerebral:</p> <p>Canvis en l'expressió gènica en els teixits cerebrals de les femelles.</p> <p>Reducció densitat de la columna vertebral, la complexitat dendrítica i la longitud dendrítica.</p>	<p>L'exposició a baixes dosis de radiació al cervell provoca canvis moleculars, cel·lulars i conductuals, especialment en femelles. És necessari investigar els mecanismes que hi participen i desenvolupar estratègies de protecció contra els efectes nocius de la radiació.</p>
---	--	---	---	--

<p>Cita bibliogràfica:</p> <p>7. Yang, B., Ren, B. X., & Tang, F. R. (2017). Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. <i>Brain & development</i>, 39(1), 10–22. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.07.008</p>				
Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
<p>Disseny:</p> <p>Revisió</p> <p>Objectius:</p> <p>Examinar els canvis patològics en el cervell i avaluar l'impacte en les habilitats cognitives degudes a la radiació prenatal.</p>	<p>Espècie:</p> <p>Ratolins irradiats durant la gestació.</p>	<p>Dosis de radiació:</p> <p>Exposició a RI als ratolins en estat de gestació a diferents dosis de radiació.</p> <p>Proves de comportament:</p> <p>Proves de comportament, laberints, proves d'aprenentatge i memòria.</p> <p>Sacrifici dels ratolins per analitzar els seus hipocamps.</p>	<p>Comportament:</p> <p>Dèficits cognitius en diverses proves d'aprenentatge i memòria. Deficient en el MWM en comparació als controls.</p> <p>Cerebral:</p> <p>Alteracions estructurals i funcionals del cervell. Disminució del volum cerebral, alteracions en la proliferació cel·lular i canvis en la connectivitat neuronal.</p>	<p>Alguns estudis suggereixen que l'exposició prenatal a dosis de radiació inferior a 0,1Gy pot causar malformacions cerebrals i trastorns neurològics. Experiments en animals indiquen que dosis baixes com 0.02Gy poden afectar al desenvolupament cerebral. Es requereixen més investigacions sobre els efectes a llarg termini de l'exposició prenatal a RI en humans.</p>

Cita bibliogràfica:

8. Lins, L., Gomes, L., Gomes, L., Trindade, M., Dias, L., Bragança, R., & Pimentel, R. (2018). Efeitos de baixas doses de radiação-X no desenvolvimento do sistema nervoso central: estudo experimental em ratos. *Radiol Bras* 41(1). <https://doi.org/10.1590/S0100-39842008000100012>

Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
<p>Disseny: Assaig aleatoritzat controlat.</p> <p>Objectius: Analitzar conseqüències de la radiació X sobre el desenvolupament del sistema nerviós dels fetus de ratolí.</p>	<p>Espècie: Ratolins irradiats</p> <p>Cinc femelles del grup control.</p> <p>Cinc femelles irradiades durant la gestació</p>	<p>Dosis de radiació: Dosis de 0.3Gy en E8</p> <p>Proves de comportament: No es realitzaren.</p> <p>Sacrifici dels ratolins per analitzar l'hipocamp i el cerebel.</p>	<p>Cerebral: Hemorràgies al còrtex cerebral del grup irradiat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 27% moderada - 77% greu <p>No es van trobar diferències morfològiques entre els dos grups de tractament.</p>	<p>Durant l'estudi no s'observaren alteracions conductuals en ratolins exposats. Es detectaren hemorràgies cerebrals i lesions del teixit nerviós, però no es van registrar malformacions. Les dosis baixes aplicades poden no ser suficients per causar dany en les etapes de desenvolupament cel·lular.</p>

Cita bibliogràfica:

9. Hastie, C. E., Mackay, D. F., Clemens, T. L., Cherrie, M. P. C., King, A., Dibben, C., & Pell, J. P. (2019). Antenatal exposure to solar radiation and learning disabilities: Population cohort study of 422,512 children. *Scientific reports*, 9(1), 9356. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45562-9>

Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
--------	--------	-------------	-----------	-----------

<p>Disseny: Meta-Analysis</p> <p>Objectius: Investigar l'associació entre l'exposició prenatal a la radiació solar i les discapacitats d'aprenentatge en un gran cohort de població</p>	<p>Espècie: Humans</p> <p>422.512 nens nascuts a Escòcia</p> <p>79.616 dels quals tenien discapacitat d'aprenentatge</p>	<p>Seguir a un grup d'individus des del moment del naixement fins a l'edat en que van ser diagnosticades les discapacitats d'aprenentatge.</p> <p>Anàlisis estadístics tenint en compte diversos factors com el sexe, el mes de naixement, l'àrea de residència i les característiques de la mare com el tabaquisme o l'edat materna.</p>	<p>Associació estadísticament significant entre major exposició gestacional a la radiació i major risc de desenvolupar discapacitats d'aprenentatge en els nens.</p>	<p>L'estudi indica que la baixa exposició a la radiació s'associa amb problemes d'aprenentatge, independentment d'altres factors. Són necessàries més investigacions per confirmar els resultats i comprendre millor els mecanismes implicats.</p>
---	---	---	--	--

Cita bibliogràfica:

10. Pasqual, E., Bosch de Basea, M., López-Vicente, M., Thierry-Chef, I., & Cardis, E. (2020). Neurodevelopmental effects of low dose ionizing radiation exposure: A systematic review of the epidemiological evidence. *Environment international*, 136, 105371. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105371>

Estudi	Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
<p>Disseny: Revisió sistemàtica</p> <p>Objectius: Buscar l'evidència sobre els efectes de les dosis baixes i moderades de radiació durant la gestació, la infantesa i l'adolescència en diferents dominis del neurodesenvolupament.</p>	<p>Recerca: PubMed Scopus EMBASE Psychinfo</p>	<p>Criteris d'inclusió:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Població humana - Exposició prenatal/infància/adolescència - Associació radiació amb les funcions del desenvolupament neurològic. 	<p>Estudis en animals – període gestacional com l'etapa més vulnerable a la radiació.</p> <p>Evidència limitada en la disminució de la cognició general i el domini del llenguatge.</p> <p>Estudis d'imatges en supervivents de les bombes atòmiques informaren de danys a la substància blanca i reducció del volum de l'hipocamp.</p>	<p>Aquesta revisió sistemàtica trobà una evidència limitada per una associació entre dosis baixes de RI i el neurodesenvolupament en diferents etapes de la vida. Es va observar un possible efecte més fort durant la gestació, tot i això es necessiten més investigacions.</p>

Cita bibliogràfica:

11. Lalonde, C., Sreetharan, S., Murray, A., Stoa, L., Cybulski, M. E., Kennedy, A., Landry, N., Stillar, A., Khurana, S., Tharmalingam, S., Wilson, J., Khaper, N., Lees, S. J., Boreham, D., & Tai, T. C. (2023). Absence of Depressive and Anxious Behavior with Genetic Dysregulation in Adult C57Bl/6J Mice after Prenatal Exposure to Ionizing Radiation. *International journal of molecular sciences*, 24(10), 8466. <https://doi.org/10.3390/ijms24108466>

Estudi		Mostra	Procediment	Resultats	Discussió
<p><u>Disseny:</u></p> <p>Assaig aleatoritzat controlat</p> <p><u>Objectius:</u></p> <p>Investigar si l'exposició prenatal a la radiació ionitzant té efectes en el comportament depressiu i ansios en ratolins adults.</p>	<p><u>Espècie:</u></p> <p>Ratolins irradiats</p> <p>Quatre grups de tractament: 8 mascles i 8 femelles per cada un.</p>	<p><u>Dosis de radiació:</u></p> <p>Femelles exposades a RI de 0.05, 0.3 i 1 Gy</p> <p><u>Proves de comportament:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tail Suspension Test - PST - EPM - OFT <p>Sacrifici dels ratolins per analitzar els seus cervells.</p>	<p><u>Comportament:</u></p> <p>Ansietat animals exposats més elevada que el grup control. No es van provocar canvis a nivell d'interrupció.</p> <p><u>Cerebral:</u></p> <p>Alteracions en el BDNF</p>	<p>L'estudi no va observar respostes conductuals als tractaments d'exposició. Els ratolins mostraren una resposta neuronal e l'estrès però no va provocar cap canvi en el comportament.</p> <p>El biomarcadors BDNF es va veure desregulat. Es mostrà una expressió diferencial especialment en el cerebel dels ratolins exposats a 0.3Gy, la regulació d'aquest biomarcadors s'associa al trastorn depressiu major i l'estrès crònic.</p>	

Taula 1. Taula de resultats dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica

4.2 Síntesi dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015

Revisió sistemàtica que busca proporcionar una avaluació de l'evidència disponible sobre els efectes de la RI sobre el fetus en desenvolupament i la mare, així com revisar les pautes i recomanacions existents per l'exposició a la radiació durant la gestació (Taula 1.1). Volen informar als professionals de la salut sobre els efectes que pot tenir l'exposició a radiació en dones embarassades i com gestionar i minimitzar aquesta exposició per assegurar la seguretat de la mare i el fetus. Es va dur a terme una recerca bibliogràfica al PubMed, al Cochrane Library i a la *University of York Centre for Reviews and Dissemination databases*. S'aplicaren els criteris d'inclusió per buscar avaluacions de tecnologia sanitària, revisions sistemàtiques, metanàlisis, assaigs controlats aleatoris, estudis no aleatoris i guies. També es va limitar la recerca a la població humana i a documents en anglès publicats entre el 2005 i el 2015. Després de la recerca es va obtenir la quantitat de 729 cites. Després de la selecció de títols i resums, d'aplicar els filtres i revisar totes les publicacions es van incloure un total de 14 publicacions. Dos dels 14 estudis van informar sobre l'edat gestacional i el pes al néixer, demostraren que no hi havia diferències entre els grups exposats i els no exposats. Un altre estudi va mostrar que les probabilitats de tenir un bebè amb baix pes al néixer eren majors en el grup exposat a radiació en comparació al grup control. Tres estudis van informar que a nivell de malformacions, no hi havia diferències entre els dos grups. Per últim, en un altre estudi van registrar la interrupció de l'embaràs i va ser del 4,9% en el grup exposat i del 1,9% en el grup control.

- Kokošová et al., 2015

Assaig aleatoritzat controlat que busca analitzar i avaluar els efectes de la radiació gamma prenatal sobre la neurobiologia i el comportament dels ratolins (Taula 1.2). L'objectiu és comprendre com aquesta exposició a la radiació pot afectar les estructures i les funcions del sistema nerviós, així com el comportament dels animals. Sis femelles en estat de gestació van ser

exposades a una dosi de 1Gy de raigs gamma el dia 17 de gestació. Quatre femelles també en estat de gestació van ser sotmeses a una irradiació però simulada que formaran part del grup control. Es van utilitzar ratolins de dos mesos d'edat, que formaven part de la descendència de les femelles irradiades (animals control=6; animals irradiats=8) i ratolins de tres mesos (animals control=5; animals irradiats=8). S'avaluà l'aprenentatge i la memòria mitjançant el MWM i el nivell d'ansietat i comportament exploratori gràcies a la prova EPM i la prova de camp obert. Un cop acabades les proves es van sacrificar els ratolins per analitzar els seus hipocamps. Gràcies a això es va poder observar que la radiació havia provocat una disminució significativa de la neurogènesis en la zona del gir dentat de l'hipocamp. Les dades del camp obert no van aportar cap dada d'interès. En canvi, en el EPM es va observar que el comportament exploratori va ser menor i el nivell d'ansietat major en animals irradiats de 2 mesos en comparació al grup control. La capacitat d'aprenentatge i la memòria a curt termini del MWM no es van veure afectades, tot i això la memòria a llarg termini sí que es va veure modificada en animals irradiats als 2 mesos.

- Eriksson et al., 2016

Assaig aleatoritzat controlat que es centra en investigar els efectes de l'exposició prenatal a la radiació ionitzant sobre el comportament i la funció cerebral (Taula 1.3). L'article examina diferents aspectes, com el període crític d'exposició, els efectes dosis-resposta i les diferències de gènere. La mostra estava formada per ratolins d'ambdós sexes. A l'experiment es van exposar als animals a l'edat postnatal de 3, 10 i 19 dies. Es van dur a terme tres experiments, cada grup d'exposició estava format per 3 o 4 ratolins i, es va analitzar el comportament espontani, la resposta a la dosi, la persistència i les diferències de gènere en ratolins mascles i femelles als 2 o 4 mesos d'edat que havien estat irradiats amb dosis de 0.02, 0.1, 0.5 i 1Gy en els diferents dies, PND3, PND10 i PND19 (Postnatal Day). Durant 60 minuts es va registrar l'activitat motora dels animals com les variables de locomoció, la posició vertical en la que el ratolí es queda dret i l'activitat total. En l'experiment 1 es va trobar que la irradiació durant el període crític de desenvolupament va tenir un efecte significatiu en el comportament motor

dels ratolins mascles. En l'experiment 2, s'observà una resposta dependent de la dosis sobre el comportament espontani d'ambdós gèneres. Es trobaren diferències entre els grups d'exposició a nivell d'activitat exploratòries, coordinació motora, força i memòria espacial. Per últim, en l'experiment 3, es van registrar efectes significatius de la radiació en el comportament d'ambdós sexes. Els resultats dels experiments indicaren que la radiació a baixes dosis té efectes duradors sobre el comportament neuroconductual dels ratolins. Es trobaren diferències en la resposta a la dosis i en aquest comportament entre els dos gèneres mascle i femella.

- Verreet 2016

Assaig clínic aleatoritzat controlat que busca investigar els efectes a llarg termini de la irradiació prenatal sobre l'estructura i funció del cervell de ratolins (Taula 1.4). S'utilitzaren tècniques d'imatges per ressonància magnètica (IRM) i anàlisi de comportament per saber com l'exposició a la radiació durant la gestació afecta al cervell dels animals i com es reflecteix en el seu comportament. Per a dur a terme l'assaig es van utilitzar ratolins els quals es van aparellar i en el dia 11, s'irradiaren tots aquells que estiguessin en estat de gestació amb diferents dosis (0.10 Gy, 0.33Gy, 0,66Gy i 1.00Gy). Després de tres setmanes posteriors al naixement, les cries es van agrupar en grups per gènere per als experiments posteriors. Per les proves de comportament s'utilitzaren ratolins femella i cada grup contenia animals control. Aquestes proves permeten l'avaluació neuromotora, l'exploració i l'aprenentatge. Les 8 proves han estat: *Activitat de la gàbia*, *Accelerating rotarod*, *Anàlisi de la marxa*, *Open field*, *Exploració social*, *Elevated plus maze (EPM)*, *Sociability and preference for social novelty (SPSN)* i *Morris water maze (MWM)*. Mitjançant aquestes proves es pot mesurar la coordinació motora, l'equilibri, l'exploració, la interacció social, l'exploració relacionada amb l'ansietat, l'aprenentatge espacial i la memòria. La investigació epidemiològica va confirmar els dèficits neurològics a llarg termini provocats per la radiació *in utero* i proporcionà l'evidència que aquests afectes poden ser causats per l'exposició a dosis baixes, és a dir, al voltant dels 0.10Gy. En la prova MWM es va veure alterada la resposta emocional i comportamental en els ratolins exposats a 1.00Gy però també en els de

0.10Gy. Es va descobrir que tots els ratolins mostraven una clara preferència per les estratègies de recerca espacial al final de l'adquisició. Per lo tant, inclòs els animals irradiats mostraren capacitat per resoldre tasques complexes però es va descobrir que l'inici de l'ús d'estratègies espacials es retardà de manera dependent a la dosi de radiació. L'estudi revela una disminució significativa en el volum del cervell en aquells ratolins que van ser exposats a una dosi superior a 0.33Gy. També s'anotà un retràs en el creixement dels animals exposats a 0.66 i 1.00Gy. Les proves de comportament van revelar canvis dependents a la dosi en l'activitat, el comportament social, l'exploració relacionada amb l'ansietat i el rendiment espai-cognitiu. Les dades mostren que les capacitats cognitives s'alteraren en ratolins exposats a 0.10Gy, i el volum total del cervell es correlaciona amb els paràmetres de comportament.

- Ganapathi et al., 2017

Assaig aleatoritzat controlat que busca investigar els canvis en la neurogènesis de l'hipocamp i les funcions conductuals en etapes posteriors de la vida després de l'exposició prenatal a baixes dosis de radiació (Taula 1.5). Per a poder avaluar els efectes d'aquesta exposició es van irradiar ratolins femelles en estat de gestació amb dosis de 0.2Gy en el E5.5 després de la còpula (fase temprana de gestació). Les cries de les femelles exposades i les del grup control es van separar per gèneres i es sotmeteren a una bateria de proves als 3, 6 i 12 mesos d'edat, en cada grup hi havia 12-15 ratolins. Les proves inclouen el OFT, el *Novel Object Recognition* (NORT), el *Forced Swim* (FST) i el MWM, per mesurar les funcions motores, afectives i cognitives. Després de les proves, els animals van ser sacrificats i es van extreure els cervells per avaluar la neurogènesis de l'hipocamp i altres canvis neuropatològics. Mitjançant aquest estudi, es pogué examinar l'impacte de la radiació prenatal en la generació de noves cèl·lules nervioses de l'hipocamp, una estructura implicada en la memòria i l'aprenentatge. També van poder analitzar diferents funcions conductuals, com la memòria espacial o el comportament relacionat amb l'ansietat. La RI de baixes dosis va provocar canvis significatius en la locomoció i l'exploració en ratolins mascles, mentre que les femelles van mostrar canvis però dependent de l'edat. També es van

observar canvis en l'ansietat d'ambdós sexes, amb un augment significatiu als 6 mesos d'edat i una disminució als 12 mesos. La memòria es va veure afectada en els ratolins mascles mostrant una disminució en el temps passat a la plataforma del MWM. Pel que fa als resultats de l'anàlisi del cervell, es va observar una disminució en les cèl·lules piramidals en algunes regions de l'hipocamp en ambdós sexes als 3 mesos d'edat. Per últim, es va comprovar que hi havia un dèficit en el recompte de *Doublecortin* (DCX) tant en ratolins mascles com femelles. La DCX és una proteïna que té un paper molt important en el desenvolupament i la plasticitat neuronal, especialment en la formació de noves neurones al cervell.

- Kovalchuk & Kolb 2017

Revisió que busca examinar els efectes de la radiació de baixes dosis sobre el cervell i el seu impacte en els mecanismes cel·lulars i els resultats conductuals (Taula 1.6). L'article es centra en comprendre com la radiació pot afectar al cervell a nivell molecular i cel·lular, incloent els mecanismes de dany i reparació de l'ADN, la resposta inflamatòria i l'estrès oxidatiu. A més a més, s'investigaren les possibles afectacions a nivell conductual que poden ser induïdes per l'exposició a la radiació a baixes dosis al cervell, com alteracions cognitives o canvis en el comportament. Les troballes van ser molt importants, la irradiació afecta al cervell, la irradiació a una dosis clínicament rellevant tan baixa com 0.001Gy provoca canvis en l'expressió gènica en els teixits cerebrals de les femelles, però no dels mascles. També es va demostrar que la irradiació redueix la densitat de la columna vertebral, la complexitat dendrítica i la longitud dendrítica. Els canvis neuroanatòmics provocats són específics del cervell i són molt més pronunciats en les dones. La irradiació provoca deficiències en el comportament de les femelles, però no en els mascles. Els diferents experiments presenten evidències sobre que el cervell dels mamífers es veu clarament afectat negativament per exposicions directes de radiació. Els seus efectes són persistents i específics del sexe i de la regió del cervell. En canvi, els canvis en els teixits de l'hipocamp van ser molt insignificants.

- Yang et al., 2017

Revisió que busca examinar els canvis patològics en el cervell i avaluar l'impacte en les habilitats cognitives degudes a la radiació prenatal (Taula 1.7). Per a dur a terme l'estudi es van seleccionar rates en estat de gestació i van ser sotmeses a irradiació per simular l'exposició a la radiació durant l'embaràs. Després del naixement de les cries es van utilitzar per fer un anàlisi neuropatològic als cervells dels ratolins i avaluar els possibles canvis patològics induïts per la radiació. Això inclou l'avaluació de la morfologia cerebral i la presència de lesions estructurals. A més a més d'aquests anàlisis es realitzaren avaluacions cognitives per a investigar les possibles afectacions a nivell cognitiu, incloent proves de comportament, laberints, proves d'aprenentatge i memòria. S'utilitzà una dosi única de 1Gy de baixa energia, aquesta dosi va ser administrada de manera aguda en un sol esdeveniment durant el període de gestació, exactament en el E13.5. Aquest moment d'exposició fou seleccionat degut a la seva importància durant el desenvolupament del cervell. Després de tots els anàlisis, es va observar una sèrie d'alteracions a nivell estructural i funcional del cervell dels ratolins exposats prenatalment a radiació. Incloent una disminució del volum cerebral, alteracions en la proliferació cel·lular i canvis en la connectivitat neuronal. Aquests animals també van mostrar dèficits cognitius en diverses proves d'aprenentatge i memòria. Entre altres resultats, en la prova *Water maze*, en la que havien de trobar una plataforma enmig de l'aigua, els ratolins irradiats mostraren un rendiment deficient en la tasca en comparació als ratolins no exposats.

- Lins et al., 2018

Assaig aleatoritzat controlat per analitzar les conseqüències de la radiació X sobre el desenvolupament del sistema nerviós dels fetus de ratolí (Taula 1.8). La mostra es va formar a partir de 5 femelles del grup control i cinc femelles més que el dia 8 de gestació van ser exposades a una dosi única de raigs X de 0.3Gy. Després del dia 17 de gestació, ambdós grups van ser sacrificats per analitzar els cervells de les femelles. Les estructures cerebrals seleccionades van ser l'hipocamp i el cerebel, que són dues de les estructures

que es creu que poden estar més implicades en els efectes de la radiació. També es va mesurar la pèrdua d'arquitectura tissular i hemorràgies. S'analitzaren 37 embrions del grup control i 39 del grup irradiat. Els anàlisis microscòpics van mostrar hemorràgies al còrtex cerebral del grup irradiat, en el qual el 27% dels ratolins van presentar una hemorràgia cerebral moderada i el 77% presentaren hemorràgia greu. Tot i que el grup irradiat presentà alts nivells d'hemorràgia cerebral, no es van trobar diferències morfològiques entre els dos grups de tractament. Les troballes del present estudi recolzen l'afirmació que la radiació X, en la dosis i les condicions aplicades, poden induir hemorràgies cerebrals i lesions del teixit nerviós en els fetus de ratolins.

- Hastie et al., 2019

Meta-Analysis que busca investigar l'associació entre l'exposició prenatal a la radiació solar i les discapacitats d'aprenentatge en un gran cohort de població que inclou 422.512 nens (Taula 1.9). Es busca determinar si existeix una relació entre l'exposició a radiació solar durant l'embaràs i el risc de desenvolupar discapacitats d'aprenentatge durant la infància. Entre aquestes discapacitats es troben trastorns del llenguatge, trastorns del desenvolupament i trastorns específics de l'aprenentatge. Es van seleccionar 422.512 nens nascuts a Escòcia dels quals 79.616 tenien una discapacitat d'aprenentatge. Es recopilaren dades de l'exposició a la radiació solar durant l'embaràs utilitzant informació geogràfica i del clima i, es van registrar els casos de discapacitat i les característiques socioeconòmiques de la mare. L'estudi utilitzà un disseny de cohort, això significa que va seguir a un grup d'individus des del moment del naixement fins a l'edat en que van ser diagnosticades les discapacitats d'aprenentatge. Per analitzar aquesta exposició prenatal es realitzaren anàlisis estadístics tenint en compte diversos factors com el sexe, el mes de naixement, l'àrea de residència i les característiques de la mare com el tabaquisme o l'edat materna. Els resultats de l'estudi van mostrar una associació estadísticament significant entre una major exposició gestacional a la radiació i un major risc de desenvolupar discapacitats d'aprenentatge en els nens. Es va observar que aquells infants exposats a nivells més alts de radiació durant l'embaràs tenien una major risc

de desenvolupar aquest tipus de discapacitats en comparació a aquells exposats a nivells molt més baixos. Tot i això, s'ha de tenir en compte que aquests tipus d'estudis no poden establir una relació causal definitiva. Es necessiten investigacions addicionals per comprendre millor quins són els mecanismes subjacents i confirmar les troballes.

- Pasqual et al., 2020

Revisió sistemàtica que busca l'evidència sobre els efectes de les dosis baixes i moderades de radiació durant la gestació, la infantesa i l'adolescència en diferents dominis del neurodesenvolupament (Taula 1.10). La recerca en diferents bases de dades (PubMed, Scopus, EMBASE i Psychinfo) va produir un total de 5688 registres dels quals només van ser inclosos 23. Els criteris d'inclusió eren estudis que involucressin humans exposats durant la gestació/infància/adolescència i estudis que avaluessin l'exposició a la RI quan s'informà una estimació de la dosi o quan no s'utilitzaren dosis individuals. Buscaven una comparació entre subjectes exposats i no exposats, comparació entre diferents categories de dosis i també s'inclogueren estudis que utilitzaven una exposició continua. Pel que fa als resultats, es van analitzar aquells estudis que informaren resultats de desenvolupament neuropsicològic i estudis que proporcionaren resultats de paràmetres de neuroimatge. Hi va haver heterogeneïtat entre els diferents estudis en quant al tipus d'exposició i l'avaluació dels resultats. Vuit estudis avaluaren els efectes de l'exposició a la radiació mèdica després del tractament de malalties. Onze estudis van abordar l'exposició RI de l'accident de Chernobyl. Cinc es basaren en els supervivents de la bomba atòmica. Pel que fa al tipus d'exposició, catorze van avaluar l'exposició prenatal, deu avaluaren l'exposició infantil i dos l'exposició adolescent. L'estudi va trobar que hi havia una evidència limitada en la disminució de la cognició general i el domini del llenguatge associat a l'exposició a RI. Els estudis en animals han identificat el període gestacional com l'etapa més vulnerable per als efectes del desenvolupament relacionats amb la radiació. Entre els supervivents de la bomba atòmica exposats *in utero*, identificaren el període entre les 8 i les 16 setmanes com el període més vulnerable a un dèficit produït per la radiació. Alguns dels estudis indicaren una disminució de la cognició

associada a un augment de l'exposició a la radiació d'aproximadament 0.15-0.2 punts de coeficient intel·lectual per cada 100mGy de dosis. Els estudis d'imatges en els supervivents de les bombes atòmiques, que van rebre dosis molt més altes van informar dany en la substància blanca i una reducció del volum de l'hipocamp. En conclusió, és important planificar una bateria de proves i prioritzar la velocitat de processament, la funció executiva, l'atenció i la memòria perquè l'evidència científica suggereix que es veuen afectades per dosis altes de radiació però també baixes.

- Lalonde et al., 2023

Assaig aleatoritzat controlat que investiga si l'exposició prenatal a la radiació ionitzant té efectes en el comportament depressiu i ansiós en ratolins adults (Taula 1.11). Es busca examinar si existeix alguna relació entre aquesta exposició i el desenvolupament de trastorns de l'estat d'ànim. L'estudi es va formar per 8 mascles i 8 femelles per cada grup de tractament, amb un total de 4 grups de tractament. Les femelles en estat de gestació es van exposar a RI, els animals es van assignar aleatòriament a diferents dosis, 0.05, 0.3 i 1Gy. Per a comprendre si la radiació afecta al comportament dels ratolins s'avaluà la resposta de desesperança o comportament depressiu mitjançant la prova de la suspensió per la cua (*Tail Suspension Test*) en la que els ratolins es suspenen per la cua en una posició immòbil i es registra el temps sense moviments actius. També s'utilitza la prova de *Porsolt Swim Task* (PST) en la que es col·loquen als ratolins en un cilindre d'aigua del qual no poden escapar i es registra el temps que passen immòbils. En la prova *Elevated Plus Maze* s'avaluà l'ansietat i en el OFT, l'ansietat i l'activitat locomotora. Un cop acabades les proves, els ratolins van ser sacrificats per analitzar els teixits cerebrals i investigar els canvis genètics i moleculars. Es va comprovar que l'ansietat dels animals exposats prenatalment a la RI era més elevada que el grup control. Aquests ratolins mostraren una resposta neuronal a l'exposició a l'estrès prenatal però que no provocà canvis en el comportament a nivell d'interrupció. Tot i això si que es van observar canvis en certes proteïnes, com el BDNF induïts per l'exposició prenatal a la RI.

5. DISCUSSIÓ

L'exposició prenatal a baixes dosis de RI pot tenir conseqüències negatives en el desenvolupament i la salut del cervell. En un estudi realitzat amb ratolins exposats a dosis de 0,10 a 1.00Gy, s'observaren alteracions en el comportament i canvis en el volum cerebral. Tot i que els ratolins irradiats amb les dosis més baixes no van mostrar una alteració en les capacitats cognitives, hi va haver retards en el desenvolupament d'estratègies de recerca espacial. Els resultats posen èmfasi en la importància de comprendre els efectes de l'exposició prenatal a baixes dosis de radiació i la necessitat d'investigacions addicionals en aquest camp (Verreet et al., 2016).

Existeix una evidència limitada sobre l'associació entre l'exposició a RI i diferents aspectes del neurodesenvolupament. Tot i això, s'ha trobat evidència d'una disminució en la cognició general i el llenguatge, així com també un augment del risc de patir retràs mental. Es suggereix que l'exposició temprana a la radiació en l'úter pot tenir efectes adversos, els estudis en animals recolzen la vulnerabilitat del desenvolupament neurològic fetal a la radiació. Entre els supervivents de la bomba atòmica exposats al úter, es va identificar entre la setmana 8 i 16 de gestació com el període més crític (Pasqual et al., 2020).

L'estudi realitzat per Hastie et al. (2019) conclou que la baixa exposició a radiació està associada a problemes d'aprenentatge, aquesta associació es va mantenir independent a altres factors com els fenòmens estacionals, el sexe del nen i l'exposició a raigs UVA. Tot i això es requereixen més investigacions per poder confirmar els resultats de l'estudi i comprendre millor quins són els mecanismes involucrats.

Estudis epidemiològics en humans realitzats per Yang et al. (2017) suggereixen que durant el període de desenvolupament cerebral, entre les 8 i 15 setmanes, l'exposició a dosis superiors de 0.1Gy pot produir malformacions cerebrals i a llarg termini, trastorns neurològics i neuropsicològics. En estudis amb animals, s'han observat que només amb dosis de també 0.1Gy poden induir apoptosi neuronal, migració neuronal

retardada, microcefàlies i desenvolupament anormal en altres sistemes de l'organisme. Per lo tant, donat que els humans són més radiosensibles que els ratolins, és pot suposar que a dosis baixes de radiació, la irradiació prenatal també pot causar canvis neuropatològics en el cervell humà, no detectables mitjançant els diagnòstics actuals. Un bon seguiment dels biomarcadors de canvis funcionals cerebrals podria establir la relació entre la RI prenatal a dosis baixes i el deteriorament cognitiu i altres trastorns (Yang et al., 2017).

A l'estudi realitzat per Ganapathi i Manda (2017) demostraren les conseqüències neuroconductuals induïdes per l'exposició a la radiació durant les etapes de la neurogènesis. Només amb una dosis de 0.2Gy, es van observar canvis en la neurogènesis de l'hipocamp i en les funcions conductuals dels mascles en comparació a les femelles. Les activitats de comportament i locomoció registrades dels ratolins mascles irradiats prenatalment no es van veure afectats fins als 6 mesos d'edat. Les femelles de 3 mesos d'edat van demostrar un nivell d'exploració deteriorat però no es va seguir anotant als 6 i 12 mesos. Les funcions conductuals relacionades amb l'ansietat es van veure afectades als 3 i 12 mesos d'edat. Les funcions superiors com l'aprenentatge i la memòria, es suposa que es mantenen estables gràcies a la capacitat dels precursors de l'hipocamp per proliferar i diferenciar-se.

Un altre estudi revelà que l'exposició a dosis baixes de radiació l'etapa vulnerable de la gestació causà defectes de comportament en l'edat adulta dels ratolins PND3 i PND10. A més a més, en el PND10 els efectes estarien relacionats amb la dosis i són de llarga duració o persistents ja que es van observar en ratolins de 2 mesos i de 4 mesos (Eriksson et al., 2016). L'estudi realitzat per Lalonde et al. (2023) no va mostrar cap resposta conductual als tractaments d'exposició prenatal però alguns biomarcadors es van veure desregulats. El BDNF, entre altres, es va expressar de manera diferencial en les diverses estructures del cervell, especialment en el cervell dels ratolins exposats a 0.3Gy. El BDNF, que està involucrat en la formació sinàptica i la neurogènesis, quan està regulat a la baixa es relaciona amb el trastorn depressiu major i els estats d'estrès crònic.

Altres investigadors observaren que la irradiació prenatal causa alteracions en la morfologia de les neurones en regions cerebrals claus, com l'hipocamp o el còrtex cerebral. Les alteracions inclogueren canvis en la forma i mida de les cèl·lules neuronals, així com una disminució en la densitat de les dendrites. A més a més, es trobaren canvis a nivell comportamental, aquests canvis es manifestaren amb una disminució de l'activitat exploratòria i locomotora, dèficits en la memòria espacial i l'aprenentatge. Els autors suggereixen que les alteracions en la morfologia neuronal podrien afectar la connectivitat sinàptica i la comunicació neuronal, que a la vegada podrien influir en les funcions cognitives i el comportament dels ratolins exposats a radiació (Kokošová et al., 2015).

Aquesta revisió sistemàtica presenta una limitació important pel que fa a la quantitat d'articles disponibles sobre el tema. A conseqüència d'això, fou més complicat realitzar una síntesis quantitativa amb les dades recollides, els variats resultats, les diferents dosis d'exposició utilitzades i els diversos tipus d'efectes estimats limitaren la revisió. Tot i això, es va poder realitzar una síntesis qualitativa que contribueix a extraure conclusions rellevants per a orientar futures investigacions sobre aquest tema.

Investigar els mecanismes subjacents a través dels quals l'exposició prenatal a baixes dosis de radiació pot afectar al desenvolupament cerebral i, posteriorment, el comportament i les funcions cognitives podria ser una bona línia d'investigació per seguir ampliant coneixements i poder prevenir millor les conseqüències negatives d'aquesta exposició. Això podria implicar l'estudi de canvis epigenètics, alteracions de la plasticitat sinàptica, desequilibris en els neurotransmissors i altres processos neurobiològics. Per una altra banda, avaluar els factors moduladors com l'edat gestacional en el moment de l'exposició, la dosis de radiació, la susceptibilitat genètica i la interacció amb altres factors ambientals que poden influir en la relació entre l'exposició prenatal a la RI i els efectes en la descendència, podria ser una investigació clau per resoldre els interrogants que falten.

6. CONCLUSIONS

El comportament i les funcions cognitives com la memòria, la percepció, l'atenció i les habilitats visuoespacials involucren la interacció de múltiples estructures cerebrals. L'exposició prenatal a la RI a baixes dosis pot tenir efectes sobre el comportament i les funcions cognitives en la descendència. Depenent de la dosi de radiació, els efectes cerebrals són més o menys perjudicials, incloent dany cel·lular, inflamació, alteracions en la comunicació neuronal, disminució de la proliferació cel·lular i apoptosi.

La magnitud dels efectes de la RI depenen de la dosi, l'etapa de desenvolupament prenatal en la que es produeix l'exposició i la sensibilitat individual. L'aprenentatge, canvis en el comportament com l'estat d'ànim i trastorns neuropsiquiàtrics poden estar induïts per aquesta exposició. Alguns estudis suggereixen que l'exposició a dosis molt baixes poden no tenir efectes significatius, mentre que dosis més altes o exposicions durant períodes crítics del desenvolupament poden tenir un impacte més pronunciat.

En conclusió, tot i que l'exposició prenatal a RI a baixes dosi pot tenir efectes negatius en el comportament i les funcions cognitives, es necessiten més investigacions per comprendre millor quins són els mecanismes que participen i avaluar els riscos que tenim els humans depenent dels diferents nivells d'exposició.

7. BIBLIOGRAFIA

- Alam, A., Mukhopadhyay, N. D., Ning, Y., Reshko, L. B., Cardnell, R. J., Alam, O., Rabender, C. S., Yakovlev, V. A., Walker, L., Anscher, M. S., & Mikkelsen, R. B. (2015). A Preliminary Study on Racial Differences in HMOX1, NFE2L2, and TGF β 1 Gene Polymorphisms and Radiation-Induced Late Normal Tissue Toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 93(2), 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.05.049>
- Auerbach, H., Dzierma, Y., Schürmann, M., Rube, C., & Rube, C.E. (2023). Measuring out-of-field dose to the hippocampus in common radiotherapy indications. *Radiat Oncol*, 18(1):64. <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02242-3>
- Bekal, M., Sun, L., Ueno, S., & Moritake, T. (2021). Neurobehavioral effects of acute low-dose whole-body irradiation. *Journal of radiation research*, 62(5), 804–811. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab026>
- Bogdanova, T. I., Saenko, V. A., Brenner, A. V., Zurnadzhy, L. Y., Rogounovitch, T. I., Likhtarov, I. A., Masiuk, S. V., Kovgan, L. M., Shpak, V. M., Thomas, G. A., Chanock, S. J., Mabuchi, K., Tronko, M. D., & Yamashita, S. (2018). Comparative Histopathologic Analysis of "Radiogenic" and "Sporadic" Papillary Thyroid Carcinoma: Patients Born Before and After the Chernobyl Accident. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 28(7), 880–890. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0594>
- Busby, C., Lengfelder, E., Pflugbeil, S., & Schmitz-Feuerhake, I. (2009). The evidence of radiation effects in embryos and fetuses exposed to Chernobyl fallout and the question of dose response. *Medicine, conflict, and survival*, 25(1), 20–40. <https://doi.org/10.1080/13623690802568954>
- Chen, S., Wang, X., Nisar, M.F., Lin, M., & Zhong, J. (2019). Heme Oxygenases: Cellular Multifunctional and Protective Molecules against UV-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. <https://doi.org/10.1155/2019/5416728>
- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
- Cortés-Albornoz, M. C., García-Guáqueta, D. P., Velez-van-Meerbeke, A., & Talero-Gutiérrez, C. (2021). Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutrients*, 13(10), 3530. <https://doi.org/10.3390/nu13103530>
- Craenen, K., Verslegers, M., Callaerts-Vegh, Z., Craeghs, L., Buset, J.,

- Govaerts, K., Neefs, M., Gsell, W., Baatout, S., D'Hooge, R., Himmelreich, U., Moons, L., & Benotmane, M. A. (2021). Folic Acid Fortification Prevents Morphological and Behavioral Consequences of X-Ray Exposure During Neurulation. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 14, 609660. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.609660>
- Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 18(1), 82–97. <https://doi.org/10.1177/1073858410397054>
- Eriksson, P., Buratovic, S., Fredriksson, A., Stenerlöw, B., & Sundell-Bergman, S. (2016). Neonatal exposure to whole body ionizing radiation induces adult neurobehavioural defects: Critical period, dose-response effects and strain and sex comparison. *Behavioural brain research*, 304, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.02.008>
- Esparza Olcina MJ, Ruíz-Canela Cáceres J, Ortega Páez E. Búsquedas con TRIP Database. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa ediciones3.0; 2015: p281-90.
- Esplugas, R., Llovet, M. I., Bellés, M., Serra, N., Vallvé, J. C., Domingo, J. L., & Linares, V. (2018). Renal and hepatic effects following neonatal exposure to low doses of Bisphenol-A and 137Cs. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 114, 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.046>
- Fairlie I. (2010). Hypothesis to explain childhood cancer near nuclear power plants. *International journal of occupational and environmental health*, 16(3), 341–350. <https://doi.org/10.1179/107735210799160200>
- Franco-Pérez, J., Montes, S., Sánchez-Hernández, J., & Ballesteros-Zebadúa, P. (2020). Whole-brain irradiation differentially modifies neurotransmitters levels and receptors in the hypothalamus and the prefrontal cortex. *Radiation oncology (London, England)*, 15(1), 269. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01716-y>
- Frush, D. P., & Perez, M. D. R. (2017). Children, medical radiation and the environment: An important dialogue. *Environmental research*, 156, 358–363. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.04.002>
- Ganapathi, R., & Manda, K. (2017). Later Life Changes in Hippocampal Neurogenesis and Behavioral Functions After Low-Dose Prenatal Irradiation at Early Organogenesis Stage. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 98(1), 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.243>
- Gorbunov, N. V., & Kiang, J. G. (2021). Brain Damage and Patterns of

Neurovascular Disorder after Ionizing Irradiation. Complications in Radiotherapy and Radiation Combined Injury. *Radiation research*, 196(1), 1–16. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00147.1>

Griñan-Ferré, C., Palomera-Ávalos, V., Puigoriol-Illamola, D., Camins, A., Porquet, D., Plá, V., Aguado, F., & Pallàs, M. (2016). Behaviour and cognitive changes correlated with hippocampal neuroinflammation and neuronal markers in female SAMP8, a model of accelerated senescence. *Experimental gerontology*, 80, 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.03.014>

Gupta, V., & Srivastava, R. (2022). 2.45 GHz microwave radiation induced oxidative stress: Role of inflammatory cytokines in regulating male fertility through estrogen receptor alpha in *Gallus gallus domesticus*. *Biochemical and biophysical research communications*, 629, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.09.009>

Hastie, C. E., Mackay, D. F., Clemens, T. L., Cherrie, M. P. C., King, A., Dibben, C., & Pell, J. P. (2019). Antenatal exposure to solar radiation and learning disabilities: Population cohort study of 422,512 children. *Scientific reports*, 9(1), 9356. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45562-9>

Heredia, L., Bellés, M., Llovet, M. I., Domingo, J. L., & Linares, V. (2015). Neurobehavioral effects of concurrent exposure to cesium-137 and paraquat during neonatal development in mice. *Toxicology*, 329, 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.01.012>

Heredia, L., Bellés, M., Llovet, M. I., Domingo, J. L., & Linares, V. (2016). Behavioral effects in mice of postnatal exposure to low-doses of 137-cesium and bisphenol A. *Toxicology*, 340, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.12.002>

Hladik, D., Buratovic, S., Von Toerne, C., Azimzadeh, O., Subedi, P., Philipp, J., Winkler, S., Feuchtinger, A., Samson, E., Hauck, S. M., Stenerlöw, B., Eriksson, P., Atkinson, M. J., & Tapio, S. (2019). Combined Treatment with Low-Dose Ionizing Radiation and Ketamine Induces Adverse Changes in CA1 Neuronal Structure in Male Murine Hippocampi. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 6103. <https://doi.org/10.3390/ijms20236103>

Hodges H. (1996). Maze procedures: the radial-arm and water maze compared. *Brain research. Cognitive brain research*, 3(3-4), 167–181. [https://doi.org/10.1016/0926-6410\(96\)00004-3](https://doi.org/10.1016/0926-6410(96)00004-3)

Ionizing Radiation in Pregnant Women: A Review of the Safety and Guidelines. (2015). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Kaatsch, P., Spix, C., Schulze-Rath, R., Schmiedel, S., & Blettner, M. (2008).

- Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. *International journal of cancer*, 122(4), 721–726. <https://doi.org/10.1002/ijc.23330>
- Kanapathipillai M. (2018). Treating p53 Mutant Aggregation-Associated Cancer. *Cancers*, 10(6), 154. <https://doi.org/10.3390/cancers10060154>
- Kielbinski, M., Setkowicz, Z., Gzielo, K., & Janeczko, K. (2018). Profiles of gene expression in the hippocampal formation of rats with experimentally-induced brain dysplasia. *Developmental neurobiology*, 78(7), 718–735. <https://doi.org/10.1002/dneu.22595>
- Knight, P., Chellian, R., Wilson, R., Behnood-Rod, A., Panunzio, S., & Bruijnzeel, A. W. (2021). Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 204, 173168. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173168>
- Kochupillai, N., Verma, I. C., Grewal, M. S., & Ramalingaswami, V. (1976). Down's syndrome and related abnormalities in an area of high background radiation in coastal Kerala. *Nature*, 262(5563), 60–61. <https://doi.org/10.1038/262060a0>
- Kokošová, N., Tomášová, L., Kisková, T., & Šmajda, B. (2015). Neuronal analysis and behaviour in prenatally gamma-irradiated rats. *Cellular and molecular neurobiology*, 35(1), 45–55. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0144-8>
- Kovalchuk, A., & Kolb, B. (2017). Low dose radiation effects on the brain – from mechanisms and behavioral outcomes to mitigation strategies. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 16(13), 1266–1270. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1320003>
- Kumar, R., & De Jesus, O. (2023). Radiation Effects On The Fetus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Lalonde, C., Sreetharan, S., Murray, A., Stoa, L., Cybulski, M. E., Kennedy, A., Landry, N., Stillar, A., Khurana, S., Tharmalingam, S., Wilson, J., Khaper, N., Lees, S. J., Boreham, D., & Tai, T. C. (2023). Absence of Depressive and Anxious Behavior with Genetic Dysregulation in Adult C57Bl/6J Mice after Prenatal Exposure to Ionizing Radiation. *International journal of molecular sciences*, 24(10), 8466. <https://doi.org/10.3390/ijms24108466>
- Lee, J. C., Lee, B. J., Park, C., Song, H., Ock, C. Y., Sung, H., Woo, S., Youn, Y., Jung, K., Jung, J. H., Ahn, J., Kim, B., Kim, J., Seo, J., & Hwang, J. H. (2023). Efficacy improvement in searching MEDLINE database using a novel PubMed visual analytic system: EEVis. *PloS one*, 18(2), e0281422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281422>
- Lee, H. J., Son, Y., Lee, M., Moon, C., Kim, S. H., Shin, I. S., Yang, M., Bae,

- S., & Kim, J. S. (2019). Sodium butyrate prevents radiation-induced cognitive impairment by restoring pCREB/BDNF expression. *Neural regeneration research*, 14(9), 1530–1535. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.255974>
- Li, G., & Ho, V. C. (1998). p53-dependent DNA repair and apoptosis respond differently to high- and low-dose ultraviolet radiation. *The British journal of dermatology*, 139(1), 3–10.
- Liebl, M. C., & Hofmann, T. G. (2021). The Role of p53 Signaling in Colorectal Cancer. *Cancers*, 13(9), 2125. <https://doi.org/10.3390/cancers13092125>
- Lins, L., Gomes, L., Gomes, L., Trindade, M., Dias, L., Bragança, R., & Pimentel, R. (2018). Efeitos de baixas doses de radiação-X no desenvolvimento do sistema nervoso central: estudo experimental em ratos. *Radiol Bras* 41(1). <https://doi.org/10.1590/S0100-39842008000100012>
- Liu, G., Nie, Y., Huang, C., Zhu, G., Zhang, X., Hu, C., Li, Z., Gao, Y., & Ma, Z. (2022). Ferulic acid produces neuroprotection against radiation-induced neuroinflammation by affecting NLRP3 inflammasome activation. *International journal of radiation biology*, 98(9), 1442–1451. <https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2055798>
- Long, H. Q., Gao, J., He, S. Q., Han, J. F., Tu, Y., & Chen, N. (2023). The role of crm-1 in ionizing radiation-induced nervous system dysfunction in *Caenorhabditis elegans*. *Neural regeneration research*, 18(6), 1386–1392. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.357908>
- Lopes, J., Baudin, C., Leuraud, K., Klokov, D., & Bernier, M. O. (2022). Ionizing radiation exposure during adulthood and risk of developing central nervous system tumors: systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 12(1), 16209. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20462-7>
- Mansouri, V., Arjmand, B., Hamzeloo-Moghadam, M., Razzaghi, Z., Khodadoost, M., Rezaei Tavirani, M., Rezaei Tavirani, M., & Ahmadzadeh, A. (2022). Introducing BDNF and SNAI1 as the Crucial Targeted Genes by UV Radiation. *Journal of lasers in medical sciences*, 13, e76. <https://doi.org/10.34172/jlms.2022.76>
- Marazziti, D., Tomaiuolo, F., Dell'Osso, L., Demi, V., Campana, S., Piccaluga, E., Guagliumi, G., Conversano, C., Baroni, S., Andreassi, M. G., & Picano, E. (2015). Neuropsychological Testing in Interventional Cardiology Staff after Long-Term Exposure to Ionizing Radiation. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 21(9), 670–676. <https://doi.org/10.1017/S135561771500082X>
- McCollough, C. H., Schueler, B. A., Atwell, T. D., Braun, N. N., Regner, D. M., Brown, D. L., & LeRoy, A. J. (2007). Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned?. *Radiographics : a review*

publication of the Radiological Society of North America, Inc, 27(4), 909–918. <https://doi.org/10.1148/rg.274065149>

Nemec-Bakk, A. S., Niccoli, S., Davidson, C., Roy, D., Stoa, L., Sreetharan, S., Simard, A., Boreham, D. R., Wilson, J. Y., Tai, T. C., Lees, S. J., & Khaper, N. (2021). Lasting Effects of Low to Non-Lethal Radiation Exposure during Late Gestation on Offspring's Cardiac Metabolism and Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(5), 816. <https://doi.org/10.3390/antiox10050816>

Organización Mundial de la Salud. (2016). *Ionizing radiation: health effects and protective measures*. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-health-effects-and-protective-measures>

Otake, M., & Schull, W. J. (1998). Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *International journal of radiation biology*, 74(2), 159–171. <https://doi.org/10.1080/095530098141555>

Ozasa, K., Shimizu, Y., Suyama, A., Kasagi, F., Soda, M., Grant, E. J., Sakata, R., Sugiyama, H., & Kodama, K. (2012). Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiation research*, 177(3), 229–243. <https://doi.org/10.1667/rr2629.1>

Pasqual, E., Bosch de Basea, M., López-Vicente, M., Thierry-Chef, I., & Cardis, E. (2020). Neurodevelopmental effects of low dose ionizing radiation exposure: A systematic review of the epidemiological evidence. *Environment international*, 136, 105371. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105371>

Scheibler, C., Toprani, S. M., Mordukhovich, I., Schaefer, M., Staffa, S., Nagel, Z. D., & McNeely, E. (2022). Cancer risks from cosmic radiation exposure in flight: A review. *Frontiers in public health*, 10, 947068. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.947068>

Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., & Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, 476(7361), 458–461. <https://doi.org/10.1038/nature10287>

Sreetharan, S., Thome, C., Tharmalingam, S., Jones, D. E., Kulesza, A. V., Khaper, N., Lees, S. J., Wilson, J. Y., Boreham, D. R., & Tai, T. C. (2017). Ionizing Radiation Exposure During Pregnancy: Effects on Postnatal Development and Life. *Radiation research*, 187(6), 647–658. <https://doi.org/10.1667/RR14657.1>

Tang, F. R., & Loganovsky, K. (2018). Low dose or low dose rate ionizing radiation-induced health effect in the human. *Journal of environmental radioactivity*, 192, 32–47. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2018.05.018>

- Terayama, T., Shigemura, J., Kobayashi, Y., Kurosawa, M., Nagamine, M., Toda, H., & Yoshino, A. (2021). Mental health consequences for survivors of the 2011 Fukushima nuclear disaster: a systematic review. Part 2: emotional and behavioral consequences. *CNS spectrums*, 26(1), 30–42. <https://doi.org/10.1017/S1092852920000115>
- Veiga de Cabo J, Martín-Pastor B, Calvo-Tello M, Pablos - Martín M de. El modelo SciELO y su contribución a la difusión de las revistas de ciencias de la Salud españolas. *RCOE* 2003;8(1):67-72
- Verreet, T., Rangarajan, J. R., Quintens, R., Verslegers, M., Lo, A. C., Govaerts, K., Neefs, M., Leysen, L., Baatout, S., Maes, F., Himmelreich, U., D'Hooge, R., Moons, L., & Benotmane, M. A. (2016). Persistent Impact of In utero Irradiation on Mouse Brain Structure and Function Characterized by MR Imaging and Behavioral Analysis. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 10, 83. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00083>
- Wertelecki, W., Koerblein, A., Ievtushok, B., Zymak-Zakutnia, N., Komov, O., Kuznietsov, I., Lapchenko, S., & Sosyniuk, Z. (2016). Elevated congenital anomaly rates and incorporated cesium-137 in the Polissia region of Ukraine. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 106(3), 194–200. <https://doi.org/10.1002/bdra.23476>
- Wang, Q. Q., Yin, G., Huang, J. R., Xi, S. J., Qian, F., Lee, R. X., Peng, X. C., & Tang, F. R. (2021). Ionizing Radiation-Induced Brain Cell Aging and the Potential Underlying Molecular Mechanisms. *Cells*, 10(12), 3570. <https://doi.org/10.3390/cells10123570>
- Yang, B., Ren, B. X., & Tang, F. R. (2017). Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. *Brain & development*, 39(1), 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.07.008>
- York, J. M., Blevins, N. A., Meling, D. D., Peterlin, M. B., Gridley, D. S., Cengel, K. A., & Freund, G. G. (2012). The biobehavioral and neuroimmune impact of low-dose ionizing radiation. *Brain, behavior, and immunity*, 26(2), 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.09.006>
- Zhao, X., Zhang, M., Wang, J., Ji, K., Wang, Y., Sun, X., Xu, C., Wang, Q., He, N., Song, H., Du, L., Wang, F., Huang, H., Liu, Y., & Liu, Q. (2022). NMN ameliorated radiation induced damage in NRF2-deficient cell and mice via regulating SIRT6 and SIRT7. *Free radical biology & medicine*, 193(Pt 1), 342–353. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.10.267>