

¿CUÁLES SON LOS POTENCIALES EFECTOS DE LAS EMISIONES DEL DIÉSEL EN PERSONAS OCUPACIONALMENTE EXPUESTAS?

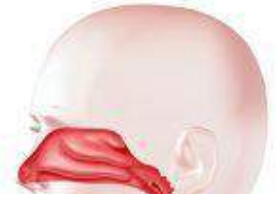


*Grethel León-Mejía, Milton Quintana-Sosa,
Juliana da Silva, João Antonio Pêgas Henriques*

Grethel León Mejía

PhD. Profesor-investigador Universidad Simón Bolívar
E-mail: grethel.leon@unisimon.edu.co

Contaminación-Gases de escape diésel



International Agency for Research on Cancer

Evaluation

The scientific evidence was reviewed thoroughly by the Working Group and overall it was concluded that there was *sufficient evidence* in humans for the carcinogenicity of diesel exhaust. The Working Group found that diesel exhaust is a cause of lung cancer (*sufficient evidence*) and also noted a positive association (*limited evidence*) with an increased risk of bladder cancer (Group 1).

The Working Group concluded that gasoline exhaust was possibly carcinogenic to humans (Group 2B), a finding unchanged from the previous evaluation in 1989.

IARC: DIESEL ENGINE EXHAUST CARCINOGENIC

Lyon, France, June 12, 2012 – After a week-long meeting of international experts, the International Agency for Research on Cancer (IARC), which is part of the World Health Organization (WHO), today classified diesel engine exhaust as **carcinogenic to humans (Group 1)**, based on sufficient evidence that exposure is associated with an increased risk for lung cancer.



Objetivo general

- ✓ Evaluar los posibles efectos citotóxicos y genotóxicos de la exposición a DEE en sangre periférica y células bucoepiteliales en mecánicos ocupacionalmente expuestos.
- ✓ Evaluar los efectos de los polimorfismos de genes de la vía BER (*OGG1 Ser326Cys* y *XRCC1 Arg280His*), de recombinación homóloga (*XRCC3 Thr241Met*) y dos genes del metabolismo de xenobióticos (*GSTM1* y *GSTT1*) y su influencia en los niveles de genotoxicidad de mecánicos ocupacionalmente expuestos.



METODOLOGIA



1. Cuestionario para obtener información de hábitos, salud y socio-demográfica

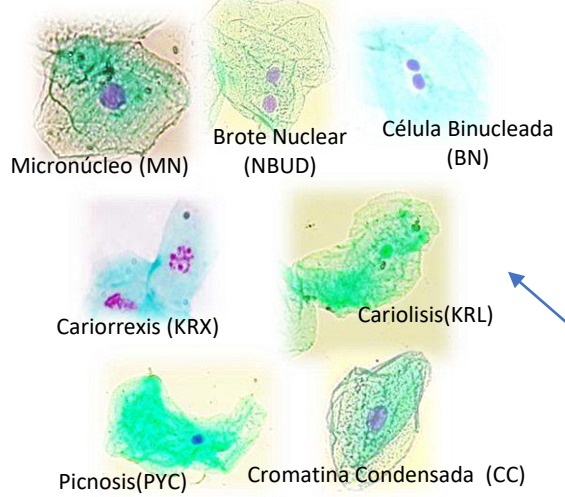
↓

Criterios de inclusión y de exclusión

2. Firma del consentimiento

- 120 Mecánicos Diésel
 - 40 mecánicos Barranquilla
 - 30 mecánicos Sincelejo
 - 30 mecánicos Montería
 - 20 mecánicos Cartagena
- 100 Controles → Sin antecedentes de exposición Barranquilla

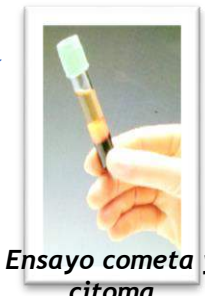
Citoma mucosa oral



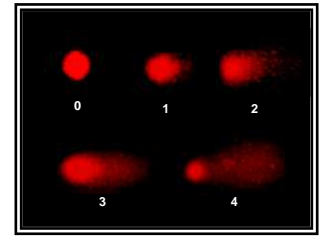
Toma de muestras



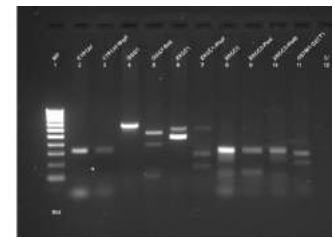
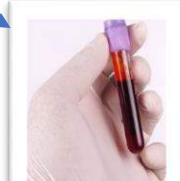
Barranquilla



Cometa



Análisis de polimorfismos



Citoma de linfocitos

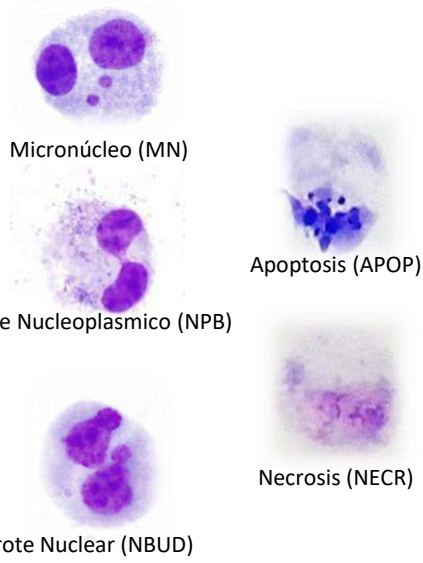


Tabla 1. Principales características socio-demográficas de la población de estudio

Características de la población	Control	Expuestos
Numero de individuos	100	120
Edad (mean ± SD)	32.91 ± 12.20	36.47 ± 12.72
Tiempo de servicio (media años ± DS)	11.63 ± 9.91
Uso de PPE*		
-Si	36.58%
-No	63.41%
Consumo de alcohol*		
-Si	71.00%	69.10%
-No	29.00%	30.89%
Consumo de vitaminas		
-Si	68.00%	18.69%
-No	32.00%	81.30%
Consumo de carnes		
-Si	94.00%	96.74%
-No	6.00%	3.25%
Consumo de vegetales		
-Si	84.00%	89.43%
-No	16.00%	10.56%
Consumo de frutas		
-Si	94.00%	95.12%
-No	6.00%	4.87%
Historial de cancer familiar		
-Si	21.00%	15.44%
-No	79.00%	84.55%

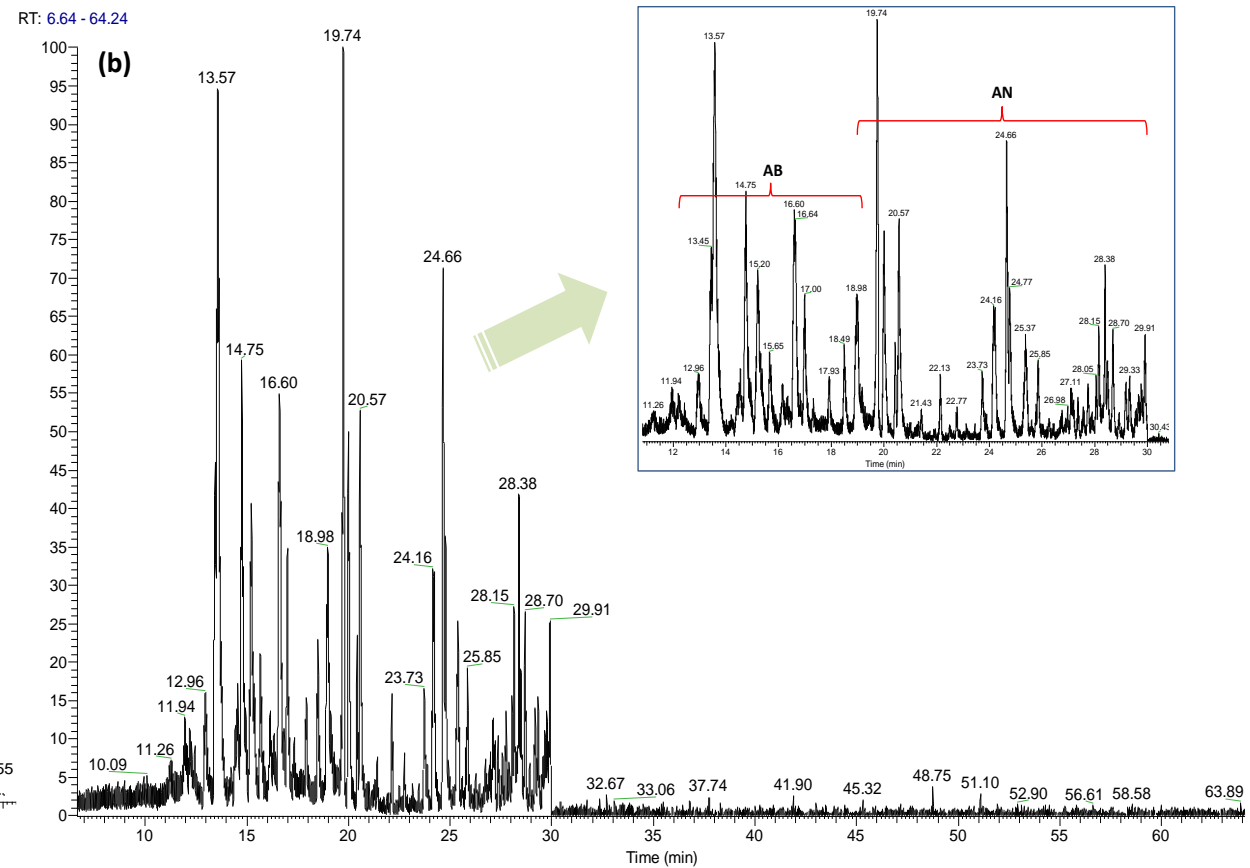
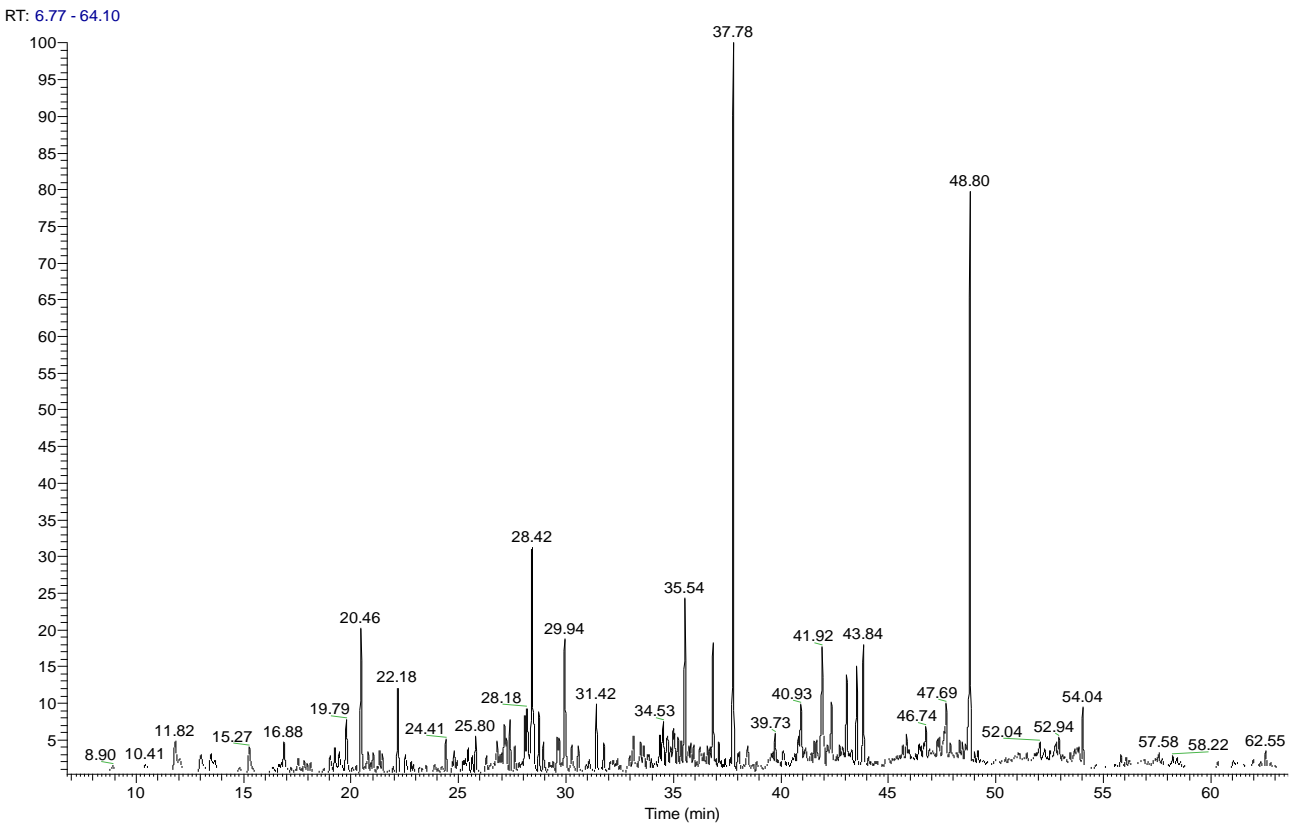
Tabla 2. Biomarcadores del ensayo cometa, ensayo del citoma de linfocitos CBMN-Cyt y citoma de células bucoepiteliales BM-Cyt grupo no expuesto y grupo expuesto

Biomarcadores	Control (n = 100)	Expuestos (n = 120)
Ensayo cometa		
% ADN cola	23.39 ± 9.18	30.91 ± 17.52*
ID	107.05 ± 27.88	131.22 ± 48.15*
CBMN-Cyt		
MN	4.02 ± 2.54	10.36 ± 6.56***
NPB	2.12 ± 1.93	5.17 ± 3.15***
NBUD	2.41 ± 1.39	5.07 ± 3.54***
APOP	5.60 ± 3.61	15.33 ± 10.15***
NECR	6.26 ± 2.27	7.53 ± 5.08
NDI	1.97 ± 0.06	1.99 ± 0.05
BM-Cyt		
MN	6.13 ± 2.49	16.89 ± 10.16***
NBUD	1.17 ± 0.87	1.64 ± 2.01
KRX	7.41 ± 4.31	11.06 ± 6.47***
KRL	15.10 ± 7.65	31.20 ± 26.78***
CC	3.03 ± 2.07	8.12 ± 3.95***
PYC	2.27 ± 1.89	3.20 ± 2.79
BN	7.34 ± 3.04	8.36 ± 6.79
BC	19.77 ± 10.63	19.92 ± 16.65

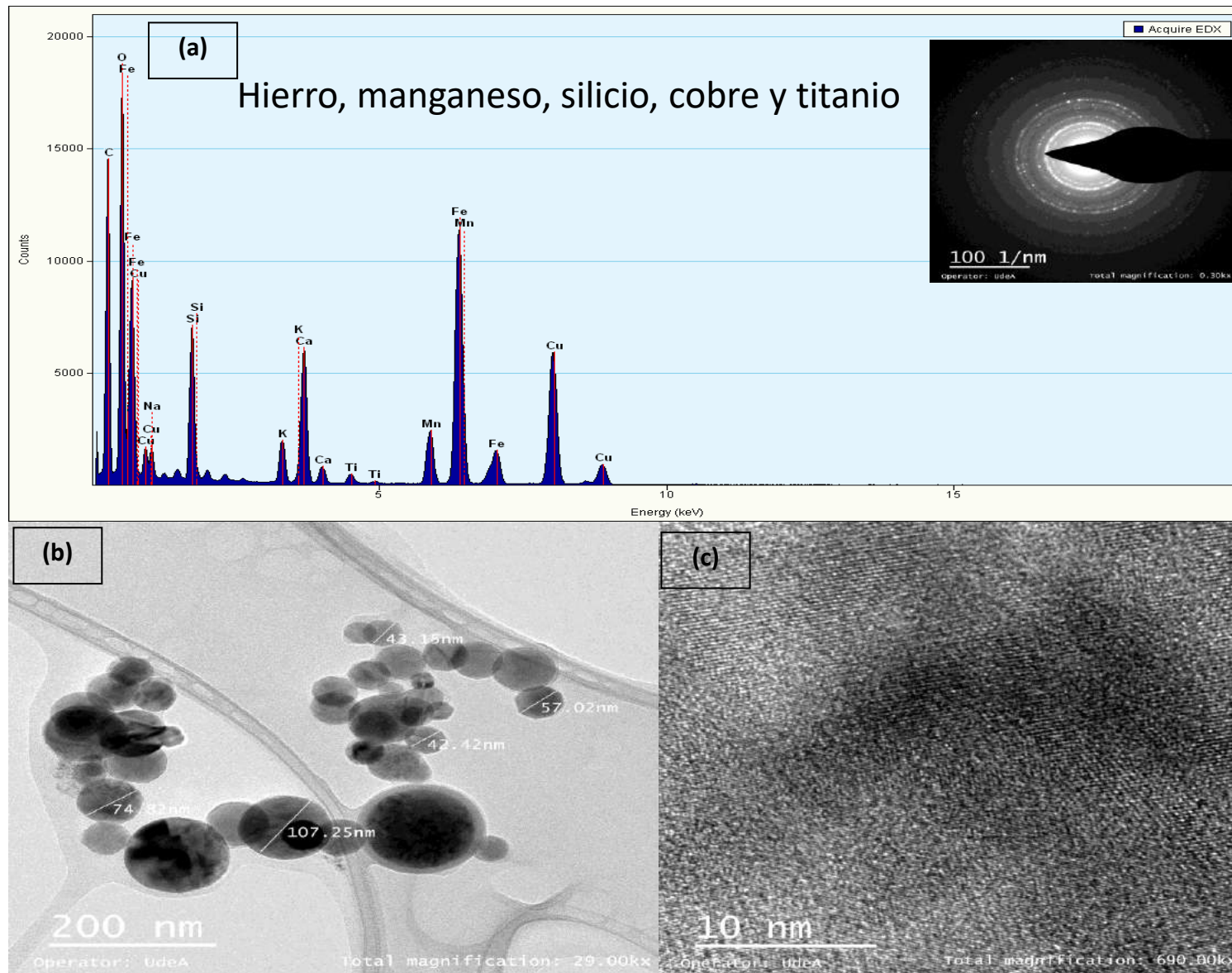
Los datos son expresados como media ± desviación estándar. *Diferencia significativa en relación con el grupo control-no expuesto; Mann-Whitney U test, $p < 0.0001$.

Tabla 3. Análisis de correlación de Spearman de los biomarcadores del ensayo del citoma de linfocitos CBMN-Cyt y citoma de células bucoepiteliales BM-Cyt en el grupo expuesto en relación a las características de la población

Correlaciones	r_s	p
CBMN-Cyt-NBUD versus consumo de vitaminas	0.198	0.041
CBMN-Cyt-NBUD versus consumo de carnes rojas	0.235	0.015
CBMN-Cyt-MN versus consumo de carnes rojas	0.200	0.038
BM Cyt-NBUD versus consumo de alcohol	0.230	0.017
BM Cyt-BN versus historial de cancer familiar	0.291	0.002
BM Cyt-CC versus historial de cancer familiar	0.194	0.045
BM Cyt-PYC versus historial de cancer familiar	-0.195	0.044
BM Cyt-KRL versus historial de cancer familiar	0.226	0.019



TIC por GC-MS (a) Full scan y (b) modos SIM del extracto Soxhlet del cartucho PUF (utilizado en la toma de muestras de aire en el lugar de trabajo). AB - **alquilbencenos** (C4-C5); AN - **alquilnaftalenos** (C1-C3).



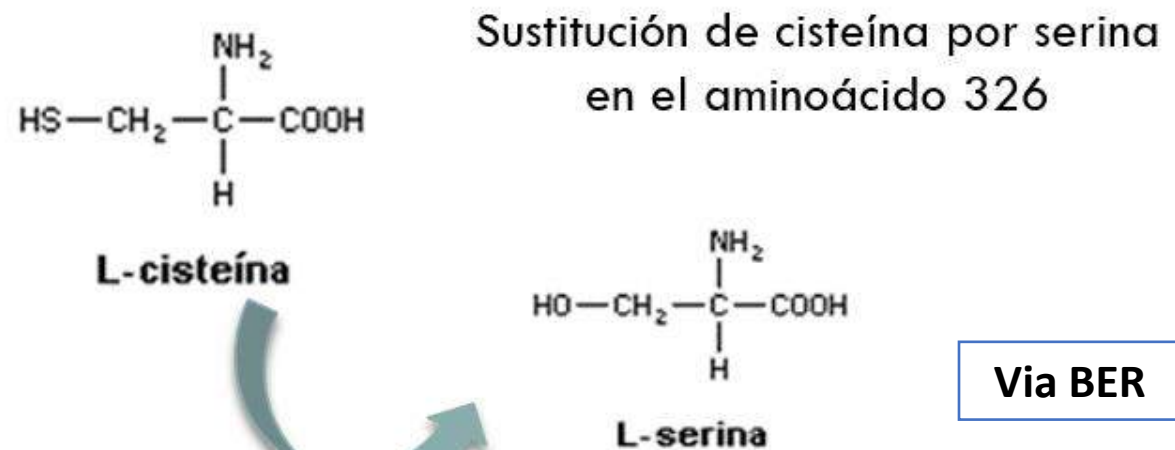
a) Análisis composicional TEM-EDX de partículas diésel y patrón de difracción de electrones. (b) Imágenes TEM que muestran la morfología y el tamaño de las partículas de emisiones diésel y la formación de aglomerados. (c) Vista ampliada de las partículas (600.000 ×).

Tabla 4. Efectos del genotipo sobre los parámetros de daño del ADN

GSTM1 (Glutathion S-transferasas (GST)M1) y **GSTT1** (Glutathion S-transferasas (GST)T1). Estas enzimas polimórficas participan en el metabolismo de un amplio rango de carcinógenos, son responsables por la conjugación del glutatión y pueden detoxificar diversas especies reactivas del oxígeno.

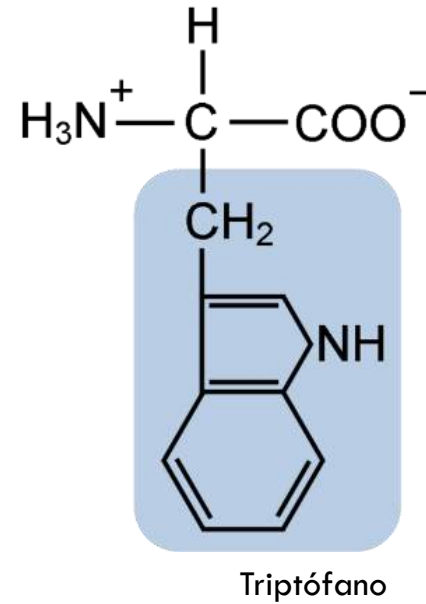
Genotipo	n	Ensayo cometa		MN test en l				
		% Tail DNA	MN	NPB	NBUD	MN	NBUD	BN
<i>GSTM1 Non-Null</i>	69	33.41 ± 17.76	11.01 ± 6.66	5.01 ± 3.32	5.00 ± 3.61	17.16 ± 10.10	1.65 ± 2.01	7.93 ± 6.27
<i>GSTM1 Null</i>	54	30.16 ± 17.73	9.52 ± 6.39	5.37 ± 2.94	5.15 ± 3.47	16.56 ± 10.32	1.61 ± 2.02	8.80 ± 7.42
<i>P^a</i>		0.3156	0.2106	0.5361	0.8187	0.7450	0.9108	0.4832
<i>GSTT1 Non-Null</i>	80	13.19 ± 1.43	10.23 ± 1.43	5.29 ± 3.24	5.10 ± 3.54	15.94 ± 9.04	1.94 ± 2.32	9.40 ± 6.86
<i>GSTT1 Null</i>	43	17.39 ± 2.03	10.60 ± 6.41	4.95 ± 3.00	5.00 ± 3.58	18.67 ± 11.88	1.07 ± 1.01	6.28 ± 6.22
<i>P^a</i>		0.0020	0.7609	0.5769	0.8818	0.1551	0.0215	0.0144
<i>hOGG1 326 Ser/Ser</i>	35	30.27 ± 18.64	10.94 ± 6.63	4.57 ± 2.95	4.22 ± 2.92	16.91 ± 9.42	0.94 ± 1.19	9.17 ± 6.86
<i>XRCC3 241 Met/Met</i>	7	31.50 ± 14.68	9.71 ± 5.47	6.86 ± 4.02	6.71 ± 3.99	16.57 ± 11.72	3.43 ± 9.94 ^d	10.86 ± 11.82
<i>P^b</i>		0.1383	0.9649	0.0515	0.3932	0.9963	0.0140	0.5388

Neither the *hOGG1 Ser326Cys* polymorphism nor the *XRCC3 Thr241Met* were in HWE. This may be associated with the strong indigenous racial mix of the study area, as well due small sample size. Polymorphisms of *hOGG1 Ser326Cys* and *XRCC3 Thr241Met* significantly influenced NBUD formation in buccal cells. The *OGG1* gene encodes 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1), which catalyses the excision of oxidized purines, such as 8-oxo-7,8-dihydroguanine and other ring-opened purines (Rohr et al. 2011; Moritz et al. 2014). The major polymorphism in the human *OGG1* gene leads to the substitution of cysteine for serine at amino acid 326, which may reduce the reparative efficacy of the enzyme (Kershaw and Hodges 2012). Indeed, this substitution increases the risk of various types of cancer

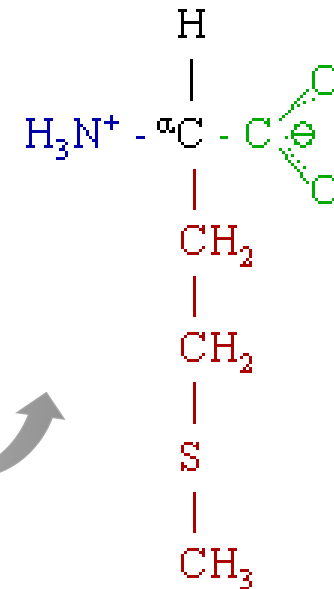


Individuals with the *XRCC3* 241 *Met/Met* genotype showed significantly increased NBUD frequencies compared with individuals with the *XRCC3* 241 *Thr/Thr* genotype. The *XRCC3* protein is involved in the HRR repair pathway of DSBs and cross-link repair in mammalian cells and interacts directly with RAD51, stabilizing it at the site of DNA damage (Wang and Zhang 2013; Liu et al. 2014).

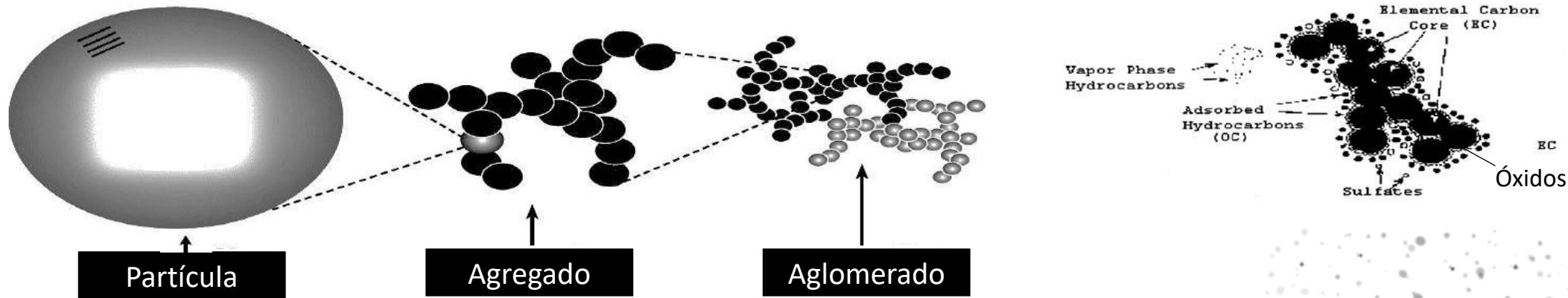
In the context of the *XRCC3* gene, the most studied substitution is *Thr241Met*, which indicates a change from neutral hydrophilic *Thr* to hydrophobic *Met* and represents an important change in the characteristics and structure of the protein (Andreassi et al. 2009; Wang and Zhang 2013). Individuals carrying the *XRCC3* 241 *Met/Met* genotype demonstrated a higher frequency of NBUD in buccal cells than *XRCC3* 241 *Thr/Thr* carriers, suggesting greater genomic damage. This



Triptófano



Methionine
(Met / M)



Mecanismos celulares

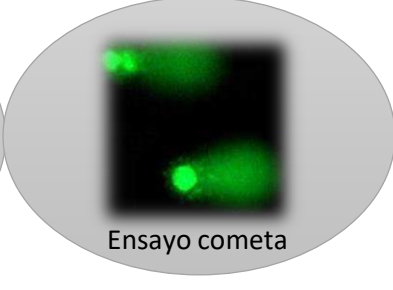


Daño oxidativo generado por los componentes que hacen parte de la mezcla compleja de las emisiones diésel

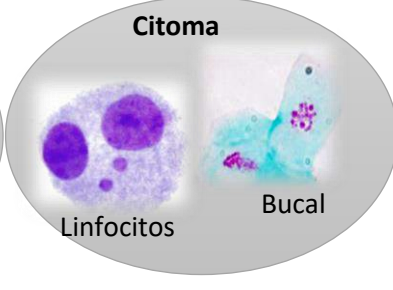
En resumen...



120 Mecánicos diésel expuestos
100 individuos control



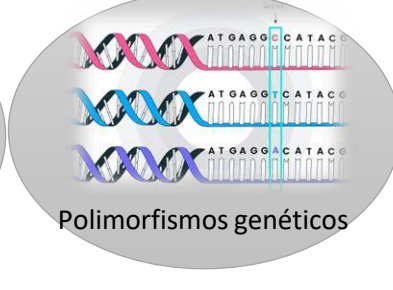
Ensayo cometa



Citoma

Linfocitos

Bucal



Polimorfismos genéticos



Caracterización del material particulado

COMETA: Resultados significativos en el % ADN en la cola y el de daño (DI)/ Expuesto VS control.

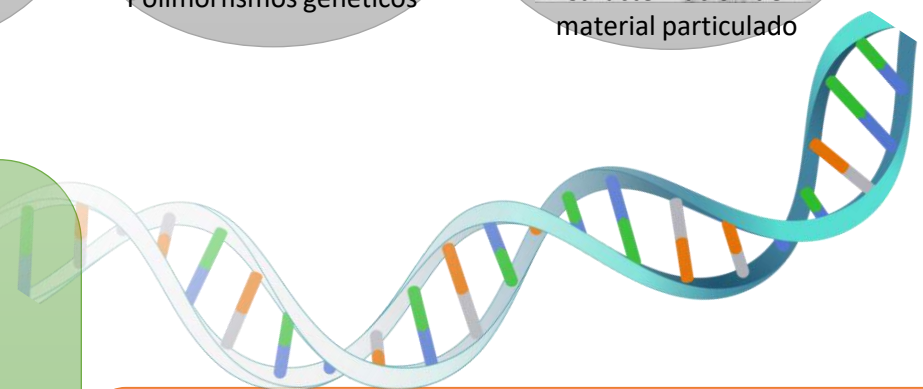
PARTICULAS: presencia alquilbencenos (C4-C5); AN – alquilnaftaleno. METALES: hierro (Fe), cobre (Cu), manganeso (Mn). PM< 2.5- formación de aglomerados.

CBMN-Cyt-lyfocitos: aumento significativo en biomarcador de citotoxicidad (APOP) y daño genético (MN, NPB, NBUD).

BMCyt-mucosa oral: diferencias significativas en los biomarcadores de citotoxicidad: cromatina condensada (CC), cariólisis (KRL), cariorrexis (KRX) y en el biomarcador de daño en el ADN (formación de MN) / Expuesto VS control.

POLIMORFISMOS:
GSTT1-GSTM1
hOGG1 326 Ser/Cys
XRCC1 Arg280His
XRCC3 241 Met/Met
XRCC3 241 Thr/Thr.
Demuestran asociaciones entre el daño del ADN y los polimorfismos que confieren deficiencias en la reparación del ADN y/o en las vías de metabolismo de xenobióticos.

Los efectos detectados están asociados a la mezcla compleja a la que se encuentran expuestos los trabajadores.





- ✓ Este estudio refuerza la importancia de tener en cuenta el efecto combinado de genotipos del metabolismo y las variantes de reparación con el daño en el ADN, como dos componentes que actúan coordinadamente y determinan finalmente la respuesta de los individuos a agentes genotóxicos o cancerígenos.
- ✓ Los resultados obtenidos en este trabajo contribuyen a conocer a fondo los efectos de la exposición a esta actividad y fomentar programas de seguridad e higiene industrial en el que el trabajador pueda adquirir conciencia de la existencia de los riesgos, la forma de evitarlos y porqué hacerlo.

Gracias!



Más información

Grethel León Mejía

Profesor-investigador Universidad Simón Bolívar
E-mail: grethel.leon@unisimon.edu.co



El conocimiento
es de todos

Minciencias