

# Importancia del monitoreo genético en trabajadores expuestos a agentes mutágenos y cancerígenos.

<sup>1</sup> Vanessa Ramírez Mayorga

<sup>2</sup> Patricia Cuenca Berger

## Resumen

Desde hace unos años en Costa Rica han cobrado importancia enfermedades como el cáncer y otras, en las cuales el componente genético juega un rol importante como agente etiológico, siendo la interacción entre los factores genéticos y ambientales indudable en el desarrollo de la transformación maligna.

Por otro lado, el hombre utiliza, en diferentes procesos necesarios de su vida moderna (agricultura, industria, minería), cada vez una cantidad más numerosa de sustancias sintetizadas artificialmente, a las cuales está expuesta toda la población, pero muy especialmente y en forma intensiva los trabajadores. Sobre muchas de ellas se desconocen sus propiedades toxicológicas.

A través de los años se ha venido acumulando evidencia de mutagenicidad y cancerogenicidad para numerosas sustancias y determinadas ocupaciones. Paralelamente ha sido posible, el desarrollo de metodologías que permiten evaluar el daño genético que causan los agentes ambientales. Por lo tanto, vivimos un momento en el cual es posible hacer monitoreo del efecto temprano que causa la exposición ocupacional y tomar medidas correctivas, antes de que el proceso de daño genético sea irreversible. De esta manera se

puede contribuir a proteger la salud y bienestar de trabajadores de alto riesgo por razones laborales.

En este trabajo se investiga el tema y se argumenta sobre la necesidad de realizar este tipo de monitoreo en Costa Rica.

## Introducción

La cantidad de sustancias sintetizadas por el hombre ha aumentado aceleradamente durante el presente siglo. En 1960 se habían descrito aproximadamente un millón de sustancias, en 1980 se conocían alrededor de 5 millones (4), y en 1992 la cifra ascendió a 9 o 10 millones (7). Si bien la mayoría de ellas no están ampliamente difundidas en el medio humano, se estima que las de uso cotidiano y extendido alcanzaban a principios de la década de los 80 unas 70 mil y en la segunda mitad unas 100 mil (4). Los estudios toxicológicos y epidemiológicos han demostrado la variada gama de afecciones y enfermedades que se asocian a la contaminación del ambiente por dichos agentes. Las primeras evidencias de su

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones en Salud (IINSA) y Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica  
E-mail: vramirez@cariri.ucr.ac.cr. Fax: 2075130.

<sup>2</sup> Instituto de Investigaciones en Salud (IINSA) y Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica  
Fax: 2075130.

carcinogenicidad en humanos se detectaron en ambientes de trabajo. Principalmente en los procesos industriales, mineros y petroleros, en el uso de plaguicidas y otros; donde gran parte de la población de los países en desarrollo labora y está en contacto con una variedad de productos, que podrían tener un efecto adverso en su salud (4). La primera observación sobre los efectos malignos de los materiales empleados en el lugar de trabajo fue hecha por Percivall Pott en 1795, quien observó un aumento inusual en la frecuencia de cáncer de escroto en barredores de chimenea en Londres (5). A partir de esta fecha, se ha asociado exposición a una serie de agentes químicos o físicos (en los procesos industriales y ocupacionales), con cáncer en humanos (cuadro 1). De manera que la exposición a agentes tóxicos tiene básicamente dos efectos en la salud: la formación de tumores y la ocurrencia de enfermedades hereditarias. La formación de tumores es el resultado de múltiples cambios en células somáticas, siendo un paso importante en este proceso la inducción de mutaciones. De manera similar las enfermedades hereditarias se dan por eventos mutacionales en las células germinales (9). El daño en el material genético puede guiar hacia efectos dañinos en la célula o en el organismo. En organismos multicelulares, las mutaciones en células somáticas<sup>3</sup> pueden jugar un papel importante en ciertos estados de la carcinogénesis, mientras que las mutaciones en células germinales<sup>4</sup> pueden provocar enfermedades hereditarias (1). Por tanto, es muy importante realizar investigaciones toxicogenéticas, para evaluar a nivel cromosómico el efecto de la exposición ocupacional a agentes tóxicos, ya que en algunos estudios se ha comprobado que una serie de agentes carcinogénicos para humanos tienen una evidencia citogenética positiva (Cuadro 2).

En Costa Rica son muy pocos los estudios en cáncer ocupacional. De acuerdo con un trabajo realizado por la doctora. Wesseling y

colaboradores (1996), con trabajadores de las compañías bananeras, encontraron un incremento en la tasa de incidencia estandarizada para melanoma y cáncer de pene en hombres, y en las mujeres para cáncer de cervix y leucemia. Sin embargo, ellos estiman que estos datos son una subvaloración de la realidad; debido a deficiencias en los registros nacionales de cáncer y de mortalidad.(16)

### **Detección del daño al ADN.**

El daño al ADN puede medirse de manera directa (aductos<sup>5</sup> de ADN, ruptura de cadenas, alteración en la secuencia básica del ADN) o indirecta (mecanismos de reparación), (15,2) para lo cual se emplea el monitoreo genético.

### **Importancia de los marcadores biológicos**

Los indicadores biológicos tienen utilidad práctica como expresión de los niveles alcanzados o de los efectos producidos por las sustancias o sus metabolitos en el organismo. Sirven para establecer límites máximos tolerables o para señalar signos de alteraciones fisiológicas precisas. Los indicadores biológicos pueden ser: indicadores de dosis interna, cuando se determinan concentraciones de la sustancia o de sus metabolitos en algún fluido o tejido del organismo; indicadores de efecto, cuando se determinan algunas alteraciones enzimáticas o modificaciones fisiológicas precisas.

Según sean los niveles o cantidades totales que alcancen los contaminantes en el organismo humano, así serán los efectos adversos detectables en él y se agrupan de la siguiente manera:

- A. No se producen ni se detectan cambios biológicos.

<sup>3</sup> Células somáticas: Diferentes tipos de células que constituyen el cuerpo humano excluyendo a las células germinales.

<sup>4</sup> Células germinales: Gametos (óvulos y espermatozoides)

<sup>5</sup> Adueto de ADN: Mezcla en donde la molécula de una sustancia química se encuentra contenida en la estructura del ADN.

- B. Modificaciones fisiológicas de significado incierto.
- C. Cambios fisiológicos definidos, los que se consideran como centinelas, ya que se trata de cambios precoces que advierten sobre el inminente desarrollo de la enfermedad.
- D. Desarrollo de la enfermedad.
- E. Muerte (Fig. 1).

Actualmente se efectúan esfuerzos para perfeccionar las técnicas, que permitan disponer de mediciones confiables en el nivel de las modificaciones centinelas, lo que permite disponer oportunamente de elementos confiables, a modo de indicadores, que permitan desarrollar actividades de vigilancia biológica más eficaces.

En este nivel también es posible identificar lo que se denomina efecto crítico, que corresponde al primer efecto adverso o indeseable detectable en el organismo como consecuencia de la exposición (4).

#### **Consideraciones para la aplicación de actividades de monitoreo genético.**

Para evaluar de manera adecuada la exposición de las poblaciones humanas a agentes mutagénicos o carcinogénicos hay que tener presentes las siguientes consideraciones: Identificar las condiciones y las características ambientales a estudiar, de manera que representen con claridad la exposición a la cual está sometida la población, definir el tipo y número mínimo de muestras biológicas representativas, así como normalizar la obtención de las muestras biológicas y los procedimientos de laboratorio, lo cual debe quedar claramente establecido en instructivos pertinentes. Cuando participa más de un laboratorio se deben normalizar los procedimientos de la técnica. Deben existir sistemas de control de la calidad analítica y someterse a evaluaciones periódicas por parte de un centro de referencia.

Es importante tener presente que existe el riesgo de que aparezcan resultados falsos positivos y resultados falsos negativos. Estos pueden ser causados, tanto por factores asociados al control de la calidad en los análisis de laboratorio, como por enfermedades o estados biológicos no asociados con la sustancia (4,9,15). Además, existen varios factores que determinan la validez de los métodos de monitoreo para estimar el riesgo futuro, como son el fenómeno biológico medido, la sensibilidad del método y la especificidad del mismo.

El monitoreo genético es un procedimiento más preciso para evaluar exposición que el monitoreo ambiental, porque refleja mejor las diversas exposiciones a las que está sometido un individuo. Sin embargo, su puesta en práctica tiene algunas dificultades o desventajas operacionales, tales como la necesidad de tener suficiente información toxicológica sobre la sustancia, la sensibilidad y precisión de las técnicas, la estabilidad del parámetro biológico seleccionado como indicador, y que las técnicas que se utilizan sean simples, rápidas y baratas. No siempre se puede medir la sustancia o el metabolito en el sitio de acción crítico, o sea, la dosis biológicamente activa; aparte del problema adicional de no estar bien definido el límite entre efecto biológico adverso y efecto biológico no adverso. A su vez no permite medir aspectos clínicos, por ejemplo, efectos locales irritativos sobre piel y mucosas, sin mencionar que en algunas ocasiones existen limitaciones éticas u operacionales para la obtención de las muestras.(4,8).

#### **Metodologías disponibles para monitoreo genético y su aplicación.**

##### **ANÁLISIS CITOGENÉTICO.**

Existe una preocupación creciente acerca del efecto mutagénico o carcinogénico de diferentes agentes tóxicos en poblaciones

humanas expuestas de manera ocupacional, accidental o por su estilo de vida. A pesar de este interés tan grande, existen pocos métodos directos para medir las mutaciones u otras formas de daño en humanos expuestos a mutágenos o cancerígenos(3).

La principal base conceptual para la aplicación de ensayos citogenéticos, es que el daño en el material genético celular representa los eventos iniciales de un proceso que eventualmente guía la manifestación de la enfermedad (Fig. 2) (2,3,11). Entonces la vigilancia citogenética puede servir como un indicador temprano, posibilitando la prevención de efectos adversos. Uno de los pocos métodos directos que existen es medir los cambios en el ADN, visualizado al observar los cromosomas. Dentro de estas alteraciones se incluyen rupturas y rearrreglos cromosómicos (aberraciones cromosómicas estructurales), o cambios más sutiles que involucran la transferencia de partes de un cromosoma -intercambio de cromátidas hermanas- (3, 12, 13).

#### **ABERRACIONES CROMOSÓMICAS (AC).**

Es el método más desarrollado (9). Fue aplicado décadas atrás para el monitoreo de poblaciones, con el propósito de proveer de un método específico y sensible para ser utilizado como "dosímetro biológico"<sup>6</sup> en casos de exposición accidental a radiaciones. Su desarrollo fue posible porque no involucra el metabolismo y los resultados de los estudios in vivo pueden compararse directamente con los resultados in vitro, lo que permite hacer estudios experimentales modificando algunos factores (3,9,13,15).

La situación es diferente para las sustancias químicas, pues muchas de éstas involucran al metabolismo para la reacción final, de manera que los estudios de aberraciones cromosómicas in vitro e in vivo no son comparables (9).

La principal desventaja es que el tamizaje de aberraciones cromosómicas es laborioso y subjetivo. El test debe hacerse con confiabilidad, lo que se logra a través de la experiencia y organización, de manera que se obtengan resultados no sesgados. Bajo estas condiciones un técnico solo puede analizar 200 muestras de sangre por año, la mitad de las cuales deben provenir de testigos no expuestos. Esta consideración limita seriamente su aplicación a gran escala para el monitoreo de poblaciones (9,11). Otra desventaja adicional es que la sensibilidad del método decrece, porque el nivel de aberraciones es influenciado por la edad, el consumo excesivo de alcohol, el fumado y las infecciones virales. Esto debe y puede controlarse al escoger la población testigo. Además, el efecto de estos factores pueden reducirse al establecer estudios longitudinales (9,15).

#### **ENSAYO "CHALLENGE".**

Permite evaluar si el agente afecta la fidelidad de la reparación del ADN; para lo cual se somete a los linfocitos a dosis controladas de rayos ultravioleta, seguidos por un lapso en el cual transcurre la reparación, antes de aplicarles una segunda dosis. Después se cultivan los linfocitos y se analiza la frecuencia de aberraciones cromosómicas de tipo cromatida y de tipo cromosoma. Es un método inespecífico, que permite tamizar el efecto de múltiples químicos. Tiene la desventaja de que no se conoce cual paso del mecanismo de reparación se encuentra dañado.

#### **INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS (ICH).**

En comparación con las aberraciones cromosómicas, es un ensayo más sensible, mucho más fácil de realizar e igual de inespecífico para el tamizaje de agentes químicos. La inducción de ICH está bien

<sup>6</sup> Dosímetro biológico: Indicador biológico que permite determinar cambios en el organismo los que se pueden caracterizar de manera cualitativa o cuantitativa a través de diferentes estrategias (6).

correlacionada con la inducción de mutaciones de punto y la citotoxicidad (9,11,12,13). Tiene dificultades inherentes, tales como: la relación entre clastogenicidad y genotoxicidad no está bien establecida y la reversión de las lesiones es más rápida, que con relación a las aberraciones cromosómicas. Este factor puede guiar a resultados variables en los estudios de poblaciones expuestas (9).

#### **MICRONÚCLEOS EN CÉLULAS SOMÁTICAS (MN).**

Este es un ensayo fácil de aplicar porque no presenta mayores dificultades ni consume mucho tiempo. La principal ventaja es su especificidad para detectar efectos clastogénicos y medir el efecto directamente en el tejido blanco de personas expuestas. En monitoreos ocupacionales el blanco generalmente es desconocido o no está disponible para el análisis; entonces se pierde la ventaja (9,11,12,13).

#### **ANÁLISIS MOLECULAR**

El daño al ADN se puede medir en términos de la formación de aductos, ruptura de cadenas y alteración o reparación en la secuencia básica del ADN. La formación de aductos requiere conocer la naturaleza del aducto, y se limita por el tamaño de la población. No es un ensayo aplicable para el monitoreo de grandes poblaciones.

Las técnicas de mapeo con enzimas de restricción sirven para analizar alteraciones en la secuencia de bases del ADN. Se usan para definir la estructura del gen y para identificar los polimorfismos por análisis de ligamiento. Pueden emplearse para observar cambios mutacionales, pero su aplicación es restringida por la cantidad limitada de sondas de ADN; además de la necesidad de conocer las secuencias de bases "normales" previamente a la evaluación(15).

#### **ANÁLISIS INMUNOQUÍMICOS DE ADUCTOS DE ADN.**

La manera más directa de medir el efecto primario es detectar y medir la reacción con el blanco intracelular. Para los mutágenos el blanco ha sido bien identificado como el ADN, y para los carcinógenos genotóxicos se sospecha fuertemente que el blanco también es el ADN. La medición de estos en el ADN se llama dosimetría molecular. El más promisorio de los métodos de dosimetría está basado en la detección inmunoquímica de aductos específicos de ADN en células sanguíneas. Este método puede ser enormemente sensible para el biomonitoreo de poblaciones humanas expuestas, puesto que sí se pueden detectar los aductos. Es un indicativo no solo de exposición, sino de un posible efecto adverso en la salud.

Este tipo de método es el más específico de biomonitoreo, porque los anticuerpos solo reconocen un tipo de aducto de ADN, originado por un químico conocido. En muchos casos el bagaje natural esperado del aducto en cuestión es muy bajo. El problema es el desarrollo del anticuerpo monoclonal para cada aducto después de conocer la configuración del aducto producido por un químico específico. Se pueden detectar inmunoquímicamente aductos relacionados por reacción cruzada de los anticuerpos, pero posteriormente se hace necesaria la caracterización y purificación individual de cada aducto.

Para fines de biomonitoreo, los métodos inmunoquímicos son capaces de detectar un solo aducto en  $10^7$ - $10^8$  nucleosidos sin modificar (9).

#### **ELECTROFORESIS DE CÉLULAS ÚNICAS.**

Es un ensayo rápido, simple, visual y sensible, para medir y analizar rupturas en el ADN de virtualmente todas las células eucariotas. También detecta diferencias intracelulares en el ADN dañado y en los procesos de reparación.

Requiere de células solas en suspensión - lo que constituye una limitante, pues existen tejidos que son difíciles de disgregar. Las muestras que se necesitan son pequeñas (de 1 a 10 000 células) y los resultados se obtienen en un día (10). Por esto, es un método que tiene una gran aplicación para el tamizaje de poblaciones grandes. Es una metodología reciente, que aún está a prueba como técnica para ensayar el efecto genotóxico; sin embargo, por las ventajas que ofrece tiene un gran futuro.

## Conclusiones

En vista de las evidencias que se acumulan día a día, con relación a la exposición ocupacional y el desarrollo de enfermedades, concluimos que es necesario iniciar el monitoreo genético continuo de los efectos tempranos que causan las diversas sustancias por exposición ocupacional, de manera que se pueda intervenir a tiempo y minimizar el daño a la salud a largo plazo. Deben ser sujetos de estudio las personas que trabajan con plaguicidas (en la producción de banano, de flores y otros productos agrícolas); los trabajadores de las refinerías de petróleo (RECOPE), de gasolineras, de la manufactura de productos farmacéuticos, de pinturas, los peluqueros, y de otras ocupaciones para las cuales el daño a la salud ya está documentado.

En el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), de la Universidad de Costa Rica (UCR) estamos interesados en desarrollar la toxicología genética, por lo cual nos abocamos, a proveer algunas de las metodologías para el monitoreo genético de las poblaciones expuestas, con el apoyo del Departamento de Sustancias Tóxicas y Medicina del Trabajo, del Ministerio de Salud, la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), el CONICIT y la Vicerrectoría de Investigación de la UCR. Estamos llevando a cabo un proyecto piloto con trabajadoras expuestas a plaguicidas

y evaluando la utilidad de las siguientes metodologías: ICH, MN. en linfocitos y en epitelio oral, ensayo challenge y electroforesis de células únicas. Consideramos de vital importancia contar con herramientas que permitan evaluar el efecto de los contaminantes, sobre todo en los grupos de alto riesgo.

### Agradecimientos

Munhas gracias a Rafaela Sierra Ramos, M.Sc., directora de INISA, a la Lic. María Eugenia Fonseca Calvo, de la oficina de Divulgación de la UCR, por sus valiosos comentarios.

## Bibliografía

1. Baan, R.A. 1987. DNA damage and cytogenetic endpoints. En: Obe, G. & A. Basler (eds.). Cytogenetics. Basic and applied aspects. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, p. 328-334.
2. Cantelli-Forti, G., M. Paolini & P. Hrelia. 1993. Multiple endpoint procedure to evaluate risk from pesticides. En: Environmental Health Perspectives Supplements, 101 (suppl. 3): 15-20.
3. Carrano, A.V. & A.T. Natarajan. 1988. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. Mutation Research 204: 379-406.
4. Corey, G. 1988. Vigilancia en epidemiología ambiental. Estado de México, Serie vigilancia 1, pp. 101-103, 183-187.
5. Decouflé, P. 1982. Occupation. En: Schottenfeld & Fraumeni (eds.) Cancer Epidemiology and Prevention, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 318-335.
6. Gonsébat, M.E. 1994. Marcadores biológicos de exposición a arsénico inorgánico. Universidad Nacional Autónoma de México. Tesis para obtener el grado de Doctora en Ciencias, México D.F., p 12.

7. Higginson, J., C.S. Muir & N. Muñoz. 1992. Chemical factors. En: Higginson, J., C.S. Muir & N. Muñoz (eds.). Human cancer: epidemiology and environmental causes. Cambridge University Press, London, pp.74-96.
8. Lauwerys, R. 1984. Basic concepts of monitoring human exposure. En: Berlin, A., M. Draper, K. Hemminki & H. Vainio (eds.). Monitoring human exposure to carcinogenic and mutagenic agents. IARC Scientific Publications No. 59. Lyon, 31-46.
9. Lohman, P.H.M., J.D. Jansen & R.A. Baan. 1984. Comparison of various methodologies with respect to specificity and sensitivity in biomonitoring occupational exposure to mutagens and carcinogens. En: Berlin, A., M. Draper, K. Hemminki & H. Vainio (eds.). Monitoring human exposure to carcinogenic and mutagenic agents. IARC Scientific publications No. 59. Lyon, 259-277 .
10. McKelvey-Martin, V.J., M.H.L. Green, P. Schmezer, B.L. Pool-Zobel, M.P. De Méo & A. Collins. 1993. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): A European review. En: Mutation Research, 288: 47-63.
11. Parry, E.M. & J.M. Parry. 1995. In vitro cytogenetics and aneuploidy. En: Phillips, D.H. & S. Venitt (eds.). Environmental mutagenesis. Bios Scientific Publishers Limited, Oxford, pp. 121-139.
12. Sorsa, M. 1984. Monitoring of sister chromatid exchange and micronuclei as biological endpoints. En: Berlin, A., M. Draper, K. Hemminki & H. Vainio (eds.). Monitoring human exposure to carcinogenic and mutagenic agents. IARC Scientific Publications No. 59. Lyon, 339-349.
13. Sorsa, M. & J.W. Yager. 1987. Cytogenetic surveillance of occupational exposures. En: Obe, G. & A. Basler (eds.). Cytogenetics. Basic and applied aspects. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, p. 345-360.
14. Sorsa, M., J. Wilbourn & H. Vainio. 1992. Human cytogenetic damage as a predictor of cancer risk. En: Vainio, H., P.N. Magee, D.B. McGregor & A.J. McMichael (eds.). Mechanisms of carcinogenesis in risk identification, IARC Scientific Publications, Lyon, pp. 543-554.
15. W.H.O (World Health Organization). 1985. Guidelines for the study of genetic effects in human populations. Geneva, Environmental Health, Criteria 46, 126 P.
16. Wesseling, C., A. Ahlbom, D. Antich, A.C. Rodríguez & R. Castro. 1996. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. Revised version for publication in the International Journal of Epidemiology, April 19, 1996.

**CUADRO # 1**  
**PROCESOS INDUSTRIALES Y OCUPACIONES ASOCIADOS CON CANCER EN**  
**HUMANOS EN LAS MONOGRAFÍAS DE LA IARC, VOLUMENES 1-58**

<b>Grupo</b>	<b>Exposición</b>	<b>Organo blanco (a)</b>
1	Producción de aluminio Manufacturación de auramina Manufactura y reparación de calzado Gasificación del Carbón Producción de coque Fabricación de muebles y cabinas Minas de hematita con exposición a radón Fundiciones de hierro y acero Manufactura de isopropanol Manufactura de magenta "1993" Exposición ocupacional a pinturas "1989" Ciertas ocupaciones en la industria del caucho Exposición ocupacional a vapores ácidos, fuertemente inorgánicos que contienen ácido sulfúrico "1992"	Pulmón vejiga Vejiga Cavidad nasal, leucemia Piel, pulmón y vejiga Piel, pulmón y riñón Cavidad nasal Pulmón Pulmón Cavidad nasal Vejiga Pulmón Vejiga, leucemia  Pulmón, laringe
2A	Manufactura de vidrios artísticos, contenedores de vidrio y artículos de imprenta "1993". Exposición ocupacional en barberías y peluquerías "1993" Exposición ocupacional en atomización y aplicación de insecticidas no arsenicales "1991" Exposición ocupacional en refinerías de petróleo "1989"	(Pulmón, estómago) (Vejiga, pulmón)  (Pulmón, mieloma) (Leucemia, piel)
2B	Carpintería Trabajar en la industria de manufactura de textiles "1990"	(Cavidad nasal) (Cavidad nasal, vejiga)

Estas evaluaciones fueron hechas o confirmadas en 1987, excepto las que se anotaron entre comillas.

(a) Entre paréntesis se encuentran los órganos blancos sospechados.

Tomado de: Vainio, H, E. Matos & M. Kogevinas. 1994.

**CUADRO # 2**  
**EVIDENCIA CITOGENETICA DE EXPOSICIÓN A CARCINOGENOS RECONOCIDOS.**  
**DATOS DISPONIBLES PARA HUMANOS Y ANIMALES**

<b>Agente/Exposición</b>	<b>Métodos citogenéticos</b>					
	<b>Humanos</b>			<b>Animales</b>		
	<b>AC</b>	<b>ICH</b>	<b>MN</b>	<b>AC</b>	<b>ICH</b>	<b>MN</b>
Bebidas alcohólicas	+	+		-	+	?
Benceno	+			+	+	+
Mascar tabaco y betel		+	+			+
Bis(clorometil) éter y clorometil éter (grado técnico)	(+)			-		
1,4 Butamediol dietanosulfonato (Myleran)	(+)	+		+		+
Clorambucil	?	+		+		
Ciclosporina	+			-		-
Alquitrán de carbón	+					
Producción de coque		+				
Ciclofosfamida	+	+		+	+	+
Compuesto de cromo hexavalente	+	+		+	+	+
Melfalan	+	+		+		
Aceites minerales no tratados o medianamente tratados	+					
Compuestos de níquel	+	-		?		-
Radón	+			-		
Fumar tabaco	+	+	+		+	
Tiotepa	(+)			+	+	+
Cloruro de vinilo	+	?		+	+	+

AC, aberraciones cromosómicas; ICH, Intercambio de cromátidas hermanas; MN, Micronúcleos; 0 un estudio.

Tomado de: Sorsa, M. et al. 1992.

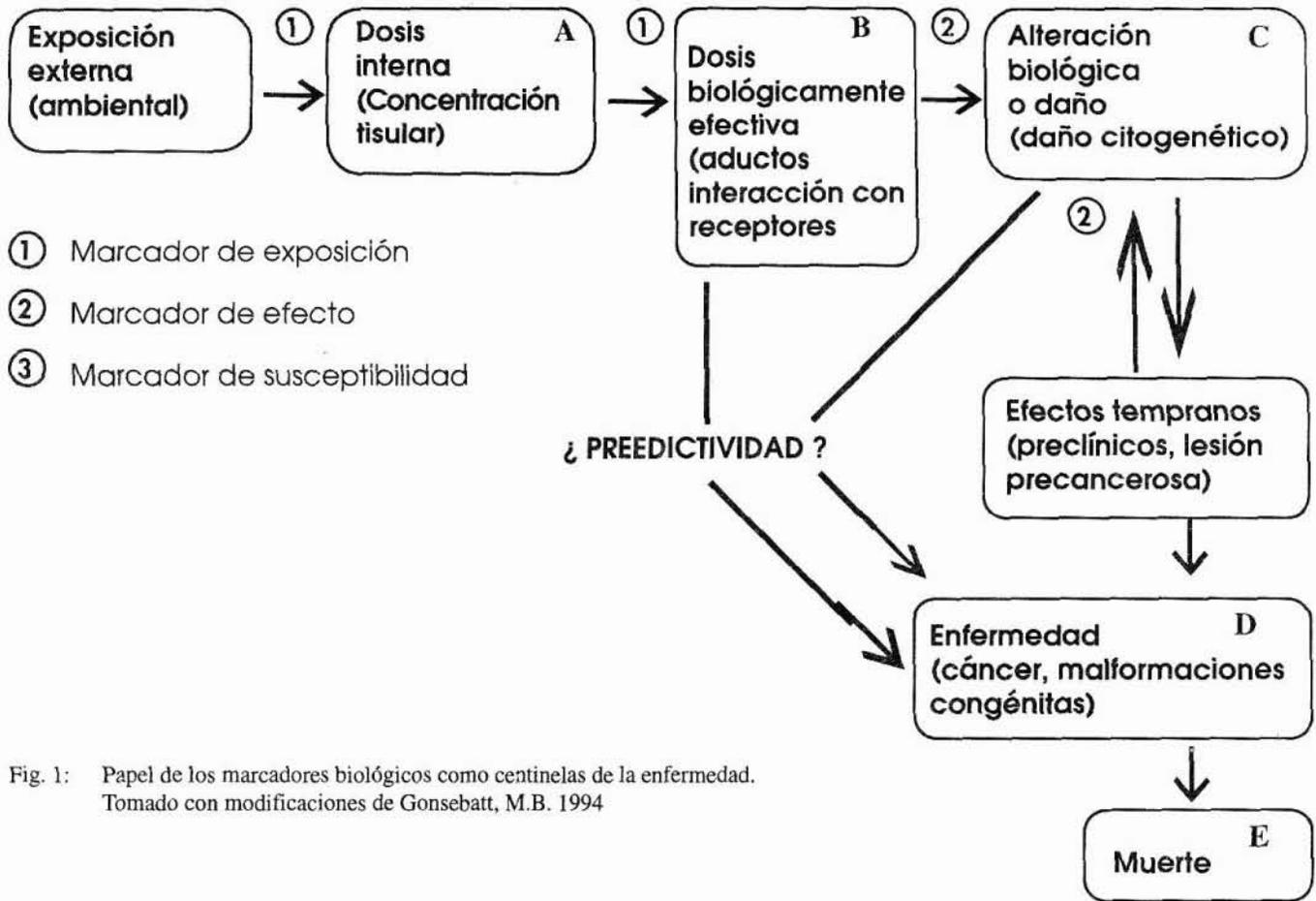


Fig. 1: Papel de los marcadores biológicos como centinelas de la enfermedad.  
 Tomado con modificaciones de Gonsebatt, M.B. 1994

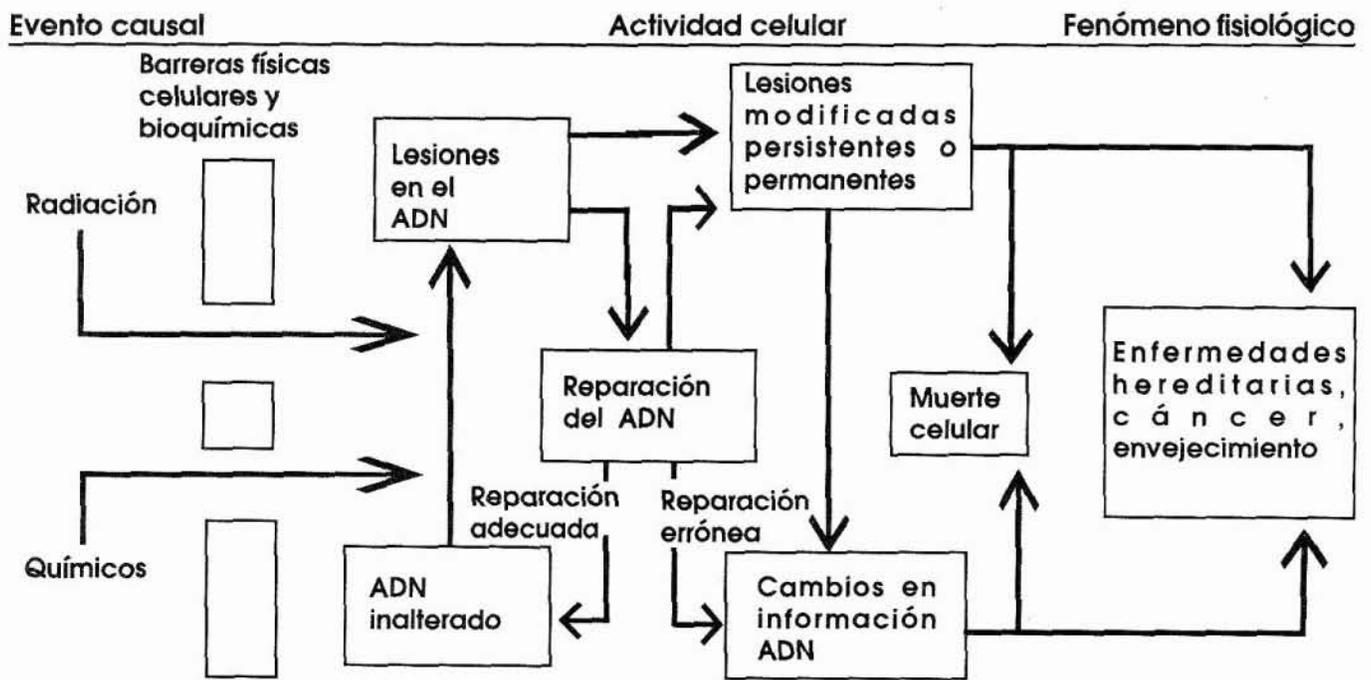


Fig. 2: Vías propuestas a través de las cuales el daño al ADN puede producir efectos adversos a la salud.  
 Tomado de: Baan, R.A. 1997.