

Artículo Original

Biomonitoreo genético de individuos expuestos a radiación ionizante y su relación con el desarrollo de cáncer.

Genetic biomonitoring in individuals exposure to ionizing radiation and the relationship with cancer.

María José Muñoz, Andrés López-Cortés, Isabel Sarmiento, Catalina Herrera, María Eugenia Sánchez, César Paz-y-Miño

Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas. Quito - Ecuador. Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito – Ecuador

RESUMEN

Introducción: Los efectos producidos por la exposición a bajas dosis de radiación ionizante de forma crónica son controversiales. El objetivo de este trabajo fue evaluar el daño producido por la radiación ionizante en radiólogos mediante un monitoreo genético.

Materiales y métodos: La población de estudio consistió de 20 individuos expuestos a radiación ionizante y 21 individuos control; para la evaluación se utilizó el análisis de aberraciones cromosómicas y el ensayo cometa.

Resultados: Mediante el análisis de aberraciones cromosómicas se observó un incremento de estas alteraciones en el personal expuesto a radiación ionizante, al ser comparadas con el grupo control, sin encontrar diferencias significativas. Usando el ensayo cometa el promedio de fragilidad del ADN en el personal expuesto fue de 29,09 μ m y 25,92 μ m en el grupo control. Al comparar ambos grupos se encontró una diferencia significativa indicando que el personal expuesto a la radiación ionizante presenta mayor riesgo de alteraciones genéticas que la población normal. No hubo correlación entre el análisis de aberraciones cromosómicas con las dosis y años de trabajo del personal expuesto; iguales resultados se obtuvieron al correlacionar el ensayo cometa con las dosis de radiación y los años de trabajo.

Conclusión: La radiación ionizante causa un efecto nocivo en la integridad del genoma, sin embargo el uso de medidas de protección como ropa blindada no evita el apareamiento de estas lesiones. El biomonitoreo genético es una herramienta útil para el diagnóstico y prevención tanto primaria como secundaria de apareamiento de patologías radio inducidas.

Palabras clave: Aberraciones cromosómicas, ensayo cometa, radiación ionizante, biomonitoreo genético.

Correspondencia:

César Paz-y-Miño M.D. D.B.
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas
Dirección: Av. de los Granados E12-41 y Colimes
Teléfono: (593-2) 3970000 - E-mail: cpazymino@udla.edu.ec

© Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

ABSTRACT

Introduction: The effects produced at chronic low dose of radiation exposure are controversial. The aim of this work was to evaluate the damage produced by ionizing radiation in radiologists through genetic monitoring.

Material and methods: The total population was 20 individuals exposed to ionizing radiation and 21 unexposed individuals for control group. The tests performed were the chromosome aberration analysis and the comet assay.

Results: The chromosome aberrations analysis showed an increase percentage of chromosome alterations in exposed group in comparison with unexposed control group, nevertheless it was not found statistical differences between both groups. In the comet assay the average of DNA fragility in exposed group was 29,09 μ m and 25,92 μ m in unexposed group. Both groups showed significant difference, which means that people exposed to ionizing radiation have higher risk to develop genetic alterations than normal population. No correlation was found between the chromosome aberration analysis with dose and time of exposition to ionizing radiation in exposed group, the same results were found when comparing the comet assay with radiation doses and time of exposition.

Conclusion: Ionizing radiation causes a harmful effect in the genome integrity, however the use of protection practices as shielded clothes does not avoid the appearance of genetic lesion. In addition, the genetic biomonitoring is useful to diagnostic as primary and secondary prevention of radio-induced pathologies.

Key words: Chromosome aberrations, comet assay, ionizing radiation, genetic biomonitoring.

INTRODUCCIÓN.

La radiación ionizante es considerada un genotóxico por su capacidad de interactuar con el ADN. Un tipo de radiación ionizante son los rayos X, los cuales desde su descubrimiento



han sido asociados con el apareamiento de patologías radio inducidas.

Durante los primeros años de uso de los rayos X se reportaron casos de lesiones de piel, alteraciones hematológicas y cáncer. Desde 1950 se implementaron normas de protección como disminuir la dosis límite de radiación y el uso de medidas de protección personal para disminuir la presencia de patologías radio-inducidas ^(1,2).

Ron ⁽¹⁾ y Yoshinaga ⁽²⁾, observaron en sus investigaciones que los radiólogos que trabajaron antes del año 1950 presentaron enfermedades como leucemia, cáncer de mama, tiroides, y que posterior a este año los casos reportados han sido mucho menores, lo que indicó que era eficaz la recomendación de protección del personal y la disminución de dosis. A pesar de los efectos dañinos sobre la salud causada por las altas dosis de radiación en personal de la salud antes de 1950 y luego de analizar lo sucedido en las poblaciones afectadas por la caída de la bomba atómica, los efectos que causan las dosis bajas de radiación todavía son controversiales ⁽¹⁻⁴⁾.

El monitoreo genético permite analizar si las poblaciones expuestas a agentes genotóxicos como los rayos X, presentan alteraciones en la morfología de los cromosomas y en la integridad del ADN, y que a futuro podrían desencadenar enfermedades genéticas. La utilidad del monitoreo genético radica en demostrar y determinar la relación entre el daño genético y la radiación ionizante. Además permite realizar recomendaciones para prevenir enfermedades ^(4,5).

Existen dos tipos de efectos causados por la exposición a la radiación sobre la salud: determinísticos, se observan en personas expuestas a altas dosis de radiación; lo que induce la muerte celular provocando la pérdida de funcionalidad de uno o varios tejidos. Los estocásticos, cuando el contacto con la radiación ionizante potencia eventos de daño ya presentes en el individuo, provocando sinergismo entre las alteraciones genómicas y los efectos producidos por la radiación ⁽⁶⁻¹¹⁾.

La carcinogénesis radio inducida consiste en el desarrollo de los eventos de iniciación, promoción y progresión, los cuales se producen luego de la exposición a la radiación y provocan alteraciones que predisponen la aparición de

cáncer ⁽³⁾. Los daños que la radiación ionizante produce a las macromoléculas y al genoma son el daño directo que consiste en la alteración de la estructura del ADN, pérdida o cambio de una base debido a los dímeros de timina, deleciones y/o cambios de secuencias, rotura de doble y simple cadena. El daño indirecto produce la formación de radicales libres principalmente de la ionización del agua, convirtiéndola en radicales superóxido e hidroxilo ^(3,6,10,12-16).

Otras moléculas sensibles a los rayos X son los lípidos de la membrana celular, porque se altera su estructura afectando la permeabilidad de la membrana y las enzimas que pierden su actividad. Se pueden alterar las mitocondrias, causando muerte celular inmediata por fallo mitocondrial al desorganizarse las crestas mitocondriales y la cadena de fosforilación oxidativa ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

El biomonitoreo genético consiste en el análisis del estado de la macromolécula de ADN, para así determinar su adecuado funcionamiento a través de pruebas citogenéticas y moleculares. Es un procedimiento de experimentación causa-efecto de los genotóxicos en los seres vivos ^(3,11).

Los estudios de biomonitoreo ayudan al esclarecimiento de los efectos producidos por los genotóxicos, al aportar información sobre los mecanismos moleculares de estos procesos que causan daño de forma directa o indirecta. Entre las pruebas que se utiliza para evaluar los efectos de los genotóxicos se encuentran: el estudio de aberraciones cromosómicas, el estudio de micronúcleos, el ensayo del gel de electroforesis de células simples (cometa), la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), el análisis de genes, entre otros ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Este estudio evaluó la presencia de aberraciones cromosómicas ⁽²⁰⁻²²⁾, el ensayo en gel de electroforesis de células simples en el personal expuesto a rayos X, con el propósito de determinar riesgos de susceptibilidad laboral ^(9,12,23).

MATERIALES Y MÉTODOS.

1. Muestras biológicas.

La población incluida en este estudio consta de 28 individuos

que acudieron voluntariamente al Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana durante el año 2008 para la realización de monitoreo genético. A este grupo pertenecen médicos radiólogos, tecnólogos radiólogos que estuvieron expuestos a rayos X por su actividad laboral. Se excluyó a los sujetos con antecedentes familiares o personales de cáncer, expuestos a otros genotóxicos como tabaco y alcohol, ya que podrían existir alteraciones genéticas heredadas, las que pueden ser potenciadas o activadas por efecto de la radiación ionizante y a su vez, influir en los resultados aumentando el número de aberraciones cromosómicas y la fragilidad del ADN. El total de casos fueron 20 individuos. Todos los individuos llenaron una encuesta para evaluación de estudios genotóxicos. Las muestras controles correspondieron a 21 individuos sanos no expuestos a genotóxicos pertenecientes al banco de muestras de nuestro laboratorio, recogidos entre los años 2000-2008. Todas las muestras se manejaron bajo los códigos establecidos por el laboratorio, por lo tanto la identidad de la población a estudiar se mantuvo en reserva.

2. Análisis de aberraciones cromosómicas, ensayo cometa y estadística.

Tanto para el estudio de análisis de aberraciones cromosómicas como para la prueba del ensayo cometa se utilizaron los protocolos ya estandarizados en el laboratorio⁽¹⁰⁾.

El análisis de los datos se realizó tomando en cuenta la población total y luego fueron divididos en individuos expuestos y no expuestos. Se analizó el promedio, moda, mediana y la desviación estándar. Se contrastó el grupo expuesto con el grupo control realizando el estadístico T de Student para el análisis del ensayo cometa. Además se realizó la correlación de Pearson entre dosis de radiación y años de exposición frente a la presencia o no de aberraciones cromosómicas y la longitud del cometa.

El análisis de aberraciones cromosómicas se describió con proporciones, la asociación se realizó usando el estadístico Chi-cuadrado y se aplicó la prueba de OR como un índice de riesgo para la población. Para realizar los estadísticos T de Student, Chi cuadrado y Correlación de Pearson, se usó el programa SPSS, mientras que para la realización de los OR se utilizó el programa Epi-Info.

RESULTADOS.

Se analizaron las encuestas de los 41 individuos que cumplieron los criterios de inclusión en el estudio, 20 pertenecientes al grupo de expuestos a rayos X y 21 pertenecientes al grupo control. Del total de individuos analizados 16 fueron hombres y 25 mujeres, siendo 12 hombres y 8 mujeres de los expuestos y 4 hombres y 17 mujeres del grupo control. El promedio de edad del grupo de expuestos es de 37 años, mientras que la edad promedio de los controles es de 33 años.

Dentro de los antecedentes patológicos personales y familiares de los casos y controles no se encontraron datos de relevancia para el estudio, es decir antecedentes de cáncer y uso de tratamientos antineoplásicos, infertilidad, esterilidad, enfermedades genéticas, malformaciones o abortos. Todos los individuos expuestos a radiación trabajaron en horarios seis horas diarias aproximadamente. El tiempo que los pacientes estuvieron expuestos a radiación va de 1 a 21 años, siendo la media 5,89 años de trabajo.

La dosimetría física anual de los individuos expuestos fue en base a los dosímetros físicos termoluminiscentes analizados por la Comisión Ecuatoriana de Energía Atómica. Los valores de la dosis media de radiación a la que estaban expuestos los individuos fueron de 0,99 mSv de radiación ionizante (Tabla 1).

Individuo	Dosis anual en mSv ¹
RX1	1,13
RX2	0,68
RX3	0,78
RX4	0,62
RX5	0,84
RX6	0,65
RX7	0,9
RX9	0,7
RX10	1,12
RX11	1,58
RX12	0,72
RX13	1,23
RX14	0,73
RX15	1,31
RX17	0,92
RX18	0,65
RX21	0,85
RX23	2,53
RX24	1,01
RX25	0,81
Media	0,99
Mediana	0,85
Desviación estándar	0,44

¹ Milisievert; RX = Expuestos a rayos X

Tabla 1 Dosis de radiación anual de la población expuesta a rayos X.



En el análisis de aberraciones cromosómicas se contabilizaron 490 metafases en el grupo de expuestos y 1274 metafases del grupo control, todas presentaron una fórmula de 46 cromosomas, en ninguna de las metafases se hallaron alteraciones numéricas. La proporción de aberraciones cromosómicas en los expuestos fue del 50% y en los controles fue 4%.

Al analizar la presencia de las aberraciones cromosómicas en 764 metafases se encontraron alteraciones estructurales, dentro de estas se observaron gaps, roturas, cromosomas dicéntricos, anillos y doble minute (Figura 1). Al separar las metafases en grupos de expuestos y controles se encontró que la metafase que presentó la rotura perteneció a un individuo del grupo control. En el grupo de expuestos se encontraron 13 metafases que presentaron alteraciones tipo gaps. Otro tipo de alteraciones que se encontró fue una metafase con un cromosoma dicéntrico en un sujeto expuesto a rayos X. Además se encontró una metafase con una alteración de un cromosoma en forma de anillo. Adicionalmente una metafase de los individuos expuestos a rayos X también presentó un doble minute.

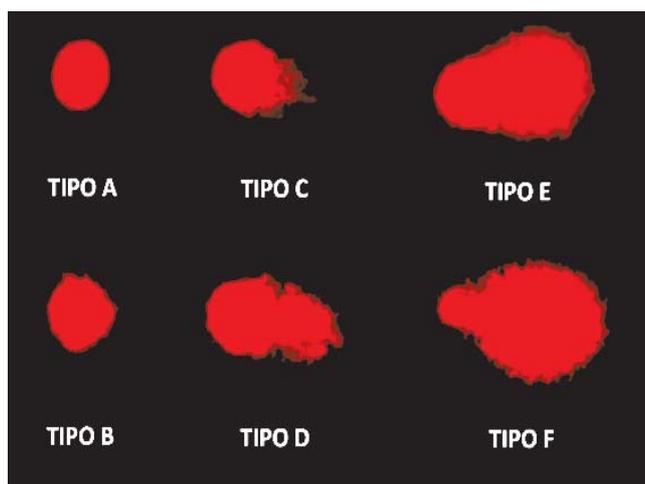


Figura 1 Tipos de fragmentación del ADN mediante la técnica ensayo cometa.

Al realizar el análisis de la presencia de aberraciones cromosómicas, se encontró que no hay una diferencia significativa al comparar entre los expuestos y los controles ($\chi^2 > 0,05$).

Al aplicar la prueba de ensayo cometa se analizaron 8262 nucleoides, se encontró una media de longitud de migración en el grupo control de 25,92 μm y de 29,09 μm en el grupo de expuestos (Figura 2). El estadístico T de Student fue -3.876 con una $P < 0.01$, por lo que la diferencia encontrada es altamente significativa (Tabla 2).

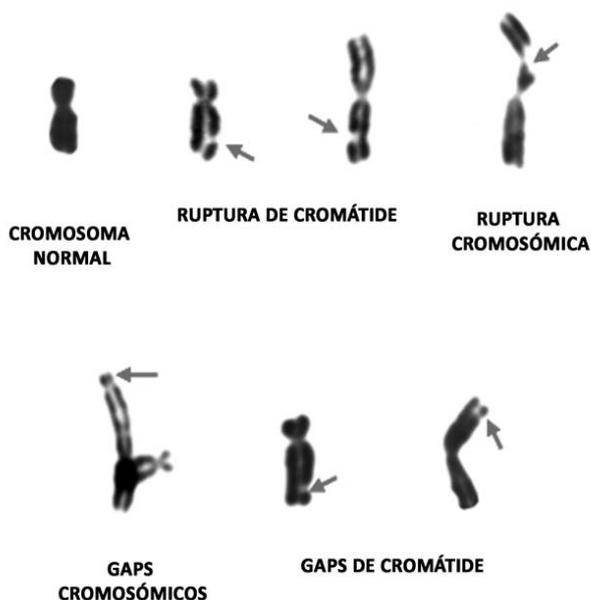


Figura 2 Aberraciones cromosómicas.

Expuestos a rayos X			No expuestos a rayos X		
Individuo	Mediana	Media	Individuo	Mediana	Media
RX1	25	25,93	C1	25	26,29
RX2	25	26,53	C2	25	25,4
RX3	25	26,44	C3	25	25,7
RX4	25	25,83	C4	26,5	27,3
RX5	25	24,57	C5	25	25,9
RX6	22,5	24,27	C6	25	25,75
RX7	42,5	43,6	C7	25	25,8
RX9	35	36,54	C8	25	25,76
RX10	27,5	27,4	C9	25	25,28
RX11	32,5	32,68	C10	25	25,45
RX12	27,5	27,29	C11	25	26,31
RX13	25	27,36	C12	25	26,85
RX14	27,5	28,16	C13	25	26,13
RX15	30	32,03	C14	25	27,03
RX17	32,5	34,78	C15	25	26,45
RX18	27,5	28,83	C16	25	25,14
RX21	25	29,25	C17	25	25,01
RX23	25	26,66	C18	25	25,51
RX24	25	27,73	C19	25	25,94
RX25	25	25,83	C20	25	25,36
			C21	25	26,4
Media		29,08	Media		25,91
Mediana		25,83	Mediana		25,78
Desviación estándar		4,73	Desviación estándar		0,63

Tabla 2 Longitud de migración del ADN mediante ensayo cometa.

En los expuestos hubo un aumento en la proporción de fragilidad del 60%, en comparación con el grupo control que tuvo 4% de fragilidad.

En el grupo expuesto al correlacionar el promedio de la dosis de radiación y de aberraciones cromosómicas no se encontró una relación entre la dosis de radiación y el incremento de aberraciones cromosómicas. También se realizó la correlación entre la presencia de aberraciones cromosómicas y los años de exposición y tampoco se encontró una correlación.

En el grupo expuesto se correlacionó la dosis de radiación con la longitud de las cometas sin encontrarse diferencias significativas. Además se correlacionó los años de trabajo a los que estuvieron expuestos los trabajadores con la presencia de las aberraciones cromosómicas y la longitud de las cometas, pero tampoco se encontró diferencias.

El riesgo relativo de presentar aberraciones cromosómicas en individuos expuestos a radiación ionizante es 20 veces mayor que en los individuos sanos. Mientras que la razón entre expuestos a la radiación ionizante y no expuesto a la radiación es 30 veces para presentar mayor grado de fragilidad del ADN.

DISCUSIÓN.

Por muchos años los rayos X han sido considerados un genotóxico ⁽⁵⁾, por los efectos que provoca la exposición a altas dosis en individuos que no utilizan protección ^(1-5,8). Sin embargo, los efectos que causa la exposición crónica a bajas dosis de rayos X son controversiales ^(12,24,25), ya que no provocan efectos agudos y presentan baja incidencia de patologías. Sin embargo esto no indica que las patologías asociadas puedan desaparecer, por lo que es importante investigar la relación entre las patologías presentes en los trabajadores expuestos y la dosis de exposición, a fin de determinar si existe una dosis de radiación inocua para la salud.

Con estos antecedentes, en este estudio se realizó un monitoreo genético a 20 individuos que trabajan en servicios de radiología expuestos a radiación; ya que no se cuenta con datos previos sobre exposición para comparar los hallazgos encontrados en este estudio, se analizó a un grupo control de 21 individuos y que no estaban expuestos a otros genotóxicos. Por lo tanto los individuos incluidos en este análisis, tanto el grupo de personal expuesto a radiación como el grupo control, presentan menor riesgo de desarrollar cáncer, si se

compara con individuos que tengan antecedentes de cáncer familiar. Esto se corrobora en el trabajo presentado por Barquineiro ⁽²⁶⁾, quien en su estudio encontró que el 73% de los individuos expuestos a rayos X que presentaron aberraciones cromosómicas tenían antecedentes familiares de cáncer.

En el análisis de aberraciones cromosómicas realizado en los sujetos expuestos y en los controles se tomaron en cuenta tanto aberraciones cromosómicas numéricas como estructurales. En este estudio no se presentaron alteraciones tipo numéricas. Sin embargo en estudios realizados por Paz-y-Miño ⁽³⁾, Díaz Valecillos ⁽²²⁾ y Maddileti ⁽²³⁾ se describen alteraciones numéricas en individuos expuestos a bajas dosis de rayos X, como pérdida o ganancia de uno o dos cromosomas e hiperdiploidías, aunque en todos los estudios, incluyendo éste las poblaciones estuvieron expuestas a dosis de radiación similares, lo cual podría tener una relación con un proceso de adaptación al daño, lo que implica que estas dosis no alteraran la estructura cromosómica debido a la resistencia que provoca esta radiación sobre los mecanismos de control y de reparación.

En cuanto a las alteraciones estructurales, en los individuos expuestos a los rayos X hay un incremento en el número de aberraciones comparado con el grupo control en el cual se encontró una rotura. A pesar de esto no se encontraron diferencias significativas en el número de aberraciones cromosómicas. El tipo de aberraciones estructurales que se evidenciaron fueron: anillos, roturas, gaps, cromosomas dicéntricos y doble minute. Los anillos y las roturas inestables suponen un mayor riesgo de pérdida de información, lo que aumenta la posibilidad de alteración de los mecanismos de control celular: genes supresores de tumores, activación de proto-oncogenes, alteración de los genes de apoptosis o de genes reparadores de daño. Por esto se ha demostrado que existe una correlación entre la presencia de aberraciones cromosómicas y la aparición de cáncer. Asociándose de modo particular con la presencia de sitios frágiles y rupturas cromosómicas ^(5,27,28).

Según Paz y Miño ⁽¹⁰⁾ y Aka ⁽¹⁷⁾ las translocaciones y las roturas, son frecuentes en individuos expuestos al contrario de las alteraciones inestables como cromosomas decéntricos, anillos, o fragmentos acéntricos, ya que estas son letales



para la célula en las siguientes divisiones celulares y debido a la importante pérdida de material genético se da la muerte celular por pérdida de capacidad de división y/o la incapacidad de reparar el daño por los mecanismos de reparación, lo que conduce a la activación de mecanismos apoptóticos. Las alteraciones estructurales tipo doble minute son también alteraciones inestables asociadas a un producto de una amplificación génica asociada con la activación de proto-oncogenes sensibles a la radiación como son: N-ras, K-ras, C-myc⁽²⁸⁾.

Adicionalmente se analizó la relación entre la dosis anual de exposición y la presencia de aberraciones cromosómicas que aparentemente es independiente de los años de exposición, que concuerdan con resultados similares encontrados por Baquero Pulido⁽¹⁸⁾; esto quizás se debe a que no existe variación entre las dosis de radiación expuesta o a un proceso de adaptación a la radiación ionizante.

Tampoco se encontró una relación entre el aumento de aberraciones cromosómicas y los años de exposición de los individuos a diferencia de los resultados obtenidos por Baquero Pulido⁽¹⁸⁾ que refiere un menor daño en trabajadores expuestos entre 11 – 20 años a los rayos X. Se podría explicar esta diferencia por la acción de los mecanismos de reparación que son capaces de reparar las lesiones, y simplemente el daño se repara más eficazmente, este fenómeno se conoce como adaptación. Baquero Pulido⁽¹⁸⁾ describe este fenómeno en su trabajo ya que observó una mayor cantidad de aberraciones cromosómicas en los primeros diez años y luego en años posteriores se observó una disminución. Aunque autores como Díaz Valecillos⁽²²⁾, Maddileti⁽²³⁾, y Ceballos Quintal⁽²⁴⁾ aseveran que hay un mayor daño pasado los 10 años de trabajo explican que esto se debe a que las dosis son acumulativas, lo que causa un incremento en el número de las aberraciones cromosómicas; debido a esta discrepancia se debería realizar un seguimiento cada año a los individuos estudiados.

Además, la existencia de aberraciones cromosómicas y mayor grado de fragilidad del ADN en los trabajadores se da a pesar del uso de medidas de protección, demostrando que estos mecanismos no son adecuados o resultan insuficientes para proteger al personal; lo que se confirma con el estudio de Ceballos Quintal⁽²⁴⁾.

El tejido que se estudió fue el hematopoyético que es el más sensible a las alteraciones producidas por la radiación ionizante ya que son células que tienen alta división celular. Este mismo tipo de células han sido estudiadas ampliamente por autores como Paz-y-Miño⁽¹⁰⁾, Baquero Pulido⁽¹⁸⁾, Díaz Valecillos⁽²²⁾, Maddileti⁽²³⁾, Ceballos Quintal⁽²⁴⁾, Lalic⁽²⁵⁾, Berwick⁽²⁹⁾. Además Ceballos Quintal, en su estudio analizó el recuento de las células hemáticas y observó que las alteraciones celulares se producen antes de que estas células puedan alterarse de modo numérico.

Mediante el análisis de ensayo cometa en los individuos expuestos a rayos X se observó un mayor grado de migración del ADN al compararse con el grupo control, encontrándose una diferencia altamente significativa entre las dos poblaciones. Esto se debe a que por medio del ensayo cometa podemos observar la presencia de rupturas de cadena simple y doble, las cuales dan origen a la formación de la cola, que no se observan con el análisis de aberraciones cromosómicas, lo cual se corrobora con estudio previos^(3,12,16,23,30). Lo cual sugiere que el ensayo cometa es más sensible que el análisis de aberraciones cromosómicas para encontrar el daño en el genoma.

La diferencia encontrada en los resultados de las dos pruebas realizadas se debe a que el ensayo cometa reconoce los daños de cadena doble y simple; de estas la rotura de cadena simple es la más frecuente por exposición a rayos X. En el análisis de aberraciones cromosómicas las roturas de cadena doble dan lugar a los cambios estructurales de los cromosomas⁽³⁾. Es importante recalcar que las alteraciones genómicas por mínimas que sean pueden presentarse en lugares clave que podrían alterar la estabilidad del genoma, como en zonas de proto-oncogenes, trastornar el funcionamiento de los genes supresores de tumores, entre otros⁽²⁵⁻³⁰⁾.

Cabe añadir que en nuestro estudio no se observó una correlación entre la dosis de radiación y la longitud de migración es decir a mayor dosis no aumenta el grado de daño, debido a que la variación de las dosis a las que estuvieron expuestos los individuos fue mínima⁽¹⁰⁾.

Tampoco se encontró una correlación entre la longitud de migración del ADN y años de trabajo⁽¹⁰⁾. Esta observación se explicaría por un efecto de adaptación también conocido

como hormesis ^(4,6,11,26), el cual se caracteriza por la aparición de efectos diferentes a los esperados luego de una exposición crónica o a mayores dosis, por lo que este fenómeno de adaptación se da por acción del sistema de reparación para proteger la información genética. De ahí la importancia del estudio de variantes de genes de control celular y reparación del ADN.

CONCLUSIONES.

Como conclusiones, existe un efecto nocivo de la radiación ionizante a nivel genético en las personas que están expuestas

ocupacionalmente a bajas dosis de rayos X. En el estudio de aberraciones cromosómicas no se encontró diferencia significativa entre grupos expuestos y control, a pesar que presentaron mayor número de alteraciones estructurales los individuos expuestos a radiación ionizante. El ensayo cometa demostró que existe diferencia significativa entre los niveles de fragmentación del ADN entre sanos y expuestos a rayos X. Es por ello que las personas expuestas a dosis de radiación ionizante permisible presentan fragmentación leve en su ADN y alteraciones cromosómicas estructurales dentro de los rangos normales.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.

- 1.- Berrington A, Darby S, Weiss H, Doll R. 100 years of observation on British radiologist: mortality from cancer and other causes. *BJR*. 2001; 74: 509 – 519.
- 2.- Yoshinaga S, Sigurdson A, Doody M, Ron E. Cancer risk among radiologic and radiologic technologists: Review of epidemiologic studies. *Radiology*. 2004; 233: 313 – 321.
- 3.- Paz y Miño C, Creus A, Cabré O, Leone P. *Genética Toxicológica y carcinogénesis*. Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2002.
- 4.- Clochard J, Schaefer C. The evolution of radiological risk management: an overview. *J. Radial. Prot*. 2000; 20: 101 – 110.
- 5.- Bayo N. Reacción celular ante la radiación. *Radiobiología* 1. 2001; 9–11.
- 6.- International Commission Radiological Protection, Draft recommendations of International Commission Radiological Protection. 2007: 1 – 104.
- 7.- Morgan W, Sowa M. Effects of ionizing radiation in nonirradiated cells. *PNAS*. 2005; 102(40): 14127 – 14128.
- 8.- Bartch MJ, Knutsen T, Spurbeck JL. *THE AGT Cytogenetics Laboratory Manual*, 3ra edición, editorial Lippincott-Raven, 1997.
- 9.- Tice R, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H, et al. The single cell gel/comet assay. Guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environ Mol Mutagen*. 2000; 35: 206 – 221.
- 10.- Paz y Miño C, Dávalos M, Sánchez M, Arévalo M, Leone P. Should gaps be included in chromosomal aberration analysis? Evidence based on the comet assay. *Mutat Res*. 2002; 516: 57 – 61.
- 11.- Touil N, Aka PV, Thierens H, Kirssch-Volders M. Assessment of genotoxic effects related to chronic low level exposure to ionizing radiation using biomarkers for DNA damage and repair. *Mutagenesis*. 2002; 17 (3): 223 – 232.
- 12.- Güerci Antola AM, Zuñiga LA, Marcos Dauder R. El valor predictivo del ensayo cometa en la evaluación de la radiosensibilidad individual en sangre periférica. *Theoria*. 2006; 15 (2): 41 – 52.
- 13.- Casales Angosto M. Bases Moleculares de la apoptosis. *Revista. Anal. Real Acad, Nal. Farm*, 2003 (69): 36 – 64.



- 14.- Duffloth R, Costa S, Schmitt F, Carlos L. DNA repair gene polymorphisms and susceptibility to familial breast cancer in a group of patients from Campinas, Brazil. *Genet. Mol. Res.* 2005; 4(4): 771 – 778.
- 15.- Seedhouse C, Faulkner R, Ashraf N, Das-Gupta E, Rusell N. Polymorphisms in genes involved in homologous Recombination repair interact to increase the risk of developing acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 2675 – 2680.
- 16.- Milikan R, Playerm J, DeCotret A, Tse C, Keku T. Polymorphisms in DNA Repair genes, medical exposed to ionizing radiation, and breast cancer risk, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14 (10): 2326 – 2334.
- 17.- Aka P, Mateuca R, Buchet JP, Thierens H, Kirsch-Volders, M. Are genetics polymorphisms in OGG1, XRCC1 and XRCC3 genes predictive for the DNA strand break repair phenotype and genotoxicity in workers exposed to low dose ionizing radiations? *Mutant Res.* 2004; 22; 556 (1 – 2): 169 – 181.
- 18.- Baquero Pulido H, Guevara Parde G, Giraldo Suárez M, Osorio Soto LM. Aberraciones cromosómicas en trabajadores expuestos a radiaciones ionizantes. *Rev. Cienc. Salud.* 2004; 2 (1): 8 – 14.
- 19.- Prasad K, Cole W, Hasse G. Held risk of low dose ionizing radiation in Human: Review, Exp, Biol Med, 2004; 229: 378 – 382.
- 20.- Feinendegen L. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis, *Br J Radiol.* 2005; 78: 3 – 7.
- 21.- Kogevinas M, Rodríguez M, Tardón A, Serra C. Cáncer Laboral en España. Instituto Sindical de Trabajo y Ambiente y Salud, 2005: 1 – 39.
- 22.- Díaz-Valecillos M, Fernández J, Rojas A, Valecillos J, Cañizales J. Alteraciones cromosómicas en trabajadores expuestos a radiaciones ionizantes. *Invest. Clín.* 2004.
- Available from URL: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sciarttext&pid=S053551332004000300002&lng=es&nrm=iso>.
- 23.- Madelleti U, Padmaja T, Prasad H, Reddy P. Analysis of chromosomal Aberrations in the peripheral lymphocytes of workers exposed to diagnostic X-rays. *Int J Hum Genet* 2002; 2(4): 265 – 268.
- 24.- Ceballos–Quintal J, Pinto–Escalante D, Canto–Herrera J. Incremento de aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas en personas sanas con exposición laboral a rayos X. *Biomed*, 2002; 13: 76 – 82.
- 25.- Lalic H, Lekic A, Radosevic–Stasic B. Comparison of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from people occupationally exposed to ionizing and radiofrequency radiation. *Acta Médica Oyakama*, 2001; 55 (2): 117 – 127.
- 26.- Güerci A, Grillo C. Evaluación del efecto genotóxico por exposición crónica a dosis bajas de radiación ionizante a través de un modelo in vitro. *Radiobiología.* 2007; (7): 166 – 173.
- 27.- Leffon B, Perez–Candahía B, Loureiro J, Mendez J, Pásaro E. Papel de los polimorfismos para enzimas de reparación en el daño del ADN inducido por estireno y estireno-7, 8-óxido, *Rev Toxicol*, 2004; 21: 92 – 97.
- 28.- Goode E, Ulrich C, Potter J. Polymorphisms in DNA Repair Genes and Associations with Cancer Risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11: 1513 – 1530.
- 29.- Berwick M, Vineis P. Markers of DNA Repair and Susceptibility to Cancer in Humans: an Epidemiologic Review. *J. Natl Cancer Inst*, 2002; 92: 874 – 97.
- 30.- Hung R, Hall J, Boffeta P. Genetic Polymorphisms in the Base Excision Repair Pathway and Cancer Risk. *Am J Epidemiol*, 2005; 162: 925 – 942.