

## Perfil de la expresión génica en células sanguíneas aisladas de carpinteros expuestos a solventes orgánicos en Sucre (Colombia)

### Gene expression profile in blood cells isolated from carpenters exposed to organic solvents in Sucre (Colombia)

Carlos Vergara Rivera<sup>1</sup>, Jesús Olivero Verbel<sup>2,3</sup>, Angélica Guerrero Castilla<sup>2,3</sup>, Bárbara Arroyo Salgado<sup>2,3</sup>, José Luis Marrugo Negrete<sup>4</sup>

#### Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar la expresión de genes asociados con estrés oxidativo, inflamación y daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) en trabajadores de carpinterías en Sucre (Colombia).

**Materiales y métodos:** Aleatoriamente fueron seleccionados 41 individuos de sexo masculino: 28 expuestos y 13 controles, con edades entre 32.3±7.9 y 33.2±8.4 años, respectivamente. Se colectaron muestras de sangre periférica y se realizaron análisis hematológicos y de marcadores de daño hepático. En 24 individuos expuestos y 10 controles se realizó análisis de expresión génica para marcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño al ADN usando reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

**Resultados:** Los parámetros hematológicos y de daño hepático estuvieron dentro de los valores de referencia. La expresión génica de la P53 y BCL-2, genes asociados con el daño al ADN, fue significativamente mayor para el grupo expuesto en comparación con el grupo control.

**Conclusión:** En ausencia de cambios en marcadores hematológicos o de daño hepático, personas expuestas a solventes en Sucre tienen niveles de expresión elevados para los genes P53 y BCL-2. Estos genes podrían ser candidatos útiles como biomarcadores moleculares relacionados con la exposición a solventes.

**Palabras clave:** Compuestos orgánicos volátiles, exposición ocupacional, células sanguíneas, expresión génica, estrés oxidativo.

<sup>1</sup> Programa de Maestría en Ciencias Ambientales. SUE Caribe (Colombia).

<sup>2</sup> Grupo de Química Ambiental y Computacional, Facultad de Ciencias Farmacéuticas Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias (Colombia).

<sup>3</sup> Programa de Doctorado en Toxicología Ambiental, Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias (Colombia).

<sup>4</sup> Departamento de Química, Universidad de Córdoba. Montería (Colombia).

**Correspondencia:** Jesús Olivero-Verbel, Ph.D. Grupo de Química Ambiental y Computacional. Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Cartagena. Campus de Zaragocilla. Cartagena (Colombia). joliverov@unicartagena.edu.co

Fecha de recepción: 14 de noviembre de 2012  
Fecha de aceptación: 1 de febrero de 2013

  
Vol. 29, N° 1, 2013  
ISSN 0120-5552

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the expression of genes related to oxidative stress, inflammation and deoxyribonucleic acid (DNA) damage in carpentry workers from Sucre, Colombia.

**Materials and methods:** 41 male individuals were randomly selected, 28 exposed and 13 controls, with ages  $32.3 \pm 7.9$  and  $33.2 \pm 8.4$  years old, respectively. Peripheral blood samples were collected and used for hematological and liver damage markers analysis. Gene expression analysis for oxidative stress, inflammation and DNA markers was performed using Real-Time Polymerase Reaction on 24 exposed and 10 controls.

**Results:** Hematological parameters and liver damage markers were found within the reference values. Gene expression of P53 and BCL-2, genes related to DNA damage, was significantly greater for the exposed group when compared with the control group.

**Conclusion:** In the absence of hematological or hepatic damage markers, individuals exposed to solvents in Sucre have increased gene expression for P53 and BCL2. These genes may be useful candidates as molecular biomarkers related to solvent exposure.

**Keywords:** Volatile organic compounds, occupational exposure, blood cells, gene expression, oxidative stress.

## INTRODUCCIÓN

Los solventes orgánicos constituyen un grupo conformado por moléculas de naturaleza diversa, tales como alcanos, alcoholes, cetonas, aldehídos, ésteres, éteres y moléculas aromáticas. La alta presión de vapor de estos compuestos permite su incorporación al medio ambiente como compuestos orgánicos volátiles o COVs (1). Estos productos son utilizados ampliamente en múltiples actividades del hogar y en la industria (2), en particular en la elaboración de pinturas, calzado, carpintería y en el sector petroquímico en general (3).

Entre los productos comerciales con mayor contenido de solventes orgánicos está el tiner, el cual es empleado como diluyente de pinturas. Este líquido es una mezcla compleja de sustancias (4), con mucha variabilidad en su formulación (5), y entre sus componentes mayoritarios están el tolueno, metil-etil-cetona, heptano, hexano y acetona (6), entre otros.

La exposición a solventes orgánicos representa uno de los mayores riesgos potenciales en la salud de millones de trabajadores de diversos sectores laborales, quienes pueden sufrir afectación en proporciones variables (2), con consecuencias médicas, sociales y legales (4,7).

En Colombia, la exposición a solventes no solo involucra a los trabajadores que tienen contacto directo con estas sustancias, sino también a la población en general, que puede exponerse luego de manipulaciones y disposiciones inapropiadas de estos productos, generándose así un problema de salud pública (8). Sin embargo, a nivel del país se han encontrado pocos estudios y referencias sobre esta problemática (2).

Los solventes orgánicos son potencialmente tóxicos, y una vez inhalados sus blancos principales son el sistema nervioso central y periférico (9). Las propiedades tóxicas de estas sustancias son atribuidas en parte a su naturaleza hidrofóbica, que les confiere

re alta afinidad por los tejidos (4), aunque varios de ellos son considerados iniciadores y promotores de carcinogénesis (10). La exposición a los solventes orgánicos puede generar cuadros clínicos neurotóxicos agudos y crónicos (7, 11), dentro de los cuales es frecuente encontrar pérdida de la memoria, dificultades en la concentración, fatiga, cambios de la personalidad, cefalea e irritabilidad. Otras manifestaciones incluyen rinitis prolongada, conjuntivitis, tos, producción de moco, disnea, sibilancias y síntomas laríngeos (12).

La toxicidad asociada con la exposición a solventes orgánicos ha sido estudiada empleando diversos biomarcadores; por ejemplo, evaluando la presencia de micronúcleos de células bucales (13), la expresión génica de enzimas relacionadas con el metabolismo de xenobióticos (15), la actividad enzimática de transaminasas y fosfatasa alcalina (FA) (3), valorando la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas de cromosomas (16), cuantificando metabolitos en orina (10), identificando mediadores de inflamación en células pulmonares y monocitos (17), así como determinando la frecuencia de translocaciones cromosómicas, asociadas a leucemia mieloide aguda y linfoma folicular (18), entre otros.

En este estudio fueron valoradas las alteraciones en la expresión de los genes asociados a daño al ADN, inflamación, estrés oxidativo y proliferación celular, empleando linfocitos de sangre periférica de personas expuestas a solventes orgánicos en la industria artesanal de la mueblería en el departamento de Sucre.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio fue realizado con 41 hombres, trabajadores de carpinterías y talleres de pintura en madera en tres municipios (Sinccejeo, Sampués y Corozal) del departamento de Sucre; y se incluyó además un grupo de referencia cuya actividad económica no estaba asociada con solventes orgánicos. Para cada municipio fue conformado el grupo de trabajadores expuestos a solventes, los cuales fueron analizados frente al grupo no expuesto o control.

Los individuos expuestos a solventes cumplieron con los siguientes criterios: 1) Manipulación directa de los solventes orgánicos con un tiempo de exposición mínimo de dos años. 2) Ausencia de historia personal de cáncer. 3) Ningún registro de enfermedades infecciosas en los tres meses previos al estudio (10). Los trabajadores del grupo de referencia incluyeron individuos que cumplían los requerimientos 2 y 3 pero que no tenían manipulación directa ni exposición a solventes. Así, en total 28 (edad:  $32.3 \pm 7.9$  años) y 13 (edad:  $33.2 \pm 8.4$  años) individuos fueron incluidos en los grupos de exposición a solventes y control, respectivamente, para análisis hematológicos.

La evaluación de marcadores de daño hepático y el análisis de expresión de genes asociados con estrés oxidativo y daño al ADN, mediante PCR en tiempo real, fue practicada a 24 individuos expuestos y 10 controles. Adicionalmente, se aplicó una encuesta para caracterizar la exposición laboral de los pintores a solventes, previa firma del consentimiento informado.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Córdoba (Montería, Colombia).

A cada individuo se le extrajo una muestra de sangre periférica por punción venosa empleando tubos Vacutainer™ con EDTA. Las muestras fueron almacenadas y transportadas al laboratorio bajo refrigeración (4-8°C). Una parte de la muestra fue utilizada para los análisis hematológicos y enzimáticos y la otra para la extracción de linfocitos y posterior análisis de expresión génica.

Para el análisis de hemograma diferencial fue empleado un equipo Counter 19 CP (Laboratorios SAIC, Wiener Lab, Río Bamba, Rosario, Argentina), el cual permitió determinar el número de leucocitos (WBC), porcentaje de hemoglobina (HGB), número de glóbulos rojos (RBC), hematocrito (HCT), volumen medio corpuscular de glóbulos rojos (MCV) y plaquetas (PLT).

La medición de las enzimas hepáticas, FA (fosfatasa alcalina), ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa) fue realizada en un equipo Micro Lab 200 y Metro Lab 1.600 (Laboratorios SAIC, Wiener Lab, Río Bamba, Rosario, Argentina), empleando kits comerciales, de acuerdo con las indicaciones del fabricante.

Los linfocitos fueron aislados de la muestra de sangre utilizando HISTOPAQUE®1077 (Sigma - Aldrich). 6 mL de sangre fueron mezclados con 5 mL de Ficoll y centrifugados a 2000 rpm durante 20 minutos a 20°C. El anillo de células generado en la capa intermedia fue extraído y lavado con PBS (fosfato buffer salino) a fin de obtener el botón de linfocitos, los cuales fueron aislados y almacenados en crioviales a una temperatura de -80°C.

El ácido ribonucleico (ARN) de los linfocitos fue extraído empleando RNeasy® Mini Kit (Quiagen, California, USA), teniendo en cuenta las instrucciones del fabricante. La concentración y pureza del ARN fue determinada usando un Nanodrop® (Thermo Scientific Wilmington, DE, USA), y su integridad fue valorada mediante electroforesis en gel de agarosa al 1 % (19). La síntesis del ADN complementario o ADNc fue realizada a partir de 1 µg de ARN empleando QuantiTect® Reverse Transcription Kit (Qiagen Inc, Valencia, CA, USA). Los cambios en la expresión génica fueron determinados utilizando reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), incluyendo a la β-actina como gen de referencia. Cada muestra fue corrida por duplicado en el termociclador Light Cycler® 1.5 (Roche Applied Science, Indianápolis, IN, USA), con 10 µL Master Plus SYBR® Green I (ROCHE), 50 ng de ADNc y cebadores específicos para cada uno de los genes evaluados (tabla 1).

Las condiciones para los ensayos de RT-PCR fueron las siguientes: Incubación: 15 min a 95°C (1 ciclo); Amplificación: 15 seg a 94°C, 20-30 seg a 50-60°C y 10-30 seg a 72°C (40 ciclos). La expresión relativa de cada gen fue calculada por el método  $\Delta\Delta CT$  (20) controles negativos sin adición de ADNc.

Todos los datos fueron presentados como medias  $\pm$  error estándar (EE). ANOVA fue utilizado para realizar las comparaciones entre las medias de los diferentes grupos empleando Tukey como post-test. Valores de  $P < 0.05$  fueron considerados como estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos fueron realizados usando el *software* Prisma 5.0.

**Tabla 1.** Secuencias de iniciadores utilizados para PCR en tiempo real

Nombre del gen	Abreviatura del gen	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')	Tamaño del amplicón
$\beta$ -actina	ACTB	GTGGGGCGCCCCAGGCACCA	CTCCTTAATGTACGCACGATTTC	520
Proteína Células B – Linfoma 2	BCL2	GACTTCGCCGAGATGTCCAG	TCACTTGTGGCTCAGATAGG	390
Factor de necrosis tumoral alfa	TNFA	GCCCCACTATCTCGACTTTGC	GGAGGCGTTTGGGAAGGTT	95
Proteínas inhibidoras de quinasas 1B dependientes de ciclinas	P27	ATGTCAAACGTGCGAGTGTC	TCTGTAGTAGAACTCGGGCAA	270
Proteína tumoral P53	P53	TTCACCCTTCAGATCCGTGG	CAGCTCTCGGAACATCTCGAA	124
Superóxido dismutasa 1	SOD1	ATCAGGATCCACTGCAAGGAA	CGTGCTCCACACATCAATC	515

**Fuente:** elaborada por los autores.

## RESULTADOS

De acuerdo con la encuesta realizada al grupo de individuos expuestos, el 73 % está en contacto directo con solventes con una frecuencia de exposición mayor a 7 horas diarias, durante 6 días a la semana, en condiciones de espacio abierto, siendo el tiner el producto más utilizado (97.4 %), seguido de selladores (91 %), pinturas (88.5 %) y gasolina (62.8 %).

Para este mismo grupo, el 50 % de los individuos utiliza protección respiratoria, y de estos, la gran mayoría (95 %) carece de filtros para polvo y vapores. De forma similar, el 97 % de los trabajadores no utiliza guantes de seguridad, aspecto que también constituye un riesgo importante de exposición dérmica a los solventes. Con relación al cambio de ropa de trabajo, el 59 % de la población se cambia diariamente, el 30.7 % dos veces

por semana y el 10.3 % una vez por semana. Finalmente, el 42.9 % refirió que consume alimentos en el área de trabajo.

Todos los trabajadores reportaron consumo de alcohol (100 %) y solo 7.1 % son fumadores activos.

La evaluación subjetiva de la presencia de signos y síntomas generales entre el grupo expuesto a solventes permitió establecer la presencia de dolores de espalda (71.4 %), cefaleas (50 %), irritación ocular (35.7 %), lagrimeo (28.6 %) y alteraciones de la piel y alergias (20 %), entre los más frecuentes.

Desde el punto de vista neurológico, cabe destacar la alta frecuencia de debilidad general (42.9 %), alteraciones en el estado de ánimo (28.8 %) y hormigueo en las manos (28.6 %).

En la comparación de los parámetros hematológicos entre los grupos expuestos con relación al grupo control no se encontró diferencias significativas entre sus medias (tabla 2).

Los resultados de la actividad enzimática de fosfatasa alcalina mostraron valores significativamente superiores en el grupo de individuos expuestos provenientes de Sampués al compararlo con el grupo control (figura 1). No obstante, el incremento observado no está por encima de los valores considerados como de referencia (45-213 UI/L).

La actividad enzimática de ALT y AST no mostraron diferencias significativas entre los grupos del estudio.

El perfil de expresión génica para diversos genes marcadores de toxicidad se presenta en la figura 2.

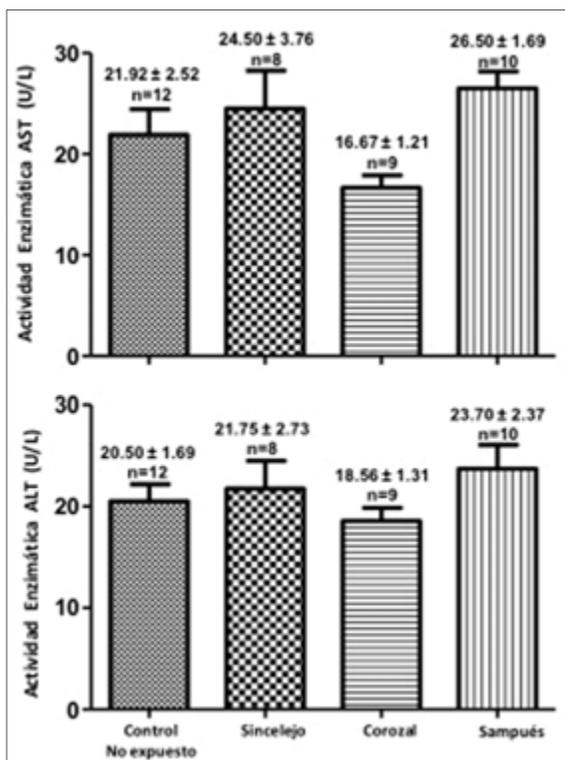
La expresión de ARNm para los genes *BCL-2* y *P53* fue significativamente mayor para el grupo expuesto de Sampués en comparación con el grupo control. Adicionalmente, en comparación con el grupo control, *TNFα*, *P27* y *SOD1* mostraron ligera sobreexpresión en el grupo expuesto de Sampués, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 2.** Parámetros hematológicos en carpinteros del departamento de Sucre expuestos a solventes

Parámetro hematológico	Control	Sincelejo	Corozal	Sampués
Número de glóbulos blancos x109/ L	6.9 ± 0.6*	7.5 ± 0.58	7.7 ± 0.7	7.6 ± 0.7
Número de granulocitos x109/ L	4.1 ± 0.5	3.9 ± 0.3	5.0 ± 0.7	4.1 ± 0.4
Leucocitos de tamaño medio (%)	7.1 ± 0.5	7.9 ± 0.8	7.6 ± 0.6	9.1 ± 0.8
Número de linfocitos x 109/ L	2.3 ± 0.1	3.0 ± 0.2	2.1 ± 0.1	2.8 ± 0.2
Porcentaje de linfocitos (%)	35.1 ± 2.7	40.8 ± 2.6	29.3 ± 2.6	35.9 ± 1.9
Número de glóbulos rojos x 1012/ L	4.7 ± 0.1	4.9 ± 0.1	4.9 ± 0.1	5.2 ± 0.2
Hemoglobina (g/dL)	15.2 ± 0.4	15.1 ± 0.48	14.9 ± 0.3	16.2 ± 0.3
Volumen corpuscular medio (fL)	96.6 ± 1.4	93.3 ± 1.7	95.1 ± 2.4	95.1 ± 1.4
Número de plaquetas x 109/L	282.8 ± 6.6	330.5 ± 37.7	287.7 ± 29.6	304.7 ± 25.1
Porcentaje de Hematocrito (%)	45.4 ± 0.9	45.9 ± 1.2	46.7 ± 0.6	49.9 ± 1.6

\* Media ± EE.

**Fuente:** elaborada por los autores.



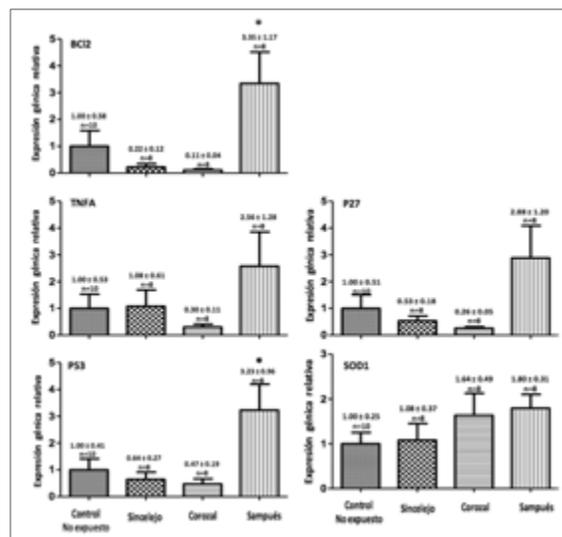
Fuente: elaborada por los autores.

**Figura 1.** Actividad enzimática sérica en los grupos de estudio. \*Diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) en comparación con el grupo control.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que los individuos expuestos a solventes orgánicos en los talleres de muebles en el departamento de Sucre utilizan indiscriminadamente productos como el tñer, pinturas, selladores y gasolina, omitiendo el uso de elementos de protección personal y de bioseguridad, en particular guantes, filtros especiales para vapores y ropa de tipo industrial.

Estas mismas tendencias de comportamiento han sido reportadas en individuos con condiciones laborales similares en el departa-



Fuente: elaborada por los autores.

**Figura 2.** Expresión relativa de los genes *BCL-2*, *TNE*, *P27*, *P53* y *SOD*. La expresión de *ACTB* fue utilizada como control endógeno. \*Diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) en comparación con el grupo control. El número de individuos incluidos en los grupos Control, Sincelejo, Corozal y Sampués fueron 10; 8; 8 y 8, respectivamente.

tamento de Cundinamarca, lo cual refleja, en parte, la ausencia de programas de capacitación relacionados con los riesgos de esta actividad laboral.

Lo anterior redunda en el desconocimiento por parte de los trabajadores de aspectos básicos sobre la sobretoxicidad asociada con la inadecuada manipulación e incontrolada exposición a los componentes químicos relacionados con las pinturas (10).

De forma similar a lo reportado en otros trabajos, los resultados de la evaluación hematólogica no mostraron diferencias significativas entre el grupo control y los individuos

expuestos (21, 22). No obstante, algunos estudios de exposición a solventes han encontrado aumentos estadísticamente significativos del número de leucocitos y bajas concentraciones de hemoglobina en comparación con individuos no expuestos, aunque estos datos, en principio, poseen poca significancia clínica al encontrarse dentro de los valores de referencia establecidos (23).

Las discrepancias en los resultados hematológicos por acción de la exposición a solventes orgánicos en los diversos estudios sugieren una variabilidad de efectos debidos a diferencias en el tiempo de exposición, concentración química del solvente y tipo específico del contaminante. Por ejemplo, el benceno es considerado como agente carcinogénico clase 1(14), nocivo para la salud inclusive a bajas concentraciones (24), y cuya exposición genera alteraciones en los sistemas respiratorio, reproductivo, inmunológico y nervioso, así como diversos trastornos hematológicos (25-27).

Al cuantificar la actividad de las enzimas hepáticas, el aumento de fosfatasa alcalina en uno de los grupos de individuos expuestos a solventes coincide con reportes de estudios realizados en trabajadores en cuyo ambiente existe tolueno y otros solventes (22, 28), quienes además de tener aumentos de este marcador reportan incrementos en los niveles de ALT y AST (28,29). Sin embargo, estas últimas enzimas también pueden encontrarse dentro de los valores de referencia, tal y como fue registrado para este trabajo (3).

Estudios histopatológicos han reportado la relación entre la exposición laboral a solventes orgánicos y las lesiones hepáticas, sin embargo, alteraciones celulares en etapas tempranas podrían no ser detectadas

debido a la baja sensibilidad de los biomarcadores enzimáticos.

Las diferentes concentraciones ambientales de los contaminantes, la susceptibilidad individual y las específicas capacidades metabólicas individuales podrían explicar las divergencias en los niveles reportados de estos marcadores

Por lo anterior, sería de importancia implementar un perfil de evaluación hepático más amplio, que incluya otros parámetros bioquímicos, tales como la gamma-glutamil-transpeptidasa, bilirrubina y niveles de ácidos biliares totales, entre otros (30, 31).

Al estudiar los cambios en la expresión de genes asociados con el daño al ADN se encontró sobreexpresión de ARNm para los genes *BCL-2* y *P53* en el grupo de individuos de Sampedra (P<0.05).

El gen *BCL-2* es considerado un proto-oncogen relacionado con procesos malignos de las células B, que causa supervivencia de las células debido a bloqueos en los procesos de apoptosis y alteraciones en la proliferación celular (32). De esta manera, los cambios en la regulación de este gen están asociados con procesos carcinogénicos en células expuestas a estireno (33, 34).

Por otro lado, el gen *P53* codifica una proteína cuya función es modular el control del ciclo celular, deteniéndolo en el estado transitorio entre la fases G1 y S, a fin de proporcionar el tiempo para que actúen los sistemas de reparación del ADN y de esta manera asegurar la integridad y plasticidad genómica (34, 35).

La alteración en la expresión de *P53* ha sido relacionada con daño genómico, defectos

en los procesos de reparación de material genético y acumulación de daño genotóxico (36, 37).

La sobreexpresión de *P53* encontrada en este estudio coincide con datos similares reportados en individuos con exposición ocupacional a benceno (38) y con estudios en linfocitos humanos sometidos a niveles elevados de estireno-7,8- óxido, en los cuales existe retraso en el ciclo celular, probablemente por alteración de los mecanismos de señalización que llevan a la reparación genómica (34).

Con base en el comportamiento de la expresión de *P53* en individuos expuestos, este gen podría considerarse un buen candidato como biomarcador funcional en la detección y vigilancia de riesgos laborales ocasionados por solventes orgánicos (38), así como una herramienta para el diagnóstico inicial de alteraciones de cambios génicos sutiles en la exposición crónica a estos compuestos, en particular cuando los marcadores bioquímicos ostentan valores dentro de los parámetros de referencia.

La sobreexpresión génica de *BCL-2* y *P53*, presentada específicamente en el grupo expuesto del municipio de Sempués, podría estar relacionada con mayores tiempos de exposición y la presencia de alta densidad de talleres en el área urbana.

Aunque la expresión de *SOD* no tiene diferencias significativas cuando se compara con el control, la tendencia hacia la sobreexpresión en los grupos de individuos expuestos a solventes orgánicos podría relacionarse con la generación de especies reactivas de oxígeno, generadas en el metabolismo de estos compuestos químicos.

La expresión de la proteína *SOD* está asociada con la respuesta antioxidante a nivel celular (39), y ha sido utilizada como indicador bioquímico de estrés oxidativo causado por agentes como el tolueno, xileno, etanol, metanol, formaldehído y benceno, cuya activación a intermediarios reactivos puede conducir a la formación de radicales libres y agotamiento de la protección antioxidante (29).

Una tendencia similar a la sobreexpresión fue observada para el gen *TNF* en el grupo de Sempués.

La expresión génica elevada de *TNF* se ha relacionado con el aumento de la respuesta inflamatoria aguda y crónica (40), y con el desarrollo de procesos asociados con el envejecimiento celular, senescencia prematura y eventos de apoptosis celular (41).

## CONCLUSIÓN

La exposición a solventes orgánicos en el departamento de Sucre está asociada con sobreexpresión de los genes *P53* y *BCL-2*, lo cual podría sugerir alteraciones y daño al ADN. Este proceso es concomitante con un ligero incremento en la actividad sérica de la fosfatasa alcalina para uno de los municipios evaluados.

Aunque los valores de marcadores bioquímicos y hematológicos están dentro de los intervalos de referencia, es necesaria la utilización de otras metodologías diagnósticas, que incluyan el análisis de expresión génica, a fin de observar alteraciones moleculares que no pueden detectarse mediante pruebas convencionales tanto bioquímicas como hematológicas.

Los programas de capacitación ambiental y riesgo profesional por parte de las autoridades pertinentes son intervenciones prioritarias para la salud de los trabajadores de los talleres.

Deben mejorarse las condiciones de protección personal, el manejo de solventes orgánicos y limitar el tiempo de exposición en cumplimiento de la legislación vigente, sobre la manipulación y exposición a estos compuestos químicos.

### Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos al proyecto "Exposición humana a disolventes orgánicos en fábricas de muebles en la Costa Atlántica colombiana: impacto sobre la expresión de genes asociados con daño al DNA" y a la población de trabajadores, administrativos y pintores de carpinterías de Sucre por su valiosa colaboración. Colciencias-Universidad de Córdoba-Universidad de Cartagena.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

**Financiación:** Este proyecto fue financiado por el Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología Francisco José de Caldas (Colciencias), contrato n° 733- 2009. Universidad de Córdoba - Colciencias.

### REFERENCIAS

1. Mendoza-Cantu A, Castorena-Torres F, Bermúdez de León M, Cisneros B, López-Carrillo L, Rojas-García AE et al. Occupational toluene exposure induces cytochrome P450 2E1 mRNA expression in peripheral lymphocytes. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 494 - 499.
2. Torres CH, Varona ME, Lancheros A, Patiño RI, Groot H. Evaluación del daño en el ADN y monitoreo biológico de la exposición laboral a solventes orgánicos, 2006. *Biomédica* 2008 Mar; 28 (1): 126 - 38.
3. Fernández-D'Pool J, Oroño-Osorio A. Liver function of workers occupationally exposed to mixed organic solvents in a petrochemical industry. *Invest Clin* 2001; 42 (2): 87 - 106.
4. Cárabez, A. and Martínez M. El ataque del tiner. Una mirada a la ciencia. Instituto de Neurobiología. Universidad Nacional Autónoma de México. 2008. Año III, número 36.
5. Lorenzana-Jiménez M, Capella S, Tabartida C, Magos G, Amancio-Chasin O. Determinación de la composición de varias muestras de tiner por cromatografía en fase vapor. *Contam Ambiental* 1988; 4: 65 - 71.
6. Ikeda M. Supresión mutua de la oxidación implicada en el metabolismo de los componentes del tiner. En: Contreras Pérez CM. *Inhalación voluntaria de disolventes industriales*. México: Trillas; 1977. pp. 23 - 37.
7. Córdoba D. *Toxicología*. 4ª ed. Bogotá: Editorial El Manual Moderno; 2000. pp. 601-610.
8. Vallejo MC. *Riesgos y medidas de seguridad en el manejo de solventes industriales*. Bogotá: Editorial Consejo Colombiano de Seguridad; 1991. pp.1-84.
9. Piscocoy J. Toxicidad de los Solventes como riesgo ocupacional. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 2000; 3: 62 - 64.
10. Cardenas-Bustamante O, Varona-Urbe M, Patino-Florez RI, Groot-Restrepo H, Sicard-Suarez D, Torres-Carvajal MM et al. Bogota paint-industry workers exposure to organic solvents and genotoxic effects. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2007; 9: 275 - 88.
11. Meulenbelt J, De Groot G, Savelkoul TJ. Two cases of acute toluene intoxication. *Br J Ind Med* 1990; 47: 417 - 420.
12. Kaukiainen A, Martikainen R, Riala R, Reijula K, Tammilehto L. Work tasks, chemical

- exposure and respiratory health in construction painting. *Am J Ind Med* 2008; 51: 1 - 8.
- (13) Gonzalez-Yebra AL, Kornhauser C, Barbosa-Sabanero G, Perez-Luque EL, Wrobel K. Exposure to organic solvents and cytogenetic damage in exfoliated cells of the buccal mucosa from shoe workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82: 373 - 380.
- (14) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010; 94: v-vii, 1 - 412.
- (15) Matthias C, Bockmuhl U, Jahnke V, Jones PW, Hayes JD, Alldersea J et al. Polymorphism in cytochrome P450 CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1 and glutathione S-transferase, GSTM1, GSTM3, GSTT1 and susceptibility to tobacco-related cancers: studies in upper aerodigestive tract cancers. *Pharmacogenetics* 1998;8:91-100.
- (16) Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Pavlova S, Petkova V, Hirvonen A et al. Sister chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of shoe factory workers exposed to solvents. *Environ Health Perspect* 2002;110: 399 - 404.
- (17) Lehmann I, Roder-Stolinski C, Nieber K, Fischader G. In vitro models for the assessment of inflammatory and immunomodulatory effects of the volatile organic compound chlorobenzene. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60:185 - 93.
- (18) Vermeulen R, Li G, Lan Q, Dosemeci M, Rappaport SM, Bohong X et al. Detailed exposure assessment for a molecular epidemiology study of benzene in two shoe factories in China. *Ann Occup Hyg* 2004; 48:105 - 116.
- (19) Nickrent, D. Molecular methods in plant biology. Fourth edition. Department of Plant Biology. Southern Illinois University. *Carbondale* 2006; 37 - 39.
- (20) Bustin SA. Real-Time PCR. In: Podda M, Fuchs J, editors. *Encyclopedia of Diagnostic Genomics and Proteomics*. New York: Dekker. M; 2005a. pp. 1131 - 1135.
- (21) Loh CH, Shih TS, Liou SH, Lin YC, Hsieh AT, Chen CY et al. Haematological effects among silk screening workers exposed to 2-ethoxy ethyl acetate. *Occup Environ Med* 2003; 60: E7.
- (22) Rodríguez MS, Rojas M. Exposición ocupacional a solventes orgánicos en una fábrica de calzado en Venezuela. *Gac Méd Caracas* 2001; 111: 294 - 301.
- (23) Díaz H, Linares M, Perdomo M, Rabelo G, González P. Evaluación de la exposición ocupacional a solventes en trabajadores de una fábrica de calzado. Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1999; 37: 114 - 121.
- (24) Forrest MS, Lan Q, Hubbard AE, Zhang L, Vermeulen R, Zhao X et al. Discovery of novel biomarkers by microarray analysis of peripheral blood mononuclear cell gene expression in benzene-exposed workers. *Environ Health Perspect* 2005;113:801 - 807.
- (25) Lan Q, Zhang L, Li G, Vermeulen R, Weinberg R, Dosemeci M, Rappaport, S, Shen M, Alter B, Wu Y, Kopp W, Waidyanatha S, Rabkin C, Guo W, Chanock S, Hayes R, Linnet M, Kim S, Yin S, Rothman N, Smith M. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 2004; 306: 1774 - 1776.
- (26) Schnatter R, Kerzic P, Zhou Y, Chen M, Nicolich M, Lavelle K, Armstrong T, Bird M, Lin L, Fu H, Irons R. Peripheral blood effects in benzene-exposed workers. *Chemico-Biological Interactions* 2010; 184 (1-2): 174 -181.
- (27) Beving H, Tornling G, Olsson P. Increased erythrocyte volume in car repair painters and car mechanics. *Br J Ind Med* 1991; 48: 499 - 501.
- (28) Lundberg Y, Nise G, Henderborg G, Hogberg M, Terbere O. Liver Function Test and

- Urinary Albumin in House Painters Previous Heavy Exposure to Organic Solvents. *Occup Environm Med* 1994; 51: 347 - 353.
- (29) Hussein A, Abdalla M, Hussein J, Shousha W, Mohamed A. Antioxidants in Shoemakers Exposed to Organic Solvents. *J. Appl. Sci. Res* 2008; 4:1107-1117.
- (30) Dufour R. Guías del laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* La Plata 2005; 39 (3).
- (31) El Hady HM, Metwally F, El Gendy MF, Elserougy S, Helmy MA. Serum bile acid as a screening tool in workers occupationally exposed to mixtures of organic solvents. *Toxicol Ind Health* 2012, Oct 5.
- (32) Arango M, Llanes L., Díaz T, Faxas M. La apoptosis: sus características y su papel en la transformación maligna de la célula. *Rev Cubana Oncol* 1997;13:126 - 134.
- (33) Osborne BA, Schwartz LM. Essential genes that regulate apoptosis. *Trends Cell Biol* 1994; 4: 394 - 399.
- (34) Laffon B, Pasaro E, Mendez J. Effects of styrene-7,8-oxide over P53, p21, bcl-2 and bax expression in human lymphocyte cultures. *Mutagenesis* 2001;16:127-132.
- (35) López M, Anzola M, Cuevas-Salazar N, Aguirre JM, Martínez M. p53, un gen supresor tumoral. *Gaceta médica de Bilbao* 2001; 98: 27.
- (36) Pinto Y, Ibáñez M, Rangel N, Ramírez S, Sánchez W, Vanegas D. Polimorfismos del gen P53 en cáncer mamario familiar en una población colombiana. *Revista Colombiana de Cirugía* 2006; 22: 17- 26.
- (37) Ellis P, Lonning P, Borresen-Dale A, Aas T, Geisler S, Akslen LA et al. Absence of p21 expression is associated with abnormal P53 in human breast carcinomas. *Br J Cancer* 1997; 76: 480 - 485.
- (38) Uzma N, Kumar BS, Hazari MA. Exposure to benzene induces oxidative stress, alters the immune response and expression of P53 in gasoline filling workers. *Am J Ind Med* 2010; 53: 1264 - 1270.
- (39) Levin E. Extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) quenches free radicals and attenuates age-related cognitive decline: opportunities for novel drug development in aging. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2: 191 - 196.
- (40) Olivero-Verbel J, Roth RA, Ganey PE. Dioxin alters inflammatory responses to lipopolysaccharide. *Toxicol Environ Chem* 2011; 93 (6): 1180 - 1194.
- (41) Tsirpanlis G. Cellular senescence and inflammation: a noteworthy link. *Blood Purif* 2009; 28: 12 -14.