

# Efecto genotóxico y mutagénico de contaminantes atmosféricos

## Genotoxic and mutagenic effect of atmospheric pollutants

Mónica Zuluaga Quintero<sup>1</sup>, Ana María Valencia Ruiz<sup>1</sup>, Isabel Cristina Ortiz Trujillo<sup>2</sup>

### RESUMEN

---

Cada día, con los avances de la industria, las zonas urbanas incrementan la concentración y número de contaminantes, por ende, se exceden los valores permisibles (100 mg/m<sup>3</sup>) y se altera la sensibilidad de los organismos y se crean las condiciones para desarrollar mutaciones y cáncer.

Históricamente, la exposición del hombre a una gran variedad de mezclas complejas se ha asociado con el aumento del riesgo para generar mutaciones y cáncer. La contribución sobre el riesgo para la salud, que ejerce la contaminación atmosférica, presenta dificultades en la identificación de los componentes tóxicos de las mezclas complejas y el poco conocimiento acerca del comportamiento de las sustancias genotóxicas encontradas en ellas.

**Palabras clave:** Contaminación del aire, mutágeno, carcinógenos ambientales, teratógenos.

### ABSTRACT

---

Everyday, with industrial development, urban zones increase the amounts and concentrations of pollutants, frequently rising beyond their permissible values (100mg/m<sup>3</sup>) and modifying the organisms' sensitivity and their possibility of developing mutations and cancer.

Historically, human exposures to a variety of complex mixtures have been associated with an increased risk for cancer. Risk assessment in health of complex environmental samples suffers from difficulty in identifying toxic components, inadequacy of available toxicity data, and a paucity of knowledge about the behavior of genotoxic substances in complex mixtures.

**Key words:** Air pollution, mutagens, carcinogens, environmental, teratogens

### INTRODUCCIÓN

La contaminación ambiental es uno de los mayores problemas que enfrenta la sociedad actual. Los humanos están expuestos a un amplio rango de mezclas ambientales complejas. Estas mezclas incluyen los contaminantes liberados de fuentes industriales, mezclas presentes en el condensado del humo del cigarrillo, los componentes tóxicos de alimentos asados, emisiones vehiculares, residuos de petróleo, entre otras. Gracias a la exposición continua a estas mezclas ambientales, es imprescindible

entender las interacciones potenciales de los componentes de las mismas. La metodología común para evaluar el riesgo sobre la salud humana asume sólo interacciones aditivas entre los componentes de una mezcla compleja<sup>1</sup>; sin embargo, las mezclas de químicos genotóxicos pueden sufrir una variedad de interacciones, que se expresan como aditivas, sinérgicas y antagónica<sup>2</sup>.

Las principales fuentes de contaminación del aire en las ciudades se atribuyen a las que se consideran como fijas (la industria, los desechos

---

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia

<sup>2</sup> Docente investigador. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Correspondencia: Isabel Cristina Ortiz Trujillo. Correo electrónico: isabel.ortiz@upb.edu.co

Fecha de recibido: noviembre 28 de 2008

Fecha de aprobado: febrero 16 de 2009

domésticos, los agroquímicos, combustiones, entre otros) y las móviles, producidas por el parque automotor (vehículos de motor de gasolina o diesel). Los contaminantes emitidos por ambas fuentes son sustancias inorgánicas como óxidos de azufre, nitrógeno, carbono y sustancias orgánicas adheridas a material particulado suspendido (MPS) constituido por los aerosoles.

Las partículas de polvo forman parte del material particulado respirable ( $MP_{2.5}$  y  $MP_{10}$ ), dentro de los que se encuentran mutacarcinógenos como los hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA), entre ellos el Benzo(a)pireno (BP)<sup>3-5</sup>. Estas emisiones, además de permanecer suspendidas en el aire, también afectan la mutagenicidad en suelos y agua<sup>6-9</sup>. Algunos de estos contaminantes atmosféricos, como los HPA, requieren activación metabólica del huésped a través de diferentes vías, que involucran varias enzimas (citocromo P450, epóxido hidrolasas) para producir especies electrofílicas altamente reactivas (metabolitos carcinogénicos definitivos) capaces de interactuar con macromoléculas celulares, particularmente, ácidos nucleicos y proteínas, y ejercer, de esta manera, sus efectos tumorigénicos, carcinogénicos y mutagénicos<sup>10,11</sup>.

Con este sistema de biotransformación el organismo se enfrenta con compuestos químicos nocivos. El sistema enzimático es capaz de eliminar la acción de sustancias deletéreas, y también, en algunos casos, producir compuestos más reactivos.

Los contaminantes del aire se clasifican en primarios y secundarios: los primarios son aquellos en los que una fuente emite directamente al ambiente, mientras que los secundarios se forman en el ambiente a través de reacciones químicas y fotoquímicas de los contaminantes primarios<sup>12</sup>.

En las áreas urbanas, el MP primario está conformado, principalmente, por carbón (hollín) que emite el transporte automotor; el material de los caminos sin asfaltar y el procedente de las operaciones de molienda de piedras,

de construcción y de la metalurgia. El MP secundario se forma en la atmósfera con las partículas finas de los gases e incluye a los sulfatos, nitratos y al carbón<sup>13</sup>.

Otros contaminantes primarios, derivados de los combustibles fósiles y que se emiten hacia la atmósfera, incluyen al dióxido de azufre ( $SO_2$ ), óxidos de nitrógeno (OxN) y monóxido de carbono (CO). Los contaminantes secundarios, como el ozono y los aerosoles ácidos, son también muy comunes en las áreas urbanas<sup>14</sup>.

Más del 60% de las enfermedades asociadas con infecciones respiratorias está vinculada con la exposición a la contaminación ambiental. Los contaminantes externos como el dióxido de azufre, ozono, óxido nítrico, monóxido de carbono y los compuestos orgánicos volátiles, provienen, sobre todo, de las emisiones de automotores y centrales eléctricas, de la quema al aire libre de desechos sólidos, del sector de la construcción y actividades relacionadas<sup>15,16</sup>.

El exhosto vehicular es considerado como un factor causante de enfermedades alérgicas asociadas con rinitis, asma, faringitis, además de varios desórdenes en el sistema digestivo<sup>17</sup>. Adicionalmente, la exposición ocupacional y medioambiental a HPA o sustancias que los contengan puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer en humanos<sup>18, 19</sup>.

El benceno es uno de los químicos que más contaminan el ambiente. Es usado como materia prima en la síntesis de varios compuestos y es esencial en la gasolina, también se asocia con desarrollo de leucemia en humanos y sus metabolitos inducen daño en el ADN de células humanas y de ratón<sup>6, 20-23</sup>.

Varios estudios han demostrado que los efectos tóxicos ocasionados por el benceno tienen una relación estrecha con la alta concentración de dicha sustancia, el tiempo de exposición y las comorbilidades asociadas<sup>24-26</sup>. Otro ejemplo claro son la gasolina o diesel, cuyas emisiones liberan mutacarcinógenos con efectos en animales de laboratorio y posiblemente en humanos<sup>22, 27-29</sup>. Los HPA y sus derivados son el

mayor componente del exhosto vehicular, de los desechos de origen industrial y de los productos de la urbanización, éstos son considerados potentes mutágenos y carcinógenos humanos, además de ser contaminantes ubicuos<sup>4</sup>.

El material particulado comprende mezclas complejas de compuestos orgánicos, como HPA, benceno, tolueno y los inorgánicos como sulfatos, nitratos, amonio, metales pesados, ácido nítrico y sulfúrico. Gracias a estas características especiales, el MP proveniente de emisiones diesel, se ha relacionado con problemas de salud en población susceptible, en el plano del tracto respiratorio y en el sistema cardiovascular, además de los procesos de mutagenicidad y carcinogenicidad en microorganismos y animales de experimentación. Con base en estas evidencias, la Internacional Agency Research of Cancer (IARC), clasificó las emisiones diesel en el grupo 2A como “probablemente carcinogénico para humanos”<sup>30</sup>.

La exposición a contaminantes ambientales puede llevarse a cabo por varias vías: inhalación, ingestión o absorción dérmica, entre otros<sup>31</sup>, que ubica a varios sectores de la población como blanco de alteraciones, causadas por la exposición crónica a estas fuentes contaminantes. Además de lo anteriormente expresado, la población no utiliza elementos suficientes de protección que ayuden a contrarrestar los efectos negativos que podrían desarrollar por la exposición.

Otros estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre partículas de aire contaminado y el desarrollo de enfermedades, además, numerosas muertes por daño respiratorio y cardiovascular<sup>3</sup>. El impacto ecológico y el riesgo para la salud, relacionados con la exposición a contaminantes, es muy difícil de evaluar porque muchos de los mutágenos son componentes de mezclas complejas<sup>32</sup>. El problema frecuente es la dificultad para identificar los componentes tóxicos en una mezcla compleja (efluentes, basura sólida, aire contaminado, suelo contaminado) y la poca disponibilidad de datos acerca del comportamiento genotóxico de las sustancias en una mezcla<sup>33</sup>.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La contaminación ambiental ha surgido simultáneamente con la historia de la humanidad, desde el momento en el que el hombre utiliza el fuego como elemento para su subsistencia. Esto ocasiona la producción de sustancias derivadas de la combustión de compuestos orgánicos.

Existen referencias del siglo XIII en Londres, en el que fue prohibido quemar carbón, pues se consideraba perjudicial para la salud; en 1820 aparece la primera reglamentación oficial sobre el control de combustibles industriales y para finales del siglo XIX, con el inicio de la primera Revolución Industrial, se establece que el uso generalizado del carbón como combustible y la inducción de varios procesos químicos, producen emisiones de gases sulfurosos y humos negros, lo que incrementa los problemas de salud<sup>15</sup>.

La relación entre exposición a agentes químicos y cáncer se inicia con una observación efectuada por el médico británico Percival Pott en Londres en 1775<sup>34</sup>, quien describió una incidencia elevada de cáncer en los genitales, epiteloma de escroto, entre los deshollinadores de cierta edad, que prácticamente no se daba en otros pacientes que acudían a su consulta. Dedujo que, tras años y años de exposición al hollín, algunos trabajadores acababan por desarrollar este peculiar y poco común tipo de tumor maligno.

Cien años después, von Volkmann, describió una elevada proporción de cánceres entre los operarios de la industria del alquitrán de hulla y la parafina. En 1876, Bell hallaría algo similar entre los trabajadores de la industria del hilado del algodón, relacionó el hecho con el contacto al que estaban expuestos los operarios con el lubricante empleado en la maquinaria. En 1915, los patólogos japoneses Yamagawa e Ichikawa dejaron establecido que el alquitrán inducía cáncer de piel<sup>35</sup>.

Durante la primera guerra mundial surge en Londres la palabra “smog”, que está formada por la contracción de “fog” (niebla) y “smoke” (humo),

que hoy se utiliza en la mayor parte de los países industrializados para designar a cualquier zona sometida a un problema de contaminación atmosférica y que, con el tiempo, se instaura en aquellas ciudades con un aumento masivo en el uso de automóviles, con un desarrollo industrial acelerado, situadas en latitudes en las que la radiación solar es intensa y la contaminación fotoquímica está aumentada.

Se han presentado en el mundo varios episodios de contaminación en el transcurso de los últimos 60 años con graves consecuencias para la salud, como: las múltiples enfermedades y muertes en 1948 en Donora (Pensylvania) que motivó la creación de la *Environmental Protection Agency* (Agencia para la Protección del Ambiente, EPA por sus siglas en inglés), organismo dependiente de la administración de los Estados Unidos y cuya misión es impulsar actuaciones contra la degradación ambiental.

La segunda guerra mundial trajo como consecuencia la proliferación de la industria petroquímica y nuclear, la industria del transporte, con sus quemados de combustibles fósiles, permanece como la causa principal de contaminación (cerca del 60% de la contaminación atmosférica). En la década de los años sesenta se produce una gran actividad de las agencias gubernamentales y se consolidan programas globales estrictos contra la contaminación atmosférica tanto en la EPA como en otros organismos análogos de otros países<sup>16</sup>.

En 1999, se presentó en Estados Unidos una liberación total de tóxicos conocidos superior a 3.5 millones de toneladas métricas, incluyendo casi 0.7 millones de toneladas métricas (aproximadamente, 20%) del total de carcinógenos humanos<sup>36</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>37</sup> estableció que la exposición por corto tiempo a bajos niveles (menores de 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) de material particulado (PM, por sus siglas en inglés) en el aire está asociado con efectos adversos en la salud. Por esta razón, la OMS

no puede recomendar un nivel permisible de exposición a PM en el aire.

En Colombia, sólo se hace monitoreo de niveles de PM y de óxidos de azufre, carbono y nitrógeno, pero no hay ningún estudio epidemiológico o mutagénico del impacto en la salud de la población o del ambiente causado por estos contaminantes.

Actualmente, la contaminación es uno de los mayores problemas que enfrenta el hombre. La quinta parte de la población latinoamericana está expuesta a contaminación aérea. La falta de planificación urbana, el crecimiento demográfico y el aumento de automóviles, son algunas de las causas del aumento de los contaminantes atmosféricos en los últimos años, que afectan a más de 80 millones de personas y es responsable de más de 2 millones de casos anuales de insuficiencia respiratoria en niños.

Controlar la contaminación industrial ha cobrado urgencia creciente en el mundo. En respuesta a lo anterior, ciudades y países han creado sus propias políticas para controlar el aumento en la concentración de partículas ambientales tóxicas que se ha comprobado que producen efectos nocivos para la salud de la población<sup>38, 39</sup>.

## CONTAMINANTES AMBIENTALES Y MUTACIONES

La hipótesis de que los mutágenos presentes en el ambiente son responsables de las mutaciones que explican el desarrollo del cáncer está soportada por un gran número de estudios epidemiológicos observacionales<sup>30,40-44</sup> y experimentales<sup>45-47</sup>, y el hecho de que pocos cánceres son hereditarios, es decir, transmitidos por mutaciones en genes de células germinales, apoyaría la hipótesis de que la mayoría de los cánceres se deben a factores ambientales<sup>48</sup>.

Las emisiones de la industria del acero contienen mutágenos que contaminan ambientes acuáticos y atmosféricos, implica riesgos para los humanos y la vida silvestre. Se ha encontrado

que la frecuencia de mutaciones aumenta dos veces más en regiones cercanas a industrias de acero comparado con regiones alejadas. Este puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de mutaciones en células germinales<sup>13, 15, 49</sup>.

Las mutaciones que ocurren en el material genético de una célula, pasan a las células hijas. Dichas mutaciones se acumulan y cuando estas alteraciones comprometen genes que actúan porque regulan la proliferación celular (proto-oncogenes) y genes supresores tumorales, se favorece la formación de células cancerosas. Los protooncogenes son genes normales responsables de la codificación de proteínas nucleares, citoplasmáticas y de membrana, que intervienen en el mantenimiento del equilibrio de las funciones celulares. Muchos protooncogenes se expresan durante ciertas etapas del ciclo celular y están relacionados con algunas fases del desarrollo embrionario<sup>15</sup>.

Un gen supresor tumoral es un gen que reduce la probabilidad de que una célula en un organismo multicelular se transforme en una célula cancerígena. Los genes supresores de tumores se encuentran en las células normales y su función es inhibir la proliferación celular excesiva. Una mutación o una deleción de un gen supresor tumoral aumentan la probabilidad de que se produzca un tumor. De esa manera, un gen supresor tumoral alterado es similar a un oncogén. Se puede decir, entonces, que las alteraciones de proto-oncogenes, los convierten en oncogenes que estimulan la proliferación celular, y las mutaciones en genes supresores de tumores conllevan la transformación neoplásica<sup>50-54</sup>.

Otras mutaciones que contribuyen al desarrollo de neoplasias son las que alteran enzimas asociadas con el proceso de detoxificación de los mutágenos, tales como glutatión -S-transferasa<sup>55</sup>,<sup>56</sup> y algunas isoenzimas citocromo p450<sup>57-59</sup>.

Las alteraciones en proteínas involucradas en la reparación y replicación del ADN pueden contribuir a la carcinogénesis porque inducen inestabilidad genómica<sup>60</sup>.

Es importante tener en cuenta que las mutaciones acumuladas en las células germinales incrementan la presencia de enfermedades hereditarias, pero si éstas se acumulan en las células somáticas favorecen la aparición del cáncer<sup>61, 62</sup>.

En un estudio realizado en Osaka, Japón, en 2004, se analizó la variabilidad del efecto mutagénico de fracciones de partículas orgánicas suspendidas en el aire (SOF) y la concentración de cinco contaminantes gaseosos en el mismo ambiente (dos nitroarenos, un nitropireno, dos nitrofurantenos) en especies de *Salmonella spp*, de acuerdo con el momento del día y la exposición. Las SOF tuvieron mayor actividad en las horas más tempranas de la mañana y las últimas horas de la noche, mientras que, tanto para SOF como para los contaminantes gaseosos, el patrón de variación diurna y la mutagenicidad fue igual durante el día y la noche. También se concluye que, a mayor fracción de partículas orgánicas solubles suspendidas en el aire, mayor es la mutagenicidad<sup>63</sup>.

## AGENTES TÓXICOS Y SALUD

Los efectos de los compuestos orgánicos volátiles para la salud varían según sus características y comprenden desde un alto grado de toxicidad hasta ausencia de efectos conocidos. Esos efectos dependerán de la naturaleza de cada uno de ellos y del grado y del período de exposición al mismo.

Los contaminantes tóxicos actúan como agentes ambientales no infecciosos que tienen variados efectos, desde la irritación hasta la muerte de las células y tejidos, incluso, el organismo. Se define como tóxico cualquier agente capaz de producir una respuesta adversa en un sistema biológico. Estos agentes pueden ser formas de energía como calor y radiaciones, toxinas y vegetales como algunos alcaloides o productos sintéticos (xenobióticos). Existe una clase particular que produce algún tipo de alteración en el material genético o en sus componentes asociados, por lo que se les reconoce como agentes genotóxicos. Dentro

de este término se incluyen los agentes que interaccionan tanto directa como indirectamente con el ADN, lo que provoca mutaciones y los que interfieren en algunos procesos enzimáticos de la reparación o en la génesis o polimerización del material proteico involucrado en la segregación cromosómica<sup>64-66</sup>.

La exposición a largo plazo a estos agentes genotóxicos, puede producir lesiones del hígado, riñones y el sistema nervioso central, entre otros. La exposición a corto plazo puede generar irritación de los ojos y vías respiratorias, dolor de cabeza, mareo, trastornos visuales, fatiga, pérdida de coordinación, reacciones alérgicas de la piel, náusea y trastornos de la memoria<sup>67</sup>.

Otros compuestos orgánicos volátiles sufren reacciones químicas complejas en la atmósfera y pueden causar efectos indirectos, en particular en la formación de oxidantes fotoquímicos, como el ozono. Este fenómeno es conocido comúnmente como "smog de verano"<sup>68</sup>. Concentraciones altas de ozono en el suelo (troposférico), pueden dañar la vegetación y afectar la salud humana. Los miembros más vulnerables de la población, niños y ancianos, pueden experimentar síntomas tales como afecciones en ojos y garganta, así como serios problemas respiratorios.

De acuerdo con su efecto, los contaminantes tóxicos presentan diferentes clasificaciones:

**Mutágenos.** Sustancias que producen mutaciones en el material genético y, por consiguiente, alteran el control de la actividad celular, desde la producción de energía hasta su reproducción. Lo que conduce a un funcionamiento inadecuado de la célula.

La alteración del material genético de una célula puede adoptar tres formas:

- Cambio en la composición química del ADN: se considera una mutación porque incluye el cambio en la constitución de las diferentes bases químicas que componen los genes.
- Alteración del ajuste físico del ADN: se considera un hecho clastogénico (inductor de rupturas cromosómicas).

- Adición o supresión de cromosomas: formación de una célula con aneuploidías (presencia de un número anormal de cromosomas<sup>15</sup>).

**Carcinógenos.** Son sustancias químicas que inducen cáncer, también llamado neoplasia o tumor (crecimiento anormal e incontrolado de células). Todos los tipos de cáncer están relacionados con factores ambientales que pueden estar asociados con el estilo de vida, la exposición industrial y ocupacional. Por ejemplo, el tabaquismo, que ha sido asociado con cáncer de pulmón, laringe, páncreas y vejiga, entre otros<sup>16</sup>.

El cáncer presenta relación muy estrecha con los genes, tanto por cambios epigenéticos (alteración en la expresión de ciertos genes) como por cambios genéticos inducidos por mutaciones que pueden afectar a genes como: protooncogenes (aquellos que inducen la aparición de cáncer) y genes oncosupresores (supresores de tumores). Como resultado de la mutación, los genes expresan proteínas alteradas que modifican la división celular y ocasionan una proliferación excesiva o reducción en la muerte celular programada (apoptosis) como ocurre en la mutación del gen supresor que sintetiza la proteína p53<sup>45, 53, 69,70</sup>.

La carcinogénesis empieza con una primera etapa en la que un químico (iniciador) ocasiona una alteración genética. La etapa siguiente involucra una sustancia química promotora (carcinógeno que trabaja para aumentar la incidencia de cáncer después de que ha ocurrido la enfermedad). El desarrollo de cáncer requiere, al parecer, exposiciones repetidas por un periodo prolongado y los efectos pueden ser reversibles cuando cesa la exposición. Algunas sustancias químicas tienen la capacidad para ser iniciadores y promotores, y se las denomina apropiadamente carcinógenos completos.

Un carcinógeno primario es una sustancia que produce cáncer por estar en el ambiente. Un procarcinógeno se convierte en carcinógeno después de una conversión a partir de una forma inocua. La mayoría de los carcinógenos

ambientales son de este tipo. Algunos carcinógenos para humanos son: Asbesto, Benceno, Berilio, Cromo, Cloruro de Vinilo<sup>15</sup>.

**Teratógenos.** Estos agentes que dañan directamente al feto en dosis que no afectan a la madre, son un tipo de sustancias tóxicas del desarrollo. Entre los efectos teratogénicos se pueden mencionar: órganos o estructuras tisulares anormales, funcionamiento metabólico o químico deficiente y retardo mental. Un ejemplo de teratógenos como es el plomo, puede impedir el crecimiento del sistema nervioso central y causar discapacidades permanentes en el aprendizaje, si los niños lo consumen o inhalan. Otros teratógenos químicos supuestos o conocidos incluyen la dioxina, el mercurio orgánico, el arseniato de sodio y varias sustancias contenidas en el humo del cigarrillo<sup>16</sup>.

En 2001 en India, se determina que la inhalación de partículas como el monóxido de carbono, material poli orgánico, HPA, formaldehído y los productos contenidos en el tabaco, causan mutaciones y diversas enfermedades como son las infecciones respiratorias, la otitis media, enfermedades pulmonares obstructivas y el cáncer de pulmón, entre otros<sup>49</sup>.

## CONCLUSIÓN

La investigación sobre el efecto carcinogénico y/o mutagénico de mezclas complejas de contaminantes antropogénicos, no es una tarea fácil. Los efectos sobre la salud de los mutágenos presentes en mezclas complejas atmosféricas, dependen de las interacciones químicas generadas entre ellos, de sus características biológicas y químicas, de la especie animal, del sitio afectado, del nivel de expresión de las enzimas involucradas en la activación y detoxificación de estos mutágenos, entre otros.

## REFERENCIAS

1. USEPA. Selecting exposure routes and contaminants of concern by risk-based screening. EPA.1993;903:R-93-001.
2. Williams GM, Weisburger JH. Interactions of chemical carcinogens: environmental mutagens and carcinogens. New York : A.R. Liss Publ ; 1988. p. 288-94.
3. Biava PM, Audisio R, Centonze A, Barbieri A, Bisanti L, Duca G. An epidemiological study of the health conditions of Milan traffic police with respect to pollution from vehicular traffic. *Med Lav.*1992;83(3):249-58.
4. Kotin P, Falk H, Thomas M. Aromatic hydrocarbons III Presence in the particulate phase of diesel engine exhaust and the carcinogenicity of exhaust extracts. *Arch Ind Health.*1995; 11:113-20.
5. Zhao X, Niu J, Wang Y, Yan C, Wang X, Wang J. Genotoxicity and chronic health effects of automobile exhaust: a study on the traffic policemen in the city of Lanzhou. *Mutat Res.* 1998;415:185-90.
6. Marston P, Ferguson J, Fischer K. Effect of a complex environmental mixture from coal tar containing polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) on the tumor initiation, PAH-ADN binding and metabolic activation of carcinogenic PAH en mouse epidermis. *Carcinogenesis.* 2001;22(7):1077-86.
7. Kumarb S, Jyh-Ming L, Whysnera J, Harish C, Sikka S. Mutagenicity of benzo[b]phenanthro[2,3-d]thiophene (BPT) and its metabolites in TA100 and base-specific tester strains (TA7001-TA7006) of Salmonella typhimurium: evidence of multiple pathways for the bioactivation of BPT. *Mut Res.*2004;545:11-21.
8. Casona F, Bocchia C, Martinob A, Pintoa G, Fontanaa F. The Salmonella mutagenicity of urban airborne particulate matter (PM2.5) from eight sites of the Emilia-Romagna regional monitoring network (Italy). *Sci Total Environ.*2004;324(3):79-90
9. Wesp HF, Tang X, Edenharder R. The influence of automobile exhausts on mutagenicity of soils: contamination with fractionation, separation, and preliminary identification of mutagens in the Salmonella/reversion assay and solvent fractions on the sister-chromatid exchanges in human lymphocyte culture and in the *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat Res.*2000;472:1-21.
10. Flowers-Geary L, Bleczinski W, Harvey RG, Penning TM. Cytotoxicity and mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbon o-quinones produced by dihydrodiol dehydrogenase. *Chem Biol Interact.*1996;99:55-72.
11. Xue W, Warshawsky E. Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: A review. *Toxicol Appl Pharmacol.*2005; 206:73-93.
12. Arbex MA, Cançado JED, Pereira LAA, Braga ALF, Saldiva PHN. Queima de biomassa e efeitos sobre a saúde. *J Bras Pneumol.*2004;30(2):158-75.
13. Environmental Protection Agency (United States). Washington: Environmental Protection Agency; 2004.
14. Lippmann M. Air pollution and health : studies in the Americas and Europe : air pollution & Health in Rapidly

- Developing Countries. London: Earthscan Publications ; 2003.
15. Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente. Introducción a la Toxicología de la contaminación del aire. Lima : CEPIS ;2002
  16. Seoáñez M. Tratado de la contaminación atmosférica: problemas, tratamiento y gestión. Madrid: Mundi-Prensa; 2002.
  17. Watanabe T, Shiozawa YT, Takahashi Y, Nukaya H, Terao Y, Hirayama T, et al. Seasonal fluctuation of mutagenicity of river water in Fukui Japan and the contribution of 2-phenylbenzotriazole-type mutagens. *Mutat Res.* 2003;519: 187-97.
  18. Bolognesi C, Lando C, Forni A, Landini E, Scarpato R, Migliore L, et al. Chromosomal damage and ageing: effect on micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes. *Age Ageing.* 1999;28:393-97.
  19. Boström CE, Gerde P, Hanberg A, Jernström B, Johansson C, Kyrklund T, Rannug A, Törnqvist M, Victorin K, Westerholm R. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ Health Perspect.* 2002;110 (3):451-88.
  20. Nakayama A, Koyoshi S, Morisawa S, Yagi T. Comparison of the mutations induced by p-benzoquinone, a benzene metabolite, in human and mouse cells. *Mutat Res.* 2000;470:147-53.
  21. Feilberga A, Nielsena T, Binderup M, Skovc H. Observations of the effect of atmospheric processes on the genotoxic potency of airborne particulate matter. *Atmos Environ.* 2002;36: 4617-25.
  22. Zhaoa H, Barger M, Mab J, Castranova V. Effects of exposure to diesel exhaust particles (DEP) on pulmonary metabolic activation of mutagenic agents. *Mut Res.* 2004;564:103-13.
  23. Somers C, Yauk C, White P, Parfett C, Quinn J. Air pollution induces heritable DNA mutations. *PNAS.* 2002;99(25):15904-07.
  24. Bustamante O, Varona M, Patiño RI, Groot H, Sicard D, Torres M, Pardo D. Exposición a solventes orgánicos y efectos genotóxicos en trabajadores de fábricas de pinturas en Bogotá. *Rev Salud Pública.* 2007; 9(2):275-88.
  25. Varona M, Cárdenas O, Conde JV, Rossi LV, Idrovo AJ, Araque A. Determinación de la exposición en trabajadores que laboran con solventes orgánicos en Bogotá. Bogotá: INS; 2001.
  26. Röss NB, Witt KL, Xu J, Haseman JK, Bucher JR. Micronucleus induction in mice exposed to diazoaminobenzene or its metabolites, benzene and aniline: implications for diazoaminobenzene carcinogenicity. *Mut Res.* 2002;521:201-8.
  27. Klumpp A, Ansel W, Klumpp G. A Pan-European biomonitoring network for urban air quality assessment, environmental management strategies. *Environ Sci & Pollut Res (ESPR).* 2002; 9(3):199-203.
  28. Pohjola K, Lappi M, Honkanen M, Rantanen L. DNA binding of polycyclic aromatic hydrocarbons in a human bronchial epithelial cell line treated with diesel and gasoline particulate extracts and benzo[a]pyrene. *Mutagenesis.* 2003;18(5):429-38.
  29. Volker M. 3-Nitrobenzanthrone, a potential human cancer hazard in diesel exhaust and urban air pollution. *Mutagenesis.* 2005;20(6):399-410.
  30. Lyons, France. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: overall evaluations of carcinogenicity. Lyon : World Health Organization ; 1987
  31. Eskenazi B, Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smokes exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect.* 1999;107:991-1000.
  32. Marini D. Mutation spectra of complex mixtures. *Mutat Res.* 1998;411:11-18.
  33. Donnelly KC, Safe SH, Randerath K, Randerath E. Bioassay-based risk assessment of complex mixtures. *J Hazard Mater.* 1995;41:341-50.
  34. Koss G, Tesseraux I. Toxicology. San Diego: Academia Press; 1999. p. 603-44.
  35. Vives I, Grimalt JO, Guitart R. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la salud humana. *Apuntes de Ciencia y Tecnología.* 2001;3:45-51.
  36. Environmental Protection Agency (United States). Toxics release inventory public data release report, Office of information analysis and access [Internet]. Washington:EPA; 2001 [acceso 10 de Octubre de 2008]. Disponible en: <http://www.epa.gov/tridata/index.htm>.
  37. Organización Mundial de la Salud. Air quality guidelines for Europe. 2. ed. Copenhagen: WHO; 2000.
  38. Feola G. Salud y Ambiente en las Américas: recopilación preliminar de indicadores y desafíos para un enfoque integrador. Reunión de Ministros de Salud y Ambiente de las Américas. Ottawa: IDRC; 2006.
  39. Romieu I. Outdoor air pollution and a cute respiratory infection among children in developing countries. *J Occup Environ Med.* 2002; 44(7):640-9.
  40. Stemermann G. The pathology of breast cancer in Japanese women compared to other ethnic groups. *Breast Cancer Res Treat.* 1991;18:567-72.
  41. Coleman M, Esteve J, Damielcki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. Geneva; WHO; 1993..
  42. Devivo I, Marion M, Smith S, Carney P, Brandt W. Mutant c-K-ras p21 protein in chemical carcinogenesis



- in humans exposed to vinyl chloride. *Cancer Causes Control*.1994;5:273–78.
43. Kakizoe T. *Cancer Statistics in Japan* FPCR publication. Tokyo : FPCR; 1997
  44. Hartman A, Blaszyk H, Kovach J J , Sommer S. Epidemiology of p53 gene mutations in human breast cancer. *Trends Genet*.1997;13(1):27-33.
  45. Setlow R. Human cancer: etiologic agents/dose responses/DNA repair/cellular and animal models. *Mut Res*. 2001; 477:1–6.
  46. Ferguson L. Natural and human-made mutagens and carcinogens in the human diet. *Toxicology*. 2002;181-182:79–82.
  47. Wogan N, Hecht S, Felton J, Conney A, Loeb A. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*.2004;14:473–86.
  48. Minamoto T, Mai M, Ronai Z. Environmental factors as regulators and effectors of multistep Carcinogenesis. *Carcinogenesis*.1999; 20:519–27.
  49. Singh P, Kant L, Shah B, Muthuswamy V. Indoor air pollution in INDIA: a major environmental and public health concern. *ICMR Bull*. 2001;31(5).
  50. Levine A. The tumor suppressor genes. *Annu Rev Biochem*.1993;62:623 -51.
  51. Robert V, Michel P, Flaman J, Chiron A, Martin C, Charbonnier F, et al. High frequency in esophageal cancers of p53 alterations inactivating the regulation of genes involved in cell cycle and apoptosis. *Carcinogenesis*.2000;21:563–65.
  52. Larue M, Allard P, Simoneau M, Normand C, Pfister C, Moore L, et al. P53 point mutations in initial superficial bladder cancer occur only in tumours from current or recent cigarette smokers. *Carcinogenesis*.2000;21:101-6.
  53. Diaz R, Lopez D, Garcia A, Yoon A, Matthews J, Mangues R, et al. Complex effects of Ras proto-oncogenes in tumorigenesis. *Carcinogenesis*.2004;25:535-39.
  54. Sung S, Turner L, McCarthy S, Enkemann S, Li C, Yan P, et al. Oncogene regulation of tumor suppressor genes in tumorigenesis. *Carcinogenesis*.2005; 26:487-94.
  55. Bell D, Thompson C, Taylor J, Miller C, Perera F, Hsieh L , et al. Genetic monitoring of human polymorphic cancer susceptibility genes by polymerase chain reaction: application to glutathione transferase mu. *Environ Health Perspect*.1992;98:113–17.
  56. Nakajima T, Elovaara E, Anttila S, Hirvonen A, Camus A, Hayes J, et al. Expression and polymorphism of glutathione S-transferase in human lungs: risk factors in smoking-related lung cancer. *Carcinogenesis*.1995;16:707–11.
  57. Kato S, Shields P, Caporaso N, Hoover R, Trump F, Sugimura H, et al. Cytochrome P450 IIE1 genetic polymorphisms, racial variation and lung cancer. *Cancer Res*.1992;52:6712–15.
  58. Oyama T, Kawamoto T, Mizoue T, Sugio K, Kodama Y, Mitsudomi T, et al. Cytochrome P450 2E1 polymorphism as a risk factor for lung cancer: in relation to p53 gene mutation. *Anticancer Res*.1997;17:583–88.
  59. Hayashi S, Wantanbe J, Nakachi K, Kawajiri K. Genetic linkage of lung cancer-associated MspI polymorphisms with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P450IA1 gene. *J Biochem*.1991;110: 407–11.
  60. Hartwell H, Kastan L. Cell cycle control and cancer. *Science*.1994;266: 1821–28.
  61. Poirier M, Beland F. DNA adduct measurements and tumor incidence during chronic carcinogen exposure in animal models: implications for DNA adduct-based human cancer risk assessment. *Chem Res Toxicol*.1992;5:749 – 55.
  62. Poirier M, Beland F. DNA adduct measurements and tumor incidence during chronic carcinogen exposure in rodents. *Environ. Health Perspect*. 1994;102(2):161-65.
  63. Kameda T, Inazub K, Bandowc H, Sanukidaa S. Diurnal change of direct-acting mutagenicity of soluble organic fraction of airborne particles collected at Southern Osaka: correlation between the mutagenicity, particles-associated nitroarenes, and gaseous emission. *Atmos Environ*.2004; 38:1903–12.
  64. González R, Romay C, Díaz S. Estudios sobre genotoxicidad del ozono. *Rev Cubana Invest Biomed*.2004; 23(3):177-83.
  65. Hengstler JG. Nueva categorización de los carcinógenos genotóxicos. Leipzig: Sociedad Iberoamericana de Información Científica; 2007.
  66. Du Four A, Van Larebeke N, Janssen C. Genotoxic and mutagenic activity of environmental air samples in Flanders, Belgium. *Mut Res*.2004;558:155–67.
  67. World Health Organization. Air quality guidelines for Europe 2001. Copenhagen: WHO; 2001.
  68. Valko M, Morris H, Cronin M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12:1161-1208.
  69. Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53. *Nat Rev Cancer*.2002; 2:594–604.
  70. Bishop J. Molecular themes in oncogenesis. *Cell*.1999;64:235 –48.