

---

# EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER OCUPACIONAL

---

Helena Groot de Restrepo<sup>1</sup>, Diana M. Narváez Noguera<sup>2</sup>,  
María del Pilar Miranda<sup>2</sup>

## RESUMEN

Se presenta el concepto básico de epidemiología molecular del cáncer, y cómo los estudios con este enfoque pueden ayudar a estimar el riesgo de aparición de cáncer en poblaciones expuestas a sustancias peligrosas. Estas sustancias, a veces mutagénicas, otras veces genotóxicas, dañan directamente el ADN o los cromosomas, o interfieren con los procesos celulares normales. Estos cambios o mutaciones en el material genético de las células juegan un papel importante en el complejo proceso de transformación celular. Cuando una célula ha sufrido una mutación, puede ser el primer paso para iniciar su transformación, que a su vez, dará origen a un tumor el cual puede aparecer mucho tiempo después de ocurrida dicha mutación. El uso de marcadores biológicos o biomarcadores de exposición, de efecto o de susceptibilidad, permite identificar situaciones y cambios, u otras características propias de cada persona, antes de la aparición de la enfermedad y por tanto pueden constituirse en un “alerta”, principalmente en el caso de cánceres ocupacionales, lo cual permite evitar exposiciones innecesarias y tomar medidas de prevención. Finalmente, al cumplirse 30 años del Laboratorio de Genética Humana de la Universidad de los Andes, se presentan algunos trabajos llevados a cabo en dicho laboratorio, en donde estos conceptos de epidemiología molecular del cáncer han sido utilizados.

**Palabras clave:** Epidemiología Molecular del cáncer, daño y reparación en el ADN, mutaciones en células somáticas, Biomarcadores de exposición, susceptibilidad y efecto.

---

<sup>1</sup> Microbióloga, MSc en Ciencias (Genética Humana), Universidad de los Andes. Directora del Laboratorio de Genética Humana, Universidad de los Andes.

<sup>2</sup> Laboratorio de Genética Humana, Universidad de los Andes.

## MOLECULAR EPIDEMIOLOGY IN OCCUPATIONAL CANCER PREVENTION

### Abstract

The principles of molecular epidemiology in cancer research are presented in this paper, and it is explained how this kind of studies can be used in order to estimate the risk of cancer in human populations exposed to hazardous agents. These agents, sometimes mutagenic, other times genotoxic, may damage DNA or the chromosomes, or may interfere with normal cellular processes. These mutations or changes in the genetic material play a very important role in the process of cellular transformation. One cell, in which a mutation has occurred, may have undergone the first step towards its transformation that can develop into a tumor many years later. The use of biological markers or biomarkers of exposure, of effect or of susceptibility, may identify changes or personal characteristics before the appearance of disease, and may be used as an “alert” in human populations exposed to genotoxic agents, mainly in the workplace, in order to avoid unnecessary exposures and to take prevention policies. Finally, after 30 years of research in this area, in the Laboratory of Human Genetics, Universidad de los Andes, we present some studies carried out in the laboratory where these concepts of molecular epidemiology in cancer research were used.

**Key words:** Molecular epidemiology in cancer research, DNA damage and repair, somatic cell mutations, biomarkers of exposure, susceptibility and effect.

### INTRODUCCIÓN

Los estudios sobre la epidemiología molecular del cáncer profundizan sobre el uso de marcadores moleculares para definir la enfermedad y sus estados preclínicos, en la investigación epidemiológica. Utiliza el mismo paradigma de la epidemiología tradicional, pero con la posibilidad de incluir información adicional en la evaluación de la exposición a una sustancia peligrosa y la aparición de la enfermedad. Dan una visión de las interacciones existentes entre los genes y el ambiente en las que se pueden producir alteraciones o mutaciones en el ADN de células somáticas. Estos cambios constituyen uno de los primeros pasos en el complejo proceso de transformación celular. En este artículo se presenta la epidemiología molecular como una herramienta para

la prevención de enfermedades que tienen como origen un componente ambiental y un componente genético. Inicialmente, se presenta la asociación del daño en el ADN de células somáticas con el desarrollo de algunas patologías como el cáncer, luego se presentan conceptos generales de epidemiología molecular para esta enfermedad, y por último, se ilustran algunas de las aplicaciones de la epidemiología molecular del cáncer desde nuestra experiencia en el Laboratorio de Genética Humana de la Universidad de los Andes.

### **Daño en el material genético en el desarrollo de enfermedades**

El ADN es la molécula encargada de almacenar la información genética que se transmite de gene-

ración en generación, y que contiene la información necesaria para garantizar el correcto funcionamiento de las células. Debido a la importancia del material genético, la naturaleza ha desarrollado múltiples mecanismos para mantener la integridad y la estabilidad de esta molécula. No obstante, el material genético es susceptible de sufrir agresiones que pueden resultar en lesiones como rompimientos, translocaciones, pérdida o ganancia de cromosomas, desgaste gradual de telómeros, mutaciones en el ADN, o alteraciones en la estructura física de la molécula, entre otros(1).

Las alteraciones genéticas pueden ser causadas por agentes externos de origen biológico, como algunos virus y bacterias; físico, como los rayos ultravioleta o la radiación ionizante; o químico, como los solventes orgánicos, o varios compuestos del humo del cigarrillo. Los agentes que alteran el material genético se denominan genotóxicos. Estas lesiones pueden ser corregidas mediante diferentes mecanismos de reparación del ADN, lo que garantiza el funcionamiento normal de la célula. Si la reparación es defectuosa y el daño persiste, se pueden afectar los procesos celulares normales (2).

Las alteraciones que permanecen en el ADN son denominadas mutaciones y sus efectos varían dependiendo del tipo de célula en la cual ocurren, bien sea, en células germinales o en células somáticas. Cuando ocurren en células germinales, es decir en los gametos o en sus células precursoras, no se altera la salud de la persona en donde han ocurrido. Sin embargo, estas mutaciones podrán ser transmitidas a futuras generaciones donde, debido a que generalmente son de carácter recesivo, tardarán muchas generaciones en manifestarse. Cuando las mutaciones ocurren en células somáticas, pueden afectar la salud del portador mas no son transmitidas a su descendencia. Estos cambios en el ADN pueden generar errores en los procesos

de replicación y transcripción del ADN que alteran la actividad celular normal (3). De esta manera, las mutaciones, cuando ocurren en células somáticas pueden constituir los pasos iniciales en el complejo proceso de transformación celular y desencadenar en un cáncer, en enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, o en general en procesos de senescencia acelerada (1, 4-5).

## Genes y cáncer

En el caso del cáncer, las mutaciones en genes involucrados en el ciclo celular dan origen a una célula que no muere cuando debería, o que se replica descontroladamente. Si esta célula no es eliminada, o su ADN no es reparado, puede dar origen a una lesión preneoplásica, que al reproducirse dará origen a células transformadas que desencadenarán el desarrollo de un tumor (6).

Hay mutaciones heredadas de los padres que, en las personas portadoras de estos genes alterados, incrementan el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer. Es así, como mutaciones en el gen RB1, el primer gen supresor de tumores identificado, se asocia al desarrollo de retinoblastoma, y es un ejemplo de un síndrome familiar cuya frecuencia en la población es muy baja (7). También hay mutaciones en genes, asociadas a tipos de cáncer más comunes como el caso de los genes BRCA1 y BRCA2 asociados al cáncer de seno y de ovario (8). Debido a que el cáncer es una enfermedad compleja y multifactorial, se ha propuesto que combinaciones de polimorfismos en diferentes genes, también pueden incrementar la posibilidad de desarrollar estas patologías; dicho de otra forma, le confieren al portador susceptibilidad genética (9-10).

Se estima que sólo del 5 al 10% de los casos de cáncer tienen un componente hereditario

(11). La gran mayoría de los casos se asocian a mutaciones adquiridas en las células somáticas, donde la interacción de los genes con el ambiente cumplen un papel determinante, como en el cáncer de pulmón, donde el 87% de los casos son causados por los compuestos genotóxicos del humo del cigarrillo (12). En 1775, el cirujano inglés Sir Percival Pott describe un tipo de cáncer de escroto, presente, principalmente, en los deshollinadores de chimeneas. Esta fue la primera vez que se asoció la exposición ambiental, y en este caso ocupacional, al desarrollo de cáncer (13). En la actualidad se conocen numerosas sustancias y agentes que han sido clasificados en diferentes categorías de acuerdo a su potencial carcinogénico por entidades como la EPA (Environmental Protection Agency) o la IARC (International Agency in Cancer Research) (14).

## Epidemiología Molecular del Cáncer

La epidemiología tradicional busca identificar los factores que determinan la distribución, transmisión, manifestación y progresión de una enfermedad en un lugar y tiempo determinado (15). Sin embargo, mediante epidemiología tradicional es muy difícil atribuir una causa a la enfermedad debido a que esta rama de la ciencia sólo puede evaluar la enfermedad cuando ya existe. La epidemiología molecular utiliza el mismo paradigma que la epidemiología tradicional, pero con la capacidad de poder utilizar información adicional que permite ampliar las posibilidades de evaluación de las relaciones entre la exposición a una sustancia de riesgo y la enfermedad. Paul Schulte y Frederica Perera, pioneros en investigaciones de epidemiología molecular, la definen como *“El uso de marcadores biológicos o medidas biológicas en la investigación epidemiológica”* (16). Otros autores han definido la epidemiología molecular como *“el uso de técnicas moleculares para definir la enfermedad y sus estados*

*preclínicos, la cuantificación de la exposición y sus efectos biológicos tempranos, y la identificación de la presencia de genes de susceptibilidad”* (17).

Los marcadores biológicos, o “biomarcadores”, señalan diferentes y nuevos aspectos que dan información sobre los eventos moleculares que ocurren antes de la aparición de la enfermedad. Generalmente incluyen señales bioquímicas, moleculares, genéticas, inmunológicas o fisiológicas de eventos en sistemas biológicos (16). Existen marcadores de exposición a la sustancia involucrada, de efecto y de susceptibilidad. Los marcadores de efecto indican eventos diversos como son, el daño en el ADN, la aparición de mutaciones puntuales en los genes, la formación de complejos en el ADN o en las proteínas, o el rompimiento de los cromosomas, entre otros. Estos biomarcadores permiten evaluar el proceso de los pasos intermedios que ocurren antes de la aparición de la enfermedad, como por ejemplo: la dosis mínima efectiva después de la exposición al compuesto o el efecto biológico temprano. Mediante marcadores de susceptibilidad, es posible determinar características genéticas de cada individuo, que pueden incrementar o disminuir el riesgo de la persona a desarrollar enfermedades. Estos marcadores de susceptibilidad corresponden a variantes genéticas o polimorfismos, que posee cada individuo y que le confieren una respuesta diferencial ante el agente de exposición de acuerdo con su genotipo (18). Al tener en cuenta lo anterior, es claro que el uso de biomarcadores, mucho antes de la manifestación clínica de una enfermedad, puede constituirse en un “alerta” importante para la prevención del cáncer, principalmente ocupacional o por hábitos de vida, al tomar medidas que lleven a la disminución o eliminación de la exposición a sustancias peligrosas. Así mismo, al evaluar el riesgo y conocer los peligros de la exposición a estos agentes, pueden originarse políticas de prevención y de instrucción para mejorar el estilo de vida.

La epidemiología molecular se complementa con los estudios de genética toxicológica, que estudia los procesos y mecanismos por los cuales algunas sustancias pueden interactuar con el ADN e intervenir con los procesos naturales de la actividad celular. Los estudios de genética toxicológica permiten definir si las múltiples sustancias, ya sean compuestos naturales o sintéticos, son mutagénicos o carcinogénicos; es decir, compuestos que inducen mutaciones o se asocian al proceso de carcinogénesis. Existen varias pruebas para determinar este tipo de clasificación, entre las que se incluyen pruebas en bacterias, en hongos y levaduras, en líneas celulares de mamíferos, y en animales de experimentación. Debe mencionarse que para la clasificación de una sustancia como mutagénica o carcinogénica, además de realizar varias pruebas *in*

*vitro*, finalmente solo puede determinarse su efecto cancerígeno al confirmar la aparición de tumores en los seres humanos. De aquí la importancia de realizar trabajos de investigación en poblaciones humanas expuestas a sustancias de riesgo de daño genético, bien sea ocupacional u accidentalmente, puesto que al final la clasificación se hace de acuerdo con su grado de carcinogenicidad en el hombre. En la Tabla 1 se presentan los cinco grupos definidos por la IARC, así como algunos ejemplos de agentes en cada categoría.

### Laboratorio de Genética Humana

El Laboratorio de Genética Humana (LGH) de la Universidad de los Andes, fue creado en 1978 bajo la dirección de María Victoria Monsalve, y a

**Tabla 1. Clasificación de la IARC de agentes de acuerdo con su grado de carcinogénesis. (Algunos ejemplos)**

Clasificación	Descripción	Ejemplos
Grupo 1 – El agente es carcinogénico para humanos.	Hay suficiente evidencia de carcinogenicidad en humanos.	Aflatoxinas, Bebidas alcoholicas, Arsénico, Asbestos, Formaldehído, Helicobacter pylori, Virus de la Hepatitis B y C, Virus del Papiloma Humano, Tabaco
Grupo 2A – El agente es probablemente carcinogénico para humanos.	Hay evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos pero suficiente de carcinogenicidad en animales.	Adriamicina (doxorubicina), Esteroides anabólicos, Cloranfenicol, Cisplatino, DMSO, Malaria
Grupo 2B – El agente es posiblemente carcinogénico para humanos.	Hay evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos y evidencia menos que suficiente de carcinogenicidad en animales.	Acetaldehído, Cloroformo, Toxinas derivadas de <i>Fusarium moniliforme</i> , Gasolina, Diesel, Naftaleno, Fenoltaleína, Radio frecuencia, y campos electromagnéticos.
Grupo 3 – No es posible clasificar el agente de acuerdo con su potencial carcinogénico en el hombre.	Hay evidencia inadecuada de carcinogenicidad en humanos y evidencia limitada o inadecuada de carcinogenicidad en animales.	Aciclovir, Ampicilina, Cafeína, Colesterol, Fenol, Prednisona, Té,
Grupo 4 – El agente probablemente no es carcinogénico para humanos.	Hay evidencia que sugiere que el agente no es carcinogénico para humanos.	Caprolactam

Sacado de la Monografía No.7 de la Agencia de la Investigación del Cáncer (IARC), Lyon, Francia.

partir de 1984 Helena Groot asume su dirección. Desde entonces, se han desarrollado múltiples investigaciones que han servido como temas para los trabajos de grado y tesis de estudiantes de pregrado, de maestría y de doctorado en varias áreas de la genética. Los estudios en epidemiología molecular del cáncer han posicionado, en el país, al LGH como uno de los grupos con mayor trayectoria en esta área. A continuación se mencionan algunos de estos trabajos que ilustran la utilización de investigaciones bajo este concepto.

La primera experiencia de investigación en este tema se realizó en la Bahía de Cartagena, Colombia, en donde los niveles de mercurio en el agua y en los sedimentos sobrepasaban los límites permisibles. Se determinó si la exposición a compuestos orgánicos del mercurio, aumentaban la frecuencia de aberraciones cromosómicas, en una población expuesta a estos compuestos mediante el consumo de pescado contaminado. Los resultados demostraron que aunque los niveles de metilmercurio y etilmercurio en sangre y pelo estaban aumentados en la población expuesta, no se encontraron diferencias significativas de daño genético entre esta población y la control, pescadores de mar abierto (19).

Más adelante, conociendo los efectos adversos para la salud de la exposición a cromo, se evaluó su efecto en trabajadores de una empresa galvanoplastica. Se encontró un mayor daño en el ADN ocasionado por la exposición a cromo hexavalente, a pesar de que los niveles del mismo en sangre, orina y ambiente se encontraban dentro de los rangos permitidos (20). Por otro lado, al evaluar el efecto de la exposición ocupacional a plomo (en el reciclaje de baterías), no se encontró un daño directo en el ADN, pero sí una predisposición al daño inducido por otros agentes como los rayos X asociados a altos niveles de plomo en sangre (21-22).

Adicionalmente a la caracterización de poblaciones ambientalmente expuestas a agentes genotóxicos mediante biomarcadores de exposición y de efecto, también se han realizado estudios con variantes genéticas o polimorfismos involucrados en el metabolismo de sustancias tóxicas. Ejemplos de estas enzimas detoxificadoras evaluadas en el laboratorio son: el Citocromo P450 en particular la CYP2E1, y las GutationS-transferasas específicamente la GSTM1 y GSTT1. Estas variantes, propias de cada individuo, confieren diferencias en el metabolismo que pueden aumentar o disminuir los efectos en la salud de ciertas sustancias. En el caso de la exposición ocupacional a solventes orgánicos en fábricas de pintura, los estudios desarrollados en el laboratorio han demostrado que los hombres con presencia del alelo de riesgo c2 para el gen CYP2E1 presentan mayores niveles de daño en el ADN, y a su vez, que está asociado a un tiempo de exposición de 2 a 12 meses a los solventes (23).

Los estudios realizados en el laboratorio para determinar la asociación de polimorfismos de los genes CYP2E1, GSTT1, GSTM1, y genes de reparación de ADN XRCC1 con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) demostraron que los pacientes con LLA tenían en mayor frecuencia el genotipo nulo para el gen GSTM1 y así mismo se asociaba con el consumo de cigarrillo y la exposición a sustancias químicas como el thinner y la gasolina (24-26). Estas mismas enzimas, fueron estudiadas en pacientes con cáncer gástrico, y se encontró que los pacientes tenían mayor frecuencia del genotipo nulo para el GSTM1 y que además, la condición se podía asociar con la presencia de otros factores de riesgo como la infección con *Helicobacter pylori*, el consumo de cigarrillo y alcohol (27).

Desde el año 2005, el LGH inició la colaboración con el Grupo de Salud Ambiental y Laboral,

dirigido por Marcela Varona del Instituto Nacional de Salud (INS), con el objetivo de unir esfuerzos en la caracterización de la exposición ocupacional a sustancias de riesgo. De esta manera, en el INS se realizan las determinaciones de biomarcadores de exposición en muestras biológicas y ambientales, y en el LGH se llevan a cabo las mediciones de biomarcadores de susceptibilidad y efecto. Se han realizado varios estudios dentro de este contexto, y mencionamos en particular uno realizado en poblaciones expuestas a solventes orgánicos en fábricas de pintura, en donde se encontró un mayor nivel de daño en el ADN en las personas expuestas al compararlas con las no expuestas (28), lo que concuerda con las mediciones biológicas y ambientales, en donde se observaron niveles de solventes por encima de los valores admisibles (29). Estos resultados llevaron a tomar medidas en la fábrica para disminuir la exposición, e ilustrar a los trabajadores sobre los riesgos de trabajar con estas sustancias, para así tomar conciencia de los cuidados que deben tenerse.

Actualmente se realizan estudios con agricultores expuestos a mezclas complejas de pesticidas, en diferentes cultivos (arroz y tomate), en donde, generalmente, el daño en el ADN es mayor en la población de expuestos (30-31). Teniendo en cuenta los resultados de las investigaciones realizadas, en donde se ha demostrado el riesgo de la exposición, se han desarrollado programas de capacitación mediante la creación de cartillas y conferencias en donde se ayuda a tomar conciencia sobre los peligros de la exposición y sobre las medidas a tomar para disminuir el riesgo.

En el LGH, ha sido de permanente interés el actualizar las metodologías de trabajo con nuevas técnicas y así ampliar la capacidad de análisis. Como un ejemplo de esto, recientemente se montó una metodología para determinar el daño en el ADN

mitocondrial, relacionado con el estrés oxidativo en las células. Para esto se planteó un proyecto con un grupo de fumadores y así determinar el efecto del cigarrillo como generador de estrés oxidativo en el ADN mitocondrial, y los resultados fueron negativos (32). Con esta misma metodología se evaluó el efecto de la Doxorubicina, un antibiótico utilizado en quimioterapia, que incrementa el estrés oxidativo en la mitocondria. Los resultados demostraron que la producción de radicales superóxidos en respuesta al tratamiento con doxorubicina, estaban relacionados con un aumento en las lesiones y el contenido de ADN mitocondrial (33).

Debido a la complejidad de los fenómenos que llevan a la aparición del cáncer, es muy difícil establecer la relación entre su aparición y una exposición particular, puesto que existen muchos factores que complican este hecho, como son el tiempo y la dosis de la exposición, las variables genéticas que confieren susceptibilidad, y otras, como el tiempo prolongado que tiene que transcurrir para la aparición de la enfermedad. Los muchos trabajos que se han realizado en el LGH sobre epidemiología molecular nos da pie para afirmar sin vacilación la importancia de las herramientas que ofrece esta disciplina para la comprensión y la prevención del cáncer ocupacional, las cuales permiten identificar situaciones de riesgo, formular instrucciones, y hacer la capacitación pertinente, para así, disminuir los riesgos de la aparición de la enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer de manera especial a las empresas y a sus trabajadores que nos han hecho posible la realización de los trabajos. Así mismo, agradecemos a los estudiantes que han realizado sus investigaciones en esta área, también a todos los que han apoyado la financiación de los

proyectos, Colciencias, Instituto Nacional de Salud, Facultad de Ciencias de la Universidad de los Andes. Ofrecemos nuestro reconocimiento a las entidades que han estimulado nuestro trabajo, como han sido la Academia Nacional de Medicina, Novartis, y la Asociación para el Avance de la Ciencia (ACAC).

## REFERENCIAS

1. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194-217.
2. Clancy S. DNA damage & repair: mechanisms for maintaining DNA integrity. *Nature Education*. 2008;1(1).
3. Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT. Somatic versus germinal mutation. *An Introduction to Genetic Analysis*. 7th ed. New York: W.H. Freeman; 2000.
4. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature*. 2007 Aug 16;448(7155):767-74.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
6. Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*. 2000 Mar;21(3):497-503.
7. Di Fiore R, D'Anneo A, Tesoriere G, Vento R. RB1 in cancer: different mechanisms of RB1 inactivation and alterations of pRb pathway in tumorigenesis. *J Cell Physiol*. 2013 Aug;228(8):1676-87.
8. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jan;21(1):134-47.
9. Malik MA, Gupta A, Zargar SA, Mittal B. Role of genetic variants of deleted in colorectal carcinoma (DCC) polymorphisms and esophageal and gastric cancers risk in Kashmir Valley and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2013 Jun 14.
10. Walsh KM, Rice T, Decker PA, Kosel ML, Kollmeyer T, Hansen HM, et al. Genetic variants in telomerase-related genes are associated with an older age at diagnosis in glioma patients: evidence for distinct pathways of gliomagenesis. *Neuro Oncol*. 2013 Aug;15(8):1041-7.
11. Society AC. Heredity and Cancer. 2013 [cited 2013 Abril 10]; Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/geneticsandcancer/heredity-and-cancer>.
12. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol*. 2002 Aug;3(8):461-9.
13. Brown JR, Thornton JL, Percivall Pott (1714-1788) and chimney sweepers' cancer of the scrotum. *Br J Ind Med*. 1957 Jan;14(1):68-70.
14. IARC. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-107. 2013 [cited 2013 Junio 27]; Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.
15. Foxman B, Riley L. Molecular epidemiology: focus on infection. *Am J Epidemiol*. 2001 Jun 15;153(12):1135-41.
16. Schulte PA, Perera FC. *Molecular Epidemiology. Principles and Practices* 1993.
17. Shpilberg O, Dorman JS, Ferrell RE, Trucco M, Shahar A, Kuller LH. The next stage: molecular epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun;50(6):633-8.
18. Chen YC, Hunter DJ. Molecular epidemiology of cancer. *CA Cancer J Clin*. 2005 Jan-Feb;55(1):45-54; quiz 7.
19. Groot de Restrepo H. Efectos genotóxicos en linfocitos humanos expuestos a Cloruro de Metilmercurio. [Tesis de Maestría]. Bogotá: Universidad de los Andes; 1984.
20. Escobar P, Sicard-Suarez D, Alfonso E, Corredor L, Rivera M, Torres-Carvajal MM, et al. The Comet assay and DNA damage in a human population exposed to chromium compounds. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 1998;31(S29):72.
21. Groot de Restrepo H, Sicard-Suarez D, Torres MM. DNA damage and repair in cells of lead exposed people. *Am J Ind Med*. 2000 Sep;38(3):330-4.
22. Yañez C, Torres-Carvajal MM, Sicard-Suarez D, Groot de Restrepo H. People exposed to Lead and the Comet assay. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2011;37(32):81.
23. Groot de Restrepo H, Rodríguez A, Ortiz S, Narváez D, Torres CH, Varona-Urbe M. Association of DNA damage and the polymorphisms of the enzymes CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 in a population exposed to organic solvents. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2007;48(7):622.
24. Uribe G, Torres-Carvajal MM, Beltrán E, Groot de Restrepo H. GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 poly-



- morphisms and susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in colombian children. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2003;41(3):209.
25. Uribe G, Torres-Carvajal MM, Groot de Restrepo H. Genetic polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of acute lymphoblastic leukemia in colombian children. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2004;44(3):233.
26. Sánchez M, Groot de Restrepo H, Uribe G. Genetic Polymorphisms of Metabolic Enzymes GSTT1, GSTM1, CYP2E1, and MTHFR in a Group of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Relationship with the Disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2011;52(S1):s66.
27. Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, Groot de Restrepo H. [Genetic susceptibility and risk of gastric cancer in a human population of Cauca, Colombia]. *Biomedica*. 2004 Jun;24(2):153-62.
28. Torres CH, Varona ME, Lancheros A, Patino RI, Groot H. [DNA damage assessment and biological monitoring of occupational exposure to organic solvents, 2006]. *Biomedica*. 2008 Mar;28(1):126-38.
29. 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 Publica (Bogota)*. 2007 Apr-Jun;9(2):275-88.
30. Narváez D, Olaya L, Varona-Urbe M, Londoño A, Páez M, Castro R, et al. Association between DNA damage and the use of pesticides in tomato crop. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2010;51(7):703.
31. Narváez D, Robayo A, Diaz S, Castro R, Páez M, Varona-Urbe M, et al. Genotoxic and Environmental Effects of the Implementation of Good Agricultural Practices in Colombian Tomato Fields. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2011;52(S1):s78.
32. Miranda M, Narváez D, Van Houten B, Groot de Restrepo H. Pilot Study to Evaluate Mitochondrial DNA Damage As a Biomarker of Oxidative Stress in Smokers and Non-Smokers. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2011;52(S1):s48.
33. Miranda M. Change in mitochondrial endogenous superoxide production in smokers related to basal superoxide amount and mitochondrial DNA dynamics. Bogotá: Universidad de los Andes; 2012.

**Recibido:** Junio 20, 2015  
**Aprobado:** Agosto 31, 2015

**Correspondencia**

Helena Groot de Restrepo  
hgroot@uniandes.edu.co