



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA MOLECULAR**

**“CORRELACIÓN DEL POLIMORFISMO ARG399GLN DEL  
GEN DE REPARACIÓN AL DNA *XRCC1* CON LA PRESENCIA  
DE UN BIOMARCADOR CITOGENÉTICO EN PERSONAL  
OCUPACIONALMENTE EXPUESTO A RADIACIONES  
IONIZANTES”**

**TESIS**

Que presenta

**NAYELI NIETO MARÍN**

Para obtener el Grado de  
**MAESTRA EN CIENCIAS**

**EN**

**BIOMEDICINA**

**MOLECULAR**

Director (es)

**DRA. VERÓNICA JUDITH PICOS CÁRDENAS  
DR. JUAN PABLO MEZA ESPINOZA**

Comité Tutorial

**DR. HIRAM JOAQUÍN ARCE SÁNCHEZ  
DRA. DORA MARÍA CEDANO PRIETO  
M.C. LAURA DE JESÚS DELGADO DÍAZ**

Culiacán, Sinaloa, México

Noviembre, 2024



Dirección General de Bibliotecas  
Ciudad Universitaria  
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios  
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.  
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57  
dgbuas@uas.edu.mx

## UAS-Dirección General de Bibliotecas

### Repositorio Institucional Buelna

#### Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial  
Compartir Igual, 4.0 Internacional



El presente trabajo se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Genética de la Facultad de Medicina campus Dr. Carlos Alfredo Zambada Senties, Universidad Autónoma de Sinaloa, bajo la dirección de la Dra. Verónica Judith Picos Cárdenas (Profesora e Investigadora SNII-I de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa) y del Dr. Juan Pablo Meza Espinoza (Profesor e Investigador, SNII-I de la Facultad de Medicina Matamoros de la Universidad Autónoma de Tamaulipas), y como asesores al Med. Esp. en Radiología e Intervencionista Dr. Hiram Joaquín Arce Sánchez, a la Dra. en C. Dora María Cedano Prieto y a la M. en C. Laura de Jesús Delgado Díaz. Para cursar la maestría, la estudiante Nayeli Nieto Marín, recibió beca del Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología (CONAHCYT), con CVU 1237567 con fecha de agosto de 2022 a julio de 2024, para la obtención de grado de Maestra en Ciencias en Biomedicina Molecular. La recolección de datos y muestras se realizó por medio de una convocatoria abierta en las instalaciones del Laboratorio de Genética de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa. Los análisis hematológicos y bioquímicos se realizaron a través de la colaboración con el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General de Culiacán “Dr. Bernardo J. Gastélum”.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa y a todos los miembros administrativos y docentes de la Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular por permitirme formar parte de su comunidad académica y por los recursos proporcionados a lo largo de esta etapa. Mi agradecimiento también al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por el apoyo financiero otorgado, el cual fue fundamental para el desarrollo de esta tesis.

Quiero expresar mi más sincera gratitud a mis directores de tesis, la Dra. Verónica Judith Picos Cárdenas y el Dr. Juan Pablo Meza Espinoza. Su guía, dedicación y compromiso fueron esenciales para la realización de este proyecto.

A mis asesores, el Dr. Hiram Joaquín Arce Sánchez, la Dra. en Ciencias Dora María Cedano Prieto y la M. en C. Laura de Jesús Delgado Díaz, les agradezco su valiosa orientación y su constante apoyo.

Un agradecimiento especial a la Dra. Alma Marlene Guadrón Llanos y Laura Uzeta por su apoyo y orientación durante mi trayectoria en la maestría.

También quiero reconocer a mis compañeros de generación, cuya amistad y compañerismo fueron un pilar importante a lo largo de este proceso. Agradezco a mis compañeros del Laboratorio de Genética, Itzel, Luis, Abraham y Manuel, por ser un gran equipo. Siempre les estaré infinitamente agradecida.

A mi familia, mis padres y mis hermanos, les expreso mi gratitud infinita. Por ser un gran ejemplo para mí. Su amor y apoyo incondicional han sido los pilares sobre los que he construido este logro; sin ustedes, nada de esto habría sido posible. A mi hijo Santiago, mi mayor alegría y motivación, gracias por ser la luz que guía mi camino y la razón que me impulsa a superarme cada día.

Finalmente, a Gildardo, mi compañero de vida, gracias por tu apoyo incondicional. Has sido mi fortaleza para alcanzar mis metas.

## **DEDICATORIA**

Para mi amado hijo Santiago,  
mi mayor inspiración, la luz de mi vida y la razón de mis sueños.

Tu alegría y amor trascienden cualquier logro,  
y en cada paso que doy, llevas mi corazón contigo, eternamente.

Eres mi fuerza, mi mayor motivación y el propósito que da sentido a cada uno de mis días.

Esta meta es también para ti, con todo mi amor.

# ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	iv
ÍNDICE DE CUADROS .....	v
I. RESUMEN .....	1
II. ANTECEDENTES.....	5
A. RADIACIÓN IONIZANTE .....	5
1. <i>Definición</i> .....	5
2. <i>Aplicaciones en el área de la salud</i> .....	6
3. <i>Personal Ocupacionalmente Expuesto a Radiación Ionizante</i> .....	7
4. <i>Riesgos radiológicos</i> .....	8
5. <i>Daño en el DNA por Radiación Ionizante</i> .....	12
6. <i>Mecanismos de reparación del DNA</i> .....	13
7. <i>Protección Radiológica</i> .....	19
B. POLIMORFISMOS DEL GEN XRCC1.....	21
1. <i>Polimorfismo Arg399Gln (también conocido como rs25487)</i> .....	22
C. INDUCCIÓN DE MN POR RADIACIÓN IONIZANTE. ....	23
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
IV. JUSTIFICACIÓN .....	31
V. HIPÓTESIS.....	33
VI. OBJETIVOS .....	34
A. OBJETIVO GENERAL .....	34
B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
VII. MATERIALES Y MÉTODOS .....	35
A. TIPO DE ESTUDIO .....	35
A. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO .....	35
B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	35

C.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	36
D.	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	36
E.	RECOLECCIÓN DE MUESTRAS Y CULTIVO CELULAR .....	37
F.	ENSAYO DE MN .....	37
1.	<i>Cultivo Celular</i> .....	37
2.	<i>Cosecha de muestras</i> .....	38
G.	EXTRACCIÓN DE DNA GENÓMICO .....	41
H.	CUANTIFICACIÓN Y PUREZA DEL DNA .....	41
I.	DETERMINACIÓN DEL POLIMORFISMO ARG399GLN (rs25487) .....	41
J.	ANÁLISIS ESTADÍSTICOS .....	45
K.	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	45
VIII.	RESULTADOS .....	46
A.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	46
B.	FRECUENCIA DE CÉLULAS BINUCLEADAS, MN Y VARIABLES EN EL GRUPO CONTROL Y GRUPO POERI .....	48
C.	FRECUENCIA DE MN Y VARIABLES EN EL GRUPO CONTROL Y GRUPO POERI .....	50
D.	RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN Y FRECUENCIA DE MICRONUCLEOS EN GRUPO EXPUESTO .....	52
E.	CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS Y FENOTÍPICAS DEL CODÓN 399 PARA EL GEN <i>XRCC1</i> EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	54
F.	RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA DE MN Y GENOTIPOS DE <i>XRCC1</i> .....	56
VII.	DISCUSIÓN .....	58
VIII.	CONCLUSIONES .....	62
X.	BIBLIOGRAFÍA .....	63
ANEXOS		

<b>A. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....</b>	<b>72</b>
<b>B. CUESTIONARIO HISTORIA CLÍNICA .....</b>	<b>74</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>76</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
<b>Figura 1.</b>	Efectos de la Radiación Ionizante en el tejido humano.....	11
<b>Figura 2.</b>	Mecanismos de reparación por escisión de DNA para lesiones de DNA voluminosas o no voluminosas causadas por ROS.....	15
<b>Figura 3.</b>	Proteína humana XRCC1 y estructura génica.....	18
<b>Figura 4.</b>	Células con y sin MN en distintas etapas de la división nuclear con inhibición de la citocinesis.....	28
<b>Figura 5.</b>	Modelo de regresión lineal simple entre el tiempo de exposición y la frecuencia de MN.....	53

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Descripción	Página
<b>Cuadro 1.</b>	Criterios para la selección de células binucleadas y MN.....	40
<b>Cuadro 2.</b>	Nomenclatura de VIC/FAM por sonda de TaqMan® y su genotipo silvestre, heterocigoto y homocigoto polimórfico.....	42
<b>Cuadro 3.</b>	Secuencia de sonda TaqMan® para la preparación de mezcla de qPCR.....	44
<b>Cuadro 4.</b>	Características demográficas de los participantes.....	47
<b>Cuadro 5.</b>	Análisis de la frecuencia de MN entre ambos grupos.....	49
<b>Cuadro 6.</b>	Frecuencia de MN y variables en la población de estudio...	51
<b>Cuadro 7.</b>	Análisis de frecuencias genotípicas y alélicas entre POERI y controles.....	55
<b>Cuadro 8.</b>	Análisis de la frecuencia de MN, de acuerdo con el genotipo.....	57

## I. RESUMEN

Actualmente, las medidas de protección radiológica para el Personal Ocupacionalmente Expuesto a Radiaciones Ionizantes (POERI) no consideran adecuadamente la exposición crónica a dosis bajas, lo que plantea la necesidad de mejores estrategias preventivas. Este estudio se centró en la evaluación del daño genético en el POERI comparado con un grupo control. En este contexto, se evaluó si la frecuencia de micronúcleos (MN), un biomarcador de daño genético es mayor en el POERI y si esta frecuencia se asocia con el polimorfismo Arg399Gln del gen *XRCC1*, que afecta la reparación del DNA. Se realizó un estudio transversal con 50 participantes (25 POERI y 25 controles) del estado de Sinaloa, pareados por edad y género. Previo a la toma de muestra venosa periférica, se firmó el consentimiento informado, se aplicó una historia clínica. A partir de la muestra de sangre se realizó el ensayo de MN y se realizó la extracción de DNA por medio del Método de Gustinsich, posteriormente se cuantificó y se evaluó su integridad. Dicho DNA se utilizó para la genotipificación con sondas TaqMan, en PCR en tiempo real. Finalmente se realizaron los análisis estadísticos correspondientes. Los resultados demográficos revelaron diferencias significativas en hábito tabáquico y alcoholismo. Los resultados mostraron que el POERI tiene un mayor riesgo de presentar MN (OR=2.22, P=0.0006), con una media de MN más alta en el grupo expuesto ( $2.28 \pm 1.4$ ) que en el grupo control ( $1.04 \pm 1.09$ ). El género masculino expuesto presentó una diferencia de media de MN estadísticamente

significativa respecto al grupo control ( $2.56 \pm 1.31$  frente a  $0.93 \pm 1.18$ ). Esto sugiere que el género masculino podría ser más susceptible a los efectos de la RI. Además, se identificó que factores como el tabaquismo y el alcoholismo se asocian con un aumento de MN en el grupo expuesto (POERI). Se identificó una relación positiva moderada entre el tiempo de exposición y la frecuencia de MN, aunque solo el 23% de la variabilidad observada fue explicada por la exposición. El análisis del polimorfismo Arg399Gln no mostró diferencias significativas en la susceptibilidad al daño genético entre los grupos, sugiriendo que esta variante genética no es un factor determinante en esta población específica. Los resultados subrayan la necesidad de estudios adicionales con muestras más amplias para confirmar esta tendencia y poder evaluar los efectos de la exposición a RI, especialmente en entornos laborales del área de la salud.

**Palabras Clave:** POERI, gen *XRCC1*, polimorfismo Arg399Gln, MN

## **ABSTRACT**

Currently, radiologic protection measures for Occupationally Exposed Personnel to Ionizing Radiation (OEIR) do not adequately address the effects of chronic exposure to low doses, highlighting the need for more effective preventive strategies. This study aimed to assess genetic damage in POERI compared to a control group. In this context, the study investigated whether the frequency of micronuclei (MN), a recognized biomarker of genetic damage, is higher in OEIR and whether this frequency is associated with the Arg399Gln polymorphism of the XRCC1 gene, which is involved in DNA repair. A cross-sectional study was conducted with 50 participants (25 OEIR and 25 controls), matched by age and gender, from the state of Sinaloa. Prior to collecting peripheral blood samples, informed consent was obtained, and a clinical history was recorded. From the blood samples, MN assays were performed, and DNA was extracted using the Gustincich method, followed by quantification and integrity assessment. The extracted DNA was then used for genotyping with TaqMan probes in real-time PCR. Finally, the corresponding statistical analyses were conducted. Demographic results revealed significant differences in smoking and alcohol consumption habits. The findings showed that OEIR had a higher risk of presenting MN (OR = 2.22, P = 0.0006), with a higher mean MN frequency in the exposed group ( $2.28 \pm 1.4$ ) compared to the control group ( $1.04 \pm 1.09$ ). Male participants in the exposed group showed a statistically significant difference in mean MN frequency compared to the control group ( $2.56 \pm 1.31$  vs.  $0.93 \pm 1.18$ ), suggesting that males might be

more susceptible to the effects of ionizing radiation. Additionally, factors such as smoking and alcohol consumption were associated with an increased MN frequency in the exposed group (OEIR). A moderate positive correlation was identified between exposure time and MN frequency, although only 23% of the observed variability was explained by exposure. The analysis of the Arg399Gln polymorphism did not reveal significant differences in genetic damage susceptibility between the groups, suggesting that this genetic variant is not a determining factor in this specific population. These findings underscore the need for further studies with larger sample sizes to confirm these trends and better evaluate the effects of ionizing radiation exposure, particularly in healthcare work environments.

**Keywords:** POERI, XRCC1 gene, Arg399Gln polymorphism, MN.

## II. ANTECEDENTES

### A. RADIACIÓN IONIZANTE

#### 1. Definición

La radiación ionizante (RI) se refiere a un flujo de alta energía en forma de partículas u ondas electromagnéticas capaces de liberar electrones de los átomos (Liu y col., 2022), resultando en su carga o ionización. Debido a sus propiedades ha sido una herramienta indispensable en la medicina de diagnóstico desde el descubrimiento de los rayos X por el físico Wilhelm Konrad Roentgen en el siglo XIX (Busch, 2016; Jain, 2021). Posteriormente, se descubrieron otros tipos de RI, tales como la radiación alfa, beta y gamma ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , respectivamente. Utilizada en medicina nuclear y radioterapia), siendo objeto de estudios y análisis que han dado lugar a grandes avances científicos y tecnológicos en el ámbito médico e investigación científica. Sin embargo, a la par del estudio de los efectos de la RI en el cuerpo humano, se descubrió que también podría ocasionar daños a la salud, siendo necesario adoptar medidas especiales para la protección radiológica de pacientes, trabajadores, público y medio ambiente. Este tipo de radiación puede ionizar o romper ligaduras en átomos o moléculas millones de veces antes de perder toda su energía, razón central por la que pueden tener importantes efectos biológicos y sobre la salud, ya que, al interactuar con las moléculas de las células y el material genético, puede provocar la ruptura de enlaces químicos, separación de la cadena de DNA, mutaciones y, en última instancia, la muerte celular (Erdmann y col., 2019). Los elementos radiactivos emiten RI a medida que

sus átomos experimentan una desintegración radiactiva. Esta radiación puede estar presente como partículas  $\alpha$ , partículas  $\beta$  ( $\beta^-$ ), positrones ( $\beta^+$ ), neutrones (neutros), protones (positivos) e iones pesados (núcleos pesados cargados positivamente), o como radiación electromagnética, que incluye rayos X y rayos  $\gamma$  (Ruano-Ravina & Wakeford, 2020). La capacidad de cada tipo de radiación para atravesar la materia es expresada como fuerza de penetración; cuanto más material pueda atravesar la radiación mayor será el poder de penetración y, por tanto, el peligro será mayor, siendo los rayos X y rayos  $\gamma$ , los de menor poder ionizante y mayor poder de penetración.

## **2. Aplicaciones en el área de la salud**

La exposición humana a RI proviene de diversas fuentes, siendo la más relevante los procedimientos médicos (Belli & Tabocchini, 2020). Actualmente, estos procedimientos son esenciales y tienen una gran utilidad en varias áreas de la salud, incluyendo la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades (Jain, 2021). El proceso físico fundamental detrás de la obtención de imágenes mediante rayos X implica la emisión de rayos X por una fuente externa, que luego interactúan con los tejidos del cuerpo del paciente. Esta interacción puede ocurrir a través de absorción o dispersión de los rayos X (Donya y col., 2014). Las técnicas principales de obtención de imágenes se basan en diferentes mecanismos para detectar, ver o registrar los rayos X que emergen del cuerpo del paciente, sin embargo, esta interacción con el tejido produce el depósito de cierta dosis de RI en el paciente, lo cual es un efecto inevitable. La radiología se originó

mediante el uso de RI para el diagnóstico de enfermedades humanas. A medida que han surgido tecnologías no ionizantes como la ecografía y la resonancia magnética, el término más amplio de "imagenología médica" ha ganado relevancia, sin embargo, el uso de RI sigue representando el 85% de todos los procedimientos de diagnóstico por imagen. Estas prácticas incluyen medicina nuclear, radiodiagnóstico y radiología intervencionista. Se utilizan ampliamente en estudios diagnósticos como la gammagrafía y la tomografía por emisión de positrones en medicina nuclear, así como en radiodiagnóstico mediante radiografías y tomografía axial computarizada. Además, la RI se aplica en radiología intervencionista y radioterapia (Yashima & Chida, 2023). Las aplicaciones clínicas son en radiodiagnóstico que se divide en dos ramas principales: radiología, donde la radiación se administra externamente al paciente, y medicina nuclear, donde es administrada internamente. En cuanto a su aplicación terapéutica, se clasifica en oncología radioterápica y teleterapia (donde la fuente es externa al paciente), braquiterapia y medicina nuclear terapéutica (donde la fuente es interna al paciente) (Donya y col., 2014). Esta clasificación refleja la diversidad de aplicaciones y modalidades en las que la RI juega en la prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes.

### **3. Personal Ocupacionalmente Expuesto a Radiación Ionizante**

Se define como POERI al Personal Ocupacionalmente Expuesto a Radiaciones Ionizantes, aquel que en ejercicio y con motivo de su ocupación está expuesto a radiaciones ionizantes o a la incorporación de material radiactivo, representado actualmente el personal médico el grupo más grande de personal expuesto.

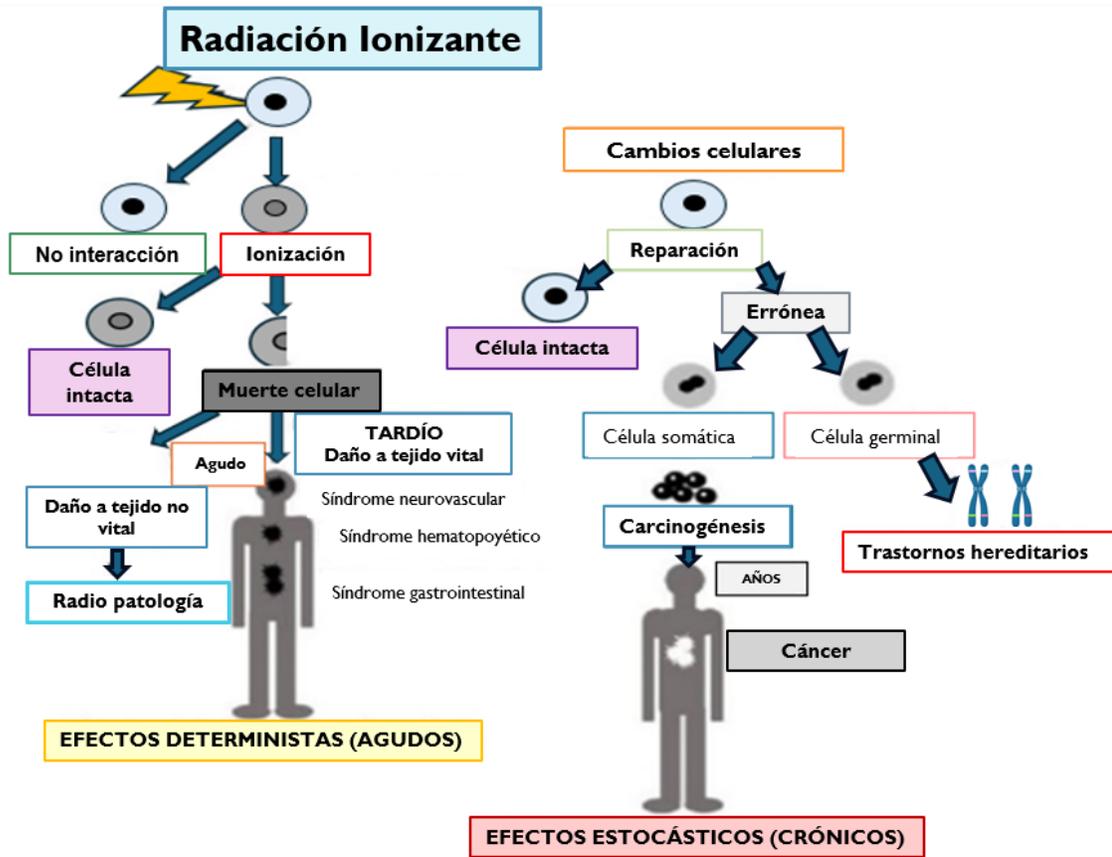
Según el Informe del Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNSCEAR), hay un gran número de POERI en todo el mundo, de los cuales aproximadamente 22.8 millones están expuestos a radiación natural y 9.8 millones a radiación artificial. De todas las fuentes de radiación artificial, la exposición durante procedimientos médicos es la que más contribuye a la dosis anual de exposición a RI en los seres humanos (Carante & Ballarini, 2020), esto debido a que su uso diagnóstico y terapéutico ha aumentado en las últimas décadas, (Tafreshi y col., 2019). La mayoría de los exámenes radiológicos producen dosis en el rango de 3 a 30 mSv (milisieverts), estudios epidemiológicos sugieren que el valor de dosis más bajo de RI en el que existe evidencia de un mayor riesgo de cáncer en humanos es  $\approx 10\text{--}50$  mSv para una exposición aguda y  $\approx 50\text{--}100$  mSv para una exposición prolongada siendo la exposición crónica con efectos negativos significativos para la salud (Abbott, 2015), como una mayor incidencia de cáncer y defectos genéticos e inmunológicos. Se han demostrado un aumento de los riesgos de leucemia y tumores sólidos después de dosis acumuladas de  $<100$  mSv y tasas de dosis de  $<10$  mGy (miligrays) por año (Hall y col., 2017).

#### **4. Riesgos radiológicos**

En las últimas décadas, el uso de nuevas técnicas de imagen se ha incrementado, como resultado, el personal de salud se ha convertido en el grupo más expuesto a RI (Batista y col., 2019) y esta exposición crónica a dosis bajas puede ocasionar daños en el DNA y aumentar el riesgo de cáncer. Se ha estimado que el número de procedimientos médicos que usan RI aumentó de aproximadamente 1,700

millones en 1980 a casi 4,000 millones en 2007 (ATÓMICA, 2010). Los efectos para la salud se clasifican en efectos estocásticos y deterministas, esto en función a la dosis recibida, y la naturaleza del daño causado (Figura 1). Se le conoce como determinista cuando la gravedad de los efectos es proporcional a la dosis de RI recibida siempre que sea mayor a la dosis umbral límite, dando como resultado la muerte de un número de células suficientemente elevado de un órgano o tejido, con pérdida posterior de la función, provocando así una radio patología, ejemplos de efectos deterministas incluyen quemaduras por radiación, síndrome agudo de radiación y cataratas inducidas por radiación, ocasionadas en accidentes nucleares en el que el personal recibe altas dosis en un tiempo corto. Por otro lado, los efectos estocásticos se presentan cuando no se dispone de una dosis umbral de exposición a RI para su aparición, lo que implica que el daño en una célula tiene dos caminos, uno de reparar el daño por medio de mecanismos de reparación al DNA o que estos sean insuficientes o no se lleven a cabo, provocando así mutaciones con potencial de transformación maligna (Forster y col., 2019). Dependiendo de las mutaciones, estos pueden ser hereditarios o somáticos y ocurren tras exposición a dosis bajas-moderadas de RI a medio o largo plazo. Para describir los efectos, se utiliza la magnitud dosimétrica dosis absorbida (D), que es la energía absorbida por unidad de masa, usando como unidad el Gray (Gy). Los resultados de altas medidas de RI (por encima de 100 mGy) se encuentran documentados, sin embargo, a bajas magnitudes (debajo del límite de 20-100 mSv/año) la relación dosis-efecto se vuelve más compleja de describir (Miszczyk y col., 2019). Tal es el caso de las dosis de RI involucradas en

radiología diagnóstica que no son suficientes para vincularse con efectos determinísticos debido a que a bajos niveles los riesgos se limitan a efectos estocásticos, principalmente del tipo somáticos, representados principalmente por un incremento a largo plazo en la incidencia de cáncer (Cardarelli & Uish, 2018). Todos los tipos de RI han sido clasificados como cancerígenos para los humanos (Grupo 1) por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (Batista y col., 2019). La magnitud de esta asociación varía para los diferentes cánceres y se entiende como mecanismo radiobiológico básico el daño al DNA. Aunque actualmente la vía exacta desde el daño al DNA hasta finalmente el cáncer no se conoce por completo, se han descrito asociaciones positivamente significativas entre la exposición prolongada dosis bajas de RI y leucemia en POERI y entre las dosis de RI estimadas proporcionadas y la incidencia posterior de leucemia y tumores cerebrales (Meulepas y col., 2019).



**Figura 1.** Efectos de la RI en el tejido humano. Efectos determinísticos (izquierda), efectos estocásticos (derecha). Adaptado para este documento (Domenech, 2016).

## **5. Daño en el DNA por Radiación Ionizante**

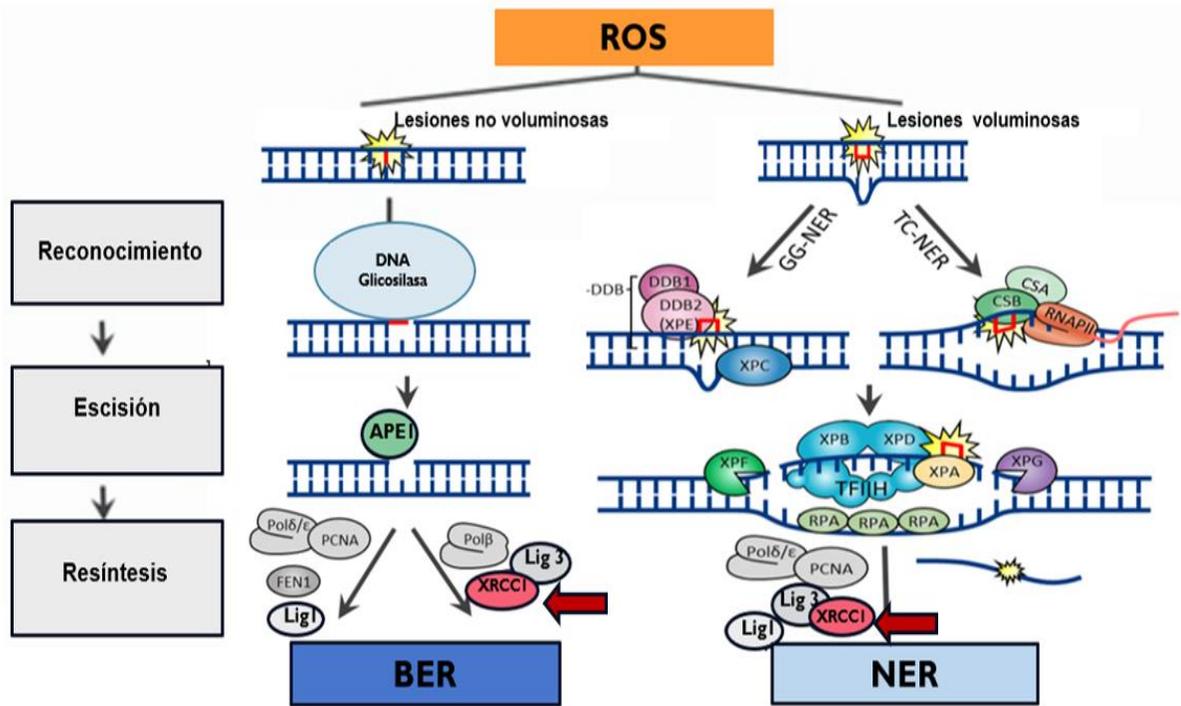
La RI puede generar daño directo en el DNA, o daño indirecto por la radiólisis del agua celular, en el que mediante el desplazamiento de electrones a través del citosol se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) como iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos, los cuales, al difundirse, reaccionan con el DNA provocando daños debido a la ruptura de enlaces moleculares (Borrego-Soto y col., 2015). Las roturas de una sola hebra (SSB), lesiones de bases e incluso una rotura de doble hebra (DSB) son algunos de los tipos de daño que pueden ocurrir en el DNA. Sin embargo, en la actualidad, existe evidencia que sugiere que la principal causa de daño es la inducción de lesiones agrupadas, la cual implica la presencia de dos o más tipos de daño en un área del DNA de unos pocos pares de bases (pb) (Mavragani y col., 2017) . Por ejemplo, un DSB y una SSB muy cercanas. Debido a su naturaleza endógena, este tipo de daño está asociado con una reparación propensa a errores y puede causar un daño celular irreversible (Mavragani y col., 2019), pudiendo conducir a la formación de aberraciones cromosómica, y distintos tipos de mutaciones de DNA que están vinculadas a diversos riesgos para la salud (Gao y col., 2020). En conjunto, todos estos cambios inducen la muerte celular y la falla mitótica. Las células sufren una muerte proliferativa debido a la acumulación de aberraciones cromosómicas y una reparación errónea (Jiao y col., 2022). Se clasifica como letal o subletal el daño al DNA causado por RI a nivel celular. El primer hecho es irreparable, ya que provoca un daño irreversible en la funcionalidad o viabilidad de la célula, lo que conduce a la muerte de la célula. Por otro lado, el daño subletal tiene tres posibles resultados: 1) Reparación completa del daño que conduce a la supervivencia; 2) Reparación incompleta del daño

en el que las modificaciones permanecen en el genoma celular y se transfiere a las células madre; y, 3) Falta de reparación del daño con múltiples lesiones subletales acumulativas que pueden causar daños no deseados (Guleria y col., 2019). Los efectos cancerígenos son efectos tardíos, que dependen de la dosis absorbida, tiempo de exposición (corto/prolongado) y grado de exposición (Jain, 2021). Los factores biológicos que pueden afectar la dosis-respuesta para los puntos finales del daño genético, incluyen una gran variedad de respuestas de estrés adaptativo las cuales pueden ser inducidas a dosis bajas de RI y utilizadas por las células para eliminar eficazmente el daño, predominantemente mediante la activación de los mecanismos de reparación del DNA (Ebrahimian y col., 2018). A diferencia de otras macromoléculas celulares, el DNA dañado no se puede reemplazar y solo depende de la reparación para permanecer intacto (Lee & Kang, 2019).

## **6. Mecanismos de reparación del DNA**

Las células poseen mecanismos complejos que supervisan la integridad del DNA, activando procesos de reparación en caso de deficiencias o errores durante la replicación. Las lesiones de DNA que surgen por ROS pueden generar lesiones no voluminosas (sin distorsión de hélice) y voluminosas (con distorsión de hélice). Se han identificado cinco mecanismos de reparación del DNA, entre ellos se encuentran la vía de reparación por escisión de base (BER) y la vía de reparación por escisión de nucleótido (NER) (Sterpone & Cozzi, 2010), responsables de eliminar las lesiones del DNA causadas por la RI en las células humanas (Figura 2). Ambas tienen en común tres pasos, que incluyen: 1) el reconocimiento de la lesión, 2) la escisión del nucleótido dañado y, 3) la síntesis final de DNA por polimerasas y ligación de la cadena por

ligasas y nucleasas. El mecanismo BER, se encarga de mantener la integridad del genoma, corrigiendo las modificaciones en las bases del DNA, eliminando las modificaciones no voluminosas (Casal-Mouriño y col., 2020), repara fragmentos de longitud de una a seis bases, siendo la principal vía para contrarrestar las lesiones oxidativas del DNA (Milić y col., 2015). Esto se logra a través del reconocimiento y corte de las bases dañadas o modificadas por un conjunto de enzimas conocidas como glicosilasas, donde cada glicosilasa detecta y elimina un tipo particular de base dañada, dejando un sitio AP (apurínico/apirimidínico), el cual es reconocido por la enzima AP-endonucleasa. Posteriormente, una exonucleasa degrada el sitio AP, en la cadena que es sintetizado por la DNA polimerasa y finalmente es sellada por la ligasa. En ambos mecanismos, las SSB son una consecuencia enzimática de la reparación del DNA dañado, pero podrían representar un grave riesgo para las células si no se replican con una polimerasa y se vuelven a unir con la DNA ligasa, por lo que durante la replicación del DNA las SSB podrían convertirse en DSB más letales, generando deleciones, translocaciones cromosómicas y, por lo tanto, inestabilidad genómica (Casal-Mouriño y col., 2020).



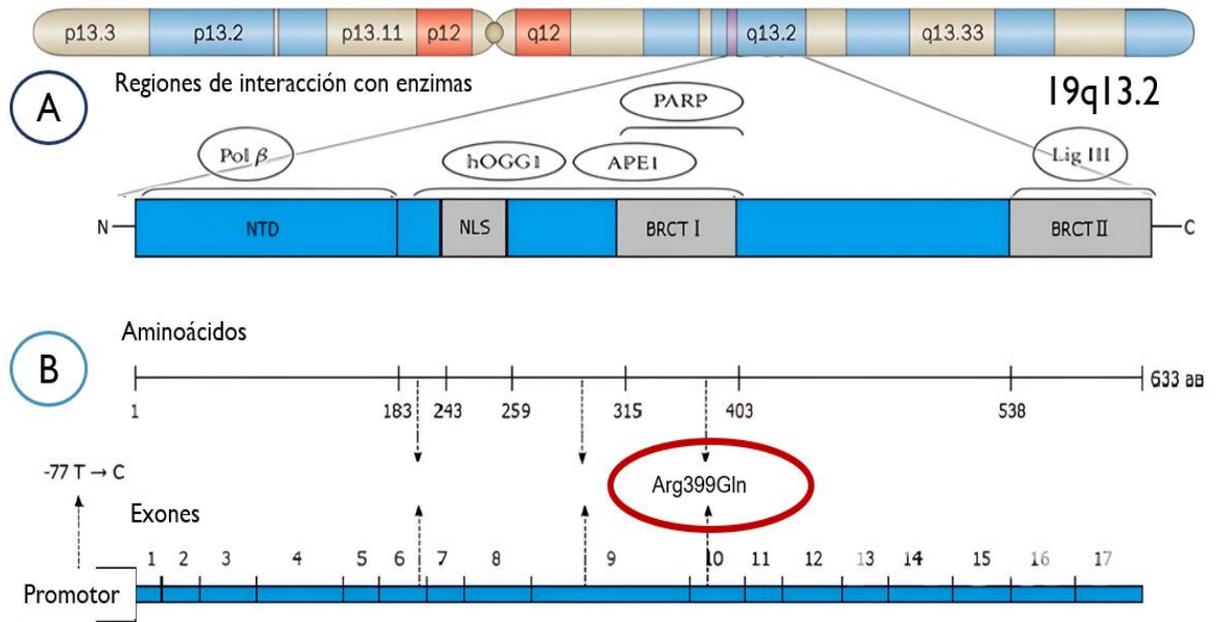
**Figura 2.** Mecanismos de reparación por escisión de DNA para lesiones de DNA voluminosas o no voluminosas causadas por ROS (Adaptado de (Lee & Kang, 2019))

Independientemente de los mecanismos de reconocimiento de daños, la síntesis final de DNA y la ligación son ejecutadas por las proteínas de replicación del antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA), Pol $\delta$ , Pol $\epsilon$  y DNA ligasa 1 o XRCC1 (proteína 1 de complemento cruzado de reparación de rayos X), complejo DNA ligasa 3 (Casal-Mouriño y col., 2020).

#### **a) Proteína de andamio XRCC1 y su estructura génica**

La proteína XRCC1 es codificada por el gen humano de reparación de rayos X del grupo 1 de complemento cruzado (*XRCC1*), ubicado en el cromosoma 19q13, y consta de 633 aminoácidos (aa). Dicha proteína desempeña un papel crucial en las vías de reparación BER y NER. En el diagrama A de la Figura 3, se identifican las regiones funcionales de la proteína codificada por este gen y se puede observar que la proteína XRCC1 contiene dominios y regiones de interacción con enzimas que son clave en las vías de reparación del daño inducido por RI tales como la DNA polimerasa, APE1, hOGG1, poli-(ADP-ribosa) polimerasa y DNA ligasa III. La región conocida como dominio N-terminal (NTD) se extiende del aa 1 al aa 183 y se une con alta afinidad a la DNA polimerasa beta (POL $\beta$ ) (Caldecott, 2019), a los dominios BRCA1 C terminal (BRCT), al BRCT1 aa 315 a aa 403, y al C-terminal; en cambio BRCT2 que se ubica entre los aa 538 a 633, interacciona con las proteínas involucradas en la respuesta al daño del DNA (APE1, hOGG1, poli-(ADP-ribosa) reaccionando con los dominios de interacción de proteínas dependientes de fosforilación. De ambos BRCT, el BRCT1 es el más conservado evolutivamente y se requiere para la reparación y proliferación eficientes del DNA después del daño por metilación (Sterpone & Cozzi, 2010). Por lo tanto, en respuesta al daño la proteína XRCC1 que se encuentra localizada

parcialmente fuera del núcleo, se acumula de manera rápida de acuerdo con la etapa del ciclo celular y puede participar en la formación de complejos proteicos de reparación, facilitando la incorporación de proteínas reparadoras del DNA en el sitio de daño. El diagrama B muestra la estructura del gen *XRCC1*, compuesto por 17 exones que contienen los codones responsables de codificar los aminoácidos del 1 al 633 que forman la proteína de andamiaje XRCC1. El polimorfismo Arg399Gln (rs25487) es un cambio que ocurre en el codón 399, dentro del exón 10. Este cambio implica la variación en un nucleótido único (también denominado polimorfismos de nucleótido único, o SNP) donde Guanina (G) se reemplaza por Adenina (A). Esta sustitución provoca que el aminoácido Arginina (Arg) sea reemplazado por Glutamina (Gln), lo que puede modificar la estructura y la correcta función de la proteína XRCC1 para el reclutamiento de enzimas y formación de complejos multiprotéicos necesarios para la reparación del daño inducido por RI, comprometiendo la capacidad de reparación del DNA. Por lo que se sugiere que el polimorfismo Arg399Gln está asociado con una reducción estabilidad genética (Hanssen-Bauer y col., 2012).



**Figura 3.** Proteína humana XRCC1 y estructura génica. A). Dominios de la proteína y regiones de interacción con componentes enzimáticos de las vías de reparación por escisión. B). Estructura del gen y localización de la variante Arg399Gln (Modificado de Gong y col., 2021)

## **7. Protección Radiológica**

La Protección Radiológica comprende las medidas necesarias para garantizar el uso seguro de la RI con el objetivo de proteger a las personas y al medio ambiente. Esta disciplina surge de la necesidad de disminuir los efectos adversos potenciales, aplicando medidas preventivas, procedimientos técnicos y normativas. Se divide en tres tipos principales: protección ocupacional, ambiental y del paciente. En 1928 se fundó el primer Congreso Mundial de Radiología, “Comité Internacional de Protección para los Rayos X y el Radio”, que posteriormente derivó a la actual Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) cuyo objetivo fue establecer una protección sobre los efectos biológicos de las RI. El Organismo Internacional de energía atómica (OIEA) fue creado en 1957 como parte de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) y promueve la cooperación internacional en energía nuclear. El OIEA establece normas de seguridad nuclear y protección ambiental, gestiona desechos nucleares, facilita la asistencia técnica a los países miembros y alienta el intercambio de información científica y técnica. Tanto la ICPR como la OIEA emiten recomendaciones internacionales sobre protección radiológica a los países y, a través de sus organismos nacionales, verifican la regulación y el cumplimiento de las normas previamente mencionadas. La protección radiológica de los pacientes es un elemento esencial de una buena práctica médica, ya que los profesionales de la salud deben trabajar en minimizar la cantidad de radiación utilizada sin perjudicar la calidad del diagnóstico o tratamiento de los pacientes. De esta forma, los sistemas actuales suponen que los riesgos antes mencionados dependen linealmente de la dosis recibida, los cuales se evalúan mediante una combinación de datos epidemiológicos y

modelos radiobiológicos. Dado lo anterior, se puede decir que, en la actualidad, los riesgos se basan en un modelo derivado de la exposición aguda y no de la exposición crónica (Belli & Tabocchini, 2020). Muchos países han adoptado las recomendaciones de la ICPR que sugiere un límite de dosis efectiva ocupacional de 20 mSv por año con permisos extras para llegar hasta 50 mSv por año; siempre y cuando, la dosis anual promedio durante cinco años no exceda los 20 mSv.

En México se cuenta con reglamentos generales de protección radiológica nacional y normas oficiales en materia nuclear, entre ellas la NOM-229-SSA1-2002, que define a POERI como, “la persona que en ejercicio y con motivo de su ocupación está expuesta a RI, excluyendo los trabajadores que ocasionalmente en el curso de su trabajo puedan estar expuestos a este tipo de radiación”. Por otro lado, en la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-STPS-2012, sobre las condiciones de seguridad y salud en los centros de trabajo donde se maneje RI, menciona que la evaluación de la dosis del POERI deberá considerar los registros de la dosimetría individual y que no se deben rebasar los límites de equivalentes de dosis anual que dispone el Reglamento General de Seguridad Radiológica. Así también, en la NOM-026-NUCL-2011 que aborda sobre la vigilancia médica del POERI, establece que el personal tiene el derecho a una protección y vigilancia médica eficaz en materia de seguridad radiológica y salud en el trabajo; por lo tanto, en función de los riesgos inherentes a la exposición ocupacional a RI, es indispensable conocer el estado inicial de salud del POERI así como tener evaluaciones médicas frecuentes con la finalidad de no existan variaciones en su salud atribuibles a su ocupacional, por lo tanto la vigilancia médica del POERI, debe comprender los exámenes médicos previos a la contratación y posteriormente cada

(NORMA Oficial Mexicana NOM-026-NUCL-2011, Vigilancia Médica Del Personal Ocupacionalmente Expuesto a Radiaciones Ionizantes). Cabe señalar que la exposición a RI a largo plazo y en dosis bajas posiblemente no tenga efectos significativos en los parámetros hematológicos (Vaziri y col., 2022), por lo que diversos estudios sugieren la realización de biomarcadores citogenéticos como pruebas complementarias a la epidemiología convencional y así facilitar la comprensión de los efectos deterministas (Hall y col., 2017) para inferir un riesgo potencial en la salud el cual es uno de los principales objetivos (Baudin y col., 2021).

## **B. POLIMORFISMOS DEL GEN XRCC1**

Las diferencias en las secuencias genéticas son el resultado de polimorfismos genéticos, los cuales son variaciones en la población con una prevalencia de  $\geq$  1%. Dicha variabilidad genética desempeña un papel crucial en la susceptibilidad y predisposición a diversas enfermedades. Los polimorfismos pueden manifestarse como repeticiones de secuencias cortas de DNA en un número variable de veces, deleciones o inserciones de pequeños fragmentos de nucleótidos, o como SNP (Niazi y col., 2021). Los polimorfismos genéticos pueden explicar las diferencias individuales en la radiosensibilidad y contribuir de manera significativa al riesgo (Surniyantoro y col., 2018). La sensibilidad individual a la exposición a RI, es el resultado de la interacción entre el daño genético, la exposición y los polimorfismos en los genes encargados de la reparación del DNA (Casal-Mouriño y col., 2020), ya que pueden desempeñar un papel importante en la determinación de la capacidad de un individuo para corregir el daño genético

después de la exposición a RI y, por lo tanto, influir en el resultado biológico y su relación dosis-respuesta (Niazi y col., 2021). Los polimorfismos Arg194Trp, Arg280His y Arg399Gln del gen *XRCC1* han sido ampliamente estudiados en su participación en la estabilidad genómica. Sin embargo, el polimorfismo Arg194Trp se ha asociado mayormente con estabilidad genómica. Mientras tanto, los polimorfismos Arg280His y Arg399Gln están asociadas con la reducción de dicha estabilidad (Hanssen-Bauer y col., 2012; Casal-Mouriño y col., 2020), debido a que pueden modificar la capacidad de *XRCC1* para formar complejos multiprotéicos influyendo en el reclutamiento y la actividad enzimática de las proteínas asociadas a dichos complejos. Finalmente, alteran los mecanismos de reparación del daño radio inducido por la vía de BER y la vía de NER (Hanssen-Bauer y col., 2012; Yang y col., 2017).

### **1. Polimorfismo Arg399Gln (también conocido como rs25487)**

El polimorfismo Arg399Gln es un SNP en donde existe una variación en el gen *XRCC1* que codifica la proteína con el mismo nombre. Esto significa que en el codón 399 que codifica para el aminoácido Arginina (Arg), se lleva a cabo una transición del nucleótido Guanina (G) por la Adenina (A) de tal manera que dicho cambio ocasiona que también el aminoácido cambie a Glutamina (Gln). La sustitución de Arg por Gln altera la proteína de andamio *XRCC1* y su estructura génica debido a que estos aa tienen propiedades químicas diferentes lo que afecta la interacción proteína-proteínas y a su vez, la capacidad para formar los complejos de reparación del DNA en las vías BER y NER conocidas como

esenciales para la corrección de daño al DNA causado por RI o debido a errores en la replicación del DNA (Surniyantoro y col., 2019).

La presencia o ausencia del polimorfismo Arg399Gln, permiten la unión de los alelos génicos y, por ende, combinaciones en el genotipo de los individuos y que de acuerdo con la población puede determinarse al alelo silvestre, principalmente es el nucleótido G y al alelo variante que sería la A. Al analizarse los genotipos, se pueden obtener las formas homocigotas para el alelo silvestre (GG) o del alelo polimórfico (AA) sin embargo, también se pueden presentar casos heterocigotos (GA) dado por la presencia y combinación de ambos tipos de alelos génicos (Gong y col., 2021). En resumen, se pueden presentar los genotipos homocigotos Silvestre G/G que codifica para Arg/Arg y homocigoto variante A/A que codifica Gln/Gln. En cambio, el genotipo heterocigoto G/A va a codificar para dos proteínas; una con un aa silvestre y la otra con el polimórfico, Arg/Gln (Borrego-Soto y col., 2015). Este polimorfismo es uno de los más investigados en el contexto de la reparación del DNA y sus implicaciones en enfermedades y tratamientos oncológicos (Mavragani y col., 2017) (Surniyantoro y col., 2019).

### **C. INDUCCIÓN DE MN POR RADIACIÓN IONIZANTE.**

Los análisis citogenéticos son utilizados para analizar los cromosomas en número y estructura. Cualquier anomalía cromosómica significa que afecta en tamaño grande de DNA en su forma de máxima condensación y que puede ser observable al microscopio óptico. Como ejemplos se pueden buscar mutaciones de tipo complejo, conocidas como mutaciones estructurales (aberraciones), tales como

cromosomas dicéntricos, translocaciones, anillos, marcadores que son fragmentos con centrómero, entre otras aberraciones. Sin embargo, existe un tipo de análisis de daño al DNA en forma cromosómica sin estar exactamente en la forma típica de bastón, sino que se encuentran en forma redonda parecidos al núcleo celular, pero de menor tamaño por lo que se les llama MN (Sommer y col., 2020). Una disminución en los mecanismos de reparación del DNA puede dar lugar a alteraciones durante la división celular como lo es en el caso de la formación de MN, los cuales se originan a partir de fragmentos cromosómicos acéntricos o cromosomas completos que tras la citocinesis. Dichos MN no serán capaces de interactuar con los microtúbulos del huso mitótico, por lo que se retrasan con respecto al anafase y quedan rezagados en la separación de núcleos mientras que el resto del material cromosómico se dirigirá a polos opuestos dentro de la célula a través del huso mitótico. Posteriormente, en la telofase, los fragmentos rezagados serán rodeados por su propia membrana dando lugar a la formación del MN, tomando la apariencia similar a la de un núcleo de menor tamaño. La frecuencia de MN está influenciada por diversos factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Polimorfismos en genes de reparación del DNA como *XRCC1*, y alteraciones cromosómicas heredadas pueden aumentar su formación (Andreassi y col., 2009; Hanssen-Bauer y col., 2012). Además, la exposición a agentes genotóxicos, como RI, sustancias químicas y contaminantes ambientales. También influyen el envejecimiento, desnutrición, tabaquismo, alcoholismo y el estrés oxidativo, convirtiéndose en un marcador de daño genético e inestabilidad genómica. (Zalacaín y col., 2005). La RI es uno de los principales

agentes genotóxicos que puede inducir la formación de MN en células expuesta. La RI puede provocar daño directo a la cadena de DNA o indirecto debido a que el mayor componente de la célula es agua, el evento de ionización células más común es la radio lisis del agua, provocando así ROS, las cuales al desplazarse puede provocar DBS y SSB. Si estos daños, no son reparados correctamente, pueden dar lugar a fragmentos de cromosomas o cromosomas enteros que no se incorporan al núcleo principal durante la división celular, formando MN.

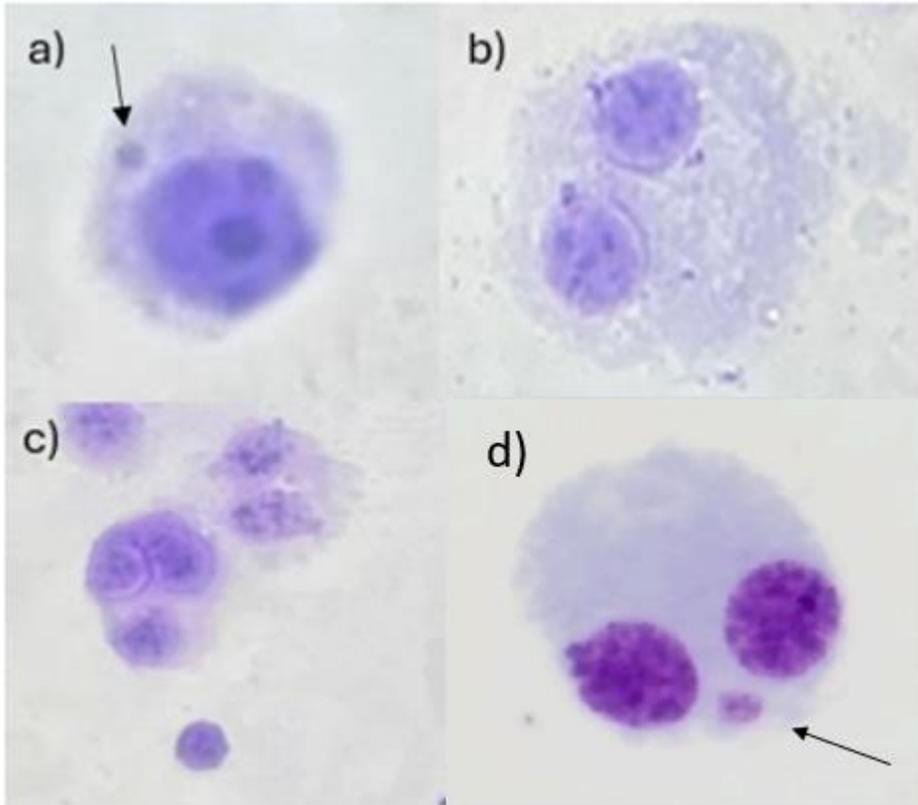
Diversos estudios han mostrado que el POERI puede estar sujeto a incrementos en la frecuencia de MN, aun a dosis efectivas de RI menores a los límites fijados por la ICRP de 20 mSv/año y con promedio sugerido del periodo de cinco años donde ningún año supere los 50 mSv como RI extra (Bouraoui y col., 2013; Sullivan y col., 2013; Doukali y col., 2017). Con base en los reportes en la literatura mencionados, sabemos que el daño cromosómico que conduce a la formación de MN se observa con mayor frecuencia en el POERI de hospitales que en los no expuestos a RI, aun a pesar de estar expuestos a niveles bajos. Los trabajadores hospitalarios fueron analizados bajo diferentes enfoques biológicos para la evaluación de la dosis de RI y las frecuencias de daño al DNA fueron significativamente mayores en los POERI con respecto a los controles. Es decir, los resultados de dichos estudios respaldaron los efectos perjudiciales de la exposición crónica a dosis bajas de RI en humanos ya que implica la inducción de estrés oxidativo y daño cromosómico de los efectos deterministas (Gao y col., 2020). Por tanto, se resalta la importancia de la determinación de las aberraciones cromosómicas (principalmente fragmentos dicéntricos y acéntricos) y el ensayo de

MN como los mejores discriminadores de daño al DNA y, además, reflejan correctamente la interacción entre el sistema biológico de los trabajadores de la salud y la exposición a dosis bajas de RI (Baudin y col., 2021).

### **1. Ensayo de MN**

El ensayo de MN inicialmente propuesta por Fenech y Morley en 1976 es actualmente un método validado a nivel mundial como una técnica citogenética utilizada para evaluar daño genético, ya que permite observar células en diferentes fases de la división nuclear, incluyendo células mononucleadas, binucleadas, trinucleadas, tetranucleadas, con y sin MN, como se observa en la figura 4. En células de linfocitos a partir de muestras de sangre periférica, se emplea citocalasina-B, una molécula derivada del hongo *Helminthosporium dematoideum*. Esta sustancia interfiere con la formación del anillo contráctil al inhibir la polimerización de los microfilamentos de actina y miosina, necesario para la división celular en telofase mitótica, pero sin afectar a las fibras del huso ni a la división del núcleo, produciendo células mono-divididas, con distinto número de división nuclear que deberán ser cuantificadas para establecer el Índice de División Nuclear (IDN) = (mononucleadas + 2 x binucleadas + 3 x trinucleadas + 4 x tetranucleadas) /N total de células y la frecuencia de MN (Fenech, 2000). El IDN indica cuántas veces se han dividido las células durante el ensayo. Rango óptimo, según la HUMN (IDN= 1,3 – 2,0; Fenech, 2007). Esto con la finalidad de demostrar que la proliferación celular es suficiente para asegurar que la mayoría de las células contadas deriven de la primera, o de la primera y segunda división, por lo que asegura que las células han proliferado lo suficiente para permitir la

expresión de MN. Si el IDN es demasiado bajo, los resultados del ensayo podrían no ser confiables.



**Figura 4.** Células con y sin MN en distintas etapas de la división nuclear con inhibición de la citocinesis. A) Célula mononucleada con MN B) Célula binucleada. C) Células mononucleada, binucleadas y trinucleada. D) Célula binucleada con MN.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El empleo de la RI es esencial en la medicina moderna, con aplicaciones en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Sin embargo, su uso también implica un riesgo potencial para los profesionales de la salud expuestos de manera ocupacional a estas tecnologías (Yashima & Chida, 2023). La vigilancia actual del personal ocupacionalmente expuesto a radiación ionizante (POERI) no ofrece información detallada sobre los riesgos asociados con la exposición prolongada a dosis bajas de RI (Dornes Ramón y col., 2022; Siama y col., 2019). A pesar de que estas exposiciones suelen encontrarse por debajo de los límites aceptados, es decir, menos de 20 miliSieverts (mSv) anuales y sin exceder los 50 mSv establecidos por la ICRP, diversos estudios epidemiológicos han señalado un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer en este grupo (Baudin y col., 2021). En este contexto, se vuelve indispensable evaluar el daño genético en el POERI como parte de estrategias para optimizar las medidas de protección radiológica y prevenir riesgos. Los biomarcadores citogenéticos, como la frecuencia de MN en linfocitos, han demostrado ser herramientas complementarias a la epidemiología convencional, facilitando la comprensión de los efectos biológicos de la exposición a dosis bajas de RI (Hall y col., 2017).

Además, la susceptibilidad individual al daño genético por RI está influida por factores genéticos, como los polimorfismos en los genes responsables de la reparación del DNA. Uno de los polimorfismos más estudiados es Arg399Gln en el gen *XRCC1*, el cual afecta la capacidad de reparación del DNA, modulando la sensibilidad a la RI y, por ende, la respuesta biológica del organismo (London, 2020;

Hall y col., 2017). Este polimorfismo ha sido asociado con una mayor frecuencia de MN lo que refuerza su relevancia en el análisis del daño genético en el POERI y subraya la importancia de su evaluación para establecer estrategias personalizadas de protección.

En consecuencia, la combinación del análisis de la frecuencia de MN y la investigación de polimorfismos como Arg399Gln en el gen *XRCC1* permite una aproximación más precisa al estudio del impacto de la RI en el POERI, contribuyendo a una mejor comprensión de los mecanismos de daño genético y a la implementación de medidas preventivas más eficaces.

#### IV. JUSTIFICACIÓN

A la fecha, es bien conocido que la exposición crónica a dosis bajas de RI puede causar daño en el DNA el cual puede ser asociado con un mayor riesgo de cáncer. El sistema actual de protección radiológica desarrollado por la ICRP establece límites de dosis efectiva anual para el POERI por debajo de 50 mSv. A pesar de que en México existen regulaciones sobre la protección radiológica donde se establecen guías del monitoreo anual de la salud del POERI en las que incluyen análisis clínicos de hematología y pruebas bioquímicas, son insuficientes para detectar un riesgo temprano.

Agregando a lo anterior, estudios de susceptibilidad genética han sido realizados donde se han evidenciado diferencias entre individuos con respecto a la sensibilidad a radiaciones. En tal sentido, el estudio del polimorfismo Arg399Gln del gen *XRCC1* en la vía BER y NER de reparación al DNA pudiera determinar la capacidad individual y grupal del material genético del POERI en caso de daño a su DNA, de cómo responde dependiendo del genotipo presente y de su relación con la respuesta a la dosis de RI obtenida. Este polimorfismo es uno de los más investigados en el contexto de la reparación del DNA y sus implicaciones en enfermedades y tratamientos oncológicos (Mavragani y col., 2017; Surniyantoro y col., 2019).

Ahora bien, se ha determinado que un incremento en la frecuencia de MN está asociado con el riesgo de desarrollar cáncer y de que la prueba de MN ha sido validada como un biomarcador citogenético útil para evaluar el daño al DNA por RI, es de gran trascendencia el poder relacionar esta prueba con el resultado

del polimorfismo del gen *XRCC1*. De tal manera que la relación entre la susceptibilidad con el daño genético a través de la prueba de MN podría ser considerada como una herramienta de detección temprana de riesgo radiológico en el POERI, de forma tanto individual como grupal y de esta manera se podrían implementar las pruebas como parte del protocolo de análisis a los trabajadores. Así, se podría ayudar a complementar los esquemas de protección radiológica actuales y a enfocar el diagnóstico, seguimiento y prevención completamente individualizado de acuerdo con los resultados obtenidos en estos estudios.

## V. HIPÓTESIS

**Hipótesis alterna:** La presencia de la variante Gln del polimorfismo Arg399Gln del gen *XRCC1* se encuentra asociada al incremento de MN en POERI con respecto a personas no expuestas.

**Hipótesis nula:** La presencia de la variante Gln del polimorfismo Arg399Gln del gen *XRCC1* no se encuentra asociada a incremento de los MN en POERI con respecto a personas no expuestas.

## VI. OBJETIVOS

### A. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la variante Gln del polimorfismo Arg399Gln en el gen *XRCC1* está asociada con el incremento de MN en POERI con respecto a personas no expuestas.

### B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Analizar la frecuencia de MN tanto en POERI como en personas no expuestas.
- 2.- Determinar si la frecuencia de MN es mayor en POERI que en personas no expuestas.
- 3.- Estimar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo Arg399Gln del gen *XRCC1* en POERI y en personas no expuestas.
- 4.- Determinar si algún alelo o genotipo del gen *XRCC1* se asocia con el incremento de MN.
- 5.- Evaluar el tiempo de exposición a RI con la frecuencia de MN.

## **VII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio transversal, observacional, descriptivo.

### **A. POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO**

#### **Definición del universo**

#### **Personal expuesto**

Individuos de cualquier sexo, catalogados como POERI en hospitales, que se encuentren activos laboralmente y que sean originarios del estado de Sinaloa.

#### **Controles**

Individuos de cualquier sexo que no son POERI, no trabajen en hospital y que sean originarios del estado de Sinaloa pareados por edad y sexo con los POERI.

### **B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

#### **Grupo POERI:**

Individuos de cualquier sexo, mayores de edad, considerados POERI porque trabajen en el área de imagenología de algún hospital, no emparentados, originarios del estado de Sinaloa y que accedieron a participar mediante la firma de consentimiento informado y hayan contestado un cuestionario sobre su historia clínica.

**Grupo control (NE):**

Individuos de cualquier sexo no expuestos a RI, mayores de edad, no considerados POERI, que no trabajen en algún hospital, no emparentados, originarios del estado de Sinaloa que accedieron a participar mediante la firma de consentimiento informado y hayan contestado un cuestionario sobre su historia clínica.

**C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN****Para ambos grupos:**

Individuos fueron expuestos a RI de forma directa por motivos de diagnóstico o tratamiento médicos en el último año, que hayan consumido drogas durante los últimos seis meses y/o con diagnóstico de cáncer, síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo.

**D. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN****Para ambos grupos:**

Individuos que por alguna razón no hayan contestado un cuestionario sobre su historia clínica o firmado el consentimiento informado y finalmente no se haya conseguido su firma. Así como aquellos casos donde no se obtenga buena calidad y cantidad de DNA y/o MN para ser analizados y que por alguna razón no se les haya podido tomar nueva muestra para poder finalizar los estudios y obtener resultados finales.

## **E. RECOLECCIÓN DE MUESTRAS Y CULTIVO CELULAR**

Previa firma de consentimiento informado, se realizó la recolección de datos de cada participante e historia clínica completa (Anexos A y B), haciendo énfasis en variables que pudieran influir sobre la frecuencia basal de MN, como lo son tabaquismo, obesidad, enfermedades crónico-degenerativas, así como el tiempo de exposición para el grupo POERI. Se tomaron dos muestras de 5 ml de sangre periférica por cada participante; una en tubo verde (heparina de sodio) para la realización de cultivos celulares y obtención de MN, otra en tubo lila (EDTA) para la extracción de DNA. También se tomaron muestras para los análisis de rutina del POERI (biometría hemática y química sanguínea).

## **F. ENSAYO DE MN**

El ensayo de MN se realizó de acuerdo con los criterios (Fenech, 2007), con algunas modificaciones realizadas en el Laboratorio de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

### **1. Cultivo Celular**

1) A un tubo de 15 ml con 2.5 ml RPMI 1640 (Gibco®) suplementado con 250 µl de suero fetal bovino (Gibco®), 25 µl de PHA, 25 µl antibiótico (ampicilina y estreptomicina de Gibco®), se le agrega 0.5 ml sangre periférica y se incuba a 37°C durante 72 horas.

2) A las 44 horas del cultivo se le agrega 18 µl Citocalasina B, para obtener una concentración final de 6 u/ml.

## **2. Cosecha de muestras**

Después de la incubación por 72 horas, se centrifuga por 3 minutos (6000 rpm) a temperatura ambiente.

- 1) Extraer sobrenadante y aforar a 5 ml con solución hipotónica de KCl a temperatura ambiente.
- 2) Incubar por 5 minutos a 37°C.
- 3) Centrifugar por 3 minutos (6000 rpm) a temperatura ambiente.
- 4) Extraer sobrenadante y resuspender el botón.
- 5) Aforar a 7 ml de solución fijadora (metanol-ácido acético 3:1).
- 6) Centrifugar por 3 minutos (6000 rpm) a temperatura ambiente y decantar.
- 7) Aforar con 5 ml de solución fijadora (metanol-ácido acético 3:1).
- 8) Repetir paso número 7 hasta que se observe el botón limpio.
- 9) Extender laminillas a -20°C y teñir con Giemsa diluido al 10% por 10 minutos.

## **3. Observación y Análisis**

Se analizaron tres laminillas al microscopio por cada participante, a partir de las cuales se evaluó el IDN y se cuantificaron las células mononucleares (MO, binucleares (BN), trinucleares (TN) y tetranucleadas (TTN) en un total de 100 células, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{IDN} = \text{MO} + 2(\text{BN}) + 3(\text{TN}) + 4(\text{TTN}) / 100 \text{ células}$$

esto para evaluar si la proliferación celular fue suficiente para asegurar que la mayoría de las células contadas hayan derivado de la primera o de la segunda

división. Se obtuvo el IDN para ambos grupos, el cual se encontró dentro del rango óptimo (IDN= 1.3–2.0). Para estimar la frecuencia de MN en células binucleadas se observaron bajo el microscopio un total de 100 células binucleadas con conservación de citoplasma (aumento de 40x). La puntuación se realizó manual, utilizando los criterios para la selección de células binucleadas y MN que se observan en el cuadro 1 (Fenech, 2007).

**Cuadro 1.** Criterios para la selección de células binucleadas y MN

<b>Criterios para células binucleadas</b>	<b>Criterios para MN</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• El citoplasma debe distinguirse</li><li>• Membrana citoplasmática y nuclear intacta</li><li>• Núcleos con similar grado de condensación de la cromatina</li><li>• Pueden tocarse, pero no solaparse</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• El diámetro es 1/3 de la media del diámetro del núcleo principal</li><li>• Intensidad de tinción similar a los núcleos principales</li><li>• Pueden tocar los núcleos, pero no solaparse.</li></ul>

## **G. EXTRACCIÓN DE DNA GENÓMICO**

El DNA fue extraído de paquete globular utilizando el método Gustinsich (DTAB/CTAB)/Modificado, desarrollado por Gustinsich y colaboradores en 1991. Este método emplea bromuro de dodeciltrimetilamonio (DTAB) como agente desnaturizante, junto con una alta concentración de sal (1M NaCl), seguido por la precipitación selectiva de DNA utilizando el detergente catiónico cetiltrimetilamonio (CTAB). El DNA obtenido mediante este método es adecuado para todas las aplicaciones pertinentes.

## **H. CUANTIFICACIÓN Y PUREZA DEL DNA**

Se empleó un análisis espectrofotométrico para determinar la concentración y pureza del DNA en cada muestra, utilizando rangos de longitud de onda de 260/280 y 260/230 nanómetros, para la relación DNA/proteínas y DNA/impurezas, respectivamente. Este análisis se llevó a cabo con el espectrofotómetro NanoDrop 2000c® de ThermoScientific. Valores entre 1.8 y 2.0 se consideraron de buena calidad.

## **I. DETERMINACIÓN DEL POLIMORFISMO ARG399GLN (rs25487)**

La genotipificación del polimorfismo Arg399Gln (rs25487) del gen *XRCC1* se realizó mediante la técnica de qPCR, cuyas sondas (Cuadro 2) se mandaron sintetizar a Applied Biosystems® de ThermoFisher Scientific (la búsqueda de las sondas fue a través de la página <https://www.thermofisher.com> con la opción *SNP genotyping*).

**Cuadro 2.** Secuencia de sondas TaqMan® utilizadas

---

**SECUENCIA SONDA TaqMan VIC/FAM**

---

**Gen** *XRCC1* rs25487

**Complementaria:**

GGGTTGGCGTGTGAGGCCTTACCTC[C/T]GGGAGGGCAGCCGCCGACGCA  
TGCG

**Sentido:**

CCCAACCGCACACTCCGGAATGGAG[G/A]CCCTCCCGTCGGCGGCTGCGT  
ACGC

---

**La secuencia de sonda TaqMan® se obtuvo de la página**  
<https://www.thermofisher.com>

Para la amplificación se utilizó el estuche comercial *TaqMan® SNP Genotyping* (*Applied Biosystems, Foster City, CA, USA*). Se realizó el cálculo del volumen total por reacción de 101 reacciones. Posteriormente, se depositó un volumen de 5 µl por reacción (2.4 µl de DNA en una concentración aproximada de 5 ng/µl, 2.5 µl de Master Mix-2x y 0.1 µl de sondas *Taqman Genotyping-40x* específicas del SNP. El programa consistió de un ciclo inicial de 10 minutos a 95°C, seguido por 40 ciclos de 15 segundos a 92°C y un minuto a 60°C. La asignación genotípica se realizó mediante la aplicación *Allelic Discrimination* del sistema *Applied Biosystems*, con una calidad de amplificación mayor o igual a 90% por muestra. Todas las muestras se analizaron por duplicado para evitar errores de genotipificación.

Las variantes se identificaron mediante los valores de fluorescencia VIC y FAM durante el ciclo de amplificación de la qPCR para cada polimorfismo, como se muestra en el Cuadro 3. En el caso de la sonda utilizada con SNP ID: rs25487, la nomenclatura de VIC detecta el alelo C, FAM detecta el alelo T, detectando el genotipo de la cadena complementaria de DNA por lo que su interpretación sería para genotipos silvestre: G/G y su complementaria C/C, genotipo heterocigoto G/A y su complementaria C/T. genotipo polimórfico: A/A y su complementaria T/T.

**Cuadro 3.** Nomenclatura de VIC/FAM por sonda de TaqMan® polimórfico

<b>Gen</b>	<b>Polimorfismo</b> Sonda TaqMan®	<b>Silvestre</b>	<b>Heterocigoto</b>	<b>Polimórfico</b>
<i>XRCC1</i>	rs25487	G/G	G/A	A/A
		<b>VIC/VIC</b>	<b>VIC/FAM</b>	<b>FAM/FAM</b>

**Notas:** VIC detecta el alelo C (G), FAM detecta el alelo T (A). Genotipo silvestre: G/G (C/C), genotipo heterocigoto G/A (C/T), genotipo polimórfico: A/A (T/T).

## **J. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 20.0. Para comparar las medias de la frecuencia de MN entre los dos grupos se analizó a través de t de Student. Para comparar la frecuencia de MN, frecuencias genotípicas y alélicas entre los grupos POERI y control se utilizó la prueba de Ji-cuadrada. Para evaluar la relación entre el tiempo de exposición y la frecuencia de MN, se utilizó la prueba de regresión lineal simple (donde el tiempo de exposición fue considerado la variable independiente y el número de MN la variable dependiente). Se utilizó la prueba de regresión logística para evaluar la relación entre el genotipo y la presencia de MN en el grupo POERI. El valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## **K. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este proyecto de investigación fue sometido a revisión y aprobación por el comité de ética e investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa. Se clasifica como una investigación de riesgo mínimo conforme a la legislación de la Ley General de Salud (Título segundo, Capítulo 1, Artículo 17, apartado III) y la normativa NOM-012-SSA3-2012.

## VIII. RESULTADOS

### A. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En total, se incluyeron 50 personas, divididas en dos grupos de 25 individuos: uno compuesto por POERI y el otro por controles, pareados por edad y sexo. El 36% fue de sexo femenino y el 64% de sexo masculino. La edad media de los participantes en el grupo expuesto fue de 37.64 años  $\pm$  9.43, mientras que en el grupo de control fue de 37.4 años  $\pm$  9.55. En cuanto al hábito de tabaquismo, la mayoría de los participantes en ambos grupos reportaron ser no fumadores, con un porcentaje ligeramente más alto entre los controles (92%) en comparación con el grupo POERI (84%). En relación con el consumo de alcohol, se observaron diferencias significativas entre los grupos. En el grupo POERI, el 68% manifestó consumo de alcohol, mientras que en el grupo de control este porcentaje fue menor, con el 52% admitiendo consumo de alcohol. En ambos grupos el 100% lo refirió como consumo de alcohol ocasional. El tiempo medio de exposición al factor de interés en el grupo POERI fue de 13.48 años  $\pm$  9.90. En conclusión, los resultados demográficos revelaron que los grupos fueron equitativos en cuanto a la distribución por edad y género, con diferencias menores en hábito tabáquico y alcoholismo (Cuadro 4).

**Cuadro 4.** Características demográficas de los participantes

<b>Variables</b>	<b>POERI</b>	<b>Controles</b>
Género:		
Femenino	9 (36)	9 (36)
Masculino	16 (64)	16 (64)
Edad†	37.68 ± 9.43	37.4 ± 9.55
Tabaquismo:		
Negativo	21 (84)	23 (92)
Positivo	4 (16)	2 (08)
Alcoholismo:		
Negativo	8 (32)	12 (48)
Afirmativo	17 (68)	13 (52)
Tiempo de exposición†	13.48 ± 9.90	NA

†Los valores se reportan como media ± desviación estándar

Los valores se reportan como n (%)

NA: No aplica

## **B. FRECUENCIA DE CÉLULAS BINUCLEADAS, MN Y VARIABLES EN EL GRUPO CONTROL Y GRUPO POERI**

En este estudio, se evaluaron las diferencias en la frecuencia de MN entre un grupo expuesto y un grupo control. En ambas poblaciones, se contaron un total de 2500 células binucleadas. De las cuales se evaluó el IDN en el que se obtuvo una media en el grupo POERI de  $1.970 \pm 0.037$  y en el grupo control de  $1.990 \pm 0.033$  lo cual se encuentra dentro del rango óptimo (1.5-2.0), por lo que fue suficiente para asegurar que el número de células es óptimo para su conteo. El grupo POERI presentó 57 MN, mientras que el grupo control se observaron 26. El análisis estadístico mostró diferencias estadísticamente significativas; el POERI tiene mayor riesgo de presentar MN: OR=2.22 (1.39-3.54), P=0.0006 (Cuadro 5). La mayor frecuencia de MN en el grupo expuesto sugiere un impacto del factor de exposición en la estabilidad genética de las células.

**Cuadro 5.** Análisis de la frecuencia de MN entre ambos grupos

<b>Grupo</b>	<b>Total CB</b>	<b>MN</b>	<b>*OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
POERI	2500	57	2.22 (1.39-3.54)	0.0006
Controles	2500	43		

**Notas:** CB: Células binucleadas; MN: Frecuencia de MN. \*Prueba de Ji-cuadrada.

### **C. FRECUENCIA DE MN Y VARIABLES EN EL GRUPO CONTROL Y GRUPO POERI**

La frecuencia media de MN en el grupo control fue de 1.08, misma que fue considerada como frecuencia basal de MN en esta población. La media de frecuencia de MN en el grupo POERI fue superior en comparación con el grupo control ( $2.28 \pm 1.4$  frente a  $1.08 \pm 1.09$ ). Al comparar las medias entre los dos grupos (a través de t de Student) se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $t=3.23$ ;  $P=0.0022$ ). Al analizar ambos grupos por género, en el género femenino se encontró frecuencia de MN del grupo control ( $1.22 \pm 0.97$ ) frente a ( $1.77 \pm 1.48$ ) del grupo expuesto, del género masculino del grupo POERI mostraron una frecuencia mayor de MN en comparación con los hombres del grupo control ( $2.56 \pm 1.31$  frente a  $0.93 \pm 1.18$ ). Esto sugiere que el género masculino podría ser más susceptible a los efectos de la RI. Entre los factores de riesgo evaluados, el tabaquismo mostró una clara asociación con la frecuencia de MN en el grupo POERI en comparación con los no fumadores ( $4.25 \pm 1.25$  frente a  $1.90 \pm 1.09$ ). Además, aquellos con alcoholismo positivo en el POERI también mostraron una mayor frecuencia de MN ( $2.35 \pm 1.45$ ), en contraste con el grupo control ( $0.75 \pm 0.96$ ) (Cuadro 6). En conjunto, estos hallazgos subrayan la importancia de considerar múltiples factores de riesgo, como el tabaquismo y el alcoholismo, al evaluar el daño al DNA en individuos expuestos a RI. Los resultados apuntan hacia una mayor susceptibilidad genética del género masculino expuesto, así como la necesidad de intervenciones y políticas de salud ocupacional dirigidas a disminuir efectos adversos de la exposición RI en el POERI.

**Cuadro 6.** Frecuencia de MN y variables en la población de estudio

	Expuestos			Controles			P
	Individuos	Media±DS	95% IC	Individuos	Media±DS	95% IC	
<b>Total</b>	25	2.28 ± 1.4	1.7 - 2.86	25	1.04 ± 1.09	0.59 - 1.49	0.001
<b>Sexo</b>							
Femenino	9	1.77 ± 1.48	0.64 - 2.92	9	1.22 ± 0.97	0.48 - 1.97	0.36
Masculino	16	2.56 ± 1.31	1.86 - 3.26	16	0.93 ± 1.18	0.31 - 1.57	0.0009
<b>Tabaquismo</b>							
Negativo	21	1.90 ± 1.09	1.41 - 2.4	23	1.08 ± 1.12	0.6 - 1.57	0.01
Positivo	4	4.25 ± 1.25	2.25 - 6.25	2	0.50 ± 0.70	-5.85 - 6.85	0.01
<b>Alcoholismo</b>							
Negativo	8	2.25 ± 1.35	0.99 - 3.26	13	1.30 ± 1.18	0.59 - 2.02	0.18
Positivo	17	2.35 ± 1.45	1.6 - 3.1	12	0.75 ± 0.96	0.14 - 1.36	0.001

#### **D. RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN Y FRECUENCIA DE MICRONUCLEOS EN GRUPO EXPUESTO.**

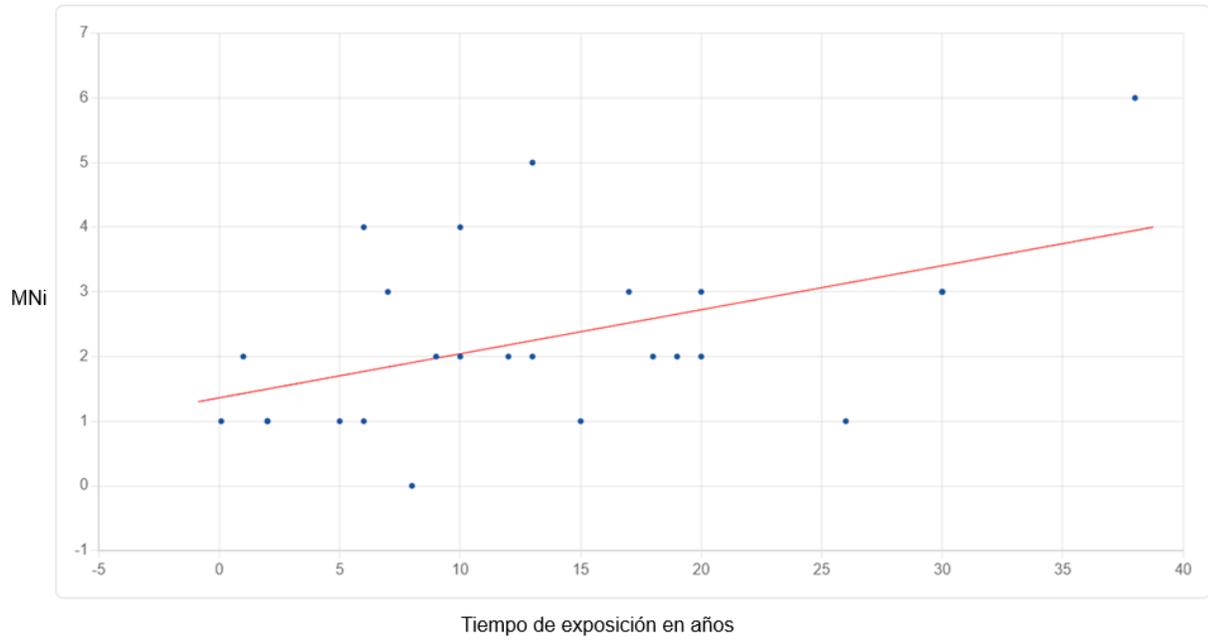
El análisis de la relación entre el tiempo de exposición y la frecuencia de MN se basa en los resultados obtenidos a partir de un modelo de regresión lineal simple (Figura 5). A continuación, se presentan los principales hallazgos:

La ecuación de la recta obtenida es:  $Y = 1.38 + 0.07X$

Donde Y representa la frecuencia de MN y X el tiempo de exposición. El intercepto de 1.38 indica que, en ausencia de exposición ( $X=0$ ), la frecuencia inicial estimada de MN es 1.38. El coeficiente de 0.07 indica que, por cada unidad adicional de tiempo de exposición, se espera un incremento promedio de 0.07 en la frecuencia de MN.

Para evaluar la fuerza y la dirección de la relación entre el tiempo de exposición y la frecuencia de MN, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, que arrojó un valor de  $r=0.48$ . Este resultado sugiere una correlación positiva moderada, indicando que, a medida que aumenta el tiempo de exposición, también tiende a aumentar la frecuencia de MN. Sin embargo, la magnitud de  $r$  inferior a 0.5 refleja que la relación no es fuerte, sino moderada.

Adicionalmente, se obtuvo un coeficiente de determinación de  $r^2 = 0.23$  lo que indica que el 23% de la variabilidad observada en la frecuencia de MN puede ser explicada por el tiempo de exposición. Esto implica que la variable independiente, el tiempo de exposición, tiene un efecto sobre la frecuencia de MN, pero existen otros factores no considerados en este modelo que explican el 77% restante de la variabilidad.



**Figura 5.** Modelo de regresión lineal simple entre el tiempo de exposición y la frecuencia de MN. **Notas:** MNi: Frecuencia de MN

### **E. CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS Y FENOTÍPICAS DEL CODÓN 399 PARA EL GEN *XRCC1* EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La distribución de genotipos del grupo POERI fue la siguiente: el genotipo GG (Arg/Arg) (48%), el genotipo GA (Arg/Gln) (48%) y el genotipo AA (Gln/Gln) (4%); mientras que en los controles se observó el genotipo GG en el 56%, el genotipo GA en el 40% y el genotipo AA en el 4%. En cuanto a la frecuencia de alelos, el alelo Arg (portado por el genotipo GG y GA) tuvo una frecuencia del 72% en el grupo POERI y del 76% en los controles, mientras que el alelo Gln (portado por el genotipo GA y AA) tuvo una frecuencia del 28% en grupo POERI y 24% en grupo control. No se detectaron diferencias significativas para las frecuencias genotípicas, ni para las frecuencias alélicas entre ambos grupos (Cuadro 7).

**Cuadro 7.** Análisis de los genotipos y alelos entre ambos grupos

<b>Genotipo G399A</b>	<b>POERI (n=25)</b>	<b>Controles (n=25)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
Arg/Arg	12	14		
Arg/Gln	12	10		
Gln/Gln	1	1		
*Arg/Gln+Gln/Gln	13	11	1.38 (0.45-4.20)	0.57
<b>Alelo</b>				
Arg	0.72	0.76		
Gln	0.28	0.24	1.23 (0.50-3.02)	0.65

**Notas:** G/G: Arg/Arg Genotipo homocigoto silvestre; G/A: Arg/Gln Genotipo heterocigoto; A/A: Gln/Gln; Genotipo polimórfico. \*Debido al tamaño pequeño de muestra sólo se realizó el análisis a través de un modelo de herencia dominante.

## **F. RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA DE MN Y GENOTIPOS DE XRCC1**

Para evaluar diferencias de acuerdo con el genotipo en POERI, se realizó un análisis a través de un modelo de herencia dominante, para lo cual se formó un grupo con sujetos homocigotos silvestres y se comparó con otro grupo formado por los heterocigotos y los homocigotos polimórficos. Además, se formaron dos grupos según el número de MN. Los valores medianos de MN del grupo de control se utilizaron como punto de corte para dicotomizar las frecuencias de MN; así, en el grupo 1 se incluyeron sujetos con 0 a 2 MN, mientras que el grupo 2 se formó con individuos con 3 o más MN. (Cuadro 8). Este análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas (OR=0.5 (0.09-2.73); p=0.68, Exacta de Fisher).

**Cuadro 8.** Análisis de la frecuencia de MN de acuerdo con el genotipo

<b>*Genotipo</b>	<b>Grupo 1 (<math>\leq 2</math> MN)</b>	<b>Grupo 2 (<math>\geq 3</math> MN)</b>
G/G	8	6
G/A + A/A	8	3

**Nota:** \*Debido al tamaño de muestra pequeño, se consideró un análisis a través de un modelo de herencia dominante; OR = 0.5 (0.09-2.73); p=0.68, Exacta de Fisher.

## VII. DISCUSIÓN

El uso de RI en medicina ha transformado significativamente la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades (Belli & Tabocchini, 2020). Sin embargo, estos avances tecnológicos conllevan riesgos para la salud. La evidencia epidemiológica sugiere que la exposición a dosis bajas pero prolongadas de RI puede tener efectos perjudiciales sobre la salud, lo que se conoce como efectos estocásticos (Jain, 2021). Estos efectos no presentan una dosis umbral específica para su aparición; es decir, incluso a dosis bajas existe el riesgo de daño en el DNA si no se realiza la reparación efectiva mediante los mecanismos celulares de reparación del DNA lo que puede llevar a mutaciones con riesgo de potencial maligno (Forster y col., 2019) dando lugar a alteraciones durante división celular, como en el caso de la formación de MN.

Para una comprensión más precisa del impacto de la RI, es esencial estudiar el daño al DNA. En este contexto, el ensayo de MN se ha convertido en una técnica fundamental (Zalacain y col., 2005), siendo actualmente un biomarcador confiable (Baudin y col., 2021). Además, la evaluación de MN facilita una mejor comprensión de la relación dosis-respuesta, lo que es vital para establecer límites seguros de exposición que minimice el impacto genético en pacientes y trabajadores expuestos. Según lo reportado por Mateuca y col., 2008; y Niazi y col., 2021), la presencia del polimorfismo Arg399Gln del gen *XRCC1* en POERI, puede estar asociada con una capacidad de reparación del DNA reducida, con una mayor frecuencia de MN (Yang y col., 2017) y un mayor riesgo de varios tipos de cáncer (Aka y col., 2004).

Este estudio, se evaluó la relación entre el polimorfismo Arg399Gln del gen *XRCC1* y la frecuencia de MN en el POERI, comparándolo con un grupo control no expuesto. Los resultados indicaron una mayor frecuencia de MN en el grupo POERI, con un riesgo significativamente incrementado de daño genético en los expuestos (OR=2.22; p=0.0006). Este hallazgo es consistente con la literatura científica, que respalda la asociación entre la exposición crónica a RI, incluso a dosis bajas, y un aumento en la inestabilidad genética (Zalacain y col., 2005; Bouraoui y col., 2013; Doukali y col., 2017).

Además, el análisis por género mostró que los hombres en el grupo POERI presentaron frecuencias más altas de MN en comparación con las mujeres ( $2.56 \pm 1.31$  vs.  $1.77 \pm 1.48$ ), lo que sugiere una posible mayor susceptibilidad del género masculino a los efectos genotóxicos de la RI. Estos datos difieren notablemente de la literatura, donde diversos estudios han reportado una mayor susceptibilidad en el género femenino (Sommer y col., 2020; Bouraoui y col., 2013). Aunque esta diferencia podría estar relacionada con factores hormonales, metabólicos o diferencias en la capacidad de reparación del DNA, es necesario realizar estudios adicionales con muestras más amplias para confirmar esta tendencia. También se observaron asociaciones significativas entre factores de estilo de vida, como el tabaquismo y el consumo de alcohol, con la frecuencia de MN en el grupo expuesto. Los fumadores expuestos a RI presentaron frecuencias de MN notablemente más altas en comparación con los no fumadores, subrayando el papel del tabaquismo como cofactor en el aumento del daño genético. De igual forma, el consumo de

alcohol mostró una tendencia similar, indicando la importancia de considerar estos factores en la evaluación del riesgo genético en poblaciones expuestas a RI.

Los resultados obtenidos muestran una relación positiva moderada entre el tiempo de exposición y la frecuencia de MN, evidenciada por la ecuación de regresión lineal ( $Y=1.38+0.07X$ ) y un coeficiente de correlación de Pearson de  $r=0.48$ . Aunque el tiempo de exposición tiene un efecto positivo sobre la frecuencia de MN, el coeficiente de determinación ( $r^2 = 0.23$ ) indica que solo el 23% de la variabilidad en la frecuencia de MN es explicada por esta variable. Esto sugiere que, si bien la exposición es un factor relevante, existen otros elementos que también influyen en la frecuencia de MN, lo que resalta la necesidad de explorar otros factores que puedan estar relacionados, como características biológicas individuales o variables ambientales. Estos hallazgos son reportados anteriormente por diversos estudios que muestran que la frecuencia de MN tiene una relación al tiempo de exposición crónico a dosis bajas (Zalacain y col, 2005; Bouraoui y col, 2013; Sommer y col., 2020).

El análisis del polimorfismo Arg399Gln del gen *XRCC1* reveló que no hubo diferencias significativas en la distribución de genotipos entre el grupo POERI y el grupo control. Aunque la frecuencia del alelo polimórfico Gln fue ligeramente mayor en el grupo expuesto, esta diferencia no alcanzó significación estadística. Del mismo modo, la relación entre la frecuencia de MN y los genotipos no mostró diferencias significativas, lo que sugiere que en este estudio el polimorfismo Arg399Gln no es un determinante en la susceptibilidad al daño genético medido por la frecuencia de

MN. Sin embargo, es posible que este polimorfismo interactúe con otros factores genéticos o ambientales que no fueron considerados en el presente estudio.

Este estudio destaca la importancia de monitorear biomarcadores de daño genético del POERI. La mayor frecuencia de MN observada en este grupo, junto con la influencia de factores de estilo de vida, resalta la necesidad de estrategias de vigilancia radiológica más personalizadas, que consideren tanto factores ocupacionales como individuales. Aunque el polimorfismo Arg399Gln no mostró una asociación significativa en este contexto, la exploración de múltiples factores genéticos y su interacción podría aportar una visión más completa sobre la susceptibilidad al daño por RI a dosis bajas durante tiempos prolongados.

Finalmente, es importante señalar algunas limitaciones del estudio, como el tamaño reducido de la muestra, que podría haber limitado la capacidad para detectar asociaciones genéticas significativas. Además, la homogeneidad en edad y género de la población estudiada, aunque facilita la comparabilidad de los resultados, podría restringir la generalización a poblaciones más diversas. Por lo tanto, futuros estudios se deberían considerar un enfoque más integral, incluyendo un análisis genético más amplio y la evaluación del impacto combinado de diferentes factores ambientales y genéticos.

## VIII. CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio subrayan la relevancia del monitoreo de biomarcadores citogenéticos como parte de la evaluación del riesgo en POERI. Los resultados mostraron que el POERI tiene un mayor riesgo de presentar MN (OR=2.22, P=0.0006), con una media de MN más alta en el grupo expuesto ( $2.28 \pm 1.4$ ) que en el grupo control ( $1.04 \pm 1.09$ ), lo que respalda la asociación entre la exposición crónica a RI, incluso a dosis bajas con un aumento en el daño en el DNA. Aunque el tiempo de exposición muestra un impacto en la frecuencia de MN, la variabilidad observada sugiere un fenómeno multifactorial que merece un análisis más detallado en futuras investigaciones.

En este estudio no se encontró una asociación directa significativa entre el polimorfismo Arg399Gln de *XRCC1* y la frecuencia de MN, pero la evidencia apunta hacia la necesidad de considerar factores genéticos, el género y estilo de vida como el hábito del tabaquismo, alcoholismo en la evaluación del riesgo genotóxico, por lo que continúa siendo prometedor en futuros estudios un análisis genético más amplio la evaluación del impacto combinado de diferentes factores ambientales y genéticos. Esto podría guiar el diseño de protocolos de vigilancia radiológica más efectivos y personalizados en el futuro.

## X. BIBLIOGRAFÍA

- Abbott A. Researchers pin down risks of low-dose radiation. Nature [Internet]. 2015 [Consultado 6 Jun 2023]; 523(7558):17–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135428/>
- Andreassi MG, Foffa I, Manfredi S, Botto N, Cioppa A, Picano E. Genetic polymorphisms in XRCC1, OGG1, APE1 and XRCC3 DNA repair genes, ionizing radiation exposure and chromosomal DNA damage in interventional cardiologists. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2009 Jun 18;666(1–2):57–63.
- ATÓMICA OIDE. Monitorización del medio ambiente y de las fuentes de radiación con fines de protección radiológica. Monitorización del medio ambiente y de las fuentes de radiación con fines de protección radiológica [Internet]. 2010 [Consultado 12 jul 2024]; 1–131. Disponible en: <https://www.iaea.org/es/publications/8461/monitorizacion-del-medio-ambiente-y-de-las-fuentes-de-radiacion-con-fines-de-proteccion-radiologica>
- Batista VMD, Bernardo MO, Morgado F, Almeida FA de. Radiological protection in the perspective of health professionals exposed to radiation. Rev Bras Enferm [Internet]. 2019 [Consultado 4 Jun 2023]; 72:9–16. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/reben/a/5sKySsS4WRHqkXNgX9xzMFR/?lang=en>
- Baudin C, Bernier MO, Klovov D, Andreassi MG. Biomarkers of Genotoxicity in Medical Workers Exposed to Low-Dose Ionizing Radiation: Systematic Review and Meta-Analyses. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 [Consultado 8 Jun 2023]; 22(14). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299125/>

- Belli M, Tabocchini MA. Ionizing Radiation-Induced Epigenetic Modifications and Their Relevance to Radiation Protection. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 5993 [Internet]. 2020 [Consultado 11 Jun 2023]; 21(17):5993. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/5993/htm>
- Borrego-Soto G, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A. Ionizing radiation-induced DNA injury and damage detection in patients with breast cancer. *Genet Mol Biol* [Internet]. 2015 [Consultado 4 Jun 2023]; 38(4):420. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26692152/>
- Bouraoui S, Mougou S, Drira A, Tabka F, Bouali N, Mrizek N. A cytogenetic approach to the effects of low levels of ionizing radiation (IR) on the exposed Tunisian hospital workers. *Int J Occup Med Environ Health* [Internet]. 2013 [Consultado 14 Jun 2023]; 26(1):144–54. Disponible en: <http://ijomeh.eu/A-cytogenetic-approach-to-the-effects-of-low-levels-of-ionizing-radiation-ir-on-the-exposed-tunisian-hospital-workers,2222,0,2.html>
- Busch U. Wilhelm Conrad Roentgen. El descubrimiento de los rayos X y la creación de una nueva profesión médica. *Revista Argentina de Radiología* [Internet]. 2016 [Consultado 5 Jul 2024]; 80(4):298–307. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-radiologia-383-articulo-wilhelm-conrad-roentgen-el-descubrimiento-S0048761916301545>
- Caldecott KW. XRCC1 protein; Form and function. *DNA Repair (Amst)*. 2019; 81:102664. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324530/>
- Carante MP, Ballarini F. Radiation Damage in Biomolecules and Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 8188 [Internet]. 2020

[Consultado 6 Jun 2023]; 21(21):8188. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/8188/htm>

Cardarelli JJ, Ulsh BA. It is time to move beyond the linear no-threshold theory for low-dose radiation protection. Dose-Response [Internet]. 2018 [consultado 11 Jun 2023]; 16(3). Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1559325818779651>

Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Parente-Lamelas I, Provencio-Pulla M, Castro-Añón O, y col. Polymorphisms in the BER and NER pathways and their influence on survival and toxicity in never-smokers with lung cancer. Scientific Reports 2020 10:1 [Internet]. 2020 [Consultado 6 Jun 2023]; 10(1):1–10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78051-5>

Donya M, Radford M, ElGuindy A, Firmin D, Yacoub MH. Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. Glob Cardiol Sci Pract [Internet]. 2014 [Consultado 10 Ene 2024]; 2014(4):437. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25780797/>

Domenech H. Radiation safety: Management and programs. First Edit. Cham, Switzerland: Springer [Internet]. 2016 [Consultado 10 Ene 2024]; 2016. 332 p. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-42671-6>

Doukali H, Ben Salah G, Ben Rhouma B, Hajjaji M, Jaouadi A, Belguith-Mahfouth N y col. Cytogenetic monitoring of hospital staff exposed to ionizing radiation: optimize protocol considering DNA repair genes variability. <https://doi.org/101080/0955300220171377361> [Internet]. 2017 [Consultado 14 Jun 2023]; 93(11):1283–8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09553002.2017.1377361>

- Ebrahimian TG, Beugnies L, Surette J, Priest N, Gueguen Y, Gloaguen C, y col. Chronic Exposure to External Low-Dose Gamma Radiation Induces an Increase in Anti-inflammatory and Anti-oxidative Parameters Resulting in Atherosclerotic Plaque Size Reduction in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Radiat Res* [Internet]. 2018 [Consultado 8 de junio 2023];189(2):187–96. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1667/RR14823.1>
- Erdmann F, Ghantous A, Schüz J. Environmental Agents and Childhood Cancer. *Encyclopedia of Environmental Health*. 2019;347–59.
- Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nat Protoc* [Internet]. 2007 [Consultado 18 Jun 2023]; 2(5):1084–104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17546000/>
- Forster JC, Douglass MJJ, Phillips WM, Bezak E. Stochastic multicellular modeling of x-ray irradiation, DNA damage induction, DNA free-end misrejoining and cell death. *Scientific Reports* 2019 9:1 [Internet]. 2019 [Consultado 11 jun 2023]; 9(1):1–19. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-54941-1>
- Gao J, Dong X, Liu T, Zhang L, Ao L. Antioxidant status and cytogenetic damage in hospital workers occupationally exposed to low dose ionizing radiation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* [Internet]. el 1 de febrero de 2020 [consultado 14 jun 2023]; 850–851. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247560/>
- Guleria R, Bhushan B, Guleria A, Bhushan A, Dulari P. Harmful Effects of Ionizing Radiation. *International Journal for Research in Applied Science & Engineering Technology (IJRASET)* [Internet]. 2019 [Consultado Junio 2011]; 7:2321–9653. Disponible en: [www.ijraset.com](http://www.ijraset.com)

- Hall J, Jeggo PA, West C, Gomolka M, Quintens R, Badie C, y col. Ionizing radiation biomarkers in epidemiological studies – An update. Mutation Research/Reviews in Mutation Research. 2017; 771:59–84.
- Hanssen-Bauer A, Solvang-Garten K, Akbari M, Otterlei M. X-ray Repair Cross Complementing protein 1 in base excision repair. Int J Mol Sci. 2012; 13(12):17210–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23247283/>
- Jain S. Radiation in medical practice & health effects of radiation: Rationale, risks, and rewards. J Family Med Prim Care [Internet]. 2021 [Consultado 5 Julio 2024]; 10(4):1520. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34123885/>
- Jiao Y, Cao F, Liu H. Radiation-induced Cell Death and Its Mechanisms. Health Phys [Internet]. 2022 [Consultado 12 Jun 2023]; 123(5):376. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36069830/>
- Lee TH, Kang TH. DNA Oxidation and Excision Repair Pathways. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 [Consultado 6 Jun 2023]; 20(23). Disponible en: /pmc/articles/PMC6929053/
- Liu G, Zhang R, Li Y, Wu XQ, Niu LM, Liu YY, y col. Study of Low-Dose Radiation Workers Ionizing Radiation Sensitivity Index and Radiation Dose-Effect Relationship. Health Phys [Internet]. 2022 [Consultado 5 Jun 2023]; 123(4):332–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35775597/>
- London RE. XRCC1 – Strategies for coordinating and assembling a versatile DNA damage response. DNA Repair (Amst). 2020;93:102917.
- Mavragani IV, Nikitaki Z, Kalospyros SA, Georgakilas AG. Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: From Prediction to Detection Challenges and Biological Significance. Cancers 2019, Vol 11, Page 1789 [Internet 2019 [Consultado 4 Jun

2023]; 11(11):1789. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/11/1789/htm>

Mavragani IV, Nikitaki Z, Souli MP, Aziz A, Newsheen S, Aziz K, y col. Complex DNA Damage: A Route to Radiation-Induced Genomic Instability and Carcinogenesis. *Cancers* 2017, Vol 9, Page 91 [Internet]. 2017 [Consultado 1 Abr 2024]; 9(7):91. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/9/7/91/htm>

Meulepas JM, Ronckers CM, Smets AMJB, Nievelstein RAJ, Gradowska P, Lee C, y col. Radiation Exposure From Pediatric CT Scans and Subsequent Cancer Risk in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2019 [Consultado 18 Jun 2023]; 111(3):256–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020493/>

Milić M, Rozgaj R, Kašuba V, Jazbec AM, Starčević B, Lyzbicki B, y col. Polymorphisms in DNA repair genes: link with biomarkers of the CBMN cytome assay in hospital workers chronically exposed to low doses of ionising radiation. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2015; 66(2):109–19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26110472/>

Miszczyk J, Rawojć K, Panek A, Gałaś A, Kowalska A, Szczodry A, y col. Assessment of the nuclear medicine personnel occupational exposure to radioiodine. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019 [Consultado 11 Jun 2023]; 121:108712. Disponible en: <http://www.ejradiology.com/article/S0720048X19303626/fulltext>

Niazi Y, Thomsen H, Smolkova B, Vodickova L, Vodenkova S, Kroupa M, y col. DNA repair gene polymorphisms and chromosomal aberrations in healthy, nonsmoking population. *DNA Repair (Amst)*. 2021; 101:103079. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33676360/>

Norma Oficial Mexicana NOM-026-NUCL-2011, Vigilancia médica del personal ocupacionalmente expuesto a radiaciones ionizantes [Internet]. [Consultado 8 Jun 2023]. Disponible en:

<https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4536/sener1/sener1.htm>

Ruano-Ravina A, Wakeford R. The Increasing Exposure of the Global Population to Ionizing Radiation. *Epidemiology* [Internet]. 2020 [Consultado 11 Jun 2023]; 31(2):155–9. Disponible en:

[https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2020/03000/The\\_Increasing\\_Exposure\\_of\\_the\\_Global\\_Population.1.aspx](https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2020/03000/The_Increasing_Exposure_of_the_Global_Population.1.aspx)

Siama Z, Zosang-zuali M, Vanlalruati A, Jagetia GC, Pau KS, Kumar NS. Chronic low dose exposure of hospital workers to ionizing radiation leads to increased micronuclei frequency and reduced antioxidants in their peripheral blood lymphocytes. <https://doi.org/10.1080/0955300220191571255> [Internet]. 2019 [Consultado 11 Jun 2023];95(6):697–709. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09553002.2019.1571255>

Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Consultado 7 Jun 2023]; 21(4).

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102335/>

Sterpone S, Cozzi R. Influence of XRCC1 Genetic Polymorphisms on Ionizing Radiation-Induced DNA Damage and Repair. *J Nucleic Acids* [Internet]. 2010 [Consultado 8 jun 2023]; 2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798883/>

Sullivan JM, Prasanna PGS, Grace MB, Wathen LK, Wallace RL, Koerner JF, y col. Assessment of Biodosimetry Methods for a Mass-Casualty Radiological Incident:

Medical Response and Management Considerations. Health Phys [Internet]. diciembre de 2013 [Consultado 14 Jun 2023]; 105(6):540–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162058/>

Surniyantoro HNE, Lusiyanti Y, Rahardjo TUR, Nurhayati S, Tetriana D. Association between XRCC1 exon 10 (Arg399Gln) gene polymorphism and micronucleus as a predictor of DNA damage among radiation workers. Biodiversitas [Internet]. 2018 [Consultado 8 Jun 2023]; 19(5):1676–82. Disponible en: <https://v2.smujo.id/biodiv/article/view/2929>

Tafreshi NK, Doligalski ML, Tichacek CJ, Pandya DN, Budzevich MM, El-Haddad G, y col. Development of Targeted Alpha Particle Therapy for Solid Tumors. Molecules 2019, Vol 24, Page 4314 [Internet]. 2019 [Consultado 4 Jun 2023]; 24(23):4314. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/23/4314/htm>

Vaziri S, Mirzaei M, Saba F, Salehi Zahabi K, Salehi Zahabi S, Arab-Zozani M. Hematological parameters and X-ray exposure among medical radiation workers: a systematic review and meta-analysis. [Internet]. 2022 [Consultado 8 jun 2023]; 15(7):645–56. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2022.2096001>

Yang F, Xiong P, Yuan XL, Liu CR, Ran LJ, Yang Y, y col. Association of XRCC1 gene polymorphism and low dose ionizing radiation with peripheral blood lymphocyte micronucleus]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi [Internet]. 2017 [Consultado 16 Jun 2023]; 35(3):189–92. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28511303>

Yashima S, Chida K. Awareness of Medical Radiologic Technologists of Ionizing Radiation and Radiation Protection. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023 [Consultado 12 Jun 2023]; 20(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36612833/>

Zalacain M, Sierrasesúmaga L, Patiño A, Zalacain Díez M. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2005 [Consultado 13 Jun 2023]; 28(2):227–36. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272005000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

## ANEXOS

### A. CONSENTIMIENTO INFORMADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
FACULTAD DE MEDICINA- LABORATORIO DE GENÉTICA

---

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA:**

Uso de información personal, clínica, medición antropométrica y toma de muestra de sangre.

Estimado(a) Participante: \_\_\_\_\_ No registro: \_\_\_\_\_

#### **Introducción/Objetivo:**

El Laboratorio de Genética perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa, realiza el proyecto titulado: "Análisis de biomarcadores citogenéticos y moleculares asociados a daño al DNA en Personal Ocupacionalmente Expuesto a Radiación Ionizante (POERI)". El objetivo del estudio es asociar biomarcadores citogenéticos y moleculares relacionados al daño al DNA en POERI originarios del estado de Sinaloa.

#### **Procedimientos:**

Si usted acepta participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

- Proporcionará información personal y clínica, a través de una encuesta. La encuesta consistirá en las siguientes secciones: datos generales, antropometría (resultados de evaluación), actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, nivel socioeconómico, antecedentes patológicos, antecedentes laborales, y antecedentes heredo-familiares. Este procedimiento será de manera paralela a una valoración médica general.
- Se le realizarán mediciones antropométricas con un estadiómetro (talla), cinta métrica (circunferencias) y equipo de impedancia eléctrica (para medir %grasa, masa muscular, IMC entre otras); procedimientos que no comprometen su estado de salud y que ayudarán a entender mejor su estado antropométrico con fines de investigación.
- Se le hará una toma de muestra sanguínea periférica (antebrazo) de dos tubos de 6 ml y una muestra de orina para determinación de los análisis clínicos que comúnmente se les realizan para monitoreo general de POERI y/o controles (BH, QS, EGO).
- En la misma punción en el brazo se tomarán tres tubos de 6 ml de sangre más con la finalidad de obtener suero, plasma y paquete globular que serán utilizados para determinar biomarcadores citogenéticos y moleculares. Dichas muestras formarán parte de un banco de sueros/plasma y ADN genómico de POERI y/o controles.
- En el caso de la orina, se le proporcionará, previamente, para que dicha muestra se le pedirán las siguientes indicaciones: deberá ser la primera orina de la mañana recolectada a partir de la mitad del chorro después de haber orinado un poco en el sanitario.

**Beneficios:** Todo estudio es gratuito y con su participación en esta investigación se le proporcionarán resultados del análisis antropométrico y de los análisis clínicos (BH, QS y EGO). Así mismo, contribuirá con los investigadores responsables en la generación de conocimiento que contribuya al desarrollo de estrategias de prevención.

**Confidencialidad:** Toda la información que proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Quedará identificado con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).



**Riesgos Potenciales/Compensación:** Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hiciera sentir un poco incómodo(a), tiene el derecho de no responder. En la toma de muestra de sangre, puede haber un riesgo mínimo como un pequeño moretón y/o pequeño dolor en el momento de la toma. Se le hace notificar que el material que se utilizará es nuevo y desechable. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implica algún costo para usted.

**Participación Voluntaria/Retiro:** La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación de este en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan al acudir a su atención médica.

**Números a Contactar:** Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a responsable del proyecto: Dra. Verónica Judith Picos Cárdenas (6671170454), Lic. en Biomedicina Liliana Itzel Patrón Baro (6673052460), Lic. Médico general Nayeli Nieto Marín (6672088651). Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

### CONSENTIMIENTO PARA SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su firma indica su aceptación para participar voluntariamente en el presente estudio.

<b>Nombre del participante:</b> _____ No. Registro (Dato propuesto por laboratorio) : __ Fecha: __/__/__ Firma*: _____ <small>*En caso de incapacidad para firmar, firma del tutor o familiar.</small>
<b>Nombre Completo del Testigo:</b> _____ Dirección _____ Fecha: __/__/__ Relación con el participante _____ Firma: _____
<b>Nombre de la persona que obtiene el consentimiento:</b> _____ Fecha: __/__/__ Relación con el participante _____ Firma: _____

## B. CUESTIONARIO HISTORIA CLÍNICA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
FACULTAD DE MEDICINA - LABORATORIO DE GENÉTICA

PROYECTO: *Análisis de Biomarcadores Citogenéticos y Moleculares Asociados a Daño al DNA en Personal Ocupacionalmente Expuesto a Radiación Ionizante.*

### CUESTIONARIO HISTORIA CLÍNICA

DATOS GENERALES							
Fecha: ___/___/___		Nombre:					
Registro:		Domicilio:					
Escolaridad:							
Ocupación:							
Fecha de Nacimiento: ___/___/___		Lugar de Nacimiento:					
Edad:		Estado civil:			Lengua:		
E-mail:		Tel. particular:			Tel. celular:		
DATOS ANTROPOMETRICOS							
Estatura (cm):		Peso corporal (Kg):		IMC (Kg/m <sup>2</sup> ):			
ANTECEDENTES LABORALES							
Actividad laboral: _____						Comentarios	
Tiempo trabajando en el lugar con exposición a radiaciones: _____							
Equipo utilizado: Rx _____ TAC _____ Otros _____							
Edad de inicio POERI: _____							
Exposición a formaldehído, solventes orgánicos, gases anestésicos y medicamento para cáncer: Si ___ No ___ Especifique: _____							
ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES							
	Padre	Abuelo Paterno	Abuela Paterna	Madre	Abuelo Materno	Abuela Materna	Hermanos/as
Cáncer							
Hematológicos							
Tiroides							
LU							
Crónicas (DM)							
Otra patología							
CONSUMO TABACO							
1. ¿Actualmente fuma? SI ___ NO ___	2. ¿Ha fumado por más de 6 meses alguna vez en su vida? SI ___ NO ___	3. Periodo durante el cual fumó:	4. ¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y fuma su primer cigarrillo? ___ 5 minutos (3 pts.) f ___ Entre 6 y 30 minutos (2 pts.) ___ De 31 - 60 minutos (1 pts.) f ___ Más de 60 minutos (0 pts.)				
5. ¿Encuentra difícil no fumar en lugares donde está prohibido? _ Si (1 pts.) f ___ No (0 pts.)	6. ¿Qué cigarrillo le molesta más dejar fumar? f ! El primero de la mañana. (1 pts.) f ___ Cualquier otro (0 pts.)	7. ¿Cuántos cigarrillos fuma cada día? ___ f ___ 10 o menos (0 pts.) ___ 11 - 20 (1 pts.) f ___ 21 - 30 (2 pts.) ___ 31 o más (3 pts.)	8. ¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día? f ___ Si (1 pts.) f ___ No (0 pts.)				
Fagerström Score:		Índice Tabáquico:					
OBSERVACIONES:							
CONSUMO ALCOHOL							
1. ¿Actualmente consume alcohol? Si ___ No ___	2. ¿Ha consumido alcohol alguna vez en su vida? Si ___ No ___	3. ¿Hace cuánto tiempo empezó a consumir alcohol? ___ Menos de 1 año ___ 1 año ___ Más de 1 año ___ Entre 3 y 5 años ___ Más de 5 años ___ Más de 10 años					
4. ¿Cual es o era su consumo de alcohol? ___ Diariamente ___ Semanalmente ___ Mensualmente ___ Ocasional		Especifique Bebida _____ Cantidad _____ Frecuencia _____					
OBSERVACIONES:							



ACTIVIDAD FÍSICA	
¿Realiza algún tipo de actividad física? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿De qué tipo? (aeróbica/resistencia)
Veces por semana:	Minutos al día:
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	
Toxicomanías: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especifique: _____	
Alergias: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especifique: _____	
Cáncer: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especifique: _____ Tratamiento: _____	
Enfermedad Congénita : Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especifique: _____	
Enfermedad Crónico Degenerativa: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especifique: _____ Tratamiento: _____	
Enfermedad actual: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especifique: _____ Tratamiento: _____	
GINECO-OBSTÉTRICOS	
Es periodo regular: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especifique _____	
Anticonceptivos: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Especifique _____	
Climaterio/Menopausia: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Edad: _____ Tratamiento: _____	

## **ABREVIATURAS**

BER: Vía de reparación por escisión de bases.

CMN: Células binucleadas con micronúcleos.

DNA: Ácido Desoxirribonucleico.

ICRP: Comisión Internacional de Protección Radiológica.

IMC: Índice de Masa Corporal.

mGy: milligrays.

MN: Micronúcleos.

mSV: milisieverts.

NER: Vía de reparación por escisión de nucleótidos.

OIEA: Organismo Internacional de la Energía Atómica.

POERI: Personal Ocupacionalmente Expuesto a Radiación Ionizante.

RI: Radiación Ionizante.

ROS: Especies reactivas de oxígeno.

SCE: Intercambio de cromátides hermanas.

SSB: Ruptura monocatenaria.

UNSCEAR: Comité Científico de las Naciones Unidas para el Estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas.