

Efectos genotóxicos e inmunotóxicos de la exposición laboral al plomo

Julia García-Lestón^{a,b}, Blanca Laffon^{a,b}, Joana Roma-Torres^c,
João Paulo Teixeira^c, Silvia Monteiro^c, Eduardo Pásaro^a, João Prista^d,
Olga Mayan^c, Josefina Méndez^b

Recibido: 16 de noviembre de 2007

Aceptado: 9 de abril de 2008

RESUMEN

Objetivo. Evaluar los efectos genotóxicos e inmunotóxicos asociados a la exposición laboral al plomo.

Métodos. Se ha realizado el ensayo de mutación en el receptor de las células T (TCR) y se han determinado las variaciones en los porcentajes de diferentes subpoblaciones linfocitarias y en las concentraciones de ciertas citoquinas circulantes en plasma sanguíneo mediante citometría de flujo en 30 trabajadores expuestos procedentes de 2 empresas y en 30 trabajadores no expuestos como grupo control.

Resultados: Los individuos expuestos mostraron frecuencias de mutación significativamente mayores que los controles (media±error estándar: 20,88±3,58 vs. 12,98±2,88), independientemente de su empresa de procedencia, así como menor porcentaje de linfocitos CD8⁺ (%medio±error estándar: 31,97±1,70 vs. 36,70±1,30), descenso que sólo mantuvo significación en una de las empresas. Las concentraciones de las citoquinas analizadas fueron en general mayores en los expuestos que en los controles, siendo significativo el incremento para IL-2 (media±error estándar: 1,09±0,26 vs. 0,25±0,17 pg/ml) e IL-10 (media±error estándar: 2,88±1,14 vs. 0,58±0,23 pg/ml), con diferencias entre empresas. Los efectos de la exposición en cuanto a frecuencia de mutación y concentraciones de IL-2 e IL-10 fueron mayores en los individuos no fumadores, apuntando a una menor susceptibilidad de los fumadores posiblemente como consecuencia de la potenciación de los mecanismos de reparación por el contacto crónico con el humo del tabaco.

Conclusiones. Los resultados indican que la exposición laboral a plomo induce mutagenicidad y alteraciones en parámetros inmunológicos, sugiriendo la necesidad de aplicación de medidas para la eliminación o disminución de los niveles de plomo en los lugares de trabajo.

PALABRAS CLAVE: Plomo. Exposición ocupacional. Genotoxicidad. Ensayo de mutación en TCR. Inmunotoxicidad. Subpoblaciones linfocitarias. Citoquinas.

GENOTOXIC AND IMMUNOTOXIC EFFECTS OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO LEAD

ABSTRACT

Objective. To evaluate genotoxic and immunotoxic effects associated with occupational exposure to lead.

Methods. A T-cell receptor (TCR) mutation assay was performed, and variations in the percentages of different lymphocyte subpopulations and in the concentrations of certain plasma circulating cytokines determined by flow cytometry in 30 exposed individuals from 2 factories and 30 controls.

Results. Exposed individuals showed significantly higher levels of mutation frequency than controls (mean±standard error: 20.88±3.58 vs. 12.98±2.88), regardless of their factory; the percentage of CD8⁺ lymphocytes was also lower (mean%±standard

a Unidad de Toxicología, Departamento de Psicobiología, Universidade da Coruña. A Coruña, España

b Departamento de Biología Celular y Molecular, Universidade da Coruña. A Coruña, España

c Centro de Saúde Ambiental e Ocupacional. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Porto, Portugal

d Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa. Lisboa, Portugal

Correspondencia:

Blanca Laffon
Unidad de Toxicología. Universidade da Coruña
Edificio de Servicios Centrales de Investigación
Campus Elviña s/n
15071-A Coruña
Tel: 981167000; Fax: 981167172
Correo electrónico: blaffon@udc.es

error: 31.97 ± 1.70 vs. 36.70 ± 1.30), although statistical significance was observed in only one factory. Concentrations of analysed cytokines were generally higher among exposed individuals than controls. The increase was significant for IL-2 (mean \pm standard error: 1.09 ± 0.26 vs. 0.25 ± 0.17) and IL-10 (mean \pm standard error: 2.88 ± 1.14 vs. 0.58 ± 0.23), with differences between factories. Exposure effects regarding mutation frequency and IL-2 and IL-10 concentrations were greater among nonsmokers, suggesting a lower susceptibility of smokers as a consequence of strengthening of repair mechanisms through chronic contact with tobacco smoke.

Conclusions. Occupational exposure to lead induces mutagenicity and alterations in immunological parameters, suggesting the need to apply measures for the elimination or decrease of lead levels in workplaces.

KEY WORDS: Lead, occupational exposure, genotoxicity, TCR mutation assay, immunotoxicity, cytokines, lymphocyte subpopulations.

INTRODUCCIÓN

El plomo es un metal tóxico, acumulativo y no biodegradable que ejerce su acción nociva en prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo incluyendo el sistema nervioso, la función renal, el sistema vascular, el sistema hematopoyético y el aparato reproductor. El plomo se utiliza desde hace siglos con fines muy diversos¹. En la actualidad, a pesar de que muchos de sus usos han desaparecido, la exposición a plomo sigue estando presente en muchas actividades industriales. Además, el plomo es un contaminante presente en el agua de bebida o en el humo del tabaco^{2,3}.

Se conoce una gran cantidad de efectos nocivos del plomo sobre los diferentes sistemas del organismo aunque, hasta la fecha, los estudios publicados sobre efectos genotóxicos e inmunotóxicos en poblaciones humanas expuestas a plomo presentan resultados contradictorios⁴⁻⁸. Por ello, sigue siendo necesaria la investigación sobre estos efectos en humanos, tratando de incorporar nuevos parámetros que evalúen de forma más completa los diferentes tipos posibles de toxicidad. En este estudio se analizan los efectos genotóxicos e inmunotóxicos en individuos expuestos laboralmente al plomo mediante un ensayo de mutagenicidad, evaluación de los porcentajes de diferentes subpoblaciones linfocitarias y evaluación de determinadas citoquinas circulantes en el plasma sanguíneo.

MÉTODOS

Individuos participantes en el estudio

En el estudio han participado 30 trabajadores varones procedentes de dos empresas (1 y 2) que utilizan plomo y/o sus compuestos derivados en sus actividades. En la empresa 1 se producen sustancias químicas, plásticos y fritas de vidrio que serán utilizadas por otras empresas, mientras que en la empresa 2 se fabrica baterías ácidas de plomo. Los trabajadores de la empresa 1 utilizan habitualmente equipos de protección individual consistentes en mascarilla, gafas, mono y botas, mientras que los de la empresa 2 no utilizan ningún tipo de protección. El grupo control lo constituyeron 30 individuos varones sanos que realizan funciones administrativas y comerciales en una empresa de instalaciones eléctricas, sin relación alguna con las actividades laborales descritas para los expuestos. Se intentó que la composición

del grupo control fuese lo más parecida posible al grupo expuesto en cuanto a edad y consumo de tabaco.

Muestras biológicas y datos personales

La recogida de muestras biológicas se realizó entre julio de 2006 y marzo de 2007. De cada uno de los individuos se obtuvieron por venipunción dos muestras de sangre periférica en tubos Venoject[®] con EDTA y BD Vacutainer[®] CPT[™] con heparina. Todas las muestras fueron codificadas en el momento de su recogida, asegurando así la realización de un estudio "ciego". Previamente, los individuos participantes firmaron un consentimiento informado y completaron un cuestionario acerca de sus características fisiológicas, estilo de vida e historia clínica. En particular, el cuestionario recogía datos acerca del consumo de tabaco, especificando la cantidad de cigarrillos consumida al día y la duración del hábito (expresada en años). Se consideró criterio de exclusión el consumo de medicamentos o la exposición a pruebas radiológicas durante los tres meses anteriores a la obtención de las muestras. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos de la Universidad de Coruña.

Ensayo de mutación en el receptor de células T (TCR)

Para la realización de este ensayo se aislaron los leucocitos mononucleares de la muestra recogida en los tubos BD Vacutainer[®] CPT[™], siguiendo las instrucciones del fabricante. El fundamento y la metodología del ensayo de mutación en TCR han sido descritos previamente⁹. Tanto el manejo del citómetro de flujo FACSCalibur como el análisis de los datos obtenidos se realizaron con el programa *Cell Quest Pro* (Becton Dickinson).

Determinación de subpoblaciones linfocitarias

Aproximadamente 10^6 células procedentes de los tubos Venoject[®] con EDTA se tiñeron con los siguientes anticuerpos según recomienda el fabricante (Becton Dickinson): antiCD3 conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC) (para la determinación de linfocitos T), antiCD4 conjugados con ficoeritrina (PE) (para la determinación de linfocitos T colaboradores, Th), antiCD8 conjugados con ficoeritrina-cianina 5 (PECy5) (para la determinación de linfocitos T citotóxicos, Tc), antiCD19 conjugados con PECy5 (para