

Exposición al plomo y cambios en el ácido desoxirribonucleico: Revisión Sistemática
Lead Exposure and Changes in Deoxyribonucleic Acid: Systematic Review

<https://doi.org/10.37135/ee.04.23.08>

Autores:

Dennis Ignacio Quimí López¹ - <https://orcid.org/0000-0002-4953-966X>

Enma Viviana Pérez Oyarvide² - <https://orcid.org/0009-0004-2720-8255>

Britany Denisse Quimí Castro³ - <https://orcid.org/0009-0001-3029-3348>

Afiliación:

¹Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

²Ministerio de Salud Pública del Ecuador

³Universidad Tecnológica ECOTEC en Ecuador

Autor de correspondencia: Dennis Ignacio Quimí López. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Email: dennis.quimi@gmail.com. Teléfono: 0960155724

Recibido: 12 de noviembre de 2024

Aceptado: 26 de marzo de 2024

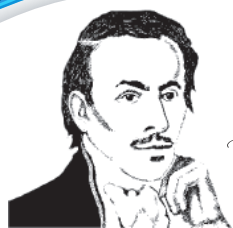
RESUMEN

El plomo, uno de los metales más comunes en el medio ambiente puede causar daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN). Se realizó un estudio con el objetivo de describir los cambios en el ADN ocasionados por la exposición al plomo. Se utilizó la metodología PRISMA y se consultaron en base de datos en PubMed y BVS, mediante el uso de palabras clave en inglés y español, inicialmente se encontraron 70 artículos, de los cuales se eligieron 8 por el rigor científico entre 2019 y 2024. El análisis mostró que el plomo es un modificador epigenético poderoso, que altera la expresión de los genes sin alterar la secuencia del ADN, entre los mecanismos involucrados se encontraron: metilación del ADN, modificaciones de histonas y ARN no codificantes (ncRNA). La exposición al plomo es cada vez más común y los efectos tóxicos del plomo son perjudiciales para la salud.

Palabras clave: plomo, daño del ADN, metilación de ADN

ABSTRACT

Lead is one of the most common metals in the environment, and it can cause damage to deoxyribonucleic acid (DNA). A study was carried out to describe the changes in DNA caused by exposure to lead.



PRISMA methodology was used, and databases were consulted in PubMed and BVS, using keywords in English and Spanish. Initially, 70 articles were found, of which eight were chosen for scientific rigor between 2019 and 2024. The analysis showed that lead is a powerful epigenetic modifier, altering gene expression without changing the DNA sequence. Among the mechanisms involved were DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA (ncRNA). Lead exposure is increasingly common, and the toxic effects of lead are detrimental to health.

Keywords: Lead, DNA Damage, DNA Methylation

INTRODUCCIÓN

El plomo es un metal de color gris azulado que se encuentra naturalmente en la corteza terrestre en pequeñas cantidades.⁽¹⁾ La contaminación del suelo con plomo (Pb) en entornos urbanos plantea importantes riesgos para la salud de las poblaciones vulnerables, que a menudo incluyen comunidades de justicia ambiental.⁽²⁾

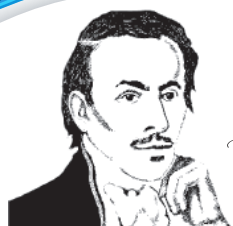
El Pb puede llegar al cuerpo humano a través de la ingestión directa de alimentos, por medio de tierras o aguas contaminadas. La exposición al Pb es condición peligrosa, por lo general ocupacional, incluso se pueden transmitir de la mujer en estado de gestación al embrión o feto.⁽³⁾

Es un riesgo cuando el Pb se absorbe y se acumula en los principales órganos del cuerpo, donde puede causar una variedad de síntomas que varían según la persona, el tiempo de exposición y la dosis. En adultos, el Pb puede causar aumento de la presión arterial, conducción nerviosa lenta, fatiga, cambios de humor, somnolencia, alteración de la concentración, trastornos de la fertilidad, disminución del deseo sexual, dolores de cabeza, estreñimiento y, en casos graves, encefalopatía o muerte.⁽⁴⁾

Durante el siglo pasado, el Pb se ha utilizado en gasolina, pilas, pintura y juguetes para niños. Está claro que las actividades humanas, incluidas la industrialización, la urbanización y la minería, conducen a la redistribución del Pb desde la corteza terrestre al suelo y al medio ambiente.⁽⁵⁾

Además, el Pb también se utiliza en muchos otros productos como pigmentos, pinturas, soldaduras, vidrieras, municiones, joyas, juguetes, algunos cosméticos tradicionales y algunas medicinas tradicionales. El agua potable suministrada a través de tuberías de Pb o tuberías unidas con soldadura de Pb. La mayor parte del Pb que se vende hoy en el mundo proviene del reciclaje.⁽⁶⁾

Debido a su naturaleza no biodegradable, la contaminación de este elemento se ha convertido en un problema de salud pública, a pesar de que muchos países han prohibido o restringido sistemáticamente. Además, estudios recientes demuestran que el Pb puede ocasionar roturas, daños y mutaciones en el ADN.⁽⁷⁾ Uno de los cambios en el material genético es la metilación del ADN que se relaciona con la neurotoxicidad del plomo.^(8,9)



La presente investigación tuvo como objetivo describir los cambios en el ADN ocasionados por la exposición al plomo.

Metodología

El proceso investigativo fue realizado mediante el uso del protocolo PRISMA. (10) Se realizó una investigación documental fundamentada en la guía de revisiones sistemática PRISMA. Los elementos de la propuesta PICO, fueron P (población): personas; I (intervención): exposición al plomo; C (comparación): daño celular; R (resultados): cambio en el ácido desoxirribonucleico. Pregunta PICO: ¿Cuáles fueron los cambios que se observaron en el ácido desoxirribonucleico producto de la exposición al plomo?

Los criterios de selección que se aplicaron fueron los siguientes, inclusión: artículos originales, texto completo disponible en acceso abierto, publicación desde 2019 hasta 2024; exclusión: investigaciones realizadas en animales y cartas al editor.

La búsqueda se llevó a cabo utilizando términos establecidos a partir de los descriptores. MeSH/DeCS plomo, daño del ADN y metilación de ADN. El proceso incluyó el uso del operador booleano AND y los sinónimos en español y las palabras clave correspondientes en inglés. Estas se realizaron en bases de datos científicas previamente establecidas (PubMed y BVS).

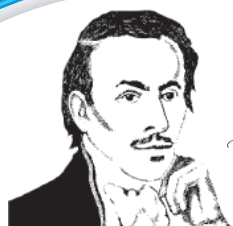
Después de completar esta etapa, se organizó la información de las fuentes en una ficha resumen que incluía: autor, título, revista, país, año de publicación, lugar de estudio, metodología y resultados pertinentes.

RESULTADOS

El proceso de búsqueda en las bases científicas PubMed y BVS mediante las palabras clave establecidas en español e inglés arrojó 70 resultados iniciales (tabla 1).

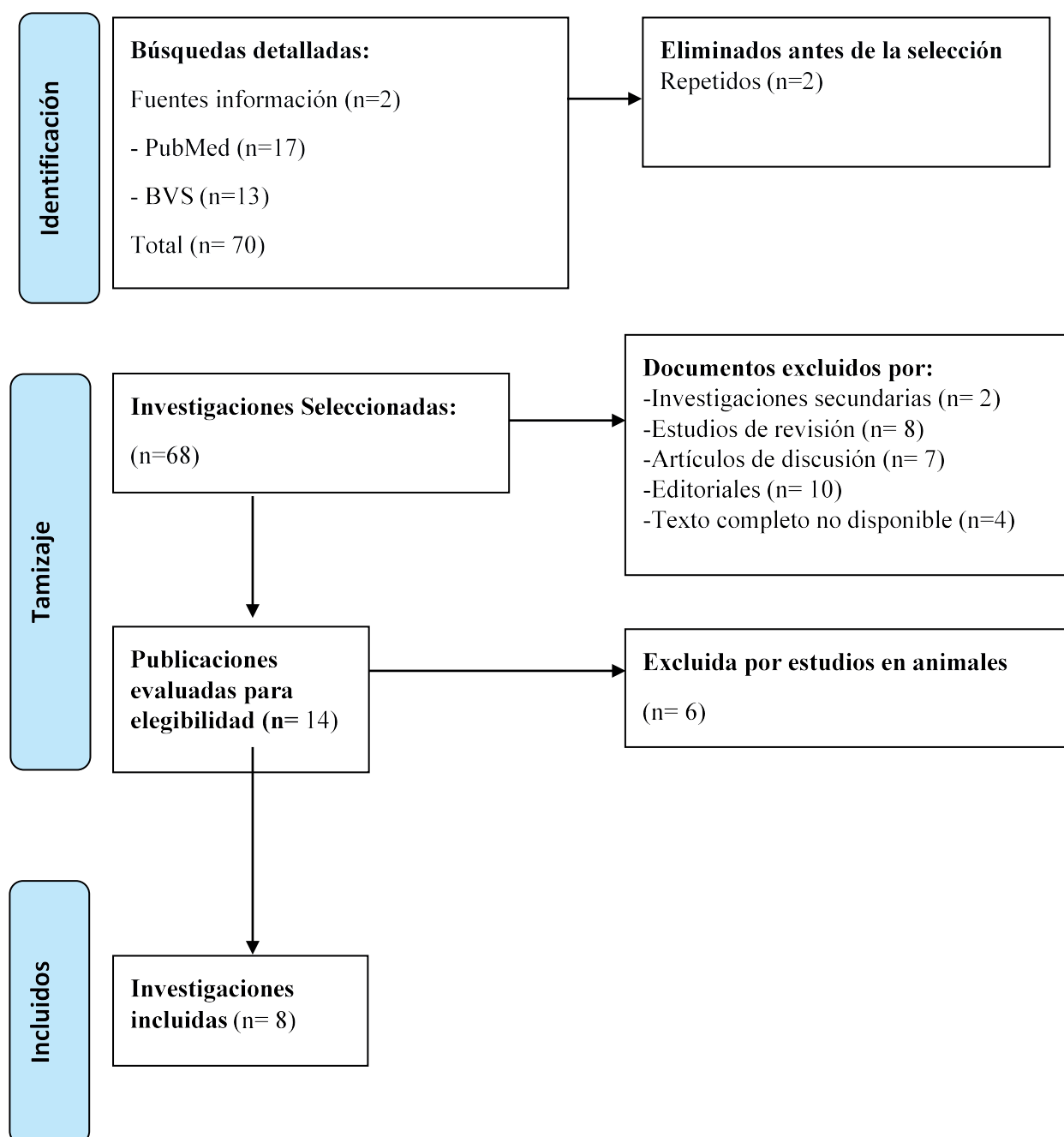
Tabla 1. Número de resultados de búsqueda por bases de datos y palabras clave

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Nº de artículos
PubMed	Lead and DNA damage	12
	Lead and DNA methylation	5
BVS	Lead and DNA damage	33
	Lead and DNA methylation	18
	Plomo y daño en el ADN	2
	Plomo y metilación del AND	0



El proceso de tamizaje de los resultados de la búsqueda comenzó con requisitos de selección específicos y redujo el número de fuentes a 8 válidas.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



De los 8 artículos, cinco de los estudios corresponden a ensayos clínicos. Los análisis estadísticos aplicados fueron de tipo descriptivo y correlacional; además, cinco resultados se generaron en países del continente asiático, dos en América Latina y uno en el europeo (Tabla 2).

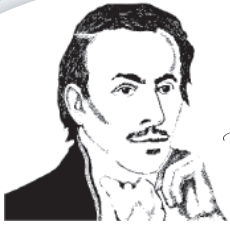
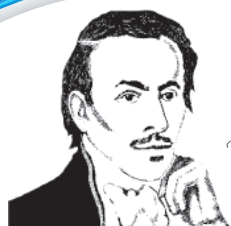
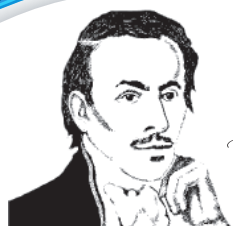


Tabla 2. Cambios en el ADN

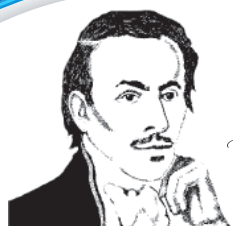
Autor	Diseño	Metodología	Resultados
Nunes EA, Silva HC da, Duarte N de AA, de Lima LE, Maraslis FT, Araújo ML de, et al. ⁽¹¹⁾	Estudio original, descriptivo transversal	Muestra de 154 adultos (varones, >18 años) de una fábrica de baterías para automóviles. El objetivo fue investigar el impacto de los polimorfismos de reparación del ADN en la inestabilidad del ADN. Los autores utilizaron Giemsa y evaluaron 2000 células bucales	Se observaron asociaciones significativas entre los biomarcadores de niveles de plomo en sangre (BLL) y el citoma del micronúcleo bucal (BMNCyt) relacionados con la <u>proliferación celular</u> y la <u>citocinética</u> , la muerte celular y el daño en el ADN. Los BLL se asoció a polimorfismos relacionados con las vías de reparación del ADN que pueden modular la inestabilidad del ADN inducida por Pb.
Sánchez-Guerra M, Peng C, Trevisi L, Cardenas A, Wilson A, Osorio-Yáñez C, et al. ⁽¹²⁾	Estudio observacional, longitudinal de corte prospectivo	La muestra de 410 participantes pares madre-hijo (<20 semanas de gestación; edad materna de ≥ 18 años del trabajo de parto a los trabajadores del estudio. incluyó hasta 410 pares madre-hijo para quienes había información completa sobre mediciones de Pb, contenido de ADN mitocondrial de sangre del cordón umbilical y covariables.	El Pb en sangre materna medido en el segundo trimestre (media 3,79 $\mu\text{g/dl}$, DE 2,63; $\beta = 0,59$; IC del 95 % 0,008, 0,111) y tercer trimestre (media 3,90 $\mu\text{g/dl}$; DE 2,84; $\beta = 0,054$; IC del 95 % 0,002, 0,107) durante el embarazo y el Pb en la sangre del cordón umbilical (media 3,50 $\mu\text{g/dl}$, DE 2,59; $\beta = 0,050$; IC del 95 % 0,004, 0,096) se asociaron con un mayor contenido de ADN mitocondrial (ADNmt) en la sangre del cordón umbilical (media 1,46; DE 0,44). En los análisis de interacción bidireccional, el Pb en la sangre del cordón umbilical interactuó marginalmente con la edad gestacional, lo que provocó un aumento en el contenido de ADNmt en los nacimientos prematuros (corrección de la tasa de falsos descubrimientos de Benjamin-Hochberg; BH-FDR = 0,08).



Cao Y, Wang T, Xi J, Zhang G, Wang T, Liu W, et al. ⁽¹³⁾	Ensayo clínico	Muestra de 267 trabajadores expuestos al plomo de una planta de baterías de plomo-ácido por inhalación de partículas suspendidas en el aire que contenían plomo y en menor medida, por vía dérmica, a través del contacto con ropa y superficies contaminadas. Se recogieron dos muestras de sangre periférica de cada subgrupo.	No hubo un aumento en la frecuencia de micronúcleo (MN) de los linfocitos ni en el daño del ADN medido por el porcentaje de intensidad de la cola del cometa en las células de sangre completa.
Kasuba V, Milic M, Zeljezic D, Mladinic M, Pizent A, Kljakovic-Gaspic Z, et al. ⁽¹⁴⁾	Ensayo clínico	El grupo de control estuvo formado por 48 donantes de sangre. Trabajadores con exposición continua a producción de bacterias o baldosas cerámicas	Los niveles de B-Pb en los trabajadores expuestos fueron al menos siete veces superiores a los de los controles ($298,36 \pm 162,07 \mu\text{g/L}$ frente a $41,58 \pm 23,02 \mu\text{g/L}$ del control). La frecuencia media de MN en los linfocitos de sangre periférica de los trabajadores expuestos fue al menos el doble que en los controles ($18,71 \pm 11,06$ frente a $8,98 \pm 7,50$; $p < 0,05$). La prueba de correlación de Spearman mostró una contribución significativa de la edad a la frecuencia de MN tanto en los controles ($r=0,49$, $p<0,05$) como en los trabajadores expuestos ($r=0,36$, $p<0,05$), cuyos años de exposición también contribuyeron a ella ($r=0,31$ $p<0,05$).



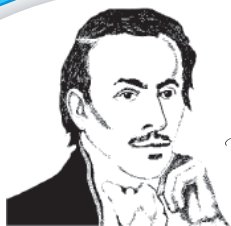
Malik A, Ashraf MAB, Khan MW, Zahid A, Shafique H, Waquar S, et al. ⁽¹⁵⁾	Ensayo clínico	Muestra de 317 guardias de tránsito que estuvieron altamente expuestos a los gases de escape del tránsito durante al menos 5 años y que tenían un nivel de hemoglobina (Hb) inferior a 10 µg/dl y mostraban signos de anemia. Se contó con un grupo control conformado por 100 guardias de tránsito que cumplían con funciones administrativas dentro de oficinas en los últimos 5 años previos al estudio. Se extrajo una muestra de sangre (5 ml) de cada participante de su vena cubital, se centrifugó a 5000 rpm durante 10 min para separar el suero y se almacenó a -70 °C hasta que se realizó el análisis.	En los guardias de tráfico expuestos a un entorno contaminado por el tráfico durante más de 5 años, el nivel de plomo en sangre fue significativamente mayor ($p = 0,039$) ($29,8 \pm 3,8$ µg/dl) que en los guardias de tráfico sanos ($1,5 \pm 0,2$ µg/dl). Los niveles de hierro fueron significativamente menores en los pacientes con la enfermedad ($71,3 \pm 2,2$ µg/dl, $p = 0,042$) que en los controles sanos ($98,2 \pm 4,2$ µg/dl). Se registraron niveles de calcio significativamente más bajos en los guardias de tráfico anémicos con alta exposición al tráfico ($6,3 \pm 1,2$ mg/dl, $p = 0,016$) que en los guardias de tráfico que trabajaban en oficinas ($10 \pm 2,1$ mg/dl)
Yohannes YB, Nakayama SMM, Yabe J, Nakata H, Toyomaki H, Kataba A, et al. ⁽¹⁶⁾	Descriptivo	Muestra de niños de 2 a 10 años de una zona con exposición alta a Pb (N = 102) y una zona con exposición baja a Pb (N = 38). Se mide los niveles de plomo en sangre utilizando un analizador LeadCare II e investiga el estado de metilación de los promotores de los genes ALAD y p16 mediante PCR específica de metilación.	El 92% de los niños del estudio tenían niveles de plomo en sangre superiores al valor de referencia de plomo en sangre de los CDC de 5 µg/dL. Los BLL se asociaron con la hipermetilación de los promotores de los genes ALAD y p16. La hipermetilación de los genes ALAD y p16 se asoció con el riesgo de intoxicación por plomo.
Hemmaphan S, Bordeerat NK. ⁽¹⁷⁾	Ensayo clínico	Se midieron la viabilidad celular, el nivel celular de Pb y los cambios en la expresión de genes y proteínas de reparación del ADN (XRCC1, hOGG1 y ERCC1	Los niveles relativos de ARNm y proteína de los tres genes de reparación del ADN disminuyeron tanto por la exposición aguda como crónica a PbAc. También disminuyen los niveles de expresión de ARNm y proteína de XRCC1 en células expuestas a PbAc tanto aguda como crónica, mientras que el ARNm y las proteínas de hOGG1 y ERCC1 no mostraron esa reducción.



Wani AL, Ansari MO, Ahmad MF, Parveen N, Siddique HR, Shadab GGHA. ⁽¹⁸⁾	Ensayo clínico	Se obtuvieron muestras de sangre heparinizada mediante venopunción de 72 trabajadores de la India involucrados en la reparación de automóviles, neumáticos mantenimiento de tubos, reciclaje de baterías de plomo ácido, etc. y se comparó con un grupo control conformado por 32 participantes sin antecedentes de exposición al plomo. Se utilizó la espectroscopia de absorción atómica para la medición de plomo y zinc y el ensayo cometa para la evaluación del daño del ADN. Todos los trabajadores fueron divididos en cinco grupos según tiempo de exposición. Los grupos se denominaron I-V con exposición de > 0-5, > 5-10, > 10-15, > 15-20 y > 20 años.	Se observaron diferencias significativas en los niveles de zinc medidos en sangre periférica total entre los controles y los tres primeros grupos de trabajadores con exposición ocupacional a plomo y zinc. Se utilizó un ANOVA de una vía y se observaron diferencias significativas con $F = 7,754$, $p < 0,05$. No se observaron diferencias significativas entre los controles y los trabajadores del grupo I con exposición temprana. Los otros cuatro grupos, del II al V, presentaron un aumento significativo en los niveles de plomo en sangre en comparación con los controles $F = 309,54$, $p < 0,05$. Los trabajadores con bajos niveles de zinc presentan un mayor daño al ADN, como lo revela el ensayo cometa. Los trabajadores del grupo I no presentan diferencias significativas con los controles; sin embargo, se observó un aumento significativo en el daño al ADN en los trabajadores con exposición prolongada que en los controles de los grupos II a V. El ANOVA de una vía reveló un aumento significativo con $F = 37,33$, $p < 0,05$
--	-------------------	--	--

DISCUSIÓN

Bui et al, en su investigación encontraron que alrededor del 5 al 15 % del plomo ingerido se absorbe por el tracto gastrointestinal y el resto se elimina por las heces, por consiguiente el Pb es muy permeable a través de las barreras hematoplacentarias y hematoencefálicas durante el desarrollo temprano de los embriones.⁽¹⁹⁾



De igual manera, López et al, manifestaron que la intoxicación por Pb puede generar estados proinflamatorios que se han asociados a lesiones celulares y estrés oxidativo, en la fisiopatología de esta toxicidad podría generar disfunciones de la respuesta inmune y estas condicionar a la presencia de manifestaciones clínicas, entre ellas, la susceptibilidad a infecciones ya descritas en pacientes expuestos a plomo.⁽²⁰⁾

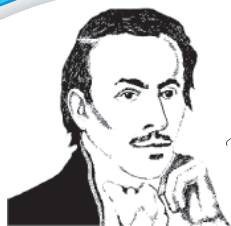
También, Harshitha indica que el Pb tiene un impacto negativo en el metabolismo de ciertas citocinas, como las interleucinas IL-2, IL-1b, IL-6, IL-4, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como en la expresión y el funcionamiento de enzimas inflamatorias como las ciclooxigenasas. Sin embargo, la dosis, tipo de plomo, vía de entrada, período de exposición, edad, huésped y la predisposición genética son factores que determinan la toxicidad.⁽²¹⁾

La alteración epigenética ocurre a través de cambios en la composición química de los nucleótidos o las proteínas histonas asociadas, la metilación del ADN, modificaciones de histonas y expresión del ARN no codificante son tres alteraciones comunes que se han estudiado, así lo indican Knapp et al⁽²²⁾ y Wallace et al.⁽²³⁾ Sin embargo, Sánchez et al manifiesta que en la mayoría de los casos, las modificaciones no se limitan a este tipo de alteraciones.⁽²⁴⁾

Wang et al y Dang et al, señalan que la incorporación de transformaciones causadas por metales tóxicos como factores informativos en el proceso de evaluación de riesgos es ahora bastante importante, dado el papel de las modificaciones en la regulación de los genes y, en consecuencia, de la expresión de proteínas.^(25,26)

Nunes et al, en su investigación observaron asociaciones significativas entre los biomarcadores de BLL y BMNCyt relacionados con la proliferación celular y la citocinética, la muerte celular y el daño en el ADN.⁽¹¹⁾ De igual manera, Devóz et al observó una marcada asociación entre los biomarcadores de Pb y la metilación global del ADN, en donde La exposición al Pb indujo alteraciones en la metilación global del ADN en trabajadores que estuvieron expuestos al metal y, en consecuencia, puede provocar alteraciones en la regulación de la expresión génica.⁽²⁷⁾

La investigación realizada por Hemmaphan y Bordeerat evidenció que la exposición aguda y crónica al Pb produce una expresión alterada de genes y proteínas de reparación del ADN y respalda las posibles propiedades genotóxicas del Pb para inhibir las reparaciones del ADN.⁽¹⁷⁾ Así mismo, Wani et al observó que la elevación en los niveles de plomo y el daño asociado al ADN entre un grupo de trabajadores fue significativamente alta en comparación con los controles.⁽¹⁸⁾ De igual manera, Sánchez Guerra et al, en su estudio mostró que la exposición al plomo durante el embarazo altera el contenido de ADNmt en la sangre del cordón umbilical.⁽¹²⁾ Del mismo modo, Malik et al, refiere que en su estudio también ha sugerido los efectos genotóxicos mediados por el plomo, teniendo una fuerte correlación significativa entre Pb y 8OHdG, un producto final del daño del ADN.⁽¹⁵⁾



Cao et al, en su ensayo PIG-A refiere que no hubo un aumento en la frecuencia de MN de los linfocitos ni en el daño del ADN medido por el porcentaje de intensidad de la cola del cometa (IT) en las células de sangre completa⁽¹³⁾ igualmente, Kasuba et al mostró que los años de exposición y la edad se correlacionaron con la frecuencia de MN en los trabajadores expuestos, también reveló una correlación negativa entre B-Pb y TI, correlación del ácido delta-aminolevulínico (ALAD) con puentes nucleoplásmicos (NPB) y tanto longitud de la cola (TL) como intensidad de la cola (TI).⁽¹⁴⁾

La investigación realizada por Yohannes et al, (16) indicó que los niveles elevados de plomo en sangre se correlacionaron positivamente con una metilación aberrante y aumentada del ADN responsable de la expresión de los genes. Los genes afectados fueron ALAD, que intervienen en la síntesis de un compuesto clave en el desarrollo de los glóbulos rojos; y p16, un gen supresor de tumores, frecuentemente inactivado en diferentes tipos de cáncer. Este estudio ha establecido la correlación entre los niveles de plomo en la sangre y la metilación aberrante del ADN.

También existen investigaciones, que se relaciona el PB con alteraciones del sistema nervioso, Tsalenchuk manifiesta que los mecanismos neurotóxicos del plomo involucran la metilación del ADN relacionándola con la enfermedad de Parkinson.⁽²⁸⁾ Mei, Yang, Singh y Chen en sus estudios refieren anomalías estructurales neuronales y la mielinización cerebelosa, que promueven la aparición y el desarrollo de otras enfermedades del sistema nervioso. ^(29,30,31,32)

Las formas primarias de metilación del ADN incluyen 5mC, 5-hidroximetilcitosina y 7-metilguanina, de las cuales 5mC es el tipo más importante de metilación del ADN, revelan los estudios de Joshi⁽³³⁾ y Tian.⁽³⁴⁾ Estos resultados indican que la metilación genética está estrechamente ligada a la exposición al plomo en la regulación del ciclo de las células nerviosas.

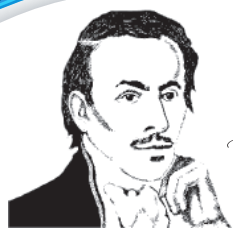
CONCLUSIONES

La exposición del ser humano al plomo es cada vez más frecuente, en su vida laboral o actividades de la vida diaria, los efectos de la toxicidad del plomo son perjudiciales para la salud humana, ya que es probablemente carcinógeno y perjudica un crecimiento y desarrollo normal.

A nivel celular, existen cambios en la metilación del ADN. Los daños pueden ser ocasionados en todo el largo de la vida, desde la etapa embrionaria hasta la vejez, así mismo se debe diagnosticar de manera temprana para evitar cambios que no se puedan revertir.

Financiamiento: los autores declaran haber utilizado fondos propios.

Conflictos de intereses: los autores declaran no presentar.

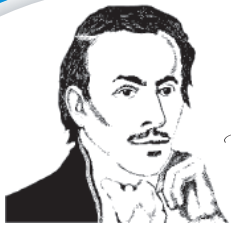


Declaración de contribución:

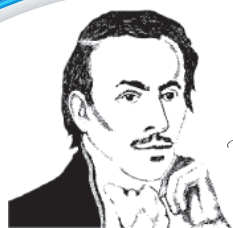
Enma Viviana Pérez Oyarvide realizó la búsqueda y selección de las fuentes y la estructuración de la información. Britany Denisse Quimí Castro diseñó la propuesta metodológica y la redacción del manuscrito. Dennis Ignacio Quimí López realizó la edición y revisión final del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

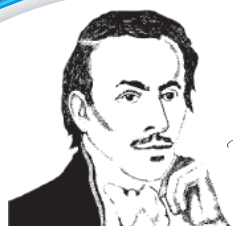
1. Kumar K, Singh D. Toxicity and bioremediation of the lead: a critical review. *International Journal of Environmental Health Research* [Internet] 2023 [citado 2 Jul 2024];34(4):1879-909. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09603123.2023.2165047>.
2. O'Shea MJ, Toupal J, Caballero-Gómez H, McKeon TP, Howarth MV, Pepino R, et al. Lead Pollution, Demographics, and Environmental Health Risks: The Case of Philadelphia, USA. *Int J Environ Res Public Health* [Internet] 2021 [citado 27 Jul 2024];18(17):9055. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/17/9055>.
3. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol* [Internet] 2021 [citado 27 de julio de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.643972/full>.
4. Charkiewicz AE, Backstrand JR. Lead Toxicity and Pollution in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet] 2020 [citado 27 Jul 2024];17(12):4385. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/12/4385>.
5. Niu C, Dong M, Niu Y. Lead toxicity and potential therapeutic effect of plant-derived polyphenols. *Phytomedicine* [Internet] 2023 [citado 26 Jul 2024];114:154789. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711323001502>.
6. US EPA O. EPA Research Supports National Lead Poisoning Prevention Week [Internet] 2022 [actualizado 22 Nov 2024; citado 26 Jul 2024]. Disponible en: <https://www.epa.gov/land-research/epa-research-supports-national-lead-poisoning-prevention-week>.
7. Hemmaphan S, Bordeerat NK. Genotoxic Effects of Lead and Their Impact on the Expression of DNA Repair Genes. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet] 2022 [citado 26 Jul 2024];19(7):4307. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/7/4307>.



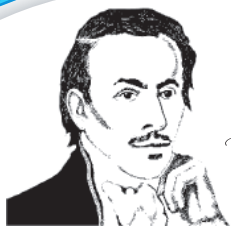
8. Lin LF, Xie J, Sánchez OF, Bryan C, Freeman JL, Yuan C. Low dose lead exposure induces alterations on heterochromatin hallmarks persisting through SH-SY5Y cell differentiation. *Chemosphere* [Internet] 2021 [citado 27 Jul 2024];264:128486. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653520326813>.
9. Suseelan S, Pinna G. Chapter One - Heterogeneity in major depressive disorder: The need for biomarker-based personalized treatments. Makowski GS, editor. *Advances in Clinical Chemistry* [Internet] 2023 [citado 27 Jul 2024];112:1-67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242322000695>.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología* [Internet] 2021 [citado 25 Ago 2024];74(9):790-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>.
11. Nunes EA, Silva HC da, Duarte N de AA, de Lima LE, Maraslis FT, Araújo ML de, et al. Impact of DNA repair polymorphisms on DNA instability biomarkers induced by lead (Pb) in workers exposed to the metal. *Chemosphere* [Internet] 2023 [citado 13 Ago 2024];334:138897. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653523011645>.
12. Sánchez-Guerra M, Peng C, Trevisi L, Cardenas A, Wilson A, Osorio-Yáñez C, et al. Altered cord blood mitochondrial DNA content and pregnancy lead exposure in the PROGRESS cohort. *Environment international* [Internet] 2019 [citado 13 Ago 2024];125:437-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391888/>.
13. Cao Y, Wang T, Xi J, Zhang G, Wang T, Liu W, et al. PIG-A gene mutation as a genotoxicity biomarker in human population studies: An investigation in lead-exposed workers. *Environmental and Molecular Mutagenesis* [Internet] 2020 [citado 15 Ago 2024];61(6):611-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/em.22373>.
14. Kasuba V, Milic M, Zeljezic D, Mladinic M, Pizent A, Kljakovic-Gaspic Z, et al. Biomonitoring findings for occupational lead exposure in battery and ceramic tile workers using biochemical markers, alkaline comet assay, and micronucleus test coupled with fluorescence in situ hybridisation. *Arh Hig Rada Toksikol* [Internet] 2020 [citado 15 Ago 2024];339-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7968510>.
15. Malik A, Ashraf MAB, Khan MW, Zahid A, Shafique H, Waquar S, et al. Implication of Physiological and Biochemical Variables of Prognostic Importance in Lead Exposed Subjects. *Arch Environ Contam Toxicol* [Internet] 2020 [citado 15 Ago 2024];78(3):329-36. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00244-019-00673-2>.



16. Yohannes YB, Nakayama SMM, Yabe J, Nakata H, Toyomaki H, Kataba A, et al. Blood lead levels and aberrant DNA methylation of the ALAD and p16 gene promoters in children exposed to environmental-lead. *Environmental Research* [Internet] 2020 [citado 27 Ago 2024];188: 109759. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935120306526>.
17. Hemmaphan S, Bordeerat NK. Aberrant Expression of DNA Repair Genes in Lead-Exposed Human Renal Proximal Tubular Epithelial Cells. | *EnvironmentAsia* | EBSCOhost [Internet] 2022 [citado 26 Jul 2024]. Vol. 15:123. Disponible en: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.14456%2Fea.2022.54?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.14456%2Fea.2022.54>.
18. Wani AL, Ansari MO, Ahmad MF, Parveen N, Siddique HR, Shadab GGHA. Influence of zinc levels on the toxic manifestations of lead exposure among the occupationally exposed workers. *Environmental Science and Pollution Research International* [Internet] 2019 [citado 26 Jul 2024];26(32):33541-54. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-019-06443-w>.
19. Bui LTM, Shadbegian R, Marquez A, Klemick H, Guignet D. Does short-term, airborne lead exposure during pregnancy affect birth outcomes? Quasi-experimental evidence from NASCAR's deleading policy. *Environment International* [Internet] 2022 [citado 26 Jul 2024];166:107354. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412022002811>.
20. López-Vanegas NC, Hernández G, Maldonado-Vega M, Calderón-Salinas JV. Leukocyte apoptosis, TNF- α concentration and oxidative damage in lead-exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet] 2020 [citado 26 Jul 2024];391:114901. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X20300259?via%3Dihub>.
21. Harshitha P, Bose K, Dsouza HS. Influence of lead-induced toxicity on the inflammatory cytokines. *Toxicology* [Internet] 2024 [citado 12 Ago 2024];503:153771. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X24000520?via%3Dihub>.
22. Knapp K, Naik N, Ray S, Haaften G van, Bicknell LS. Histones: coming of age in Mendelian genetic disorders. *Journal of Medical Genetics* [Internet] 2022 [citado 27 Jul 2024];60(3): 1-10. Disponible en: <https://jmg.bmj.com/content/60/3/1>.
23. Wallace DR, Taalab YM, Heinze S, Tariba Lovaković B, Pizent A, Renieri E, et al. Toxic-Metal-Induced Alteration in miRNA Expression Profile as a Proposed Mechanism for Disease Development. *Cells* [Internet] 2020 [citado 27 Jul 2024];9(4):901. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/4/901>.



24. Sánchez OF, Lin LF, Xie J, Freeman JL, Yuan C. Lead exposure induces dysregulation of constitutive heterochromatin hallmarks in live cells. *Current Research in Toxicology* [Internet] 2022 [citado 27 Jul 2024];3:100061. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666027X21000426>.
25. Wang T, Zhang J, Xu Y. Epigenetic Basis of Lead-Induced Neurological Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet] 2020 [citado 27 Jul 2024]; 17(13):4878. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/13/4878>.
26. Dang R, Wang M, Li X, Wang H, Liu L, Wu Q, et al. Edaravone ameliorates depressive and anxiety-like behaviors via Sirt1/Nrf2/HO-1/Gpx4 pathway. *J Neuroinflammation* [Internet] 2022 [citado 27 Jul 2024];19(1):41. Disponible en: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-022-02400-6>.
27. Devóz PP, Gomes WR, De Araújo ML, Ribeiro DL, Pedron T, Greggi Antunes LM, et al. Lead (Pb) exposure induces disturbances in epigenetic status in workers exposed to this metal. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* [Internet] 2017 [citado 27 Jul 2024];80(19-21):1098-105. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1357364>.
28. Tsalenchuk M, Gentleman SM, Marzi SJ. Linking environmental risk factors with epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease* [Internet] 2023 [citado 27 Jul 2024];9(1):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41531-023-00568-z>.
29. Mei Z, Liu G, Zhao B, He Z, Gu S. Emerging roles of epigenetics in lead-induced neurotoxicity. *Environment International* [Internet] 2023 [citado 27 Nov 2024];181:108253. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412023005263>.
30. Yang C, Kang B, Cao Z, Zhang J, Zhao F, Wang D, et al. Early-Life Pb Exposure Might Exert Synapse-Toxic Effects Via Inhibiting Synapse-Associated Membrane Protein 2 (VAMP2) Mediated by Upregulation of miR-34b. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet] 2022 [citado 27 Nov 2024];87(2):619-33. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad215638>.
31. Singh G, Singh V, Kim T, Ertel A, Fu W, Schneider JS. Altered genome-wide hippocampal gene expression profiles following early life lead exposure and their potential for reversal by environmental enrichment. *Sci Rep* [Internet] 2022 [citado 27 Nov 2024];12(1):11937. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-15861-9>.
32. Chen M, Lai X, Wang X, Ying J, Zhang L, Zhou B, et al. Long Non-coding RNAs and Circular RNAs: Insights Into Microglia and Astrocyte Mediated Neurological Diseases. *Frontiers in*



Molecular Neuroscience [Internet] 2021 [citado 27 Nov 2024];14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/molecular-neuroscience/articles/10.3389/fnmol.2021.745066/full>.

33. Joshi K, Liu S, Breslin S.J. P, Zhang J. Mechanisms that regulate the activities of TET proteins. Cellular and Molecular Life Sciences [Internet] 2022 [citado 27 Nov 2024];79(7):363. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-022-04396-x>.
34. Tian Y, Fan Z, Liu S, Wu Y, Liu S. Identifying Mitochondrial Transcription Factor A As a Potential Biomarker for the Carcinogenesis and Prognosis of Prostate Cancer. Genetic Testing and Molecular Biomarkers [Internet] 2023 [citado 27 Nov 2024];27(1):5-11. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2022.0141>.