

DAÑO AL ADN EN MUJERES EXPUESTAS AL HUMO DE LA LEÑA EN CHIAPAS, MÉXICO

Herrera-Portugal, Crispín*; Franco-Sánchez, Guadalupe; Pelayes Cruz, Marina; Schlottfeldt Trujillo, Yolanda; Pérez Solís, Blanca Lilia

Universidad Autónoma de Chiapas, Facultad de Ciencias Químicas. Laboratorio de Toxicología ambiental. Km. 2 Carretera a Puerto Madero. CP 30700. Tapachula, Chiapas. México. Fax: +52-962-62-5-15-55.

*E-mail: cpportugal@prodigy.net.mx

Resumen: DAÑO AL ADN EN MUJERES EXPUESTAS AL HUMO DE LA LEÑA, EN CHIAPAS, MÉXICO. Crispín Herrera-Portugal; Guadalupe Franco-Sánchez; Marina Pelayes Cruz; Yolanda Schlottfeldt Trujillo; Blanca Lilia Pérez Solís. *Acta Toxicol. Argent. (2009) 17 (2): 56-61*. Actualmente alrededor de la cuarta parte de la población mexicana, entre 25 y 28 millones de habitantes, cocina con leña, Sin embargo, el humo de la leña contiene una amplia gama de sustancias tóxicas, entre ellas el monóxido de carbono (CO) cuyo impacto en la salud de la población rural debe ser estudiado. Por esto, el potencial daño al ADN asociado con la exposición a CO de 30 mujeres que cocinaban con leña en Chiapas, México, fue evaluado por el ensayo cometa. Los resultados se compararon con 30 controles comparables en edad y condiciones socioeconómicas, quienes cocinaban con gas licuado de petróleo (GLP). Se obtuvieron muestras de sangre total para medir carboxihemoglobina (COHb) y llevar a cabo el ensayo cometa. Se encontró diferencia significativa ($P < 0,001$) en las concentraciones de COHb entre las mujeres que cocinaban con leña (media = 6,6%) y las que lo hacían con GLP (media = 1,8%), siendo 3,6 veces más elevadas en las primeras antes citadas que en las segundas. Se encontraron diferencias significativas en la longitud de cola (media \pm DE = 18,5 \pm 4,21 contra 5,97 \pm 1,0 μ m, $P < 0,001$) y en el momento de cola (media \pm DE = 4,55 \pm 1,5 contra 1,5 \pm 0,40, $P < 0,001$) del cometa entre los dos grupos examinados. Los resultados del presente estudio sugieren fuertemente que la exposición a CO y componentes presentes en el humo de la leña, puede causar daño genotóxico a las mujeres que hacen uso de este combustible, por lo que es necesario implementar medidas que disminuyan esta exposición.

Palabras clave: CO; Leña; Carboxihemoglobina; Ensayo cometa

Abstract: DNA DAMAGE IN WOMEN EXPOSED TO FIREWOOD FUEL SMOKE, IN CHIAPAS, MEXICO. Crispín Herrera-Portugal; Guadalupe Franco-Sánchez; Marina Pelayes Cruz; Yolanda Schlottfeldt Trujillo; Blanca Lilia Pérez Solís. *Acta Toxicol. Argent. (2009) 17 (2): 56-61*. Currently, about a quarter of the Mexican population, between 25 and 28 million people, cook with firewood. However, wood smoke contains a wide range of toxic substances, including carbon monoxide (CO) whose impact on health of the rural population should be studied. Therefore, the potential DNA damage associated with the exposition to CO of 30 women who cooked with wood in Chiapas, Mexico, was assessed using Comet Assay. Results were compared with 30 controls of similar age and socioeconomic status, who cooked with liquefied petroleum gas (LPG). We obtained whole blood samples to measure carboxyhemoglobin (% COHb) and perform the comet assay. There was a significant difference ($P < 0.001$) in the percentages of COHb between women who cooked with wood (mean = 6.6%) and those who did it with LPG (mean = 1.8%) being 3.6 times higher in the former compared with the latter. There was a significant difference in comet tail length between the two groups examined (mean 18.5 \pm 4.21 versus 5.97 \pm 1.0 μ m, $P < 0.001$) and tail moment (mean 4.55 \pm 1.5 versus 1.5 \pm 0.40, $P < 0.001$). The results of this study strongly suggest that exposure to carbon monoxide and compounds present in wood smoke can cause genotoxic damage to women who use this fuel, so it is necessary to implement measures to reduce this exposure.

Keywords: CO; Firewood; Carboxyhemoglobin; Comet assay

INTRODUCCIÓN

La contaminación en ambientes cerrados puede ser un factor de riesgo importante para la salud humana, considerando que las personas pasan más del 60% de su tiempo en sus casas. Cincuenta por ciento de la población mundial y aproximadamente 90% de la población rural en países en desarrollo usan combustibles de biomasa tales como leña,

estiércol y restos de cosecha como fuente de energía (1-3). Algunos estudios consideran que América Latina representa el 12% del consumo global de biomasa (4). En México, 27 millones de personas usan leña; de éstos, 19 millones de habitantes usan este energético como combustible único para cocinar y alrededor de 8 millones lo usan en combinación con gas licuado de petróleo (GLP) (5). El ma-

por uso de la leña se concentra en los hogares rurales y semi-urbanos. La leña es todavía el principal combustible residencial en México, ya que suministra aproximadamente el 40% de la energía total utilizada. Asimismo, aporta el 80% de la energía usada en los hogares rurales (6,7).

Globalmente, el uso de combustibles sólidos ha emergido como una de las diez amenazas más importantes para la salud pública, por el uso de combustible de biomasa. En el año 2000, la contaminación en ambientes cerrados fue responsable de más de 1,5 millones de muertes y 2,7% de la carga global de enfermedad. Además, en países en desarrollo fue responsable de una alta mortalidad y representó 3,7% del total de la carga de enfermedad (3).

Los problemas asociados a contaminación del aire en ambientes cerrados incluyen infecciones agudas en vías respiratorias bajas en niños, enfermedad respiratoria pulmonar obstructiva crónica (8), asma (9), bajo peso al nacer (10), incremento del riesgo de tuberculosis pulmonar (11-14), bronquitis (13), disminución de capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado (15,16). Otros estudios han descrito que el humo de leña es un factor de riesgo para varios tipos de cáncer, incluyendo: carcinoma nasofaríngeo, laríngeo y oral (17-19) y pulmonar (20-22).

Muchas de las sustancias que contiene el humo de biomasa pueden ser perjudiciales para la salud humana. Las más importantes son las partículas, el monóxido de carbono (CO), los óxidos nitrosos y sulfurosos (Nx y SOx), los hidrocarburos aromáticos policíclicos, algunos de los cuales como el benzo [a]pireno, son carcinogénicos (23).

El CO es, probablemente, el más importante contaminante liberado durante la combustión de leña. Uno de los biomarcadores usados para evaluar de manera indirecta la exposición a CO es la carboxihemoglobina (COHb) que refleja la unión del CO a una porción de la hemoglobina. Una concentración de COHb <2,5% es considerada aceptable desde el punto de vista clínico-toxicológico (24). Los más bajos niveles de COHb, a los cuales los efectos adversos son observables, van desde 2,9 a 3% (25). Sin embargo, concentraciones de COHb >5% están asociadas con efectos en la función neuroconductual, mala visión y mantenimiento del estado de alerta (26). Además, los productos de la combustión de leña

incluyendo al CO, se han asociado a efectos genotóxicos en humanos (27-30).

Tomando en cuenta el alto consumo de leña en la población rural, las personas expuestas al CO derivado de su combustión, son susceptibles de padecer efectos adversos. En este contexto, evaluar la exposición y el daño relacionado en estas poblaciones humanas expuestas a CO, es de vital importancia. Así, el objetivo del presente estudio, fue evaluar la exposición al CO mediante la determinación del porcentaje de COHb y su posible relación con el daño al ADN, medido por ensayo cometa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se tomaron sendas muestras de sangre a 60 mujeres residentes de comunidades de la región del Soconusco, en el estado de Chiapas, México. Se estudiaron diferentes niveles de exposición a CO incluyendo dos diferentes áreas en la obtención de la muestra. Una comunidad de alta exposición (CAE, *Iturbide*), constituida por mujeres (n=30) que cocinaban con leña, y otra comunidad de baja exposición (CBE, *Tapachula*), formada por mujeres (n=30) que cocinaban con gas licuado de petróleo (GLP). Después de obtener el consentimiento informado, se tomó una muestra de sangre (3mL) y se realizó un cuestionario sobre datos sociodemográficos por personal entrenado. El trabajo de campo se llevó a cabo durante el año 2008.

Determinación de carboxihemoglobina

La COHb se midió por método espectrofotométrico y se expresó como porcentaje de hemoglobina hemática como lo describen Beutler y West (31). Los valores de las extinciones obtenidas se aplicaron a la fórmula que consignan los autores de la técnica. Se adicionaron 25 µL de sangre completa a 3 mL de una solución hemolizante ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$, 0,1mol/L, pH 6,85 en agua 1:10) en un tubo. Se mezcló por inversión de 2 a 3 veces. Después de 5 minutos, 0,1 mL de esta mezcla se introdujo en un tubo, el cual contenía 1,15 mL de una solución diluyente (20 mg de hidrosulfito de sodio en 20 mL de buffer $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$, 0,1mol/L, pH 6,85, preparado inmediatamente antes de su uso). Después de 10 minutos, se leyó la absorbancia a 420 y 432 nm contra un blanco que contenía solamente solución diluyente de COHb.

Daño al ADN

El daño al ADN fue evaluado usando el ensayo cometa. La electroforesis de células individuales fue realizada como lo describen Singh y col. (32). Inmediatamente después de obtener la muestra de sangre, las células de la sangre completa fueron extendidas en una capa de agarosa de bajo punto de fusión al 0,5%, sobre una base de agarosa estándar al 0,5%, y se lisaron por al menos 24 horas a 4°C en una solución compuesta de Tris-HCl 10 mM, pH 10, NaCl 2,5 M, Na₂EDTA 0,1M, DMSO 10% y 1% Triton X-100. Después, las laminillas fueron colocadas en buffer alcalino para realizar la electroforesis (NaOH 300 mM y Na₂EDTA 1,0 mM, pH>13) por 20 minutos para el desenrollamiento del ADN y la expresión del daño álcali-lábil. La electroforesis se desarrolló en el mismo buffer (pH> 13) por 20 minutos, aplicando un campo eléctrico de 25 V y ajustando la intensidad de corriente a 300 mA. Después de la electroforesis, las laminillas fueron lavadas abundantemente con buffer Tris-HCl 0,4 M, pH 7,5 para neutralizar el álcali. A continuación, se fijaron con alcohol etílico absoluto. Para la evaluación del daño al ADN, las laminillas fueron teñidas adicionando 20 µL de bromuro de etidio y se colocó un cubreobjetos sobre el gel. La extensión de migración del ADN fue analizada en 100 células elegidas al azar (50 células de cada una de dos réplicas

de laminillas) usando un microscopio de epifluorescencia. En las células dañadas (células con cometa) la migración del ADN fue medida por análisis de imagen empleando el software Kinetic Imaging Komet V 4.0.

Análisis estadístico

La COHb fue reportada en porcentaje (%COHb en sangre total). El daño al ADN fue analizado por área de residencia, la cual fue clasificada en alta exposición (CAE) para las personas que cocinaban con leña, y baja exposición (CBE) para quienes lo hacían con GLP. Las medias de migración del ADN de las dos áreas fueron analizadas por análisis de varianza (ANOVA). Para todos los análisis estadísticos se usó el paquete estadístico STATA V 8 (Texas, USA).

RESULTADOS

Carboxihemoglobina

Se encontró diferencia significativa (P<0,001) en los niveles de COHb entre las mujeres que residían en la CAE y cocinaban con leña (media= 6,6%) y las que vivían en la CBE y lo hacían con estufa de GLP (media=1,8%), siendo 3,6 veces más elevado en las primeras comparado con las segundas. Además, el 100% de las mujeres de la CAE presentó niveles de COHb superiores a 2,5%, es decir, niveles por encima de la concentración de COHb considerada como segura (Tabla 1).

Tabla 1. Niveles de carboxihemoglobina en mujeres residentes de las comunidades de alta y baja exposición.

	Media (% COHb) ^a	DE (% COHb)	%<2,5 ^b	%>2,5 ^c	Rango (%COHb)
CAE	6,6*	0,4	0,00	100	6,0 – 8,0
CBE	1,8	0,7	100	0,00	0,80 -2,4

^aEl % de carboxihemoglobina fue medido como se describe en metodología.

^bPorcentaje de personas con niveles de carboxihemoglobina abajo de 2,5%

^cPorcentaje de personas con niveles de carboxihemoglobina arriba de 2,5%

*P<0,001 cuando se comparó CAE vs CBE. CBE: comunidad de baja exposición.

CAE: comunidad de alta exposición

Daño al ADN

Se encontraron diferencias significativas (P<0,001) en la migración del ADN (medido como la longitud y momento de la cola) en las células obtenidas de mujeres que vivían en la CAE,

comparadas con las células de las que vivían en la CBE (Tabla 2). Las medias de longitud y momento de cola fueron tres veces mayores en mujeres que vivían en la CAE comparadas con las medias de las que vivían en la CBE (Tabla 2).

Tabla 2. Daño al ADN en mujeres residentes de comunidades de alta y baja exposición.

Grupo	Longitud de cola (μm)	Momento de cola
	Media \pm DE	Media \pm DE
CBE	5,97 \pm 1,0	1,5 \pm 0,4
n=30		
CAE	8,5* \pm 4,21	4,55* \pm 1,5
n=30		

El daño al ADN fue medido por análisis de imagen en 100 células seleccionadas al azar (50 células de cada una de dos réplicas de laminilla). CBE: comunidad de baja exposición. CAE: comunidad de alta exposición. * $P < 0,001$ (ANOVA)

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En México, ha sido considerada un problema de salud pública la contaminación en ambientes cerrados. En este sentido, algunos investigadores estudiaron el impacto de estufas de leña en la contaminación doméstica en las comunidades rurales de Chiapas y Michoacán, México (33,34); en ambos estudios el uso de estufas redujo los niveles medios de partículas de diámetro inferior a 10 micras (PM10) y partículas de menos de 2,5 micras de diámetro (PM2,5). En otro estudio, se implementó un programa de reducción de riesgo de exposición a humo de leña en comunidades indígenas de San Luis Potosí, México, que redujo los niveles de COHb e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs). En ese estudio se midieron la concentración urinaria de 1-hidroxipireno (1-OHP), además del daño al ADN un mes después de la intervención (35).

Los niveles de COHb observados en nuestro estudio son muy altos, pues el 100% de las mujeres de la CAE tuvo niveles que se han asociado con efectos deletéreos/adversos ($>2,5\%$) (26). Asimismo, la media de COHb encontrada en esta población (6,6%) fue 2,5 veces más elevada que la media considerada como segura (24) y mayor a la reportada (media= 4,9%) en una población rural indígena mexicana expuesta al humo de la leña (35).

Los resultados de este estudio muestran que el daño al ADN medido como migración, es alto en la CAE, comparado con los resultados obtenidos en la CBE. Tomando en cuenta que el porcentaje de COHb en la CAE es mayor, nosotros podemos sugerir que la alta exposición a CO juega un papel importante en el daño al

ADN en esta población; además de los otros componentes que se desprenden de la combustión de la leña. En este sentido hay que puntualizar, la conveniencia de haber realizado la cuantificación de otras sustancias genotóxicas presentes en el humo de la combustión de leña, que no se determinaron en este estudio, y que también explicarían buena parte del daño al ADN encontrado.

Los resultados obtenidos son consistentes con otros estudios que evidencian los efectos genotóxicos en humanos expuestos al humo de combustión de biomasa (29,30). Es importante puntualizar que la medida de migración del ADN (momento de cola) encontrada en la CAE (media=4,55) fue mayor que la encontrada en mujeres expuestas al humo de combustible de biomasa (media=3,83) en la India (30). Además, otros estudios han encontrado un incremento de la frecuencia de micronúcleos y aberraciones cromosómicas en mujeres expuestas al humo de combustible de biomasa (28).

El efecto de daño al ADN detectado en la población estudiada puede causar a largo plazo problemas tales como inmunosupresión y cáncer, tal y como se ha descrito en estudios previos que analizan la relación entre daño al ADN y problemas de salud (36,37).

En conclusión, los resultados del presente estudio sugieren fuertemente que la exposición a los productos de combustión de la leña, incluido el CO, puede causar daño genotóxico a las mujeres que hacen uso de este combustible de biomasa y representa un potencial peligro para su salud a largo plazo, por lo que es necesario implementar medidas que disminuyan esta exposición.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. World Health Organization. (2002). World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization.
2. World Health Organization. (2004). Inheriting the World: The Atlas of Children's and the Environmental. Geneva: World Health Organization.
3. World Health Organization. (2007). Indoor Air Pollution: national Burden of Disease estimates. W/SDE/PHE/07.01.
4. Food and Agriculture Organization. The Challenge of rural energy poverty in developing countries. World Energy Council and Food and Agriculture Organization. United Nations; 1999.
5. INEGI. Estadísticas de producción de energía. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. 2004. México.
6. Díaz-Jiménez, R. (2000). Consumo de leña en el sector residencial de México. Evolución histórica y emisiones de CO₂. UNAM. Tesis de Maestría. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. pp. 113.
7. Díaz, R. y Masera, O. (2003). Uso de la leña en México: situación actual, retos y oportunidades. Balance Nacional de Energía. Secretaría de Energía, México D.F. pp. 99-109.
8. World Health Organization. (2002). The health effects of indoor air pollution exposure in developing countries; WHO/SDE/OEH/02.05.
9. Mishra, V. (2003). Effect of indoor air pollution from biomass combustion on prevalence of asthma in the elderly. *Environ Health Perspect.* 111, 71-78.
10. Boy, E.; Bruce, N.; Delgado, H. (2002). Birth weight and exposure to kitchen wood smoke during pregnancy in rural Guatemala. *Environ. Health Perspect.* 110, 109-14.
11. Diaz, J.V.; Koff, J.; Gotway, M.B.; Nishimura, S.; Balmes, J.R. (2006). Case report: A case of wood-smoke-related pulmonary disease. *Environ Health Perspect.* 16, 759-762.
12. Mishra, V.K.; Retherford, R.D.; Smith, K.R. (1999). Biomass cooking fuels and prevalence of tuberculosis in India. *Int J Infect Dis.* 3, 19-129.
13. Perez-Padilla, R.; Regalado, J.; Vedal, S.; Pare, P.; Chapela, R.; Sansores, R.; Selman, M. (1996). Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 154, 701-706.
14. Pérez-Padilla, R.; Pérez-Guzmán, C.; Báez-Saldana, R.; Torres-Cruz, A. (2001). Cooking with biomass stoves and tuberculosis: a case control study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 5, 441-7.
15. Rinne, S.T.; Rodas, E.J.; Bender, B.S.; Rinne, M.L.; Simpson, J.M.; Galer-Unti, R.; Glickman, L.T. (2006). Relationship of pulmonary function among women and children to indoor air pollution from biomass use in rural Ecuador. *Respiratory Medicine.* 100, 1208-1215.
16. Zang, J.J.; Smith, K.R. (2007). Household air pollution from coal and biomass fuel in China: measurement, health impacts, and interventions. *Environ Health Perspect.* 115, 848-55.
17. Clifford, P. (1972). Carcinogens in the nose and throat: nasopharyngeal carcinoma in Kenya. *Proc R Soc Med.* 65, 682-6.
18. Franco, E.L.; Kowalski, L.P.; Oliveira, B.V.; Curado, M.P.; Pereira, R.N.; Silva, M.E. (1989). Risk factors for oral cancer in Brazil: a case control study. *Int. J. Cancer.* 43, 992-1000.
19. Pintos, J.; Franco, E.L.; Kowalski, L.P.; Oliveira, B.V.; Curado, M.P. (1998). Use of wood stoves and risk of cancers of the upper aerodigestive tract: a case-control study. *Int. J. Epidemiol.* 27 (6), 936-40.
20. Kleinerman, R.; Wang, Z.; Lubin, J.; Zhang, S.; Metayer, C.; Brenner, A. (2000). Lung cancer and indoor air pollution in rural China. *Ann Epidemiol.* 10, 469.
21. Ramanakumar, A.V.; Parent, M.E.; Siemiatycki, J. (2007). Risk of lung cancer from residential heating and cooking fuels in Montreal, Canada. *American Journal of Epidemiology* 165, 634-642.

- 22.** World Health Organization. (2000). Addressing the links between indoor air pollution, household energy and human health. Based on the WHO-USAID Global Consultations on the Health Impact of Indoor Air pollution and Household Energy in Developing Countries. Washington, DC.
- 23.** Bruce, N.; Pérez-Padilla, R.; Albalack, R. (2000). Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bulletin of the World Health Organization* 78, 1078-1092.
- 24.** Kleinman, M.T. (2000). Carbon monoxide: evaluation of current California air quality standards with respect protection of children. Prepared for California Air Resources Board, California Office of Environmental Health Hazard Assessment. Irvine, CA: University of California, Irvine.
- 25.** Estrella, B.; Estrella, R.; Oviedo, J.; Narváez, X.; Reyes, M.T.; Gutiérrez, M.; Naumova, E.N. (2005). Acute respiratory disease and carboxyhemoglobin status in children of Quito, Ecuador. *Environ Health Perspect.* 113, 607-11.
- 26.** Environmental Protection Agency. (2000). Air quality criteria for carbon monoxide. EPA 600/P-99/001F. Washington, DC. Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency.
- 27.** Danielsen, P.H.; Bräuner, E.V.; Barregard, L.; Sällsten, G.; Wallin, M.; Olinski, R.; Rozalski, R.; Moller, P.; Loft, S. (2008). Oxidatively damaged DNA and its repair after experimental exposure to wood smoke in healthy humans. *Mutat Res.* 642, 37-42.
- 28.** Musthapa, M.S.; Lohani, M.; Tiwari, S.; Mathur, N.; Prasad, R.; Rahman, Q. (2004). Cytogenetic biomonitoring of Indian women cooking with biofuels: micronucleus and chromosomal aberration test in peripheral blood lymphocytes. *Environ Mol Mutagen.* 43, 243-9.
- 29.** Ozturk, S.; Vatansever, S.; Cefle, K.; Palanduz, S.; Güler, K.; Erten, N.; Erk, O.; Karan, M.A.; Tascioglu, C. (2002). Acute wood or coal exposure with carbon monoxide intoxication induces sister chromatid exchange. *J Toxicol Clin Toxicol.* 40, 115-20.
- 30.** Pandey, A.K.; Bajpayee, M.; Parmar, D.; Rastogi, S.K.; Mathur, N.; Seth, P.K.; Dhawan, A. (2005). DNA damage in lymphocytes of rural Indian women exposed to biomass fuel smoke as assessed by the Comet Assay. *Environ Mol Mutagen.* 45, 435-41.
- 31.** Beutler, E.; West, C. (1984). Simplified determination of carbonylhemoglobin. *Clin Chem.* 30, 871-874.
- 32.** Singh, N.P.; McCoy, M.T.; Tice, R.R.; Schneider, E.L. (1988). A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res.* 175, 184-191.
- 33.** Riojas-Rodríguez, H.; Romano-Riquer, P.; Santos-Burgoa, C.; Smith, K.R. (2001). Household firewood use and the health of children and women of Indian communities in Chiapas, Mexico. *Int J Occup Environ Health.* 7, 44-53.
- 34.** Zuk, M.; Rojas, L.; Blanco, S.; Serrano, P.; Cruz, J.; Angeles, F.; Tzintzun, G.; Armendariz, C.; Edwards, R.D.; Johnson, M.; Riojas-Rodríguez, H.; Masera, O. (2007). The impact of improved wood burnig stoves on fine particulate matter concentrations in rural Mexican homes. *J. Expo Sci Environ Epidemiol.* 17, 224-32.
- 35.** Torres-Dosal, A.; Pérez-Maldonado, I.N.; Jasso-Pineda, Y.; Martínez-Salinas, R.I.; Alegría-Torres, J.A.; Díaz-Barriga, F. (2008). Indoor air pollution in a Mexican indigenous community: Evaluation of risk reduction program using biomarkers of exposure and effect. *Science of the Total Environment.* 390, 362-368.
- 36.** Bosken, C.H.; Wei, Q.; Amos, C.I.; Spitz, M.R. (2002). An analysis of DNA repair as a determinant of survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 94, 1091-9.
- 37.** Wei, Q.; Lee, J.E.; Gershenwald, J.E.; Ross, M.I.; Mansfield, P.F.; Strom, S.S.; Wang, L.E.; Guo, Z.; Qiao, Y.; Amos, C.I.; Spitz, M.R.; Duvic, M. (2003). Repair of UV light-induced DNA damage and risk of cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 95, 308-15.