

TITULO

TOXICIDAD ASOCIADA A RESIDUOS DE CARBÓN EN PERSONAS EXPUESTAS A MINERÍA.

Nombre de los estudiantes

**Andrés Felipe Cerón Vasallo
Daniel Esteban Arrieta Ospino
Gloria Barros Serna
Leonardo David Jiménez Romero
Daniela Carolina Mora Barrios
María Isabel Silva Silva**

Trabajo de Investigación o Tesis Doctoral como requisito para optar el título de

○ Medico

Tutores

Cristiano Trindade

RESUMEN

La minería es un sector estratégico para el desarrollo de los países, a lo largo de los años se han explotado la extracción de carbón en muchos lugares, en Colombia el carbón es el segundo producto más importante en exportación; sin embargo, son muchas las consecuencias que esto trae consigo, múltiples enfermedades, daños al medio ambiente como la pérdida de suelos, ecosistemas deteriorados e incluso la sociedad también se ve afectada por el mal manejo de esta actividad.

En el minero de carbón, o personas que tenga contacto directo o indirecto con el carbón, la inhalación del polvo de estas minas puede tener consecuencias como el bloqueo de la entrada y salida de aire de los pulmones generando enfermedades respiratorias como el enfisema, la bronquitis crónica entre otras; así mismo se ha logrado evidenciar a lo largo de los años que existe una relación de las alteraciones

genéticas asociadas a componentes del carbón producidos por la minería, que lleven al desarrollo de distintas patologías, dependiendo de la mutación como por ejemplo el gen ATG5 con el polimorfismo rs51043 asociado a la neumoconiosis, y un sinnúmero de patologías que afectan otros sistemas, no solo el respiratorio, sino también, cardiovascular, cutáneo, entre otros.

La Organización Mundial de la Salud ha descrito la relación que tiene la contaminación de los aires con la aparición de ciertas enfermedades que han puesto en riesgo la salud humana, y que de forma prolongada la exposición a el aire contaminado por carbón puede ocasionar incluso la muerte.

Antecedentes: Anterior a la realización de la revisión bibliografía, se llevó a cabo un trabajo basado en el mismo tema que fue estudiado.

Dicho trabajo fue llevado a cabo en la zona de La Loma, Cesar, este, buscaba saber cuáles eran los daños a nivel genómico dados por la exposición a la minería de carbón y la polución de esta en el medio ambiente de poblaciones contiguas, se estudió a un grupo de aproximadamente 150 personas. Dicho trabajo no se pudo ser finalizado debido a la pandemia por COVID-19 del en el año 2020.

Objetivos: Describir los principales polimorfismos causados a personas expuestas a los residuos de las minas de carbón.

Materiales y Métodos: Se llevó a cabo una revisión de material bibliográfico en distintas revistas y estudios científicos.

Se usaron bases de datos como PubMed y otras revistas y entidades de búsqueda (SciELO), realizando la búsqueda de las palabras en inglés y español. Ya dentro de las nombradas se usaban distintas ecuaciones de búsqueda como el “AND” “OR” “,” para así tener una mejor elección del material a revisar.

Las palabras usadas para la búsqueda fueron: carbón, genotoxicidad, polución, daño genético, genes, mutaciones.

Resultados:

Tabla 1

AGENTS	MAIN DISEASE	OCCUPATION	CITES
Carbón, polen, mohos y humo de tabaco.	Asma	Manipuladores de adhesivos Panaderos, productores de leche, fabricantes de alfombras, pintores.	1, 3, 4, 5
Sílice	Silicosis	Minería, fabricación de abrasivos, fabricación de vidrio, trabajos en canteras	6, 7, 8, 9

Asbestos	<i>Asbestosis</i>	<i>Minería, pintores, fabricación de vidrio</i>	10, 11, 12, 13, 14, 15
Carbon, asbesto, Sílice	<i>Neumoconiosis</i>	<i>Minería, pintores, fabricación de vidrio, fabricación de abrasivos.</i>	16, 17, 18, 19
Isocianatos y anhídridos de ácido, carbón.	<i>Neumonitis por hipersensibilidad</i>	<i>Grajeros, mineros y pintores.</i>	20, 21, 22
Humo de tabaco, humo de marihuana, contaminación del aire, vapores químicos y polvo	<i>Enfisema</i>	<i>Minero, escultor, pintor, grabador, restaurador de arte. - Jardinero.</i>	23, 24, 25
Caolín	<i>Caolinosi</i>	<i>Industrias de minería, papel y porcelana</i>	26, 31
Asbesto, éter, humo, aromático, político, hidrocarburos, arsénico, sílice.	<i>Cancer de pulmón</i>	<i>Trabajadores expuestos al amianto en extracción y mezcla, mineros de carbono.</i>	27, 28, 29
Exposición a contaminantes del aire como humo de cigarrillo, exceso de polvo en el aire o productos químicos.	<i>Bronquitis crónica</i>	<i>Minería, exposición ocupacional al polvo, humos, gases y vapores</i>	29
Fumadores activos y pasivos, exposición a aire contaminado, polvo y humo en el lugar de trabajo.	<i>Bronquiectasia</i>	<i>Escultor, pintor, escultores, restaurador de arte, jardinero.</i>	30
Agentes oxidantes de grafito	<i>Errores innatos del metabolismo</i>	<i>Mineros, escultores, conductores de maquinaria pesada.</i>	32, 33
CO, óxido de grafito a madres embarazadas y recién nacidos, exposición de fumadores.	<i>Malformaciones congénitas</i>	<i>madres embarazadas y neonatos</i>	34, 35, 36, 37, 38, 39

Tabla 2

GEN	POLIMORFISMO	ASOCIACIÓN	REFERENCIAS
AUTOFAGÍA			
ATG5	rs510432	Neumoconiosis	1
ATG10	rs1864182	Neumoconiosis	1
ATG12	rs26538 - rs1058600	Neumoconiosis	1
ATG16L1	rs1045095 - rs2289477	Neumoconiosis	1
CRECIMIENTO CELULAR			
TGF- β 1	rs1800469- rs1800470rs1800471	Fibrosis y neumoconiosis	2
HSPB1	rs2868371	Daño cromosómico	3
REPARACION DNA			
ERCC6	rs3793784	Daño DNA	4
HSP 70-hon	rs 2437	Neumoconiosis	5
ERCC1	rs 11615	Daño cromosómico	6
ERCC2	rs1799793	Daño cromosómico	6
ERCC5	rs751402	Daño cromosómico	6
ERCC6	rs2228526	Daño cromosómico	6
NQO1	rs1800556	Daño DNA	7
hOGG1	rs1052133	Estrés Genotóxico	8

XRCC1	rs25487	Estrés Genotóxico	8
ADPRT	rs1136410	Estrés Genotóxico	8
XRGC4	rs6869366	Estrés Genotóxico	8
LIG4	rs1805388	Estrés Genotóxico	8
LRBA	rs2290846- rs3749574- rs1782360	Neumoconiosis	9
CSA	rs158920-rs3117	Daño DNA	10
CSB	rs4838519- rs3793784rs2228527- rs4253082	Daño DNA	10
XPA	rs1800975- rs3176689rs3176757	Daño DNA	10
XPB	rs2276583-rs4150434	Daño DNA	10
XPC	rs2228000- rs3731055rs2228001	Daño DNA	10
XPB	rs13181- rs238417rs50871- rs50872rs3810366	Daño DNA	10
XPF	rs1799797-rs31870	Daño DNA	10
XPG	rs3759500- rs1047768rs17655- rs2296147rs2016073- rs4150348rs2094258	Daño DNA	10
DDB2	rs1685404- rs3781619rs901746- rs2029298rs10742797	Daño DNA	10
CYP1A1	Rs1695	Daño DNA	11
BPDE-Alb	Rs689466	Daño DNA	12
8-OHdG	Rs7216064g	Cáncer de pulmón	12
ERCC4	rs744154, rs3136079 y rs31870	Daño DNA	13
INFLAMATORIOS			
TNF-alfa	rs1800629	Neumoconiosis	14
TNF-alfa	rs1799964	Neumoconiosis	15
TNFA - 308	rs1800629	Neumoconiosis	16
TNFA - 238	rs361525	Neumoconiosis	16

IL1B + 3953	rs1143634	Neumoconiosis	16
IL-1b -511	rs16944	Fibrosis masiva progresiva	17
IL-1a +4845	rs17561	Fibrosis masiva progresiva	17
IL-6 -174	rs1800795	Fibrosis masiva progresiva	17
TGF-b1 -509	rs1800469	Fibrosis masiva progresiva	17
VEGF +405	rs2010963	Fibrosis masiva progresiva	17
EGF +61	rs4444903	Fibrosis masiva progresiva	17
ICAM-1 +241	rs1799969	Fibrosis masiva progresiva	17
MMP-2 -1306	rs243865	Fibrosis masiva progresiva	17
IL-17A	rs2275913- rs3748067- rs4711998- rs8193036	Neumoconiosis	18
IL-4	rs2227284	Neumoconiosis	19
IL-4R	rs 4787951	Neumoconiosis	19
IL-13	rs 20541	Neumoconiosis	19
IL-6	rs1800795	Neumoconiosis	20

IL-1	rs1143634	Neumoconiosis	21
COX2	Rs689466 – rs20417	Neumoconiosis	22
miR-146a	Rs2910164		23
miR-196a2	Rs11614913		23
T1880C	Rs5355	Neumoconiosis	24
T1559C	Rs5368	Neumoconiosis	24
A16089G	Rs4786	Neumoconiosis	24
CODIFICACIÓN DE PROTEINAS			
GSTT1	rs 17856199	Bronquitis Crónica	25
GSTM1	rs 366631	Bronquitis Crónica	25
CYP1B1	Rs2567206	Cáncer de Pulmón	(26)

EPHX1	Rs13181	Cáncer de Pulmón	26
GSTP1	RS1695	Cáncer de Pulmón	26
HMGB1	rs1360485	Neumoconiosis	27
CYP2B6	rs3760657		28
AHR	Rs2066853	Neurotoxicidad	29
CASP3	Rs6948	Neumoconiosis	30
CHRNA3	rs667282		31
CHRNA5	rs12910984		31
CHRNA4	rs667282		31
NAF1	rs4691896	Neumoconiosis	32
CYBA	rs7195830 - rs13306296- rs4673 - rs9932581- rs16966671	Neumoconiosis	33
MTHFR	rs1801133	Daño cromosómico	34
EPHX1	rs2234922	Neumoconiosis	35
MMP1	rs1799750	Neumoconiosis	35
MMP2	rs2285053	Neumoconiosis	36
MMP3	rs522616	Neumoconiosis	36
MMP-7	rs10502001	Neumoconiosis	37
OPN	rs1126772- rs11728697- rs9138	Neumoconiosis	37
GITR	rs3753348- rs2298213- rs11466668	Neumoconiosis	38
SPARC	rs1059279- rs1059829- rs1053411- rs2304052- rs4958281	Neumoconiosis	39
MUC5B	rs2672794- rs868903- rs12804004	Neumoconiosis	40
SMAD4	rs10502913	Neumoconiosis	41
GENES RNA			
miR – 146a	rs2910164	Neumoconiosis	42
mirR-149	rs2292832	Neumoconiosis	42
miR-196a2	rs11614913	Neumoconiosis	42
miR-499	rs3746444	Neumoconiosis	42

miR-423	rs6505162	Neumoconiosis	42
miARN	rs11614913 rs2292832 rs2910164 rs3746444	Daño oxidativo	43

Conclusiones: Posterior a la revisión sistemática y teniendo en cuenta los resultados, queda claro que la exposición a la minería de carbón y sus componentes en la polución, tiene una afectación muy marcada en el daño fisiológico de las personas, y llevamos a cabo la presencia de ciertas patologías y muy relacionado con las respiratorias; no solo este tipo si no también con alteración en piel, gastrointestinales entre otras, hay que tener en cuenta que deberían mejorar las medidas tanto para las personas que son trabajadores de las minas como tener en cuenta las personas que se encuentran alrededor de estas, ya que el impacto en el medio ambiente por la minería afecta a la vida d restas otras personas.

Palabras clave: Genotoxicidad, mutación, carbón, minería, genes.

ABSTRACT

Mining is a strategic sector for the development of countries, over the years coal mining has been exploited in many places, in Colombia coal is the second most important export product; however, there are many consequences that this brings with it, multiple diseases, environmental damage such as loss of soil, degraded ecosystems and even society is also affected by the mismanagement of this activity. In coal miners, or people who have direct or indirect contact with coal, the inhalation of dust from these mines can have consequences such as blocking the entry and exit of air from the lungs, generating respiratory diseases such as emphysema, chronic bronchitis, among others; It has also been shown over the years that there is a relationship of genetic alterations associated with coal components produced by mining, leading to the development of different pathologies, depending on the mutation such as the ATG5 gene with the rs51043 polymorphism associated with pneumoconiosis, and a host of pathologies that affect other systems, not only the respiratory, but also cardiovascular, skin, among others.

The World Health Organization has described the relationship that air pollution has with the appearance of certain diseases that have put human health at risk, and that prolonged exposure to air polluted by coal can even cause death.

Background: Prior to conducting the literature review, a work was carried out based on the same topic that was studied.

This work was carried out in the area of La Loma, Cesar, this one, sought to know were the damages at the genomic level caused by exposure to coal mining and its pollution in the environment of contiguous populations, a group of approximately 150 people. Said could not be finalized due to the COVID-19 pandemic in 2020.

Objective: Describe the main polymorphisms caused by people exposed to coal mine waste.

Materials and Methods: A review of bibliographic material was carried out in different journals and scientific studies. Databases such as PubMed and other journals and search entities (SciELO) were used to search for words in English and Spanish. Already within the named were used different search equations as the "AND" "OR" ", to have a better choice of the material to review.

The words used for the search were: carbon, genotoxicity, pollution, genetic damage, genes, mutations.

Results:

AGENTS	MAIN DISEASE	OCCUPATION	CITES
Coal, pollens, molds and tobacco smoke.	Asthma	Adhesive Handlers Bakers, dairy farmers, carpet makers, painters.	1, 3, 4, 5
Sílice	Silicosis	Mining, manufacture of abrasives, glass manufacturing, quarry work.	6, 7, 8, 9
Asbestos	Asbestosis	Mining, painters, glass manufacturing.	10, 11, 12, 13, 14, 15
Coal, Asbestos, Sílice	Pneumoconiosis	Mining, painters, glass manufacturing, manufacture of abrasives.	16, 17, 18, 19
Isocyanates and acid anhydrides, coal.	Hypersensitivity pneumonitis	Farmers, miners, painters.	20, 21, 22
Tobacco smoke. Marijuana smoke. Air pollution. Chemical fumes and dust.	Emphysema	Miner, Sculptor, painter, engraver, art restorer. - Gardener.	23, 24, 25

Caolín	Kaolinosiis	Mining, paper and porcelain industries.	26, 31
Asbestos, ether, smoke, polycyclic aromatic, hidrocarbons, arsenics, silica	Lung cancer	Asbestos exposed workers in extraction and blending, carbon miners.	27, 28, 29
Exposure to air pollutants such as cigarette smoke, excess dust in the air or chemicals.	Chronic bronchitis	Mining, occupational exposure to dust, fumes, gases and vapours	29
Active and passive smokers, exposure to polluted air, dust and smoke in the workplace.	Bronchiectasis	Sculptor, painter, engraver, art restorer. - Gardener.	30
Graphite oxidizing agents	Inborn errors of metabolism	Miners, sculpor, heavy machinery drivers	32, 33
CO, graphite oxidizing a pregnant mothers and neonates gents, smokers exposure.	Congenital malformations	pregnant mothers and neonates	34, 35, 36, 37, 38, 39

GENE	POLYMORPHISM	ASSOCIATION	REFERENCES
AUTOPHAGY			
ATG5	rs510432	pneumoconiosis	1
ATG10	rs1864182	Pneumoconiosis	1
ATG12	rs28538 - rs1058800	Pneumoconiosis	1
ATG16L1	rs1045095 - rs2289477	Pneumoconiosis	1
CELL GROWTH			
TGF- β 1	rs1800469-rs1800470- rs1800471	Fibrosis and pneumoconiosis	2
HSPB1	rs2868371	chromosomal damage	3
DNA REPAIR			
ERCC6	rs3793784	ADN damage	4
HSP 70-hom	rs 2437	pneumoconiosis	5
ERCC1	rs 11615	chromosomal damage	6
ERCC2	rs1799793	chromosomal damage	6
ERCC5	rs751402	chromosomal damage	6
ERCC6	rs2228528	chromosomal damage	6
NQO1	rs1800558	ADN Damage	7
hOGG1	rs1052133	genotoxic stress	8
XRCC1	rs25487	genotoxic stress	8
ADPRT	rs1138410	genotoxic stress	8
XRGC4	rs6869366	genotoxic stress	8
LIG4	rs1805388	genotoxic stress	8
LRBA	rs2290848- rs3749574- rs1782360	pneumoconiosis	9
CSA	rs158920-rs3117	DNA Damage	10
CSB	rs4838519-rs3793784- rs2228527-rs4253082	DNA Damage	10
XPA	rs1800975-rs3176889- rs3176757	DNA Damage	10
XPB	rs2276583-rs4150434	DNA Damage	10
XPC	rs2228000-rs3731055- rs2228001	DNA Damage	10
XPB	rs13181-rs238417-rs50871- rs50872-rs3810366	DNA Damage	10

XPF	rs1799797-rs31870	DNA Damage	10
XPG	rs3759500-rs1047768- rs17655-rs2296147- rs2016073-rs4150348- rs2094258	DNA Damage	10
DDB2	rs1685404-rs3781619- rs901746-rs2029298- rs10742797	DNA Damage	10
CYP1A1	Rs1885	DNA damage	11
BPDE-A1b	Rs889488	DNA Damage	12
8-OHdG	Rs7218084g	Lung cancer	12
ERCC4	rs744154, rs3136079 y rs31870	DNA Damage	13
INFLAMMATORY			
TNF-alfa	rs1800629	pneumoconiosis	14
TNF-alfa	rs1799964	pneumoconiosis	15
TNFA - 308	rs1800629	Pneumoconiosis	16
TNFA - 238	rs381525	Pneumoconiosis	16
IL1B + 3953	rs1143634	Pneumoconiosis	16
IL-1b -511	rs16944	progressive massive fibrosis	17
IL-1a +4845	rs17581	progressive massive fibrosis	17
IL-6 -174	rs1800795	progressive massive fibrosis	17
TGF-b1 -509	rs1800469	progressive massive fibrosis	17
VEGF +405	rs2010963	progressive massive fibrosis	17
EGF +61	rs4444903	progressive massive fibrosis	17
ICAM-1 +241	rs1799969	progressive massive fibrosis	17
MMP-2 -1306	rs243885	progressive massive fibrosis	17
IL-17A	rs2275913- rs3748067- rs4711998- rs8193036	pneumoconiosis	18
IL-4	rs2227284	pneumoconiosis	19
IL-4R	rs4787951	pneumoconiosis	19
IL-13	rs 20541	pneumoconiosis	19
IL-6	rs1800795	pneumoconiosis	20

IL-1	rs1143834	pneumoconiosis	21
COX2	Rs689486 – rs20417	pneumoconiosis	22
miR-146a	Rs2910164		23
miR-196a2	Rs11614913		23
T1880C	Rs5355	Pneumoconiosis	24
T1559C	Rs5368	Pneumoconiosis	24
A16089G	Rs4786	pneumoconiosis	24
PROTEIN CODING			
GSTT1	rs 17856199	chronic bronchitis	25
GSTM1	rs 366631	chronic bronchitis	25
CYP1B1	Rs2567206	Lung cancer	(26)
EPHX1	Rs13181	Lung cancer	26
GSTP1	RS1695	Lung cancer	26
HMGB1	rs1360485	pneumoconiosis	27
CYP2B6	rs3760657		28
AHR	Rs2068853	Neurotoxicity	29
CASP3	Rs6948	Pneumoconiosis	30
CHRNA3	rs667282		31
CHRNA5	rs12910984		31
CHRNA4	rs667282		31
NAF1	rs4691896	Pneumoconiosis	32
CYBA	rs7195830 - rs13306296- rs4673 - rs9932581- rs16966671	Pneumoconiosis	33
MTHFR	rs1801133	Chromosomal damage	34
EPHX1	rs2234922	Pneumoconiosis	35
MMP1	rs1799750	Pneumoconiosis	35
MMP2	rs2285053	Pneumoconiosis	36
MMP3	rs522616	Pneumoconiosis	36
MMP-7	rs10502001	Pneumoconiosis	37
OPN	rs1126772- rs11728697- rs9138	Pneumoconiosis	37
GITR	rs3753348- rs2298213- rs11466668	Pneumoconiosis	38

SPARC	rs1059279- rs1059829- rs1053411- rs2304052- rs4958281	Pneumoconiosis	39
MUC5B	rs2672794- rs868903- rs12804004	Pneumoconiosis	40
SMAD4	rs10502913	Pneumoconiosis	41
RNA GENES			
miR – 146a	rs2910164	Pneumoconiosis	42
mirR-149	rs2292832	Pneumoconiosis	42
miR-196a2	rs11614913	Pneumoconiosis	42
miR-499	rs3746444	Pneumoconiosis	42
miR-423	rs6505162	Pneumoconiosis	42
miARN	rs11614913 rs2292832 rs2910164 rs3746444	oxidative damage	43

Conclusions: After the systematic review and taking into account the results, it is clear that exposure to coal mining and its components in pollution has a very marked effect on the physiological damage of people, and we carry out the presence of certain pathologies and closely related to respiratory diseases; not only this type but also with skin alteration, gastrointestinal among others, it must be taken into account that the measures should be improved both for people who are workers in mines and take into account the people who are around them, since that the impact on the environment by mining affects the lives of other people.

KeyWords: Genotoxicity, mutation, coal, mining, genes

REFERENCIAS

1. Historia de la minería del carbón, desastres y recorridos en Pensilvania [Internet]. Red-Viajes. 2020 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en: [redviajes.com/historia-de-la-mineria-del-carbon-desastres-y-recorridos-en-pensilvania/#: ~:text=La%20minería%20del%20carbón%20comenzó,de%20la%20ciudad%20de%20Pittsburgh.](http://redviajes.com/historia-de-la-mineria-del-carbon-desastres-y-recorridos-en-pensilvania/#:~:text=La%20minería%20del%20carbón%20comenzó,de%20la%20ciudad%20de%20Pittsburgh.)
2. Gerstenberg, Feline, Villegas González, Paula Andrea (2019). La minería de carbón en Colombia y la situación económica de las mujeres rurales: la comunidad El Hatillo (Cesar, Colombia). Ambiente y Desarrollo, 23(45)
3. Olivero Verbel, J., 2017. EFECTOS DE LA MINERÍA EN COLOMBIA SOBRE LA SALUD HUMANA. [ebook] Colombia, p.3. Available at: <<http://http://concienciaciudadana.org/wp-content/uploads/2017/06/Efectos-de-la-Miner%C3%ADa-en-Colombia-sobre-la-Salud-Humana-Jes%C3%BAsOlivero-Verbel.pdf>> [Accessed 27 February 2021]
4. Perez Osomo MM, Betancur Vargas A. MINERÍA RURAL EN COLOMBIA: EL PARAÍSO DE LA LEGALIDAD Y LA ILEGALIDAD. Face: Facultad de Ciencias

- Economicas y Empresariales [Internet]. 2016 [citado 12 noviembre 2020];16. Disponible en: <https://core.ac.uk/reader/230765140>
5. Mejía Tobón SA. El carbón colombiano: Fuente de energía para el mundo [Internet]. 2005 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en: http://www.upme.gov.co/docs/cadena_carbon.pdf
 6. Acosta Bueno DM. IMPACTOS AMBIENTALES DE LA MINERÍA DE CARBÓN Y SU RELACIÓN CON LOS PROBLEMAS DE SALUD DE LA POBLACIÓN DEL MUNICIPIO DE SAMACÁ (BOYACÁ), SEGÚN REPORTES ASIS 20052011. [Internet]. 2016 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <http://repository.udistrital.edu.co/bitstream/11349/4130/1/Final%20tesis%202016.%20biblioteca.pdf>
 7. Contaminación del aire de interiores y salud [Internet]. 2020 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/household-air-pollution-and-health>.
 8. Consecuencias para la salud de la sobreexposición al polvo respirable de carbón y sílice [Internet]. Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH). 2020 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/niosh/mining/topics/respirable.html#:~:text=L%20inhalaci%C3%B3n%20del%20polvo%20de,respiratorias%20relacionadas%20con%20el%20polvo>
 9. Villanueva Rodriguez, T., 2012. La Minería Del Carbón En Castilla Y León Desde El Punto De Vista De Su Sostenibilidad Y De Su Carácter Como Reserva Estratégica. Valladolid: Consejo Económico y Social, Comunidad de Castilla y León, p.3.
 10. Yucesoy B, Luster MI. Genetic susceptibility in pneumoconiosis. *Toxicol Lett.* 2007;168:249-54. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.10.021>.
 11. Costa C, Pasquale RD, Silvani V, Barbaro M, Catania S. In vitro evaluation of oxidative damage from organic solvent vapours on human skin. *Toxicol In vitro.* 2006;20:324-31. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2005.08.007>
 12. Heuser V. Evaluation of genetic damage in Brazilian footwear workers. Biomarkers of exposure, effect and susceptibility. *Toxicology.* 2007;10:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.01.011>
 13. Borm PJ, Schins RP. Genotype and phenotype in susceptibility to coal workers' pneumoconiosis. The use of cytokines in perspective. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 32:127- 33s.
 14. Li Z, Guan W, Li MX, Zhong ZY, Qian CY, Yang XQ, et al. Genetic polymorphism of DNA base-excision repair genes (APE1, OGG1 and XRCC1) and their correlation with risk of lung cancer in a Chinese population. *Arch Med Res.* 2011;42:226-34. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.04.005>
 15. Dr. Francisco Javier González-Barcala. Actualización Global en Respiratorio.

16. José Antonio Castillo Vizuite, Joaquín Sastre, Alfonso del Cuvillo Bernal, César Picado, Eva Martínez Moragón, José María Ignacio García. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. DOI: 10.1016/j.arbres.2018.09.001.
17. RIO-NAVARRO, Blanca Estela del; HIDALGO-CASTRO, Emilia María y SIENRA-MONGE, Juan José Luis. Asma. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [online]. 2009, vol.66, n.1, pp.3-33. ISSN 1665-1146.
18. GARCIA MERINO, Á. y MORA GANDARILLAS, I. Diagnóstico del asma. Rev Pediatr Aten Primaria [online]. 2013, vol.15, suppl.23 [citado 2020-11-09], pp.89-95. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000300010&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1139-7632.
<http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000300010>.
19. CORTES RICO, O. Tratamiento del asma. Rev Pediatr Aten Primaria [online]. 2013, vol.15, suppl.23 [citado 2020-11-09], pp.97-103. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000300011&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1139-7632.
<http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000300011>.
20. RAMIREZ, Augusto V. Silicosis. An. Fac. med. [online]. 2013, vol.74, n.1 [citado 2020-11-09], pp.49-56. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102555832013000100010&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1025-5583.
21. PARADA C, MARÍA TERESA et al. Silicosis y trasplante pulmonar. Rev. chil. enferm. respir. [online]. 2007, vol.23, n.2 [citado 2020-11-09], pp.99-105. Disponible en:
<https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482007000200004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0717-7348.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482007000200004>.
22. Ramón Fernández Álvarez, Cristina Martínez González, Aida Quero Martínez, José Jesús Blanco Pérez, Luis Carazo Fernández, Amador Prieto Fernández. Normativa para el diagnóstico y seguimiento de la silicosis. Normativa SEPAR. Vol 51. Num. 2. Pág 86-92. Disponible en:
<https://www.archbronconeumol.org/es-normativa-el-diagnostico-seguimientosilicosis-articulo-S0300289614003275>.
23. Abigail R. Lara, MD, University of Colorado. SILICOSIS Última modificación del contenido mar. 2018. Disponible en:
<https://www.msmanuals.com/esco/professional/trastornos-pulmonares/enfermedades-pulmonares-medioambientales/silicosis>.
24. Becklake MR. Enfermedades relacionadas con el Amianto. En: Stellman JM (dir). Enciclopedia de Salud y Seguridad en el trabajo. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales 2001.
25. Valeyre D, Letourneaux M. Asbestose. Rev Mal Respir 1999; 16: 1294-1307

26. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1660-1680.
27. American thoracic Society. The diagnosis of non-malignant diseases related to asbestos. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 363-368.
28. Badorrey MI. Identificación de la exposición al asbesto. *ABN* 2003; 39: 9-10.
29. MARIN MARTINEZ, B. y CLAVERA, I.. Asbestosis. *Anales Sis San Navarra* [online]. 2005, vol.28, suppl.1 [citado 2020-11-09], pp.37-44. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S11376627200500020006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1137-6627.
30. SANCHEZ SALMERON, Isabel Cristina; DIAZ ALFONSO, Norma Ileana y JIMENEZ ALVAREZ, Adianez de los Milagros. Neumoconiosis. *Medicentro Electrónica* [online]. 2020, vol.24, n.2 [citado 2020-11-09], pp.452-460. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000200452&lng=es&nrm=iso>. Epub 01-Abr-2020. ISSN 1029-3043.
31. Ospina J, Manrique F, Fernández L, Roa M, Valero A. Pulsioximetría en la prueba marcha de seis minutos como predictor de alteración funcional respiratoria en trabajadores de minería artesanal del carbón. *Rev Univ Salud*. 2014;16(2):167-76.
32. Sibón Olano A, Sánchez Rodríguez E, Barrera Pérez E, Martínez Sánchez C, Olano Acosta MC. Neumoconiosis por aglomerados de cuarzo: hallazgo de autopsia en un suicidio. *Cuad Méd Forense* [internet]. ene.-jun. 2016 [citado 17 abr. 2018];22(1-2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113576062016000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
33. . Fernández R, Martínez C, Quero A, Blanco JJ, Carazo L, Prieto A. Normativa para el diagnóstico y seguimiento de la silicosis. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51:86-93.
34. CEBOLLERO, P. et al. Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca). *Anales Sis San Navarra* [online]. 2005, vol.28, suppl.1 [citado 2020-11-10], pp.91-99. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272005000200012&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1137-6627.
35. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 661-670.
36. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 32): 81s-92s.
37. Adler BD, Padley SP, Muller NH, Remy Jardín M. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. *Radiology* 1992; 185: 91-95.
38. [Internet]. Neumomadrid.org. 2020 [cited 13 November 2020]. Available from:

- https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxvi_7._enfisema.pdf.
39. Neumomadrid.org. 2020 [cited 13 November 2020]. Available from: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxvi_7._enfisema.pdf
 40. Cristina Martínez González, Rosirys Guzman Taveras . Occupational respiratory diseases. Malignant pneumoconiosis. Instituto Nacional de Seguridad y Higiene en el Trabajo Torrelaguna, 73 - 28027 MADRID. available at: <https://www.insst.es/documents/94886/361694/DDC-RES05.+Neumoconiosis+malignas+A%C3%B1o+2015.pdf/35d4f9bc-a466-492bb95a-a787d54de81a>.
 41. ¿What is lung cancer? [Internet]. Cancer.org. 2020 [cited 10 November 2020]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-depulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>.
 42. Marcela Varona¹, Milcíades Ibáñez-Pinilla¹, Leonardo Briceño¹, Helena Groot², Diana Narváez², Marién Palma³, Diego Herrera¹, Gloria Morgan⁴, Carlos Torres¹. Evaluation of exposure to carbon and silica dust at underground mining sites in three departments of Colombia. Biomedical 2018;38:467-478. available at: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v38n4/0120-4157-bio-38-0400467.pdf>.
 43. Chronic Bronchitis [Internet]. Healthlibrary.brighamandwomens.org. 2020 [cited 9 November 2020]. Available from: <http://healthlibrary.brighamandwomens.org/Spanish/DiseasesConditions/Adult/Res>.
 44. Bronquiectasis [Internet]. Fesemi.org. 2020 [cited 11 November 2020]. Available from: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejorsu-enfermedad/ronquiectasias>
 45. <http://seram2010.seram.es/modules.php?name=posters&file=viewcontent&idpaper=1763&content=2&full=true#:~:text=Debido%20a%20ese%20alto%20contenido,del%20caol%C3%ADn%2C%20no%20de%20caolinosis>.
 46. P. Sanjurjo¹, A. Baldellou², K. Aldámiz-Echevarría¹, M. Montejo¹, M.C. García Jiménez². Inborn errors of metabolism as rare diseases with a specific global situation.
 47. Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca A, Pérez-Dueñas B, Fusté E, Gómez L. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Ergon SA, Madrid 2005; 305-318.
 48. Viroga S, Ramos C, Speranza N, Tarigo J, Tamosiunas G. Perfil de consumo de medicamentos en mujeres embarazadas asistidas en el Centro Hospitalario Pereira Rossell y el Hospital de Clínicas. Anfamed. 2015. [citado 13 jun 2018];2(1):53-61. Disponible en: <http://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/view/125>.
 49. Santos Solís M, Vázquez Martínez V, Torres González C, Torres Vázquez G, Aguiar Santos D, Hernández Monzón H. Factores de riesgo relevantes

- asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013. *Medisur*.2016 [citado 13 jun 2018]; 14(6): 737-747. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727897X2016000600009&lng=es.
- 50.8. Machado Ramírez D. Efectos del tratamiento con glucocorticoides durante el embarazo. A propósito de un caso. *Rev Finlay*. 2015 [citado 13 jun 2018]; 5(2):139-144. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342015000200010&lng=es
 51. Martelli DR, Coletta RD, Oliveira EA, Swerts MS, Rodrigues LA, Oliveira MC, et al. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015 [citado 3 nov 2017];81(5):514-519. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869415001020>
 52. Pawluk MS, Campaña H, Gili JA, Comas B, Giménez LG, Villalba MI, et al. Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas. *Arch argentinos Pediatr*. 2014 [citado 13 jun 2018]; 112(3):215-223. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-0752014000300004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.215>
 53. Silva González GK, Rodríguez Peña Y, Muñoz Callol JL, Carcases Carcases E, Romero Portelles LC. Incidencia de los defectos congénitos asociados al uso de medicamentos en Las Tunas. *Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. 2015 [citado 13 jun 2018]; 40(5). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/61>.
 54. Yuan J, Han R, Esther A, et al. Polymorphisms in autophagy related genes and the coal workers' pneumoconiosis in a Chinese population. *Gene*. 2017; 632:36-42. doi:10.1016/j.gene.2017.08.017
 55. Deng, Chang Wen et al. 2017. "Association between Genetic Variants of Transforming Growth Factor-B1 and Susceptibility of Pneumoconiosis: A MetaAnalysis." *Chinese Medical Journal* 130(3): 357–64.
 56. Li, X. L., Deng, Q. F., Zhang, X., Wang, T., Chen, Z. W., Bai, Y. S., Wang, S. H., Wu, T. C., & Guo, H. (2016). *Zhonghua yu fang yi xue za zhi* [Chinese journal of preventive medicine], 50(10), 900–906. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.10.012>.
 57. Wang M, Wang S, Song Z, et al. Associations of IL-4, IL-4R, and IL-13 gene polymorphisms in coal workers' pneumoconiosis in China: a case-control study. *PLoS One*. 2011;6(8):e22624. doi: 10.1371/journal.pone.0022624
 58. Yang X, Yuan J, Sun J, et al. Association between heat-shock protein 70 gene polymorphisms and DNA damage in peripheral blood lymphocytes among coke-oven workers. *Mutat Res*. 2008;649(1-2):221-229. doi:10.1016/j.mrgentox.2007.09.004

59. Cheng J, Leng SG, Dai YF, et al. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2006;40(6):400-404.
60. Cheng J, Leng SG, Dai YF, et al. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2005;39(3):164-167.
61. Sinitsky MY, Minina VI, Asanov MA, Yuzhalin AE, Ponasenko AV, Druzhinin VG. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners. *Mutagenesis*. 2017;32(5):501-509. doi:10.1093/mutage/gex018
62. Liu Y, Yang J, Wu Q, et al. LRBA Gene Polymorphisms and Risk of Coal Workers' Pneumoconiosis: A Case-Control Study from China. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10):1138. Published 2017 Sep 27. doi:10.3390/ijerph14101138
63. Wang F, He Y, Guo H, Li J, Yang Y, Wu Z et al. Genetic Variants of Nucleotide Excision Repair Genes Are Associated with DNA Damage in Coke Oven Workers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2010;19(1):211-218.
64. Cheng J, Leng SG, Dai YF, et al. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2005;39(3):164-167.
65. Dai X, Deng S, Wang T, et al. Associations between 25 lung cancer risk-related SNPs and polycyclic aromatic hydrocarbon-induced genetic damage in coke oven workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(6):986-996. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1251
66. Yang XB, Zhen JP, Bai Y, et al. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2007;25(8):449-452.
67. Gulumian M, Borm PJ, Vallyathan V, et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2006;9(5):357-395. doi:10.1080/15287390500196537
68. Wang XT, Ohtsuka Y, Kimura K, et al. Antithetical effect of tumor necrosis factor- α polymorphism on coal workers' pneumoconiosis (CWP). *Am J Ind Med*. 2005;48(1):24-29. doi:10.1002/ajim.20180
69. Ates I, Yucesoy B, Yucel A, Suzen S, Karakas Y, Karakaya A. Possible effect of gene polymorphisms on the release of TNF α and IL1 cytokines in coal workers' pneumoconiosis. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2011;63(1-2):175-179.
70. Yucesoy B, Johnson V, Kissling G, Fluharty K, Kashon M, Slaven J et al. Genetic susceptibility to progressive massive fibrosis in coal miners. *European Respiratory Journal*. 2008;31(6):1177-1182.
71. Han, R., Ji, X., Wu, B., Wang, T., Han, L., Yang, J., Zhu, B., & Ni, C. (2015). Polymorphisms in interleukin 17A gene and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population. *BMC pulmonary medicine*, 15, 79. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0076-1>

72. Zhang H, Jin T, Zhang G, Chen L, Zou W, Li QQ. Polymorphisms in heat-shock protein 70 genes are associated with coal workers' pneumoconiosis in southwestern China. *In Vivo*. 2011;25(2):251-257
73. Liu YH, Fan XY, Zhu ZC, et al. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2006;24(9):534-536
74. Fan XY, Yan ZF, Yan JD, Zhang SJ, Bai YP, Yao SQ. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2006;24(9):526-530
75. Bian LQ, Mao L, Shi J, Bi Y. Polymorphisms in cyclooxygenase-2 gene and risk of developing coal workers' pneumoconiosis: a case-control study. *Am J Ind Med*. 2014;57(8):866-871. doi:10.1002/ajim.22335
76. Wang T, Deng QF, Zhang X, et al. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2013;47(8):741-746.
77. Wang T, Ji X, Luo C, et al. Polymorphisms in SELE gene and risk of coal workers' pneumoconiosis in Chinese: a case-control study. *PLoS One*. 2013;8(9):e73254. Published 2013 Sep 16. doi: 10.1371/journal.pone.0073254
78. Gafarov NI, Zakharenkov VV, Panev NI, Kucher AN, Freidin MB, Rudko AA. *Gig Sanit*. 2013;(4):44-47.
79. Ada AO, Demiroglu C, Yilmazer M, et al. Cytogenetic damage in Turkish coke oven workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons: Association with CYP1A1, CYP1B1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013;64(3):359-369. doi:10.2478/10004-1254-64-2013-2328
80. Tang Y, Duan J, Wang Y, Yuan L. Associations of HMGB1 gene polymorphisms with risk of coal workers' pneumoconiosis susceptibility in Chinese Han population. *Inhal Toxicol*. 2020;32(4):170-176. doi:10.1080/08958378.2020.1764153
81. Huang G, Guo H, Wu T. Genetic variations of CYP2B6 gene were associated with plasma BPDE-Alb adducts and DNA damage levels in coke oven workers. *Toxicol Lett*. 2012;211(3):232-238. doi:10.1016/j.toxlet.2012.04.004
82. Zhang H, Nie J, Li X, Niu Q. Association of aryl hydrocarbon receptor gene polymorphism with the neurobehavioral function and autonomic nervous system function changes induced by benzo[a]pyrene exposure in coke oven workers. *J Occup Environ Med*. 2013;55(3):265-271. doi:10.1097/JOM.0b013e318278272f
83. Wang SS, Ye Y, Qian HY, Song ZF, Jia XM, Ni CH. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2011;29(10):756-760.
84. Tu YX, Guo H, Wu TC. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2011;29(10):726-730.
85. Yuan B, Wen X, Li L, et al. NAF1 rs4691896 Is Significantly Associated with Coal Workers' Pneumoconiosis in a Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Med Sci Monit*. 2020;26:e918709. Published 2020 Apr 25. doi:10.12659/MSM.918709

86. Yuan B, Yuan W, Wen X, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the CYBA gene with coal workers' pneumoconiosis in the Han Chinese population. *Inhal Toxicol.* 2018;30(13-14):492-497. doi:10.1080/08958378.2018.1558315
87. Sun YF, Dai YF, Cheng J, Leng SG. Wei Sheng Yan Jiu. 2006;35(4):387-390.
88. Chen, C., Wang, L., Yang, J., Wang, T., Ji, X., Wu, B., Han, R., & Ni, C. (2015). [Gene variance in microsomal epoxide hydrolase and the susceptibility of coal workers' pneumoconiosis] = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases, 33(7), 492–495
89. Ji, X., Wang, L., Wu, B., Han, R., Han, L., Wang, T., Yang, J., & Ni, C. (2015). Associations of MMP1, MMP2 and MMP3 genes polymorphism with coal workers' pneumoconiosis in Chinese han population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(11), 13901–13912. <https://doi.org/10.3390/ijerph12111390>
90. Yang, J., Wang, L., Wang, T., Chen, C., Han, L., Ji, X., Wu, B., Han, R., & Ni, C. (2015). Associations of MMP-7 and OPN gene polymorphisms with risk of coal workers pneumoconiosis in a Chinese population: A case-control study. *Inhalation Toxicology*, 27(12), 641–648. <https://doi.org/10.3109/08958378.2015.1080774>
91. Wu, B., Ji, X., Han, R., Han, L., Wang, T., Yang, J., Zhu, B., & Ni, C. (2014). G1TR promoter polymorphism contributes to risk of coal workers' pneumoconiosis: a case-control study from China. *Immunology letters*, 162(2 Pt B), 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.10.023>
92. Wang, T., Yang, J., Han, R., Ji, X., Wu, B., Han, L., Luo, C., Fan, J., Zhu, B., & Ni, C. (2014). Polymorphisms in SPARC and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population. *PloS one*, 9(8), e105226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105226>
93. Ji, X., Wu, B., Jin, K., Luo, C., Han, R., Chen, M., Hou, Z., Fan, J., & Ni, C. (2014). MUC5B promoter polymorphisms and risk of coal workers' pneumoconiosis in a Chinese population. *Molecular biology reports*, 41(7), 4171–4176. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3100-2>.
94. Xu J, Zhu M, Quan H, Zhang K. [SMAD4 gene polymorphisms and genetic susceptibility of coal work's pneumoconiosis]. *chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*. 2010;766(71).
95. Wang M, Ye Y, Qian H, Song Z, Jia X, Zhang Z et al. Common genetic variants in pre-microRNAs are associated with risk of coal workers' pneumoconiosis. *Journal of Human Genetics*. 2009;55(1):13-17.
96. Xie Y, Lin T, Yang M, et al. Co-exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and metals, four common polymorphisms in microRNA genes, and their geneenvironment interactions: Influences on oxidative damage levels in Chinese coke oven workers. *Environ Int*. 2019; 132:105055. doi:

10.1016/j.envint.2019.105055

- 97.** Flaviis MI de. Asma ocupacional por exposición a isocianatos, mezclados con otras sustancias y factores asociados. [Tesis doctoral]. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Venezuela, Barquisimeto. 2008.
- 98.** Orriols, R, Drobnic, ME, Muñoz, X. et al. Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med Clin (Barc)*.1999; (113):659-662.
- 99.** Karimi A, Shokouhi Shoormasti R, Miri S, et al. Asthma Symptoms and Specific IgE Levels among Toluene Diisocyanate (TDI) Exposed Workers in Tehran, Iran. *Iran J Public Health*. 2013 1; 42 (4):397-401.
- 100.** Shibutani, S.T., Saitoh, T., Nowag, H., Münz, C., Yoshimori, T., 2015. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system. *Nat. Immunol*. 16 (10), 1014–1024.
- 101.** Chao, J., Wang, X., Zhang, Y., Zhu, T., Zhang, W., Zhou, Z., Yang, J., Han, B., Cheng, Y., Tu, X., Yao, H., 2016. Role of MCP1P1 in the endothelialmesenchymal transition induced by silica. *Cell. Physiol. Biochem*. 40 (1–2), 309–325.
- 102.** Yuan J, Han R, Esther A, et al. Polymorphisms in autophagy related genes and the coal workers' pneumoconiosis in a Chinese population. *Gene*. 2017; 632:36-42. doi: 10.1016/j.gene.2017.08.017
- 103.** Piguet P, Collart MA, Grau GE, Sappino AP, Vassali P. Requirement of tumor necrosis factor in the development of silica-induced pulmonary fibrosis. *Nature* 1990;344:245–7.
- 104.** Witte JS, Palmer U, O'Connor RD, Hopkins PJ, Hall LM. Relation between tumor necrosis factor polymorphism TNFA –308 and risk of asthma. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:82–5.
- 105.** Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, Whidborne M, Eaton V, Bingle C, Timms J, Duff G, Facchini A, Pacilli A, Fabbri M, Hall I, Britton J, Johnson J, Di Giovine F. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:755–8.
- 106.** Huang S, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1436–9.
- 107.** Borm PJA, Schins RPF. Genotype and phenotype in susceptibility to coal workers' pneumoconiosis. The use of cytokines in perspective. *Eur Respir J* 2001; 18:127–33.
- 108.** Lassalle P, Gosset P, Arets C, Fournier E, Lafitte JJ, Degreef JM, Wallaert B, Tonnel AB, Voisin C. Abnormal secretion of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha by alveolar macrophages in coal workers' pneumoconiosis: comparison between simple pneumoconiosis and progressive massive fibrosis. *Exp Lung Res* 1990;16:73–80.

- 109.** Centers for Disease Control and Prevention. Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners— 16 States, 2010–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(23):431–4.
- 110.** Deng, Chang Wen et al. 2017. “Association between Genetic Variants of Transforming Growth Factor-B1 and Susceptibility of Pneumoconiosis: A MetaAnalysis.” *Chinese Medical Journal* 130(3): 357–64.
- 111.** Berezikov, E., Guryev, V., van de Belt, J., Wienholds, E., Plasterk, R. H. & Cuppen, E. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. *Cell* 120, 21–24 (2005).
- 112.** Wang, M., Ye, Y., Qian, H. et al. Las variantes genéticas comunes en los pre-microARN están asociadas con el riesgo de neumoconiosis de los trabajadores del carbón. *J Hum Genet* 55, 13-17 (2010). <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.112>