

## **INDICE**

	<b>Pag.</b>
ADN .....	2
Asma .....	3
Arteriosclerosis .....	4
Cáncer .....	5
Cerebro .....	9
Corazón .....	10
Diabetes .....	13
Hígado .....	13
Hipertensión .....	13
Pulmones .....	14
Riñones .....	18

## ADN

**4.2.6. Cambios epigenéticos.** La transcripción de genes se activa cuando específicos sitios de CpG se desmetilan y las histonas se acetilan y, a la inversa, silenciada cuando los emplazamientos están metilados y las histonas desacetiladas. Además, junto a los oncogenes, los supresores tumorales y miRNAs son los principales reguladores de señalización en el fenotipo de cáncer [207, 208].

Por lo tanto, las posibles implicaciones de los cambios epigenéticos producidos por la contaminación del aire deben explorarse claramente en sistemas in vitro, ya que los resultados pueden convertirse en importantes marcadores biológicos para estudios epidemiológicos en el futuro.”

**“2.7. Genotoxicidad.** Está bien documentado que diferentes tipos de partículas, sus extractos y componentes individuales tienen efectos genotóxicos en estudios en humanos y en animales tanto in vivo [209] como in vitro. Después de la exposición de las células en cultivo a diferentes tipos de PM, varios estudios han demostrado que las células pueden detenerse en varias partes del ciclo celular [160, 161, 210, 211]. En la mayoría de los casos, estos efectos se relacionan con daño en el ADN”

“Diversas formas de daño en el ADN se detectan tras la exposición al MP. Daños en el ADN incluyen roturas de un solo hilo del ADN, rotura en el alcalino-lábil, y varias formas de daño incluyendo guaninas oxidadas medidas en 8-oxo-7,8-dihidroguanina (8-oxo Gua) y lesiones detectadas como formamidopirimidina ADN glicosilasa (fpg) [161, 205].”

“En consecuencia, varias publicaciones han mostrado aductos de ADN, rupturas de ADN y daño(s) oxidativo(s) del ADN después de la exposición a partículas del ambiente [215-218]. Así, las células epiteliales pulmonares tendrán in vivo una capacidad clara para activar varios compuestos cancerígenos, incluidos los HAP.”

“En un estudio reciente, se presentan los resultados que apoyan la noción que los metabolitos derivados del benzo[a]pireno (B[a]P) altamente reactivos se producen dentro del macrófago alveolar humano y que podrían transferirse a una línea celular epitelial de objetivo secundario [222]. Tales hallazgos tienen importantes implicaciones in vivo a la hora de explicar los posibles mecanismos implicado en el cáncer de pulmón inducido por el aire ambiental.”

“Lo más interesante es que se informa de que el PM del aire ambiente inhibe en gran medida la reparación de la escisión de nucleótidos (NER) por la luz ultravioleta (UV) y del benzo[a]pireno diol epóxido (BPDE) que conlleva daños en el ADN de las células pulmonares humanas. La MP aumenta tanto la mutagénesis espontánea como la inducida por los rayos UV, lo que sugiere que la carcinogenicidad de las PM puede actuar a través de su efecto combinado en la supresión de la reparación del ADN y mejora de los errores de replicación del ADN [226].”

## Resumen por afecciones extraído del informe sobre avances recientes en toxicología de partículas y nanopartículas

La contaminación atmosférica urbana consiste en una mezcla extremadamente compleja de agentes gaseosos y de partículas. La mayoría de los estudios publicados coinciden con la afirmación de que, aunque los contaminantes gaseosos, como el ozono o el SO<sub>2</sub>, juegan un papel importante, el elemento común de los efectos nocivos para la salud de la contaminación atmosférica urbana es el PM respirable [1, 88]. “Muchos estudios con animales se han realizado para dilucidar los efectos de las PM en diferentes órganos, y en relación con diferentes enfermedades. Respecto a los efectos agudos, la mayoría de los estudios se han centrado en las enfermedades inflamatorias, y relativamente pocos estudios han incluido respuestas más específicas a enfermedades, tal vez con la excepción de estudios sobre respuestas relacionadas con las alergias. Por el contrario, más estudios sobre los efectos crónicos han aclarado los problemas relacionados en procesos de enfermedades, tales como el daño al ADN, la destrucción del parénquima pulmonar, aumento del volumen de placa en las arterias, la fibrosis pulmonar, o formación de granuloma.”

“La fracción ultrafina de estas partículas muestra más toxicidad a concentraciones de masa iguales en comparación con las partículas más grandes, debido a su mayor reactividad, área de superficie y número de partículas sobre una base de masa.” [194, 227].

### Asma

“El PM puede transportar eficazmente alérgenos secundarios o compuestos proinflamatorios [32-34]. Recientemente, se ha encontrado correlación para los principales alérgenos, principalmente entre polen y pacientes asmáticos. De hecho, se ha encontrado polen de hierba, hierbajos y árboles, entre otros, en diferentes tamaños de partículas [35]. La mayoría de los alérgenos primarios (polen intacto, 10-100  $\mu\text{m}$ ) no puede llegar a las vías respiratorias pequeñas; sin embargo, los alérgenos secundarios del polen presentes en PM<sub>2.5</sub> sí pueden fácilmente acceder [36].”

**“4.2.1. Tight junctions.** Tight junctions en las células del epitelio representan una barrera importante para la protección del resto de tejidos y órganos de la exposición a varios intrusos patógenos tales como virus, bacterias, hongos, contaminación del aire PM, y varios alérgenos ligados a partículas. La exposición a este tipo de componentes puede provocar infecciones y reacciones alérgicas/asmáticas. Si se combina con la exposición a PM, el resultado final pueden ser reacciones inflamatorias crónicas, que se consideran parte importante de muchas enfermedades pulmonares tales como EPOC y el desarrollo del cáncer.” [149].

## Arteriosclerosis

“En sucesivos experimentos, se ha demostrado que la exposición a PM2.5 aumenta la expresión del factor tisular en macrófagos y las células musculares en la arteriosclerosis [132].”

“En sucesivos experimentos, se ha demostrado que la exposición a PM2.5 aumenta la expresión del factor tisular en macrófagos y las células musculares en la arteriosclerosis [132].”

“La inhalación de nano-NH conlleva significativo estrés oxidativo e inflamación en los pulmones y órganos extrapulmonares, tal y como refleja el aumento de ARNm en los niveles de enzimas antioxidantes y genes de citoquinas inflamatorias; aumento del daño del ADN mitocondrial en la aorta; signos claros de inflamación en el líquido BAL; cambios en la histopatología pulmonar; e inducción de la respuesta en fase aguda. Además, después de 5 meses de exposición, el nano-NH aumenta la aterosclerosis en ratones ApoE-/-[135].”

## Cáncer

### **4.2. Estudios in vitro con implicaciones para diversos procesos inducidos por PM Efectos cardiovasculares y varias enfermedades pulmonares, incluyendo Cáncer.**

Como hemos visto en apartados anteriores, los daños ocasionados por el revestimiento epitelial de los pulmones pueden tener implicaciones importantes relacionadas con enfermedades patógenas, asma y alergias. La inflamación crónica directa o indirecta inducida se considera elemento fundamental en varias enfermedades cardiovasculares, la EPOC, y una parte probable del desarrollo del cáncer.

“Con respecto a esto último, hay cada vez más pruebas que sugieren que la exposición a la contaminación del aire aumenta el riesgo de cáncer de pulmón [146, 147].”

**“4.2.1. Tight junctions.** Tight junctions en las células del epitelio representan una barrera importante para la protección del resto de tejidos y órganos de la exposición a varios intrusos patógenos tales como virus, bacterias, hongos, contaminación del aire PM, y varios alérgenos ligados a partículas. La exposición a este tipo de componentes puede provocar infecciones y reacciones alérgicas/asmáticas. Si se combina con la exposición a PM, el resultado final pueden ser reacciones inflamatorias crónicas, que se consideran parte importante de muchas enfermedades pulmonares tales como EPOC y el desarrollo del cáncer.” [149].

“Lehmann y su equipo [151] observan que una alta concentración de DEP (NIST 2975, 125 µg/mL) puede modular el ARN de oclusión de la tight junction en las células del sistema de defensa epitelial. En este sentido, también es interesante notar que se indica que los DEPs de NIST 2975 aumentan la liberación de metaloproteinasa MMP-1 de las células epiteliales de pulmón humano (A549 y NCI-H292).” El MMP-1 está involucrado en la degradación del colágeno pudiendo dañar la barrera epitelial pulmonar [144]. Estos hallazgos sugieren que la DEP puede contribuir a cambios estructurales en el revestimiento epitelial con implicaciones inflamatorias y posiblemente carcinógenas.”

“También es posible estudiar los efectos in vitro de la exposición a partículas en las últimas fases del desarrollo de cáncer, efectos tales como la inestabilidad cromosómica y la migración celular, que son partes importantes en la difusión del tumor y metástasis”

**“4.2.2. Comunicación intercelular GAP JUNCTION (GJIC).** El GJIC es una forma de intercambio intercelular de moléculas de bajo peso molecular entre células adyacentes. Alteraciones químicas inducidas en este tipo de comunicación dan lugar a un crecimiento y comportamiento anormal de las células y se considera un ensayo interesante para estudios in vitro de productos químicos que pueden actuar como promotores de tumores.” [152].

## Resumen por afecciones extraído del informe sobre avances recientes en toxicología de partículas y nanopartículas

**“4.2.3. Proliferación celular y citotoxicidad.** Se ha utilizado la medición de la proliferación y citotoxicidad como uno de los ensayos de toxicidad primaria para partículas [15, 16, 159]. Con métodos relativamente sencillos, se ha demostrado diferencias en la intensidad de la citotoxicidad. Idéntica masa de PM urbana se ha recogido en diferentes ciudades, o en una gran ciudad, y estando asociada con diferentes fuentes presenta diferencias en la proliferación y citotoxicidad celular [16, 17]. Estos resultados han sido de gran interés para analizar el papel de los efectos tóxicos de diferentes componentes de partículas y por lo tanto para identificar componentes tales como la endotoxina, carbono orgánico y algunos componentes asociados a la citotoxicidad [14, 16, 17].”

“El aumento de la citotoxicidad suele ir seguido de un aumento en los estímulos proliferativos, estímulos considerados de gran importancia tanto para la fijación de la lesión principalmente del ADN, así como para la fase de promoción tumoral. Una serie de compuestos en el DEP son citotóxicos; se sabe que otros compuestos dañan el ADN, lo que produce un arresto G1 y/o acumulación en fase S debido a la reducción de la síntesis del ADN[160, 161]”

“Una parte importante de los carcinógenos conocidos que se encuentran en las partículas de aire contaminantes son varios HAP. Se sabe que algunos de ellos tienen potencia mitogénica. Más específicamente, se informa de efectos mitogénicos débiles, que se producen a través del aumento de Ca<sup>2+</sup>, de la activación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y del receptor de insulina [164-167].” Este tipo de efecto obviamente también origina la proliferación en el aumento del número de células. Lo más interesante es que se sabe desde hace tiempo que varias de ellos tienen las llamadas "propiedades de ocultación"[169-171]. Esta es una propiedad por la cual los metabolitos reactivos son capaces de unirse al ADN sin ser detectados fácilmente por el sistema de defensa celular.”

“Se indica que la inhibición dependiente de AhR de la apoptosis dependiente E2F1- [174] reduce la translocación nuclear del p53, la estimulación de las señales de supervivencia celular e inhibición del daño del ADN tras la exposición a ciertos HAP [175, 176]. Lo más importante es que estos productos químicos alteran el equilibrio entre la muerte celular y la supervivencia celular y la proliferación celular tras un evento dañino para el ADN. Si no se compensa con mayor reparación del ADN, el resultado final será el aumento en la formación de mutaciones.”

“Además, los metabolitos reactivos que hacen reaccionar en mayor grado el ADN frente a otras macromoléculas en las células tendrán un mayor potencial mutagénico [177, 178]. En línea con esto, recientemente se ha informado de que varios contaminantes ambientales incluido el HAP cancerígeno benzo[a]pireno puede modificar las características de la membrana plasmática, alterando así la fisiología celular y el equilibrio entre la vida o la muerte de una célula [179].”

**“4.2.4. Mediadores Inflamatorios.** Varias citoquinas funcionan como factores de proliferación y/o supervivencia, por ejemplo, IL-6, IL-8, y IL-1 $\beta$ [180] pudiendo tener implicaciones en varias enfermedades pulmonares, incluyendo el desarrollo del cáncer

**“4.2.5. Cambios en la expresión genética a través de la unión de receptores.** Ciertos cambios en los fenotipos podrían aumentar la probabilidad de desarrollo de células cancerígenas. En cuanto a la exposición a partículas de aire urbano, es bien sabido que algunas de éstas tales como DEP y Wood inician varias respuestas AhR [145, 161, 206]. Esto se explica por el hecho de que los potentes ligandos AhR tales como los HAP y las dioxinas se liberan de las partículas. La activación del AhR implica un aumento del metabolismo de xenobióticos, detectándose a menudo cambios en el equilibrio entre varias vías metabólicas y de desintoxicación [177]. Este tipo de cambios puede tener implicaciones importantes en las células, ya que los metabolitos más o menos reactivos son fundamentales en el inicio del cáncer, promoción y reacciones inflamatorias. Además, este receptor también tiene un papel muy importante en el desarrollo fisiológico de la enfermedad, implicaciones que van más allá del metabolismo específico de xenobióticos, incluidos los efectos sobre la proliferación, migración, y regulación inmunitaria [145]. Todos estos procesos pueden tener implicaciones importantes en el desarrollo del cáncer.

**“4.2.5. Cambios en la expresión genética a través de la unión de receptores.** Ciertos cambios en los fenotipos podrían aumentar la probabilidad de desarrollo de células cancerígenas. En cuanto a la exposición a partículas de aire urbano, es bien sabido que algunas de éstas tales como DEP y Wood inician varias respuestas AhR [145, 161, 206]. Esto se explica por el hecho de que los potentes ligandos AhR tales como los HAP y las dioxinas se liberan de las partículas. La activación del AhR implica un aumento del metabolismo de xenobióticos, detectándose a menudo cambios en el equilibrio entre varias vías metabólicas y de desintoxicación [177]. Este tipo de cambios puede tener implicaciones importantes en las células, ya que los metabolitos más o menos reactivos son fundamentales en el inicio del cáncer, promoción y reacciones inflamatorias. Además, este receptor también tiene un papel muy importante en el desarrollo fisiológico de la enfermedad, implicaciones que van más allá del metabolismo específico de xenobióticos, incluidos los efectos sobre la proliferación, migración, y regulación inmunitaria [145]. Todos estos procesos pueden tener implicaciones importantes en el desarrollo del cáncer.

**“4.2.6. Cambios epigenéticos.** La transcripción de genes se activa cuando específicos sitios de CpG se desmetilan y las histonas se acetilan y, a la inversa, silenciada cuando los emplazamientos están metilados y las histonas desacetiladas. Además, junto a los oncogenes, los supresores tumorales y miRNAs son los principales reguladores de señalización en el fenotipo de cáncer [207, 208].

Por lo tanto, las posibles implicaciones de los cambios epigenéticos producidos por la contaminación del aire deben explorarse claramente en sistemas in vitro, ya que los resultados pueden convertirse en importantes marcadores biológicos para estudios epidemiológicos en el futuro.”

## Resumen por afecciones extraído del informe sobre avances recientes en toxicología de partículas y nanopartículas

“En un estudio reciente, se presentan los resultados que apoyan la noción que los metabolitos derivados del benzo[a]pireno (B[a]P) altamente reactivos se producen dentro del macrófago alveolar humano y que podrían transferirse a una línea celular epitelial de objetivo secundario [222]. Tales hallazgos tienen importantes implicaciones in vivo a la hora de explicar los posibles mecanismos implicado en el cáncer de pulmón inducido por el aire ambiental.”

“Lo más interesante es que se informa de que el PM del aire ambiente inhibe en gran medida la reparación de la escisión de nucleótidos (NER) por la luz ultravioleta (UV) y del benzo[a]pireno diol epóxido (BPDE) que conlleva daños en el ADN de las células pulmonares humanas. La MP aumenta tanto la mutagénesis espontánea como la inducida por los rayos UV, lo que sugiere que la carcinogenicidad de las PM puede actuar a través de su efecto combinado en la supresión de la reparación del ADN y mejora de los errores de replicación del ADN [226].”



## Cerebro

“De hecho, se ha demostrado que las PNs tienen el potencial de acceder al cerebro [84], a la circulación de la sangre [85, 86] y posteriormente a otros órganos principales causando inflamación y estrés oxidativo en estos órganos.”

“Recientemente, Elder et al.[91] demostró que la vía neuronal olfativa representa una ruta de exposición significativa del tejido del sistema nervioso central (SNC) a los UFP inhalados.”

“Existen posibilidades neurodegenerativas consecuencia de la entrada de partículas al cerebro. Se ha informado de evidencia histológica de neurodegeneración tanto en cerebros caninos como en humanos expuestos a altos niveles de PM ambientales, lo que sugiere la posibilidad de consecuencias neurotóxicas por PM[137, 138].” “El daño mediado por MP puede venir causado por el efecto oxidante de estrés que puede acrecentar la sensibilidad a enfermedades neurodegenerativas.”

“Análisis morfométrico del sistema nervioso central de ratones ApoE<sup>-/-</sup> expuestos a la contaminación atmosférica concentrada muestra que el cerebro es un blanco crítico para la exposición de partículas contaminantes y el estrés oxidativo implicado como factor que vincula la exposición al MP y la tendencia a la neurodegeneración[137, 138].”

## Corazón

“Un informe reciente que evalúa el carbono elemental, la materia orgánica de carbono, sulfato y nitrato en PM<sub>2.5</sub> y su relación con los ingresos hospitalarios demuestra que los cambios en el contenido de carbono elemental están asociados con ingresos hospitalarios por problemas cardiovasculares (25)”

“La inflamación pulmonar causada por la PN también puede generar cambios en la permeabilidad de la membrana, que a su vez puede provocar una translocación de partículas más allá del pulmón y que afecta al sistema cardiovascular [83]”

“Resumimos los principales mecanismos planteados para los efectos sistémicos. El primero relaciona el efecto de las partículas con su capacidad para impactar en el sistema nervioso autónomo. Los estudios demostraron que la exposición a la contaminación está asociada con cambios rápidos en el equilibrio del sistema nervioso autónomo, favoreciendo el sistema nervioso simpático y el retraimiento parasimpático que conduce a cambios en el patrón de respiración, la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la tasa cardíaca. La disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca evidencia la existencia de un estado de disfunción de la autonomía cardíaca y es un factor de riesgo de muerte súbita cardíaca por arritmias [89].” “Los mecanismos responsables en el aumento del impulso simpático siguen sin estar claros, pero pueden implicar activaciones de los arcos reflejos neurales pulmonares y efectos directos de los contaminantes en los canales de iones cardíacos [89]”

“Un aspecto importante de las asociaciones epidemiológicas entre la contaminación atmosférica y la morbilidad o mortalidad es que los efectos adversos agudos parecen marcarse más en personas con funciones cardiovasculares complicadas ya existentes, tales como hipertensión o diabetes [89].”

“Nurkiewicz y sus colaboradores han estudiado los efectos de partículas inhaladas y nanopartículas en el sistema endotelial y microvascular.” “Primero, demostraron que las ratas expuestas a ROFA o TiO<sub>2</sub> presentaron una reducción de su capacidad para responder al ionóforo de Ca<sup>2+</sup> A23187, que induce a la dilatación de las arterias [104]. En otros estudios, el mismo grupo ha demostrado que la exposición a ROFA o TiO<sub>2</sub> NP, por instilación o inhalación, induce a la disfunción microvascular sistémica [105, 106]. También detectaron que la señalización de óxido nítrico (NO) parece estar involucrada en los efectos endotelial sistémico de las partículas [107].”

“Más recientemente, se han investigado los efectos agudos (4 y 18 h) de la DEP en parámetros pulmonares y cardiovasculares y el efecto protector de la timoquinona [41]. Cuatro horas después de la administración del DEP, no hubo cambios significativos en las células BAL, ni en la histología pulmonar o en la función pulmonar. Sin embargo, 18h tras la exposición, tanto la inflamación como la función pulmonar se ven afectados de manera significativa. Por el contrario, a las 4 h y 18 h, DEP causa inflamación sistémica caracterizada por leucocitosis, aumenta la concentración de IL-6 y reduce SBP. DEP reduce el número reducido de plaquetas y agrava la trombosis arterial pial. La suma de

## Resumen por afecciones extraído del informe sobre avances recientes en toxicología de partículas y nanopartículas

DEP (0.1-1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) a la sangre no tratada favorece la agregación plaquetaria. Los efectos cardiovasculares que se aprecian 4 h después de la exposición al DEP parecen no proceder de la inflamación pulmonar pero posiblemente de la traslocación de la sangre de DEP y/o sus componentes asociados [41]. Sin embargo, a las 18 h, el DEP indujo cambios significativos en las funciones pulmonares, cardiovasculares e inflamación pulmonar.”

**3.2.2. Efectos Agudos.** “Varios estudios demuestran que la exposición a UFP o DEP causa inflamación pulmonar y problemas protrombóticos en la vena del oído de ratas o en la vena femoral y arteria de los hámsteres [108-112].”

“Mutlu y sus colaboradores [113] demostraron que la exposición a MP desencadena la producción de IL-6 mediante macrófagos alveolares, lo que reduce el tiempo de coagulación, la formación de trombina intravascular y la trombosis arterial acelerada de la carótida [113]”

“ De hecho, las partículas con diámetro  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  (PM2.5) potencian la hipertensión inducida por la angiotensina II [117, 118]. Además, las PM2.5 aumentan la hipertrofia cardíaca inducida por la angiotensina II, la deposición de colágeno y la activación RhoA cardíaca y vascular, lo que sugiere que los efectos sobre la salud cardiovascular son, sin duda, el resultado a la exposición de partículas contaminantes [118].”

“Varios estudios han demostrado que las nanopartículas, debido a su pequeño tamaño, podrían evitar las defensas fagocíticas normales en el sistema respiratorio y tener acceso a la circulación sistémica y por lo tanto a diferentes lugares extrapulmonares [83, 84, 90–93, 103, 123].”

“Para determinar específicamente el efecto de partículas translocadas, se ha demostrado recientemente tanto en ratas normotensas como espontáneamente hipertensas que 24 horas después de su administración sistémica, DEP se ve afectado por la presión sanguínea y causa inflamación pulmonar tal y como se avala en BAL[124, 125].”

“La inhalación de nano-NH conlleva significativo estrés oxidativo e inflamación en los pulmones y órganos extrapulmonares, tal y como refleja el aumento de ARNm en los niveles de enzimas antioxidantes y genes de citoquinas inflamatorias; **aumento del daño del ADN mitocondrial en la aorta**; signos claros de inflamación en el líquido BAL; cambios en la histopatología pulmonar; e inducción de la respuesta en fase aguda. Además, después de 5 meses de exposición, el nano-NH aumenta la **aterosclerosis** en ratones ApoE-/-[135].”

“Aunque sabemos que la captación de partículas tiene lugar en las células epiteliales [142], la mayoría de las respuestas biológicas desencadenadas por las partículas en estas células no parecen depender de la captación de partículas [143]. Se informa de que las partículas como tal desencadenan efectos biológicos a través de la formación de especies de oxígeno reactivas acelulares (ROS). Sin embargo, se indica que las

## Resumen por afecciones extraído del informe sobre avances recientes en toxicología de partículas y nanopartículas

respuestas inmunológicas inducidas por DEP en las células A549 dependen de la activación de la formación de células ROS a través de la NADPH oxidasa [144]. Además, nuevas pruebas sugieren que los constituyentes de las partículas son capaces de unirse o activar varias membranas y receptores citosólicos. Obviamente, tanto la vinculación enlace-AhR como los metabolitos de HAP electrofílicos reactivos covalentemente que se unen al ADN vienen causados por componentes químicos liberados de la partícula [143, 145].”

### **4.2. Estudios in vitro con implicaciones para diversos procesos inducidos por PM Efectos cardiovasculares y varias enfermedades pulmonares, incluyendo Cáncer.**

Como hemos visto en apartados anteriores, los daños ocasionados por el revestimiento epitelial de los pulmones pueden tener implicaciones importantes relacionadas con enfermedades patógenas, asma y alergias. La inflamación crónica directa o indirecta inducida se considera elemento fundamental en varias enfermedades cardiovasculares, la EPOC, y una parte probable del desarrollo del cáncer. “Con respecto a esto último, hay cada vez más pruebas que sugieren que la exposición a la contaminación del aire aumenta el riesgo de cáncer de pulmón [146, 147].”

## Diabetes

“Además, el mismo grupo de investigadores ha demostrado que problemas de coagulación sistémicos se ven agravados por la diabetes en ratones que están expuestos de forma aguda a DEP [122]. Estos autores afirman que pueden ser relevantes para la exacerbación de la morbilidad cardiovascular que acompaña a la contaminación del aire por partículas en pacientes diabéticos”

## Hígado

“La distribución de las partículas de carbono ultrafino de radiomarcado, conocidas comúnmente como "Technegas", ha sido investigada tras su inhalación por voluntarios humanos sanos no fumadores [85]. El tamaño de las partículas individualizadas es de entre 5 y 10 nm, como lo confirmamos por microscopía electrónica de partículas. La radiactividad, que en gran medida estaba ligada a las partículas, y evaluada por cromatografía de capa fina, se detecta en sangre un minuto después, alcanzando su máximo entre 10-20 minutos, y permaneciendo en este nivel hasta 60 min. Las imágenes de la cámara gamma muestran bastante radioactividad en el hígado y otras partes del cuerpo. La presencia de radiactividad en el hígado es compatible con una acumulación de partículas en células de Kupffer, como se sabe que ocurre con las partículas coloidales”.

## Hipertensión

“ De hecho, las partículas con diámetro  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  (PM2.5) potencian la hipertensión inducida por la angiotensina II [117, 118]. Además, las PM2.5 aumentan la hipertrofia cardíaca inducida por la angiotensina II, la deposición de colágeno y la activación RhoA cardíaca y vascular, lo que sugiere que los efectos sobre la salud cardiovascular son, sin duda, el resultado a la exposición de partículas contaminantes [118].”

“Para determinar específicamente el efecto de partículas translocadas, se ha demostrado recientemente tanto en ratas normotensas como espontáneamente hipertensas que 24 horas después de su administración sistémica, DEP se ve afectado por la presión sanguínea y causa inflamación pulmonar tal y como se avala en BAL[124, 125].”

## Pulmones

“Estudios epidemiológicos y clínicos han relacionado la exposición a partículas (PM) con efectos negativos para la salud, que pueden estar relacionados con el aumento de mortalidad y morbilidad por diversas enfermedades cardiopulmonares [207,208]”

“Los PNs conllevan respuestas inflamatorias y estrés oxidativo, pero también pueden tener efectos inmunosupresores, perjudicando la función de macrófago y alterando las funciones de la barrera epitelial. Se ha investigado recientemente sobre si la exposición al PN puede o no aumentar el riesgo de infección pulmonar [55]. Se ha demostrado que la exposición al Cu NP deteriora las defensas contra infecciones bacterianas pulmonares e induce a una disminución de la dosis dependiente en la eliminación bacteriana. Además, se ha demostrado que la exposición aguda a la DEP por inhalación aumenta la inflamación pulmonar inducida por lipopolisacárido [56].”

“En un estudio, se ha investigado con ratones cómo afecta el impacto de la exposición pulmonar al NP carbono negro en casos de lesión pulmonar producida por la elastasa pancreática porcina [57]. Se ha demostrado que el NP carbono negro aumenta el enfisema y la inflamación pulmonar inducida por EPP.”

“La inflamación pulmonar causada por la PN también puede generar cambios en la permeabilidad de la membrana, que a su vez puede provocar una translocación de partículas más allá del pulmón y que afecta al sistema cardiovascular [83]”

“Se informa de que las partículas inhaladas pueden llevar a una respuesta inflamatoria sistémica a través de la liberación de IL-6, TNF $\alpha$  o histamina, y a estrés oxidativo dentro de los pulmones y/o sistémicamente [87, 88].”

“Además, varios estudios han demostrado que las nanopartículas, debido a su pequeño tamaño, pueden evitar las defensas normales fagocíticas del sistema respiratorio y acceder a la circulación sistémica, además de a diferentes puntos extrapulmonares [85, 86, 90-93].”

“Recientes estudios [96-98] han proporcionado datos morfológicos que ilustran que las partículas inhaladas se transportan al espacio capilar pulmonar, presumiblemente por transcitosis.”

“Resumimos los principales mecanismos planteados para los efectos sistémicos. El primero relaciona el efecto de las partículas con su capacidad para impactar en el sistema nervioso autónomo. Los estudios demostraron que la exposición a la contaminación está asociada con cambios rápidos en el equilibrio del sistema nervioso autónomo, favoreciendo el sistema nervioso simpático y el retraimiento parasimpático

## Resumen por afecciones extraído del informe sobre avances recientes en toxicología de partículas y nanopartículas

que conduce a cambios en el patrón de respiración, la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la tasa cardíaca. La disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca evidencia la existencia de un estado de disfunción de la autonomía cardíaca y es un factor de riesgo de muerte súbita cardíaca por arritmias [89].” “Los mecanismos responsables en el aumento del impulso simpático siguen sin estar claros, pero pueden implicar activaciones de los arcos reflejos neurales pulmonares y efectos directos de los contaminantes en los canales de iones cardíacos [89]”

**3.2.2. Efectos Agudos.** “Varios estudios demuestran que la exposición a UFP o DEP causa inflamación pulmonar y problemas protrombóticos en la vena del oído de ratas o en la vena femoral y arteria de los hámsteres [108-112].”

“Más recientemente, se han investigado los efectos agudos (4 y 18 h) de la DEP en parámetros pulmonares y cardiovasculares y el efecto protector de la timoquinona [41]. Cuatro horas después de la administración del DEP, no hubo cambios significativos en las células BAL, ni en la histología pulmonar o en la función pulmonar. Sin embargo, 18h tras la exposición, tanto la inflamación como la función pulmonar se ven afectados de manera significativa. Por el contrario, a las 4 h y 18 h, DEP causa inflamación sistémica caracterizada por leucocitosis, aumenta la concentración de IL-6 y reduce SBP. DEP reduce el número reducido de plaquetas y agrava la trombosis arterial pial. La suma de DEP (0.1-1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) a la sangre no tratada favorece la agregación plaquetaria. Los efectos cardiovasculares que se aprecian 4 h después de la exposición al DEP parecen no proceder de la inflamación pulmonar pero posiblemente de la traslocación de la sangre de DEP y/o sus componentes asociados [41]. Sin embargo, a las 18 h, el DEP indujo cambios significativos en las funciones pulmonares, cardiovasculares e inflamación pulmonar.”

“Además, se ha demostrado que el  $\text{TiO}_2$  ultrafino provoca inflamación pulmonar aguda tras la administración del i.p. y muestra efectos aditivos o sinérgicos con LPS, al menos parcialmente, mediante la activación de inflamación dependiente de oxidantes y de NFkappaB, lo que conlleva un aumento en la producción de medidores proinflamatorios [127].”

“La inhalación de nano-NH conlleva significativo estrés oxidativo e inflamación en los pulmones y órganos extrapulmonares, tal y como refleja el aumento de ARNm en los niveles de enzimas antioxidantes y genes de citoquinas inflamatorias; aumento del daño del ADN mitocondrial en la aorta; signos claros de inflamación en el líquido BAL; cambios en la histopatología pulmonar; e inducción de la respuesta en fase aguda. Además, después de 5 meses de exposición, el nano-NH aumenta la aterosclerosis en ratones ApoE-/-[135].”

“Aunque sabemos que la captación de partículas tiene lugar en las células epiteliales [142], la mayoría de las respuestas biológicas desencadenadas por las partículas en estas células no parecen depender de la captación de partículas [143]. Se informa de que las partículas como tal desencadenan efectos biológicos a través de la formación de especies de oxígeno reactivas acelulares (ROS). Sin embargo, se indica que las respuestas inmunológicas inducidas por DEP en las células A549 dependen de la

## Resumen por afecciones extraído del informe sobre avances recientes en toxicología de partículas y nanopartículas

activación de la formación de células ROS a través de la NADPH oxidasa [144]. Además, nuevas pruebas sugieren que los constituyentes de las partículas son capaces de unirse o activar varias membranas y receptores citosólicos. Obviamente, tanto la vinculación enlace-AhR como los metabolitos de HAP electrofílicos reactivos covalentemente que se unen al ADN vienen causados por componentes químicos liberados de la partícula [143, 145].”

### **4.2. Estudios in vitro con implicaciones para diversos procesos inducidos por PM** **Efectos cardiovasculares y varias enfermedades pulmonares, incluyendo Cáncer.**

Como hemos visto en apartados anteriores, los daños ocasionados por el revestimiento epitelial de los pulmones pueden tener implicaciones importantes relacionadas con enfermedades patógenas, asma y alergias. La inflamación crónica directa o indirecta inducida se considera elemento fundamental en varias enfermedades cardiovasculares, la EPOC, y una parte probable del desarrollo del cáncer. “Con respecto a esto último, hay cada vez más pruebas que sugieren que la exposición a la contaminación del aire aumenta el riesgo de cáncer de pulmón [146, 147].”

“Los componentes que generalmente se consideran de mayor interés para tales efectos son las partículas en el ultrafino (PM0.1) y fracción fina (PM2.5) incluyendo DEP y partículas del humo de madera (WSP) [148]. Sin embargo, los estudios más recientes in vitro indican que también las partículas PM10 más grandes pueden desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer a través del daño de las células epiteliales del pulmón, efectos en la proliferación celular incluyendo citotoxicidad, liberación de mediadores inflamatorios como quimiocinas y citoquinas, cambios en la expresión genética a través del enlace de receptores, y varias formas de daño del ADN celular, incluyendo cambios epigenéticos”

“También es posible estudiar los efectos in vitro de la exposición a partículas en las últimas fases del desarrollo de cáncer, efectos tales como la inestabilidad cromosómica y la migración celular, que son partes importantes en la difusión del tumor y metástasis”

“Como se ve de manera habitual en estudios de contaminación atmosférica realizados en ciudades, parece haber grandes diferencias estacionales en las PM10 y PM2.5, tanto en lo que se refiere a la composición química como a sus efectos biológicos medidos a través de la liberación de citoquina proinflamatoria y la citotoxicidad [184]”

“El endotelio vascular desempeña un papel fundamental en el proceso inflamatorio y la producción de citoquinas, varias señales celulares desencadenan esta respuesta. Partiendo de la base de que la materia particulada puede translocarse desde los pulmones en pocos minutos tras la exposición [85], la inflamación podría llegar al endotelio vascular directamente por la exposición a partículas”

“En este sentido, varios estudios demuestran que las PM y NP inducen disfunción endotelial tras la exposición [16, 195-198].”



## Resumen por afecciones extraído del informe sobre avances recientes en toxicología de partículas y nanopartículas

“In vivo, las células epiteliales o los macrófagos, o cualquier célula que esté interactuando con una partícula, interactúa con otros tipos de células, y esas interacciones pueden exacerbar o inhibir la respuesta inflamatoria”

“Es interesante notar que las enfermedades inflamatorias como el asma y la EPOC implican un mayor riesgo de cáncer de pulmón, aunque esta implicación puede no ser directa [199, 200]. La hipótesis se basa en que la liberación de mediadores inflamatorios (quimiocinas y citoquinas) tales como IL-1 $\beta$  tanto directamente como a través de una mayor citotoxicidad (liberación de moléculas de DAMP) puede suponer un aumento del número de neutrófilos/macrófagos en el pulmón.”

“Así, varios estudios in vivo sobre otras sustancias químicas informan que el reclutamiento de esas células se traducirá en un aumento de liberación de moléculas de ROS que podrían exacerbar el aumento de la toxicidad y así amplificar el proceso inflamatorio. La mayor inflamación en un tejido aumentará el estrés oxidante/nitrosativo y peroxidación de lípidos (LPO), generando por tanto un exceso de ROS, especies de nitrógeno reactivo, y aldehídos reactivos de ADN. Las bases modificadas de ADN se generan, entre otras razones, por reacción del ADN ante estos importantes productos LPO [201]. El entorno resultante altamente citotóxico también creará un entorno que favorece la selección de células con mutaciones en p53, haciéndolas más resistentes a la muerte celular [202]. Otros mecanismos incluyen el camino para la reparación del ADN dañado o desequilibrado. De esta manera, el estrés oxidativo/nitrosativo persistente y el exceso de LPO se induce por procesos inflamatorios en un proceso que se autoperpetúa y que causa una acumulación progresiva del daño del ADN en los órganos objeto, incluido el pulmón [201].”

La contaminación atmosférica urbana consiste en una mezcla extremadamente compleja de agentes gaseosos y de partículas. La mayoría de los estudios publicados coinciden con la afirmación de que, aunque los contaminantes gaseosos, como el ozono o el SO<sub>2</sub>, juegan un papel importante, el elemento común de los efectos nocivos para la salud de la contaminación atmosférica urbana es el PM respirable[1, 88].”

“Muchos estudios con animales se han realizado para dilucidar los efectos de las PM en diferentes órganos, y en relación con diferentes enfermedades. Respecto a los efectos agudos, la mayoría de los estudios se han centrado en las enfermedades inflamatorias, y relativamente pocos estudios han incluido respuestas más específicas a enfermedades, tal vez con la excepción de estudios sobre respuestas relacionadas con las alergias. Por el contrario, más estudios sobre los efectos crónicos han aclarado los problemas relacionados procesos de enfermedades, tales como el daño al ADN, la destrucción del parénquima pulmonar, aumento del volumen de placa en las arterias, la fibrosis pulmonar, o formación de granuloma. [1, 88]”

“La fracción ultrafina de estas partículas muestra más toxicidad a concentraciones de masa iguales en comparación con las partículas más grandes, debido a su mayor reactividad, área de superficie y número de partículas sobre una base de masa.”

## Riñón

“Nemmar y sus colaboradores han informado recientemente de la novedosa evidencia de que la deposición pulmonar de DEP potencia los efectos renales, sistémicos y pulmonares debido al fallo renal inducido por el cisplatino (IRA) [123]. Estos hallazgos ponen de relieve la importancia de los factores medioambientales, tales como la contaminación por partículas en el aire, en la agravación del IRA.”