



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: Efectos de la materia particulada fina  
sobre el sistema cardiovascular.**

Autor: Daniel Vasile Popescu

Fecha: Junio 2020

Tutor: Jesús Román Zaragoza

## ÍNDICE:

1	RESUMEN. ....	3
2	ABSTRACT. ....	3
1.	INTRODUCCIÓN. ....	4
2.	OBJETIVOS. ....	5
3.	METODOLOGÍA. ....	5
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN. ....	5
4.1.	Componentes y características de la PM <sub>2,5</sub> . ....	5
4.2.	Efectos de la PM <sub>2,5</sub> sobre el tejido vascular. ....	7
4.2.1.	Estructura vascular. ....	7
4.2.2.	Efectos sobre la túnica media. ....	8
4.2.3.	Marcadores de lesión endotelial. ....	8
4.2.4.	Importancia de COX-2/mPGES-1/PGE2 en la lesión endotelial. ....	9
4.2.5.	Lesión endotelial en la arteria pulmonar aórtica. ....	10
4.3.	Efectos de la PM <sub>2,5</sub> sobre el enzima iNOS. ....	11
4.3.1.	Óxido nítrico y óxido nítrico sintasa. ....	11
4.3.2.	Alteraciones vasculares. ....	12
4.4.	Efectos de la PM <sub>2,5</sub> sobre la aterosclerosis. ....	12
4.4.1.	Patogenia de la aterosclerosis. ....	12
4.4.2.	Alteraciones observadas. ....	13
4.4.3.	Importancia de la IL-1 $\beta$ tras la exposición a PM <sub>2,5</sub> . ....	14
4.5.	Ferroptosis ocasionada por la PM <sub>2,5</sub> . ....	15
4.5.1.	Mecanismos implicados en la ferroptosis. ....	15
4.5.2.	Alteraciones observadas. ....	16
4.6.	Efectos de la PM <sub>2,5</sub> sobre las mitocondrias. ....	17
5.	CONCLUSIONES. ....	17
6.	BIBLIOGRAFÍA. ....	18

## 1 RESUMEN.

La exposición a la materia particulada fina (PM<sub>2,5</sub>) está, estadísticamente, relacionada con un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Aún no se conocen, con exactitud, los componentes de la PM<sub>2,5</sub> responsables de estas alteraciones, ni cómo actúan. No obstante, se ha observado, experimentalmente, un aumento del estrés oxidativo celular y una liberación incrementada de citoquinas proinflamatorias.

Estos cambios, favorecen la aparición de lesiones en el tejido vascular, especialmente, en la capa endotelial y en la capa media, lo que fomenta el desarrollo de placas de ateroma que son un factor de riesgo en la aparición de enfermedades cardiovasculares.

## 2 ABSTRACT.

Exposure to fine particulate matter (PM<sub>2,5</sub>) is statistically associated with increased cardiovascular morbidity and mortality.

The components of PM<sub>2,5</sub> responsible for these alterations and how they work are not well known yet. However, an increase in cellular oxidative stress and an increased release of pro-inflammatory cytokines have been observed experimentally.

These changes promote the appearance of lesions in the vascular tissue, especially in the endothelial and middle layer, which leads to the development of atheroma plaques, which are a risk factor in the appearance of cardiovascular diseases.

## 1. INTRODUCCIÓN.

La contaminación ambiental, repercute negativamente en la salud pública y en la economía, aumentando el riesgo de muerte prematura, morbilidad y años de vida ajustados por discapacidad<sup>(1), (2)</sup>.

En el año 2016, se estimó que la contaminación atmosférica fue responsable de 4,2 millones de muertes prematuras y, el 91% de estos sucesos ocurrieron en regiones con bajos y medianos ingresos, como Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental, donde la energía se obtiene, principalmente, de la combustión de carbón y de otros combustibles fósiles<sup>(3)</sup>.

Los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), muestran que hay una relación estrecha entre la contaminación ambiental y las enfermedades cardiovasculares (ECV) y, estimó que aproximadamente el 58% de las muertes prematuras relacionadas con la contaminación ambiental, en el año 2016, fueron consecuencia de cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares. También, señaló que las principales causas de mortalidad en el mundo en los últimos 15 años, fueron la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, responsables de 15,2 millones de decesos en el año 2016.

El último informe de *Global Burden Disease* (GBD), indica que al menos 19 de las 56 millones de muertes anuales en todo el mundo se atribuyen a las ECV, posicionándose como la primera causa de muerte en todo el mundo<sup>(4)</sup>.

En el año 2017, en el informe GBD, la contaminación ambiental ocupó el octavo puesto en una lista de 79 factores de riesgo de mortalidad y se estimó que 2,94 millones de muertes ocasionadas por la contaminación son atribuibles a un único componente la materia fina o materia particulada con un diámetro igual o inferior a 2,5  $\mu\text{m}$  (PM<sub>2,5</sub>) y, además, el 48% de estas muertes se deben a enfermedades isquémicas e ictus.

La PM<sub>2,5</sub> es un contaminante ambiental constituido por una mezcla de partículas sólidas y líquidas con componentes orgánicos e inorgánicos, suspendidas en el aire, que pueden atravesar la barrera pulmonar y acceder a vía sistémica a través del sistema circulatorio.

Las consecuencias patológicas derivadas de la exposición a PM<sub>2,5</sub> varían en función del diámetro aerodinámico de la partícula, su composición química, la solubilidad de sus componentes, la geografía y las fuentes de las que proceden<sup>(5)</sup>.

Las concentraciones de PM<sub>2,5</sub> se miden en microgramos por metro cúbico de aire ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) y la OMS ha recomendado un límite superior de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de media anual y de 25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de media en 24 horas, para evitar las consecuencias negativas derivadas de la exposición a este contaminante.

Los mecanismos implicados, en la patología cardiovascular ocasionada por la exposición a PM<sub>2,5</sub>, tanto a corto como a largo plazo, aún no se han esclarecido<sup>(6)</sup>. No obstante, se ha podido observar que, tras la inhalación de PM<sub>2,5</sub> aumentan los niveles de especies reactivas de oxígeno (EROs), citoquinas proinflamatorias, reactivos de fase aguda y hormonas vasoactivas en los pulmones que, posteriormente, se liberan al torrente sanguíneo<sup>(7),(8)</sup>.

Además, se han establecido asociaciones significativas entre la exposición a PM<sub>2,5</sub> y el desarrollo de síndrome coronario agudo (SCA). El SCA es uno de los tipos más comunes de enfermedad coronaria, se caracteriza por isquemia aguda de miocardio y, generalmente, incluye angina inestable e infarto de miocardio<sup>(9), (10)</sup>.

Las alteraciones observadas, incluyen una lesión endotelial inicial seguida de inflamación arterial y una liberación excesiva de factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias y moléculas vasoactivas que, conllevan a la proliferación de fibrocitos y células musculares lisas que, a su vez, favorecen la formación de una placa de ateroma y la consiguiente

aterosclerosis<sup>(11)</sup>. La ruptura de la placa de ateroma, supone la interrupción del flujo sanguíneo y la posterior isquemia<sup>(12), (13)</sup>.

La exposición a PM<sub>2,5</sub>, en concentraciones superiores a las recomendadas, durante varios días o semanas, se ha asociado con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), cuya incidencia puede ser superior en personas ancianas y diabéticos<sup>(14)</sup>.

En un estudio de casos cruzado realizado en Irán con 319 pacientes con una media de edad de 63,15 ± 28,14 años, se ha observado un aumento en el porcentaje de ingresos hospitalarios de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST en las 48 horas siguientes al incremento de concentración ambiental de PM<sub>2,5</sub> en 10 µg/m<sup>3</sup><sup>(15)</sup>.

El Estudio Europeo de Cohortes para los Efectos de la Contaminación del Aire (ESCAPE), señala que la exposición a largo plazo a PM<sub>2,5</sub> y el incremento de 5 µg/m<sup>3</sup> en la media anual estimada de PM<sub>2,5</sub> se asocia con un aumento del 13% en el riesgo de eventos coronarios<sup>(16)</sup>.

Asimismo, en un estudio de cohortes prospectivo realizado desde el año 2000 hasta el año 2015 en 15 provincias de China, y cuyos participantes carecían de antecedentes de ictus, se observó que el aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2,5</sub> implicaba un incremento del 13% de ictus<sup>(17)</sup>.

Otro estudio, llevado a cabo en Corea, señala que el aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2,5</sub> está asociado con un incremento del 4,7% de muerte cardiovascular y que esta asociación es prácticamente lineal, sobre todo, por encima de 18µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2,5</sub><sup>(18)</sup>.

## 2. OBJETIVOS.

Revisar el conocimiento actual sobre las alteraciones producidas en el sistema cardiovascular por la exposición a PM<sub>2,5</sub> así como los posibles mecanismos implicados.

## 3. METODOLOGÍA.

Se han consultado distintas bases de datos como *Pubmed*, *Google académico*, publicaciones de la OMS y otras organizaciones especializadas en contaminación ambiental y efectos sobre la salud. Para ello, se han empleado palabras clave como *PM<sub>2,5</sub>*, *particulate matter 2.5 and cardiovascular diseases*, *pollution and cardiovascular diseases*, *PM<sub>2,5</sub> and atherosclerosis*, *ferroptosis*,...

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 4.1. Componentes y características de la PM<sub>2,5</sub>.

La materia particulada fina o PM<sub>2,5</sub> es el conjunto de materia, en estado sólido y líquido, suspendida en la atmósfera en forma de partículas y presenta una composición, naturaleza y efectos sobre la salud variados. La concentración y tamaño de la materia particulada difiere a lo largo del tiempo. Distintas partículas se pueden fusionar adquiriendo un tamaño superior o se pueden adherir nuevos componentes a la superficie de las partículas presentes en el aire generando gran diversidad<sup>(19)</sup>.

La PM<sub>2,5</sub> puede ser de origen antropogénico o de origen natural. Algunas de estas partículas pueden ser emitidas directamente desde sus fuentes mientras que otras son de origen secundario y se originan por medio de reacciones químicas en la atmósfera.

Se clasifican en función de su diámetro aerodinámico en partículas gruesas (PM<sub>10</sub>), partículas finas (PM<sub>2,5</sub>) y partículas ultrafinas (PM<sub>0,1</sub>). Su tamaño y sus componentes están relacionados con los efectos tóxicos que producen sobre la salud.

La materia particulada fina, se genera, principalmente, a partir de fuentes antropogénicas como la quema de biomasa, los motores de los automóviles, las actividades industriales y agrícolas, erosión y desgaste del asfalto y abrasión de neumáticos, entre otros.

En la PM<sub>2,5</sub> se puede encontrar una fracción orgánica constituida por un número variable de compuestos de carbono e hidrocarburos aromáticos policíclicos; y una fracción inorgánica formada por metales, aniones y cationes.

FRACCIÓN ORGÁNICA	
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs)	Compuestos de carbono
<i>Naftaleno (Naph), acenaftileno (Acy), acenafteno (Ace), floureno (Fl), fenantreno (Phe), antraceno (Ant), fluoranteno (Ft), pireno (Pyr), benzo[a]antraceno (BaA), criseno (Chry), benzo[b]fluoranteno (BbF), benzo[k]fluoranteno (BkF), benzo[a]pireno (BaP), dibenzo[a,h]antraceno (DBahA), benzo[g,h,i]perileno (BghiP), indeno [1,2,3-cd]pireno (IP), benzo[e]pireno (BeP),perileno (Per) y dibenzo [a,e] pireno (DBP).</i>	Carbono grafitico, carbonato de potasio (K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ), carbonato de sodio(Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ) y carbonato de magnesio (MgCO <sub>3</sub> ).

Tabla 1.(Elaboración propia).Clasificación de los componentes que forman la fracción orgánica de la materia particulada fina.

La Agencia de Protección del Medioambiente (EPA) ha seleccionado 16 HAPs (en cursiva en la tabla 1) como contaminantes prioritarios. Éstos proceden tanto de fuentes naturales (como los incendios forestales), como de origen antropogénico (combustión de motores de los coches, actividad industrial, calefacciones, quemados de madera e incendios controlados en la agricultura). El BaP es empleado como marcador de la presencia de HAPs en el medio ambiente y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) lo ha situado en el grupo (I) de compuestos cancerígenos para el ser humano<sup>(20), (21)</sup>.

La PM<sub>2,5</sub> presenta un número variable de compuestos de carbono. El carbono grafitico es un componente minoritario de origen primario que puede sufrir procesos de agregación durante su formación. Pcede de la combustión incompleta de materia orgánica como los incendios, los motores de diésel y quemados de biomasa, entre otros.

Los carbonatos inorgánicos son componentes que se encuentra en proporciones del 1% en la PM<sub>2,5</sub> en entornos urbanos.

FRACCIÓN INORGÁNICA	
Metales	Aniones y cationes
Bario (Ba), titanio (Ti), estroncio (Sr), níquel (Ni), cobre (Cu), zinc (Zn), plomo (Pb), arsénico (As), cadmio (Cd), cromo (Cr), mercurio (Hg), vanadio (V).	Sulfato, nitratos, Cl <sup>-</sup> , K <sup>+</sup> .

Tabla 2. (Elaboración propia). Clasificación de los componentes que forman la fracción inorgánica de la materia particulada fina.

Los metales presentes en las PM<sub>2,5</sub> son muy diversos. Las fuentes de emisión, son muy variadas, como la industria (especialmente la petroquímica, cerámica o siderúrgica), la quema de combustibles fósiles, la fricción de los neumáticos o la quema de biomasa.

Las principales fuentes de níquel, arsénico, cromo, sulfato y vanadio, son los procesos de combustión industrial. La quema de carbón emite selenio y, el suelo y el polvo de las carreteras emiten aluminio y silicio.

El sulfato es un componente secundario que procede de reacciones de oxidación del SO<sub>3</sub> generado en la quema de combustibles fósiles y madera. Se mantiene durante poco tiempo en la atmósfera y, por lo tanto, los niveles de este compuesto sólo se mantiene altos en las proximidades de los focos de emisión o en las regiones afectadas por los vientos procedentes de dichas fuentes.

Los óxidos de nitrógeno proceden de los procesos de combustión industrial y el empleo de combustibles fósiles y, durante la quema de biomasa, aumenta la cantidad de aniones y cationes emitida a la atmósfera, como el K<sup>+</sup> y el Cl<sup>-</sup>.

## 4.2. Efectos de la PM<sub>2,5</sub> sobre el tejido vascular.

### 4.2.1. Estructura vascular.

Los vasos sanguíneos se clasifican en arterias, venas, capilares y sinusoides. Las venas y las arterias, de forma general, están constituidas por tres capas diferenciadas: la túnica íntima, la túnica media y la túnica adventicia<sup>(22), (23)</sup>.

La túnica íntima, se encuentra en contacto con la sangre y está formada por una capa de células endoteliales y tejido conectivo, constituido por fibras de colágeno. El endotelio vascular es una monocapa de células de origen mesodérmico, apoyadas sobre una lámina basal, y constituye el revestimiento interior de los vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares).

Las células endoteliales son delgadas y ligeramente alargadas y están orientadas a lo largo del eje del vaso. Participan en la hemostasia y tienen un papel relevante en el control de la fluidez de la sangre, la agregación plaquetaria y el tono vascular, así como en la regulación de la respuesta inmunológica, la inflamación y la angiogénesis. No están uniformemente distribuidas en el lecho vascular y presentan mecanismos de señalización y propiedades funcionales diferentes.

La túnica media está formada por capas concéntricas de fibras musculares lisas con fibras elásticas intercaladas mientras que, la túnica adventicia, está constituida por tejido conjuntivo y su principal función es de revestimiento.

#### **4.2.2. Efectos sobre la túnica media.**

Las células del músculo liso vascular (VSMC) son los componentes predominantes de la capa media de los vasos sanguíneos. En condiciones fisiológicas las VSMC proliferan a una velocidad muy baja. En respuesta al estrés patológico o a una lesión, las VSMC cambian de un fenotipo inactivo a otro, con capacidades proliferativas y migratorias aumentadas. La proliferación de las VSMC contribuye al estrechamiento gradual de la luz arterial favoreciendo la aterosclerosis y la hipertensión.

Los niveles aumentados de especies reactivas de oxígeno (EROs) provocan lesiones en las células y los tejidos y desempeñan un papel importante en la progresión de las enfermedades cardiovasculares (ECV), incluidas la aterosclerosis, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva.

Para determinar los efectos que tiene la PM<sub>2,5</sub> sobre las VSMC se ha evaluado la viabilidad de estas células, los niveles de EROs y la expresión de citoquinas proinflamatorias, en ratones, tras la exposición a este contaminante<sup>(24)</sup>.

Tras 2,5 horas de exposición a PM<sub>2,5</sub> se ha visto incrementado el estrés oxidativo y 48 horas después aumentó la viabilidad de las VSMC. También, aumentaron los niveles de ARNm que codifica para citoquinas inflamatorias como la IL-6, CXCL1 y CCL5, que contribuyen a la patogénesis de la aterosclerosis.

Se ha observado que la fracción inorgánica de la PM<sub>2,5</sub> aumenta el estrés oxidativo y la viabilidad de las VSMC. Se examinó qué componentes son los responsables del incremento del estrés oxidativo y de la viabilidad de las VSMC. Se relacionó, estadísticamente, de forma positiva con la presencia de Mo, Zn, V y Ni. Sin embargo, experimentalmente, sólo el tratamiento con V aumentó la viabilidad de las VSMC. El sulfato y el Mn se asociaron estadística y experimentalmente con los niveles aumentados de EROs en las VSMC.

La fracción orgánica presente en la PM<sub>2,5</sub> no contribuye al incremento de EROs pero sí aumenta la viabilidad de las VSMC, posiblemente, a través del receptor de hidrocarburos de arilo (AhR). El BaA, BeP, Per y DBP presentes en la PM<sub>2,5</sub> se asociaron estadísticamente, de forma significativa, con la viabilidad celular aumentada. Experimentalmente, se ha comprobado esta asociación tras observar un incremento de la viabilidad de las VSMC tras el tratamiento con la fracción orgánica procedente de la PM<sub>2,5</sub> y una reducción de la viabilidad tras el co-tratamiento con un inhibidor de AhR.

#### **4.2.3. Marcadores de lesión endotelial.**

Se han examinado, durante un periodo de tiempo de tres años, los biomarcadores de lesión endotelial e inflamación sistémica en una cohorte de individuos jóvenes con bajo riesgo de ECV<sup>(25)</sup>.



La exposición episódica a PM<sub>2,5</sub> se asoció con un aumento en los niveles de micropartículas circulantes indicativas de apoptosis endotelial, un aumento sistémico de citoquinas antiangiogénicas y supresión de los factores de crecimiento angiogénico.

Estos hallazgos revelan una lesión sistémica y, como se han observado en una población joven y con bajo riesgo de ECV, se ha sugerido que incluso en ausencia de enfermedad preexistente, la inhalación de PM<sub>2,5</sub> puede inducir lesión e inflamación endotelial.

Además, se ha contemplado un aumento en los niveles circulantes de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 tras la inhalación de PM<sub>2,5</sub> manteniendo un estado de inflamación sistémica leve.

Las citoquinas y factores de crecimiento que se suprimieron con la exposición a PM<sub>2,5</sub> (EGF, CD40L, PDGF-AA, GRO $\alpha$ , RANTES y VEGF) son factores angiogénicos potentes.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) participa en la angiogénesis y el crecimiento de células endoteliales macrovasculares, mientras que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) aumenta el crecimiento y la proliferación de células endoteliales microvasculares en presencia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

El EGF es un factor trófico que previene la apoptosis en las células endoteliales, inducida por TNF- $\alpha$ , mientras que el bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) induce la apoptosis endotelial.

RANTES es un factor pro-angiogénico. Promueve la migración de células endoteliales, la diseminación y la formación de nuevos vasos y la angiogénesis mediada por este factor depende de VEGF. La interacción de sCD40L con CD40, en las células endoteliales, aumenta la expresión de VEGF y estimula la angiogénesis.

La quimiocina GRO $\alpha$  es esencial para la angiogénesis inducida por trombina y aumenta la producción de VEGF por las células endoteliales. La inhibición de GRO $\alpha$  disminuye la expresión de VEGF y el potencial angiogénico de las células endoteliales.

La asociación de PM<sub>2,5</sub> con niveles más bajos de sCD40L, FGF, PDGF, GRO $\alpha$ , RANTES y VEGF sugiere una pérdida de factores tróficos y angiogénicos que podría explicar el aumento de la apoptosis de las células endoteliales.

El estado antiangiogénico parece exacerbarse y reforzarse por un aumento de citocinas como TNF $\alpha$  e IP-10. El IP-10 es secretado por las células T activadas, los monocitos y las células endoteliales y, los niveles elevados de esta citoquina, se han relacionado con trastornos inflamatorios como el asma.

El aumento en los niveles de TNF- $\alpha$  y otras citoquinas, como MCP-1, IL-8 y MIP1  $\alpha/\beta$ , son indicativos de un estado proinflamatorio asociado con un aumento de la quimiotaxis y la aterogénesis. Niveles altos de MCP-1 e IL-8 están asociados con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con ECV.

Citoquinas como MCP-1 e IP-10 ejercen una potente actividad quimiotáctica hacia los monocitos y los linfocitos T mientras que la IL-9 estimula la proliferación de las células T activadas.

#### **4.2.4. Importancia de COX-2/mPGES-1/PGE2 en la lesión endotelial.**

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) cataliza la formación de prostaglandinas, incluida la prostaglandina E2 (PGE2) donde interviene además el enzima prostaglandina E sintetasa (PGES). Se conocen tres isoformas de la PGES: la PGES-1 microsomal (mPGES-1), la PGES-2 microsomal (mPGES-2) y la PGES citosólica (cPGES).

Algunos estudios han mostrado que la cascada de señalización COX-2/mPGES-1/PGE2 está envuelta en numerosas alteraciones cardiovasculares, destacando la hiperplasia neointimal post quirúrgica, el aneurisma aórtico y la aterosclerosis<sup>(26)</sup>.

Por tanto, se ha propuesto que la cascada de señalización COX-2/mPGES-1/PGE2 puede desempeñar una función relevante en la mediación de la inflamación y la apoptosis de las células endoteliales tras la exposición a PM<sub>2,5</sub>.

Para probar esta hipótesis, se han expuesto células endoteliales de aorta de ratón a materia particulada fina y se ha examinado la actividad de la cascada COX-2/mPGES-1/PGE2.

Tras el tratamiento se observó un incremento de COX-2 en el plasma, tanto de proteína como de ARNm, dependiente de tiempo y dosis. El ARNm de COX-1 no varió. También se determinaron los niveles de mPGES-1 y se observó un incremento, tras la exposición a PM<sub>2,5</sub>, en concordancia con el incremento de PGE2 liberado en el medio.

Al mismo tiempo se ha producido un incremento dependiente de la dosis de mPGES-2 y cPGES.

La inhibición de COX-2 con un inhibidor específico bloqueó marcadamente la apoptosis, la inflamación y la secreción de PGE2.

Algunos estudios han mostrado que la deficiencia de mPGES-1 puede prevenir la formación de aterosclerosis, hiperplasia neointimal tras cirugía vascular y la formación de aneurisma aórtica inducida por la angiotensina II, indicando que la mPGES-1 tiene un papel importante en la mediación de las enfermedades inflamatorias vasculares.

En este estudio, la PM<sub>2,5</sub> aumentó considerablemente la expresión de mPGES-1, la inducción de COX-2 y la liberación de PGE2 en las células endoteliales vasculares, sugiriendo que mPGES-1 podría contribuir a la inflamación vascular junto con COX-2.

Por tanto, como conclusión, se ha propuesto que la PM<sub>2,5</sub> puede activar la cascada COX-2/mPGES-1/PGE2 en las células del endotelio vascular para promover la apoptosis celular y la respuesta inflamatoria.

#### 4.2.5. Lesión endotelial en la arteria pulmonar aórtica.

Las células endoteliales de la arteria pulmonar (HPAEC) participan en la regulación vasomotora y pueden ser un objetivo directo de las partículas finas inhaladas.

Para determinar los efectos inducidos por la PM<sub>2,5</sub> en estas células se han estudiado diferentes puntos críticos que podrían estar envueltos en las lesiones presenciadas: la producción de EROs, la producción de especies reactivas de nitrógeno (RNS) y la señalización del calcio<sup>(27), (28)</sup>.

Tras 4 horas de exposición a materia fina *in vitro* las concentraciones de EROs y RNS se han visto significativamente incrementadas. También ha aumentado el nivel basal intracelular de calcio y el pretratamiento con Superóxido dismutasa (SOD) y Catalasa (Cat) redujeron significativamente estos niveles. Las alteraciones en la homeostasis del calcio y el estrés oxidativo son eventos críticos que están envueltos en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares.

Diferentes EROs y, en particular el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), fue generado por la materia fina de manera dosis dependiente, *in vitro*, antes de translocarse al interior de las HPAEC.

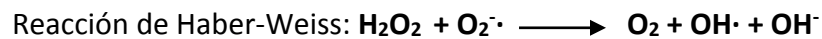
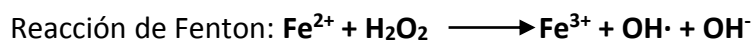
Estas partículas entran en las células en vesículas o atravesando la membrana y se disponen muy próximas a la membrana plasmática, al núcleo y a la mitocondria.

En el interior de la célula pueden inducir estrés oxidativo, también dosis dependiente, incrementando los niveles de  $\text{H}_2\text{O}_2$  y  $\text{O}_2^{\cdot-}$ . Además, la exposición durante 4 horas a  $\text{PM}_{2,5}$  estimula el incremento de óxido nítrico (NO) que reacciona con el anión superóxido dando lugar al anión peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), lo que favorece el estrés nitrosativo. También se ha observado un aumento en la producción del anión superóxido en la mitocondria.

Los PAHs, inducen la actividad del citocromo CYP1A1 que se encuentra a nivel del retículo endoplasmático e interviene en una reacción de hidroxilación produciendo aniones superóxido e intermediarios reactivos.

La capacidad oxidativa de la materia fina puede atribuirse también a los metales de transición, especialmente al hierro y cobre, que puede generar  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{OH}^\cdot$ , por medio de la reacción de Fenton y Haber-Weiss.

Las reacciones de Fenton y Haber-Weiss pueden resumirse de esta manera:



Además, los metales y los HAPs pueden presentar interacciones sinérgicas o aditivas. Dentro de las células, las partículas finas pueden generar estrés oxidativo mediante la depleción de enzimas antioxidantes (SOD, Cat...), ocasionar una respuesta inflamatoria, y alterar la respiración mitocondrial.

#### **4.3. Efectos de la $\text{PM}_{2,5}$ sobre el enzima iNOS.**

##### **4.3.1. Óxido nítrico y óxido nítrico sintasa.**

El óxido nítrico (NO) es una molécula que participa en numerosos procesos fisiológicos y patológicos, incluido el estrés oxidativo, la inflamación y la vasodilatación. El enzima óxido nítrico sintasa (NOS) cataliza la producción de NO a partir de L-arginina. Hay tres isoformas de NOS: NOS neuronal (nNOS), NOS endotelial (eNOS) y NOS inducible (iNOS), que difieren en su distribución, regulación y capacidad de producir NO. Tanto nNOS como eNOS pertenecen a NOS constitutivos (cNOS). En condiciones normales, cNOS sintetiza una pequeña cantidad de NO para mantener las actividades fisiológicas del cuerpo, incluida la regulación de la vasodilatación, la antiinflamación y la capacidad antioxidante e iNOS casi no participa en la síntesis de NO. No obstante, en situaciones patológicas, la expresión de iNOS aumenta de manera significativa sintetizando mayores cantidades de óxido nítrico e incrementando el estrés oxidativo<sup>(29)</sup>.

En estas condiciones, las concentraciones altas de óxido nítrico favorecen la reacción con el oxígeno para generar dióxido de nitrógeno, aumentando aún más el estrés oxidativo. Además, el exceso de NO contribuye a la proliferación de células inflamatorias y a la liberación de citoquinas, acelerando el daño tisular. Asimismo, el óxido nítrico, regula la contracción y relajación vascular manteniendo estable la presión arterial.

### **4.3.2. Alteraciones vasculares.**

Para evaluar las alteraciones en los vasos sanguíneos y los mecanismos subyacentes y, estudiar los cambios dinámicos del óxido nítrico, el estrés oxidativo y la inflamación, se han empleado ratones ApoE -/-.

Las múltiples exposiciones a PM<sub>2,5</sub> aumentaron notablemente los niveles de IL-6, TNF- $\alpha$  e ICAM-1 en los vasos y en la sangre. También se observó un incremento de malondialdehído (MDA) mientras que disminuyó la actividad del enzima superóxido dismutasa (SOD). Además, disminuyeron los niveles del inhibidor tisular TIMP-1 mientras que el enzima MMP9 aumentó lo que sugiere una remodelación en la estructura del vaso.

Se detectó un aumento de iNOS pero no de eNOS o nNOS lo que sugiere que el aumento de óxido nítrico es generado por este enzima.

Asimismo, se observó que el NO inducido por iNOS en el pulmón fue el factor responsable de la disfunción vascular después de la exposición a PM<sub>2,5</sub>. Se ha llegado a esta conclusión tras observar que el óxido nítrico aumentó significativamente a las 0,5 horas tras la exposición a PM<sub>2,5</sub> mientras que los niveles de EROs, SOD y MDA variaron una hora más tarde y el cambio significativo de IL-6 y TNF- $\alpha$  ocurrió a las seis horas en el pulmón.

Los resultados sugirieron que el óxido nítrico podría elevarse considerablemente después de la exposición a PM<sub>2,5</sub> y, posteriormente, causar estrés oxidativo pulmonar e inflamación. Además, se observó que el aumento de NO apareció antes que el incremento de los niveles de EROs lo que indica que el óxido nítrico podría ser un factor clave en el inicio del estrés oxidativo y la inflamación inducida por la exposición a PM<sub>2,5</sub>. Los inhibidores del enzima iNOS redujeron los niveles de NO tras la exposición a PM<sub>2,5</sub> en los pulmones y la sangre y también suprimieron el estrés oxidativo posterior y la inflamación en los pulmones.

El análisis de componentes indicó que la PM<sub>2,5</sub> utilizada en este estudio contenía altas concentraciones de Zn, Cu, Ni, Al, Pb, y HAPs que interaccionan directamente con el iNOS activándolo.

## **4.4. Efectos de la PM<sub>2,5</sub> sobre la aterosclerosis.**

### **4.4.1. Patogenia de la aterosclerosis.**

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias y se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de elasticidad. Se forma una estructura denominada placa de ateroma compuesta, fundamentalmente, de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias<sup>(30)</sup>.

La etiología de la aterosclerosis es muy compleja. Hay numerosos factores de riesgo entre los que destacan las alteraciones genéticas, el tabaquismo, la hiperlipidemia, la hipertensión, el sedentarismo y los agentes infecciosos.

El inicio de la lesión se caracteriza por una alteración de la integridad endotelial vascular y la acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la matriz extracelular. Los factores de riesgo pueden causar lesiones en las células endoteliales y cambiar el perfil lipídico en la circulación.

El LDL tiende a unirse a la matriz extracelular subendotelial y, posteriormente, sufre la primera oxidación para formar LDL mínimamente oxidado que tiene propiedades proinflamatorias y estimula las células endoteliales, resultando en la liberación de moléculas

de adhesión y proteínas quimiotácticas. Estas moléculas facilitan que los leucocitos, monocitos y células T rueden a lo largo de la superficie endotelial y se dirijan al sitio de la lesión. El LDL puede oxidarse a través de las EROs producidas por las células endoteliales, macrófagos y varios enzimas como la mieloperoxidasa, la esfingomielinasa y la fosfolipasa. Los macrófagos reconocen el LDL modificado a través de dos receptores, el SR-A y el CD-36 y los absorben formándose células espumosas. El LDL oxidado puede ocasionar la apoptosis en los macrófagos contribuyendo a la muerte de las células espumosas en el borde de la placa fibrosa, aumentando el núcleo necrótico.

En condiciones de inflamación el receptor CD40, expresado por las células inmunes y no inmunes, se une a su ligando CD40L, expresado en células T y macrófagos, contribuyendo a la liberación de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento. Las células endoteliales también expresan CD40 y la unión con el ligando favorece la liberación de moléculas de adhesión.

#### **4.4.2. Alteraciones observadas.**

El pulmón es el órgano directamente expuesto a la contaminación presente en el aire inhalado. La exposición a PM<sub>2,5</sub> provoca estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria en los pulmones. Los factores que median esta situación (citoquinas y EROs) desembocan en el sistema circulatorio causando lesiones en las células endoteliales y aumentan su permeabilidad. Además, los componentes de la PM<sub>2,5</sub> pueden acceder directamente al torrente sanguíneo, incrementando los daños.

La exposición a largo plazo a PM<sub>2,5</sub> puede inducir inflamación crónica en el tejido adiposo y desencadenar la liberación de adipocinas a la sangre. Estas adipocinas favorecen la angiogénesis mediante la interrupción de la función endotelial, el aumento de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, la proliferación y migración de células epiteliales, la regulación de las células espumosas. Asimismo, algunas adipocinas como la adiponectina, la resistina y la omentina-1 modulan directamente el entorno aterogénico en la pared arterial, regulando la función de las células endoteliales, las células musculares lisas y los macrófagos. Tras la exposición a PM<sub>2,5</sub>, aumentan considerablemente los niveles de EROs, lo que favorece la disfunción vascular y la oxidación de las LDL alterando la integridad de la barrera endotelial y aumentando el riesgo de desarrollo de la placa de ateroma<sup>(31)</sup>. Se ha observado que este proceso puede ocurrir a través de las vías dependientes de la proteína quinasa activada por el mitógeno p38 y la proteína 27 de choque térmico.

La PM<sub>2,5</sub> puede ser reconocida por los macrófagos a través de los receptores Toll-like (TLR) como el TLR2 y el TLR4. Después, los macrófagos liberan citoquinas y proteínas quimiotácticas, posiblemente a través de la activación de la vía NF-κB. La molécula MCP-1 recluta los monocitos de la circulación mediante la unión a CCR-2. Además, se ha observado que el bloqueo del CCR-2 puede proteger, en parte, a los ratones, de la inflamación del tejido adiposo mediada por PM<sub>2,5</sub> y los trastornos metabólicos que aumentan el riesgo de la aterosclerosis.

Un estudio realizado en Seúl (Corea), en el que participaron 364 residentes, mostró que la exposición a largo plazo a PM<sub>2,5</sub> favoreció el desarrollo de placas de ateroma ricas en componentes fibrosos o necróticos con mayor frecuencia<sup>(32)</sup>. Asimismo, la exposición a largo plazo a este contaminante puede agravar la aterosclerosis preexistente al contribuir al

crecimiento de la placa aumentando de esta manera la incidencia de un síndrome coronario agudo.

Considerables estudios clínicos han mostrado que hay un mayor riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM) tras la exposición a PM<sub>2,5</sub>. El IAM, generalmente, se desencadena por ruptura de las placas de ateroma vulnerables, es decir, aquellas cuyas capas fibrosas son delgadas, contienen menos células musculares lisas, menos colágeno y una alta infiltración de células espumosas. Se ha observado que la exposición, a corto y largo plazo, puede aumentar la vulnerabilidad de la placa de ateroma en ratones ApoE<sup>-/-</sup>.

En condiciones proinflamatorias, los monocitos transmigran a las regiones lesionadas y se diferencian irreversiblemente en macrófagos. Los macrófagos pueden dividirse en dos subpoblaciones: los macrófagos M1 y los macrófagos M2.

Los macrófagos M1 liberan EROs y abundantes citoquinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la IL-6, IL-1 $\beta$  y el IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ , que favorecen la progresión de la aterosclerosis. Los macrófagos M2 secretan factores como la IL-10, TGF- $\beta$ , arginasa-1 y CD-206 con actividad antiinflamatoria y antiaterogénica. Por tanto, el equilibrio entre los macrófagos M1 y M2 es crítico para el desarrollo o la inhibición de la aterosclerosis.

En un estudio con ratones ApoE<sup>-/-</sup>, se observó que la exposición a PM<sub>2,5</sub> aceleró la progresión aterosclerótica<sup>(33)</sup>. Se observaron niveles significativamente superiores de factores proinflamatorios en suero, lesión endotelial con mayor acumulación de leucocitos y plaquetas adheridos, mayores áreas de lesión, acompañadas de un mayor número de macrófagos acumulados, con menos células de músculo liso y menor contenido de colágeno, y una mayor secreción de citoquinas proinflamatorias y macrófagos de tipo 1.

Asimismo, se observaron lesiones endoteliales en las arterias braquiocefálicas tras el tratamiento con PM<sub>2,5</sub>. La superficie endotelial adquirió un aspecto rugoso con abundantes plaquetas y un mayor número de leucocitos adheridos a la superficie lesionada.

Se encontró un incremento de EROs derivadas del enzima NADPH oxidasa 2 (NOX2) y de las proteínas p22phox y p47phox. Aumentaron los factores proinflamatorios IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como la actividad del enzima iNOS e IL-12, en los ratones ApoE<sup>-/-</sup> tratados con PM<sub>2,5</sub>, y disminuyeron simultáneamente los marcadores específicos de M2, como la arginasa-1 y CD206.

#### 4.4.3. Importancia de la IL-1 $\beta$ tras la exposición a PM<sub>2,5</sub>.

Los macrófagos alveolares, liberan numerosas citoquinas proinflamatorias, incluida la IL-1 $\beta$ , que está implicada en diversas actividades biológicas. La generación de IL-1 $\beta$  es regulada a través de múltiples mecanismos, incluido el TLR4 y la ruta NF- $\kappa$ B.

La activación del receptor TLR4, en la membrana de los macrófagos, inicia una cascada de reacciones, que acaban fosforilando la subunidad p65 del NF- $\kappa$ B, lo que termina activando la IL-1 $\beta$ <sup>(34)</sup>.

Asimismo, tras fagocitar partículas exógenas, los macrófagos, generan una importante cantidad de EROs. El exceso de EROs puede disociar la *Proteína que interactúa con la Tiorredoxina* (TXNIP), que se une al inflammasoma NLRP3, activándolo. Esto permite que la caspasa-1, escinda la pro-IL-1 $\beta$ , obteniéndose la IL-1 $\beta$  (forma activa).

La IL-1 $\beta$  induce una respuesta inflamatoria sistémica, actuando de manera sinérgica con otras citoquinas como la IL-6, la IL-18 y el TNF- $\alpha$ .

La vía TLR4/NF- $\kappa$ B es capaz de activar la respuesta inflamatoria tras la exposición a materia fina. Los componentes de la PM<sub>2,5</sub> pueden inducir la activación de la proteína MyD88 dependiente de NF- $\kappa$ B a través de la activación de los receptores TLR4 de la superficie de los macrófagos, promoviendo la expresión de factores proinflamatorios.

MyD88 no sólo tiene una función fundamental en la vía TLR4/NF- $\kappa$ B, sino que además activa el enzima NADPH oxidasa mediante la promoción de la expresión de la subunidad oxidasa, desencadenando la producción de EROs en la vía NLRP3.

Un estudio *in vitro* con macrófagos de ratón ha mostrado que la exposición a materia fina aumenta la secreción de IL-1 $\beta$  a través de la activación de la ruta TLR4/MyD88 y el inflamosoma NLRP3.

Los resultados muestran que los niveles de ARNm de TLR4, NF- $\kappa$ B, NLRP3 y caspasa-1 aumentaron tras la exposición a extractos de materia fina. Además, la expresión de estos ARNm disminuyó tras la administración conjunta con el inhibidor.

En conjunto, la producción de EROs, el inflamosoma NLRP3 y la activación de la caspasa-1 son cruciales para la efectiva activación de la IL-1 $\beta$ .

Además, como enzima convertidora de la IL-1 $\beta$  en su forma activa, la caspasa-1 puede servir como enlace entre el estrés metabólico, el inicio de la inflamación vascular y la producción de citoquinas proinflamatorias.

#### **4.5. Ferroptosis ocasionada por la PM<sub>2,5</sub>.**

##### **4.5.1. Mecanismos implicados en la ferroptosis.**

La ferroptosis es un tipo de muerte celular programada ocasionada por una sobrecarga de hierro intracelular que favorece el incremento de EROs, produciendo peroxidación lipídica.

Morfológicamente, se puede observar una disminución significativa del tamaño de las mitocondrias, un aumento de la densidad de la membrana mitocondrial y una reducción de las crestas mitocondriales<sup>(35)</sup>.

Bioquímicamente, se produce un agotamiento intracelular del glutatión (GSH) y disminuye la actividad del enzima glutatión peroxidasa 4 (GPX4).

El GPX4 cataliza la reacción de reducción de los peróxidos lipídicos a los alcoholes correspondientes, oxidando el GSH a GSSG. La inhibición del GPX4 conduce a la acumulación de peróxidos lipídicos, que es un marcador de ferroptosis.

El sistema Xc<sup>-</sup> es un cotransportador antiporte de aminoácidos distribuido a lo largo de la bicapa lipídica. Es un heterodímero compuesto por dos subunidades, SLC7A11 y SLC3A2. La cistina y el glutamato se intercambian a través de este transportador en una proporción 1:1. La cistina es introducida dentro de la célula al mismo tiempo que el glutamato es expulsado. La cistina se reduce a cisteína en una reacción que contribuye a la obtención de GSH a partir del glutatión oxidado (GSSG). El glutatión reduce los niveles de EROs gracias a la acción de los enzimas de la familia glutatión peroxidasa.

Por tanto, la inhibición del transportador Xc<sup>-</sup> impide la entrada de cistina al interior de la célula, lo que disminuye la obtención de GSH a partir de GSSG. Esto supone una reducción en la actividad del enzima GPX4 y un aumento en los niveles de EROs, lo que ocasiona daño oxidativo.

El hierro es un oligoelemento que puede encontrarse en su forma reducida (Fe<sup>2+</sup>) o en su forma oxidada (Fe<sup>3+</sup>). El Fe<sup>2+</sup> puede ser oxidado a Fe<sup>3+</sup> por la ceruloplasmina. Luego, se une a

la transferrina (TF) en la membrana celular para dar lugar a TF-Fe<sup>3+</sup>, que forma un complejo con el receptor TFR1 y, posteriormente, es endocitado para volver a reducirse a Fe<sup>2+</sup>.

Silenciar TFRC, el gen que codifica TFR1, puede inhibir la ferroptosis, mientras que el aumento de actividad del enzima hemoxygenasa-1 (HO-1), incrementa el riesgo de ferroptosis. La proteína de choque térmico β-1 (HSPB1) puede reducir las concentraciones de hierro intracelular al inhibir la expresión de TRF1 disminuyendo, de esta manera, el riesgo de ferroptosis.

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro intracelular en eucariotas. Se compone de la cadena ligera de ferritina (FTL) y la cadena pesada de ferritina 1 (FTH1). Inhibir la expresión de la proteína de unión al elemento de respuesta al hierro 2 (IREB2), el principal factor de transcripción del metabolismo del hierro, puede aumentar significativamente la expresión de FTL y FTH1 inhibiendo así la ferroptosis.

#### **4.5.2. Alteraciones observadas.**

Se ha estudiado si la materia fina puede inducir el proceso de ferroptosis en dos líneas de células endoteliales. Se ha empleado un inhibidor de la ferroptosis, la ferostatina-1 (Fer-1), y un quelante de hierro, el mesilato de deferoxamina (DFOM), para determinar en qué medida el hierro es responsable del estrés oxidativo y, se han medido los niveles de EROs, de citoquinas proinflamatorias y la expresión de diferentes genes que intervienen en las vías metabólicas implicadas en la ferroptosis<sup>(36)</sup>.

Tras la exposición a PM<sub>2,5</sub> se han observado cambios morfológicos, ruptura de la membrana plasmática, niveles aumentados de hierro intracelular y un incremento del estrés oxidativo, así como un aumento de la expresión de COX-2/PGES-2 y de citoquinas proinflamatorias.

Los niveles de EROs y el consiguiente estrés oxidativo se han visto disminuidos tras el pretratamiento de los cultivos celulares con Fer-1 y DFOM. La quelación del hierro ha permitido un aumento en los niveles del GSH y GSH-Peroxidasa, así como una disminución de la peroxidación lipídica. Esto puede deberse a que la sobrecarga de hierro puede desencadenar la producción de EROs mediante la reacción de Fenton.

También se han visto alterados cinco genes implicados en la vía de señalización de la ferroptosis (SLC7A11, TERC, NOX1, NQO1 y PTGS2) y dos genes que intervienen en el metabolismo del hierro (FTL y FTH1).

El enzima NADPH oxidasa 1 (NOX1) interviene en la generación del anión superóxido y del peróxido de hidrógeno. Sin embargo, sólo ha podido atribuirse, parcialmente, el aumento de EROs, a este enzima, en una de las líneas celulares expuestas a PM<sub>2,5</sub>.

Diversos inductores de la ferroptosis disminuyeron notablemente la expresión de GPX4 con un aumento posterior de EROs. No obstante, la exposición a PM<sub>2,5</sub> induce la ferroptosis tras un aumento de la expresión de SLC7A11 y GPX4. Esto puede deberse a que el alto consumo de GSH induce una respuesta celular que activa un mecanismo de retroalimentación que permite una sobreexpresión de SLC7A11 y GPX4 con el objetivo de proteger a la célula, e impedir la ferroptosis.

Tras la exposición a PM<sub>2,5</sub> se produce una acumulación de hierro en las células endoteliales y una alteración en la expresión de genes relacionados con el hierro, como TERC, FTL y FTH1. El trastorno de la captación y almacenamiento de hierro inducido por estos genes facilita la ferroptosis celular.



#### **4.6. Efectos de la PM<sub>2,5</sub> sobre las mitocondrias.**

Las mitocondrias son orgánulos morfológicamente dinámicos, es decir, se dividen y se fusionan continuamente dentro de la célula. Para ello intervienen diferentes proteínas. En las células de los mamíferos la fusión mitocondrial está mediada, principalmente, por OPA1 en la membrana interna y dos mitofusinas (Mfn1 y Mfn2) en la membrana externa. El proceso de fusión y fisión mitocondrial se ha visto alterado tras la exposición a PM<sub>2,5</sub><sup>(37)</sup>.

La materia fina podría interferir en el correcto funcionamiento de las mitocondrias. Los resultados experimentales han mostrado alteraciones en la ultraestructura mitocondrial como hinchazón, trastornos en la cresta mitocondrial, vacuolación y aumento en el número de mitocondrias en presencia de altas dosis de PM<sub>2,5</sub>. Estos daños se han correlacionado positivamente con las dosis de materia fina.

La disfunción mitocondrial observada supone una disminución del consumo de oxígeno en el corazón, una disminución de la actividad del enzima Succinato deshidrogenasa y del potencial de membrana, así como un deterioro de la fosforilación oxidativa<sup>(38)</sup>.

Además, las mitocondrias son una fuente importante de EROs. La PM<sub>2,5</sub> puede inducir la síntesis de EROs, principalmente, desde el sitio III de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En condiciones de estrés oxidativo el exceso de EROs que no puede ser neutralizado incrementa la peroxidación lipídica obteniéndose productos como el MDA. La peroxidación lipídica excesiva inducida por EROs aumenta la permeabilidad de la mitocondria disminuyendo el potencial de membrana y provocando inflamación mitocondrial y rotura de la membrana externa.

#### **5. CONCLUSIONES.**

La materia particulada fina, ocasiona alteraciones en el sistema cardiovascular, principalmente, mediante el aumento del estrés oxidativo.

Las EROs producidas modulan diferentes vías de señalización que alteran la integridad de los vasos sanguíneos.

Son necesarios más estudios en seres humanos para determinar qué componentes de la PM<sub>2,5</sub> son los más lesivos, cuáles son sus fuentes y cómo actúan porque, de esta manera, se pueden reducir o eliminar.

## **6. BIBLIOGRAFÍA.**

1. P.M. Mannucci et al. 2019. Novel evidence for a greater burden of ambient air pollution on cardiovascular disease. *Haematologica*. 104(12): 2349 – 2357. Doi: [10.3324/haematol.2019.225086](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.225086)
2. Richard Burnett et al. 2018. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *PNAS*. 115: 9592 – 9597. Doi: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1803222115](https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1803222115)
3. World Health Organization. (24 May 2018). The top 10 causes of death. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Stanaway JD et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990 – 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD Risk Factor Collaborators. *Lancet*. 2018. 392 (10159) 1923 – 1994. Doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)
5. Meredith Franklin et al. 2008. The Role of Particle Composition on the Association Between PM<sub>2.5</sub> and Mortality. *Epidemiology*. 680–689. Doi: [10.1097/ede.0b013e3181812bb7](https://doi.org/10.1097/ede.0b013e3181812bb7)
6. Yang Yang et al. 2018. Short-term and long-term exposures to fine particulate matter constituents and health: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*. 247: 874 – 882. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.12.060>
7. Joaquim de Paula Ribeiro et al. 2016. Toxicological effects of particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on rats: Bioaccumulation, antioxidant alterations, lipid damage, and ABC transporter activity. *Chemosphere*. 569 - 577. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.07.094>
8. Wayne E. Cascio. 2016. Proposed pathophysiologic framework to explain some excess cardiovascular death associated with ambient air particle pollution: Insights for public health translation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2869 - 2879. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.07.016>
9. Xu Meng et al. 2016. Potential harmful effects of PM<sub>2.5</sub> on occurrence and progression of acute coronary syndrome: epidemiology, mechanisms, and prevention measures. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 13, 748. Doi: [10.3390/ijerph13080748](https://doi.org/10.3390/ijerph13080748)
10. Nicola Martinelli et al. 2013. Air particulate matter and cardiovascular disease: A narrative review. *European Journal of Internal Medicine*. 295 - 302. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.04.001>
11. C. Arden Pope III et al. 2016. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. *Circ Res*. 119(11): 1204 – 1214. Doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.309279](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309279).
12. David E. Newby et al. 2015. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *European Society of Cardiology*. 36, 83 – 93. Doi: [10.1093/eurheartj/ehu458](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu458)
13. Sanjay Rajagopalan et al. 2018 Air pollution and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 72:2054 – 70. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.099>
14. Arvind Dabass et al. 2018. Systemic inflammatory markers associated with cardiovascular disease and acute and chronic exposure to fine particulate matter air

- pollution (PM<sub>2.5</sub>) among US NHANES adults with metabolic syndrome. Environmental Research. 485-491. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.11.042>
15. Zeynab Davoodabadi et al. 2019. Correlation between air pollution and hospitalization due to myocardial infarction. ARYA Atheroscler. 15 (4): 161 – 167. Doi: 10.22122/arya.v15i4.1834
  16. Giulia Cesaroni et al. 2014. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. BMJ. Vol. 348: f7412. Doi: 10.1136/bmj.f7412
  17. Keyoung Huang et al. 2019. Long term exposure to ambient fine particulate matter and incidence of stroke: prospective cohort study from the China-PAR project. BMJ. 367:16720. Doi: 10.1136/bmj.16720
  18. In-Soo Kim et al. 2019. Long-term fine particulate matter exposure and cardiovascular mortality in the general population: a nationwide cohort study. Journal of Cardiology. 75: 549 - 558 Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2019.11.004>
  19. A. Alastuey et al. 2000. Estudio y evaluación de la contaminación atmosférica por material particulado en España: necesidades derivadas de la propuesta de la directiva del consejo relativa a partículas PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> e implicaciones en la industria cerámica. Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio. 135-148. Doi: <https://digital.csic.es/handle/10261/15017>
  20. C.R. Marris et al. 2020. Polyaromatic hydrocarbons in pollution: a heart-breaking matter. J Physiol. 598.2: 227 – 247. Doi: 10.1113/JP278885
  21. Antonio Agudo. 2009. Los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP). Acercamiento a su problemática como riesgo laboral. UGT Comisión Ejecutiva Confederal.
  22. Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Británico de Bs AS. 2017. Endotelio Vascular. Hematología. 21: 19 – 30.
  23. Cristina T. Arranz. El endotelio vascular. Cardiología. Capítulo 35.
  24. Chia-Chi-Ho et al. 2020. Identification of ambient fine particulate matter components related to vascular dysfunction by analyzing spatiotemporal variations. Science of the Total Environment. 719: 137243. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137243>
  25. Qingli Zhang et al. 2020. The acute effects of fine particulate matter constituents on circulating inflammatory biomarkers in healthy adults. Science of the Total Environment. 707: 1359 – 89. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135989>
  26. Jie Yin et al. 2017. COX-2 mediates PM<sub>2,5</sub>-induced apoptosis and inflammation in vascular endothelial cells. Am J Transl Res 9: 3967 - 3976. ISSN:1943-8141/AJTR0060450
  27. Joel D. Kaufman et al. 2016. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. Lancet. 388: 696 – 704. Doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00378-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00378-0)
  28. J. Deweirdt et al. 2017. Involvement of oxidative stress and calcium signaling in airborne particulate matter – induced damages in human pulmonary artery endothelial cells. Toxicology in vitro. 45: 340 – 350. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2017.07.001>

29. Min-Hui Long et al. 2020. PM<sub>2,5</sub> exposure induces vascular dysfunction via NO generated by iNOS in lung of ApoE -/- mouse. *Int. J. Biol. Sci.* 16(1): 49 – 60. Doi: [10.7150/ijbs.36073](https://doi.org/10.7150/ijbs.36073)
30. Yuntao Bai et al. 2016. Fine particulate matter air pollution and atherosclerosis: Mechanistic insights. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2863 - 2868. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.04.030>
31. Jin Geng et al. 2019. PM<sub>2,5</sub> promotes plaque vulnerability at different stages of atherosclerosis and the formation of foam cells via TLR4/MyD88/NFκB pathway. *Ecotoxicology and environmental safety.* 176:46 – 84. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.03.068>
32. Seokhun Yang et al. 2019. PM<sub>2,5</sub> concentration in the ambient air is a risk factor for the Development of high-risk coronary plaques. *European Society of Cardiology.* 20: 1355 – 1364. Doi: [10.1093/ehjci/jez209](https://doi.org/10.1093/ehjci/jez209)
33. Xuecan Zhu et al. 2018. Potential injurious effects of the fine particulate PM<sub>2,5</sub> on the progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice by activating platelets and leukocytes. *Arch Med Sci.* 1: 250 – 261. Doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81039>
34. Fanfan Xu et al. 2018. Effects on IL-1β signaling activation induced by water and organic extracts of fine particulate matter (PM<sub>2,5</sub>) in vitro. *Environmental Pollution.* 237: 592 – 600. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.086>
35. Li et al. 2020. Ferroptosis: past, present and future. *Cell death and disease.* 11:88. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
36. Yan Wang et al. 2019. PM<sub>2,5</sub> induces ferroptosis in human endothelial cells through iron overload and redox imbalance. *Environmental pollution.* 254: 1129 – 37. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.07.105>
37. Ruijin Li et al. 2015. Mitochondrial damage: an important mechanism of ambient PM<sub>2,5</sub> exposure-induced acute heart injury in rats. *Journal of Hazardous Materials.* 287: 392 – 401. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.02.006>
38. Yingying Zhang et al. 2019. Ambient fine particulate matter exposure induces cardiac functional injury and metabolite alterations in middle-aged female mice. *Environmental pollution.* 248: 121 – 132. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.01.080>