

# Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

## Contaminación atmosférica en la inducción de asma y la proliferación celular – el AhR como bisagra

Karina Galache · Tuesday, April 14th, 2020

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

La contaminación ambiental se considera la primera causa de enfermedades no transmisibles y muertes prematuras en el mundo; los costos atribuibles a enfermedades relacionadas con la contaminación en el ambiente van en incremento en ciudades de países con economías en desarrollo [1]. Si bien se ha logrado disminuir la contaminación ambiental en algunas regiones, la exposición a la contaminación atmosférica, particularmente en grandes ciudades, aún es tema de gran preocupación en la salud pública, debido al elevado número de personas expuestas involuntariamente y la relación directa en la inducción de enfermedades respiratorias, cardíacas, algunos tipos de cáncer, y el consecuente aumento en la mortalidad prematura.

En 2013 la IARC (International Agency for Research on Cancer) clasificó a la contaminación atmosférica como un carcinógeno del tipo I, debido a la asociación entre el cáncer de pulmón y la exposición a contaminantes en el aire. Los componentes que más abundan en las atmósferas de zonas urbanas con problemas de contaminación son el material particulado (PM), ozono (O<sub>3</sub>), dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), y dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>). El PM se refiere a una diversidad de sustancias que existen en forma de material sólido o líquido suspendido en el aire, y está constituido por componentes orgánicos e inorgánicos. La fracción orgánica contiene componentes como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), principalmente aquellos considerados carcinógenos (naftaleno, criseno, benzo(b)fluoranteno, benzo(j)fluoranteno, benzo(k)fluoranteno, benzo[a]pireno, dibenzo[a,i]pireno), los cuales son tóxicos ambientales ubicuos que se unen a las células del cuerpo mediante el receptor de hidrocarburos de arilos (AhR). La clasificación de las PM comúnmente asignada por las agencias regulatorias se basa en su tamaño aerodinámico (comportamiento en el aire), relacionado con su capacidad de penetración en el pulmón y en consecuencia, con sus efectos en la salud. Se considera que las partículas iguales o menores a 2.5 µm de diámetro aerodinámico, PM<sub>2.5</sub> o partículas finas, son las de mayor potencial tóxico debido a que alcanzan la región alveolar del sistema respiratorio.

El asma es el principal tipo de enfermedad respiratoria alérgica. Esta enfermedad afecta a 300 millones de personas en el mundo, estimándose un incremento de 100 millones de casos al año asociados con factores ambientales [2,3]. Esta enfermedad se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas de los pulmones, disparando su hiperreactividad, la formación excesiva de moco y una obstrucción al flujo de aire, lo que provoca un estrechamiento de las vías

respiratorias y dificulta la respiración. Asimismo, la inflamación crónica puede convertirse en un problema de salud en sí mismo, que se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar diversas formas de cáncer [4].

El cáncer de pulmón es uno de los tumores malignos más comunes que afectan a millones de personas alrededor del mundo y frecuentemente se asocia con el humo del cigarro. Sin embargo, se ha sugerido que 25% de los casos de cáncer de pulmón no son atribuibles a la combustión de tabaco. Esto indica que otros factores, como la inflamación crónica de las vías aéreas pueden contribuir a la susceptibilidad para desarrollar cáncer pulmonar [5].

Como se puede ver, ambas enfermedades crónicas respiratorias, asma y cáncer pulmonar, tienen vínculos con la exposición continua a contaminantes atmosféricos.

La evidencia epidemiológica confirma que la contaminación atmosférica afecta adversamente a la función pulmonar de las personas asmáticas. Estudios experimentales corroboran que los daños a las mucosas de las vías respiratorias y la alteración del aclaramiento mucociliar por causa de la contaminación atmosférica facilitan el acceso de los alérgenos y otros tóxicos inhalados. Las respuestas de las células del sistema inmune favorecen la sensibilización e hiperreactividad de las vías respiratorias. Consecuentemente, el aumento de la respuesta inmune mediada por inmunoglobulinas (IgE) frente a los aero-alérgenos y la inflamación de las vías respiratorias podría explicar el incremento en las enfermedades alérgicas respiratorias en las zonas urbanas con contaminación constante. En 2017, Falcón-Rodríguez y colaboradores demostraron que una exposición experimental corta o aguda (3 días) a partículas finas de la Ciudad de México, actúa como adyuvante para inducir asma alérgica en un modelo de cobayos. Asimismo, la exposición individual a ozono o concomitante con partículas finas, provocó hiperreactividad y una bronco-obstrucción más severa en los animales asmáticos [6,7].

Algunos de los componentes que pueden ser fundamentales para determinar los efectos tóxicos de las partículas finas son los PAH [8]. Estos compuestos son reconocidos por las células mediante el receptor de aril hidrocarburos (AhR). El AhR actúa como un factor que favorece la expresión de los genes de detoxificación cuando es activado por sustancias como los PAH. Los genes que aumentan su expresión inducen a los citocromos P450, enzimas fundamentales en el metabolismo de algunos contaminantes. Este receptor también se relaciona con el desarrollo del cáncer y se sabe que participa en la iniciación, promoción, progresión y metástasis de este padecimiento. En los últimos años se ha establecido que el AhR también está involucrado en la diferenciación, la proliferación y la fisiología de las células del sistema inmune (innato y adaptativo), y de las células epiteliales del intestino, piel y pulmón. Los niveles de expresión del AhR pueden ser inducibles en diversas células del sistema inmune, lo que a su vez puede influir en la diferenciación de otros tipos celulares y tener consecuencias en la respuesta proinflamatoria e inmunosupresora, así como definir la respuesta inflamatoria en el asma o los mecanismos de defensa contra las células de cáncer. La exposición experimental a partículas activa la vía de AhR en cultivos celulares y aumenta la expresión y actividad de un citocromo en particular, el P450 CYP1B1. Este citocromo está involucrado con el metabolismo de Fase I de PAH, estimulando la secreción de unas moléculas llamadas citocinas. Las citocinas son proteínas que median la comunicación entre células, son inmunomoduladoras y también están involucradas en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, la quimiotaxis, y el crecimiento celular, entre otras. Asimismo, la inducción de AhR por la presencia de PAH en las partículas contaminantes puede inducir el incremento de c-jun, producto oncogénico y componente del factor de transcripción AP-1 que contiene elementos de respuesta a xenobióticos [9], así como alteraciones en la respuesta

inflamatoria a través moléculas como el TGF-beta [10] y la formación de aductos de PAH-DNA [11]. Todo esto puede contribuir al potencial cancerígeno de este contaminante [9]. Sin embargo, aún quedan muchas dudas sobre todas las vías que pudieran estar involucradas. En la actualidad existen muchos aspectos por resolver sobre el papel fisiológico del AhR; se ha propuesto que el uso de algunos de sus agonistas y antagonistas podrían modular su activación facilitando su estudio y eventualmente identificar alternativas de intervención terapéutica. Sin embargo, su estudio puede también contribuir a discernir su posible participación como vínculo entre enfermedades crónicas debidas a la exposición a contaminantes en el aire. Uno de los antagonistas del AhR más utilizados y que ha cobrado relevancia en los últimos años es el resveratrol, que está presente en varios alimentos como las uvas y los cacahuates y se ha reportado que posee efectos protectores. Sin embargo, los efectos de este compuesto se caracterizan por un efecto de estimulación en bajas dosis y por uno de inhibición en altas dosis, es decir, dependiendo de las concentraciones empleadas pueden ser estimulantes o inhibitorios.

Un conjunto multidisciplinario de toxicólogos, especialistas en salud respiratoria y cáncer, y expertos en contaminantes del aire interesados en este tema, formamos un grupo de colegas mexicanos radicados en el país y en el extranjero. Unimos esfuerzos para dilucidar si el AhR pudiera tener un papel bisagra en la proliferación celular y en la inmunomodulación resultado de la exposición a contaminantes en el aire. Usamos un modelo de asma experimental (donde el sistema inmune está comprometido), como una herramienta que nos permita evaluar una respuesta fisiológica y explorar elementos génicos. Para esto utilizamos una infraestructura de punta existente en el Laboratorio Experimental de Toxicología Inhalatoria del Cinvestav (que cuenta con equipo para la exposición por vía fisiológica de modelos animales experimentales a contaminantes atmosféricos) y con apoyo del CONACyT. El estudio permitirá generar resultados que contribuirán a entender las alteraciones de vías funcionales en el asma causadas por la exposición a contaminantes en el aire, como son las partículas finas, los PAH como parte de sus componentes, y el ozono. Estos son los dos contaminantes de mayor prevalencia en las zonas urbanas nacionales, como la Ciudad de México. La investigación se enfoca al estudio de la inmunomodulación y las vías de señalización relacionadas con la proliferación celular que se observa en las vías aéreas de este modelo animal de asma. Además, el estudio experimental del papel del AhR nos brindará la oportunidad de estudiar una molécula que previsiblemente actuará como un inmunomodulador que regularía la respuesta inmune y un posible candidato para una intervención terapéutica.

## Referencias

1. Landrigan P.J., Fuller R., Acosta N. R. J., Adeyi O., Arnold R., BasuN., et al. (2018). The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*, 391 (10119): 462-512.
2. Global Initiative for Asthma. (2018). GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018. In the Global Initiative for Asthma. From <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
3. D'Amato, G., Cecchi, L., D'Amato, M., & Liccardi, G. (2010). Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: An update. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 20 (2): 95-102.
4. Coussens, L. M., & Werb, Z. Inflammation and cancer. (2002). *Nature*, 420 (6917): 860-7.
5. Sun, S., Schiller, J. H., & Gazdar, A. F. (2007). Lung cancer in never smokers – A different disease. *Nat Rev Cancer*, 7(10): 778-90.
6. Falcón-Rodríguez C.I., De Vizcaya-Ruiz A., Rosas-Pérez I.A., Osornio-Vargas Á. R., Segura-

- Medina, P. (2017). Inhalation of concentrated PM<sub>2.5</sub> from Mexico City acts as an adjuvant in a guinea pig model of allergic asthma. *Environ Pollut.*, 228: 474-48.
7. Falcón-Rodríguez C.I., De Vizcaya-Ruiz A., Rosas-Pérez I. A., Osornio-Vargas Á. R., Segura-Medina P. (2016). Immunologic response to ozone and PM. *Toxicology Letters*, 259: S79-S80.
  8. Manzano-León N., Quintana R., Sánchez B., Serrano J., Vega E., Vázquez-López I., Osornio-Vargas Á.R. (2013). Variation in the composition and in vitro proinflammatory effect of urban particulate matter from different sites. *J Biochem Mol Toxicol.*, 27 (1): 87-97.
  9. Salcido-Neyoy, M. E., Sánchez-Pérez, Y., Osornio-Vargas, A. R., Gonsebatt, M. E., Meléndez-Zajgla, J., Morales-Bárceñas, R., García-Cuellar, C. M. Induction of c-Jun by air particulate matter (PM<sub>10</sub>) of Mexico City: Participation of polycyclic aromatic hydrocarbons. (2015). *Environ Pollut.*, 203: 175-182.
  10. Tirado-Rodríguez B., Ortega E., Segura-Medina P., Huerta-Yepez, S. (2014). TGF- $\beta$ : An important mediator of allergic disease and a molecule with dual activity in cancer development. *J Immunol Res.*, 318481.
  11. Maciel-Ruiz J.A., López-Rivera C., Robles-Morales R., Veloz-Martínez M.G., López-Arellano R., Rodríguez-Patiño G., Petrosyan P., Govezensky T., Salazar A.M., Ostrosky-Wegman P., Montero-Montoya R., Gonsebatt M.E. (2019). Prenatal exposure to particulate matter and ozone: bulky DNA adducts, plasma isoprostanes, allele risk variants, and neonate susceptibility in the Mexico City Metropolitan Area. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 60 (5): 429-442.

---

**Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt), México: SRE-CONACYT 286773.**

This entry was posted on Tuesday, April 14th, 2020 at 6:41 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.