

Sistema inmune respiratorio y consecuencias de contaminación aérea por materia particulada

Jessica Andrea Flood-Garibay,^a
Miguel Ángel Méndez-Rojas,^a
Erwin Josuan Pérez-Cortés^b

Respiratory immune system and consequences due to particulate matter in air pollution

The respiratory system is commonly known for being responsible for gaseous exchange. However, chronic exposure to air born pollution increases each year the number of asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and lung cancer cases, which compels us to view the lung as a vulnerable organ due to the fact that because of its nature it enters in contact with substances present in the environment. Fortunately, the immune response mechanism acts locally in the lung in order to modulate the inflammatory response and to facilitate the clearance of inhaled pathogens, as well as volatile organic compounds (VOCs), metals, sulphur and nitrogen oxides, ozone and particulate matter (PM). Expanding our understanding of the molecular mechanisms underlying inflammation and pathology induced by airborne contaminant particles in the long term can help to develop strategies to reduce the risks of exposure to some of the most hazardous air pollutants, as well as to reduce the toxicity of nanomaterials and may also help to identify therapeutic targets to be used in the preventive treatment of susceptible groups.

Keywords

Particulate Matter
Pneumonia
Nanoparticles
Lung
Pulmonary Alveoli

Palabras clave

Material Particulado
Neumonía
Nanopartículas
Pulmón
Alvéolos Pulmonares

Recibido: 30/07/2019

Aceptado: 06/11/2019

El sistema respiratorio es comúnmente conocido por ocuparse del intercambio gaseoso; sin embargo, su función es mucho más compleja. Funcionalmente, las vías respiratorias se dividen en dos zonas. La tráquea y las primeras 16 ramificaciones de las vías respiratorias constituyen la zona de conducción. La vía aérea principal, la tráquea, se ramifica en dos bronquios. Cada bronquio entra en un pulmón y se ramifica muchas veces en bronquios progresivamente más pequeños, que, a su vez, forman bronquiolos. La tráquea, los bronquios y los bronquiolos de la zona de conducción tienen tres funciones importantes: calentar y humidificar el aire inspirado; distribuir el aire de manera uniforme a las partes más profundas de los pulmones, y funcionar como parte del sistema de defensa del cuerpo. Las primeras cuatro generaciones de la zona conductora están sujetas a cambios en las presiones negativa y positiva, y contienen cartílago para evitar el colapso de las vías respiratorias. En los bronquiolos, el cartílago desaparece por completo; están suspendidos por tejido elástico en el parénquima pulmonar y la elasticidad del tejido pulmonar ayuda a mantener estas vías respiratorias abiertas. La zona de conducción tiene su propia circulación separada, la circulación bronquial, que se origina en la aorta descendente y drena en las venas pulmonares. El sitio donde se produce el intercambio de gases son las últimas siete generaciones de las vías respiratorias, las cuales constituyen la zona respiratoria. Este intercambio gaseoso se lleva a cabo en millones de células especializadas que forman sacos de aire de paredes delgadas, llamadas alvéolos. Esta zona tiene su propia circulación separada y distinta, denominada circulación pulmonar. Los capilares pulmonares ocupan del 70 al 80% de la superficie alveolar, lo que los convierte en el órgano con la red capilar más extensa en el cuerpo. Esta circulación pulmonar tiene un flujo sanguíneo alto, debido a que recibe todo el gasto cardiaco. Una rama arterial pulmonar acompaña a cada vía aérea y se ramifica con ella. El tejido alveolar tiene un peso total de 250 g, pero una superficie total de 75 m², lo que hace que este tejido sea idóneo para el intercambio de gases.¹ Las paredes alveolares tienen tres componentes importantes:

1. El primero, que está formado por el endotelio capilar y la membrana basal.
2. El segundo, el intersticio pulmonar, el cual mantiene la integridad anatómica de este tejido con fibras de tejido conectivo a base de colágeno, las cuales proporcionan un soporte multidireccional

^aUniversidad de las Américas Puebla, Escuela de Ciencias, Departamento de Ciencias Químico-Biológicas. San Andrés Cholula, Puebla, México

^bUniversidad de las Américas Puebla, Escuela de Ciencias, Departamento de Ciencias de la Salud. San Andrés Cholula, Puebla, México

Comunicación con: Erwin Josuan Pérez Cortés
Teléfono: (222) 229 2000, extensión 2374
Correo electrónico: erwin.perez@udlap.mx

El sistema respiratorio es comúnmente conocido por ocuparse del intercambio gaseoso; sin embargo, la exposición crónica a contaminantes del aire aumenta cada año el número de casos nuevos de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer de pulmón, lo que nos obliga a ver el pulmón como un órgano vulnerable, ya que por su naturaleza entra en contacto con sustancias presentes en el medio ambiente. Afortunadamente, el mecanismo de respuesta inmune actúa localmente en el pulmón para modular respuestas inflamatorias y para facilitar el aclaramiento de patógenos inhalados, así como de compuestos orgánicos volátiles (VOCs, por sus siglas

en inglés), metales, óxidos de azufre y nitrógeno, ozono y materia particulada (PM, por sus siglas en inglés). Ampliar nuestra comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la inflamación y a la patología inducida por partículas contaminantes en las vías respiratorias a largo plazo puede ayudar a desarrollar estrategias para reducir los riesgos de exposición a algunos de los contaminantes atmosféricos más peligrosos, así como a reducir la toxicidad de los nanomateriales y quizás pueda también ayudar a identificar objetivos terapéuticos que se puedan utilizar en el tratamiento preventivo de grupos susceptibles.

mientras permiten que se retenga la permeabilidad de las vías a pesar de los grandes cambios en volumen que se experimentan. El intersticio pulmonar también contiene algunos fibroblastos, células musculares lisas, mastocitos y algunas células mononucleares esporádicas.

3. El tercer componente es el epitelio alveolar, 95% del cual consiste en neumocitos tipo I (o células tipo I planas) y neumocitos tipo II (o células tipo II redondeadas). De igual forma, algunos macrófagos alveolares generalmente se encuentran libres dentro del espacio alveolar.²

Uno de los puntos más importantes que se deben tomar en cuenta es que hay una relación estrecha entre el sistema gastrointestinal y los pulmones; conexiones directas entre la boca, el esófago y el estómago ponen a los pulmones en riesgo de aspiración durante la regurgitación y el deglutir y, por otro lado, pueden incidir en que se ingiera gas hacia el estómago. La faringe y la boca tienen, entre ambos sistemas, usos comunes, como comer, vomitar y respirar, por lo que el agua y los sólidos deben ser desviados lejos de los pulmones por la epiglotis. Es por ello que el cuerpo tiene un conjunto de reflejos complejos que protegen a los pulmones de contaminantes nasales, orales o gástricos.

Este arreglo anatómico, que a primera vista parece ser desfavorable, puede ser entendido en términos evolutivos, ya que los pulmones surgieron de un apéndice del tracto gastrointestinal.³ Fue en el periodo precámbrico (hace entre 500 y 1000 millones de años), cuando surgieron los animales multicelulares, que se dio la necesidad de órganos respiratorios específicos. Los primeros órganos respiratorios fueron las agallas, las cuales son básicamente invaginaciones de tejido que permitían el intercambio de gases entre la sangre y el agua. Las agallas no son propias para una vida fuera del agua, debido a que se colapsan sobre sí mismas y se desecan cuando están expuestas al aire, lo cual hace que el intercambio gaseoso sea imposible. Sin embargo, los primeros pulmones en evolucionar no fueron eficientes hasta que los mamíferos y las aves desarrollaron un corazón de cuatro cámaras, lo cual permitió una saturación de oxígeno

en la sangre arterial. Un desarrollo evolutivo de importancia en los mamíferos fue la aparición del diafragma, el cual permitió que el intercambio de aire fuera mucho más eficiente que en los anfibios o los reptiles, los cuales dependen de la expansión y la contracción de la caja torácica y la deglución bucal de aire.³ Es importante mencionar que la evolución de los pulmones de los mamíferos tuvo una estrecha relación con el desarrollo paralelo de surfactantes pulmonares.³

Una prueba de la evolución de los pulmones mencionada anteriormente puede ser observada durante el desarrollo fetal de dichos órganos. Los pulmones humanos aparecen como una invaginación del sistema digestivo en el día 26, entre las semanas seis y 16 se da la división de las vías respiratorias en ramas más pequeñas junto con la aparición del diafragma, el cual desciende junto con el nervio frénico de C3 a C5 a vertebrae torácicas más bajas. En la tercera etapa, que va de la semana 16 a la 26, se da la proliferación capilar y se desarrollan los acinos pulmonares. Después de la semana 26 las células epiteliales se diferencian en células tipo I planas y células tipo II redondeadas. La última etapa comprende de las semanas 28 a 36, etapa en la cual hay una ampliación de los espacios de aire que generan conductos alveolares; y es hasta las últimas dos semanas de gestación cuando se da la formación de los alvéolos, proceso que es dependiente de factores de crecimiento del tejido local, así como de la acción de glucocorticoides.⁴ Debido a que los pulmones están entre los últimos órganos en desarrollarse, la síntesis de surfactantes pulmonares aparece más bien al final de la gestación, alrededor de la semana 34. Independientemente de la duración total de la gestación en cualquier especie de mamífero, el proceso de maduración pulmonar parece "desencadenarse" en la finalización de la gestación (aproximadamente entre el 85 y el 90% de esta).¹ La maduración del surfactante pulmonar, regulado por muchas hormonas, se caracteriza por cambios en su composición molecular.⁴ Los alvéolos continúan su desarrollo una vez que el bebé nace y hasta que el niño cumple 8 años.³

Los surfactantes pulmonares son un material complejo compuesto por múltiples fosfolípidos y proteínas asociadas,

producidos por las células alveolares tipo II. Estas células parecen agregarse alrededor de los septos alveolares; en comparación con las células tipo I, las células alveolares tipo II son ricas en mitocondrias y metabólicamente activas. Los cuerpos de inclusión lamelares ricos en electrones son una característica distintiva de la célula tipo II; se cree que estos cuerpos son los sitios de almacenamiento del surfactante.¹ El tensoactivo está compuesto por 80% de fosfatidilcolina (PC), dentro de lo cual el dipalmitoil-PC, el palmitoil-miristoil-PC y el palmitoil-palmitoil-PC juntos componen el 75%. Entre estos, el dipalmitoil-PC (DPPC) es un fosfolípido saturado de particular importancia, ya que se puede empaquetar a una densidad muy alta en la interfaz aire-agua, lo cual proporciona las grandes reducciones de las tensiones superficiales requeridas para estabilizar el pulmón al final de la espiración. Los fosfolípidos ácidos fosfatidilglicerol (PG) y fosfatidilinositol (PI) son principalmente insaturados y representan entre 8 y 15% en peso del tensoactivo total del grupo de fosfolípidos. Otras clases de fosfolípidos que están presentes a niveles muy bajos son la fosfatidiletanolamina (PE) insaturada, la esfingomielina (SM), la liso-PC y los plasmalógenos de colina.⁵ Estos últimos y el colesterol comprenden, cada uno, aproximadamente 10% del surfactante, mientras que las proteínas tensoactivas SP-A a -D comprenden entre el 2 y el 5%. La exportación del surfactante pulmonar hacia la superficie alveolar está mediada por el transportador ABCA1, expresado por neumocitos tipo II y localizado en su membrana basolateral, que conecta el metabolismo de fosfolípidos pulmonares con la homeostasis de lipoproteínas sistémicas.⁴ La presencia de este surfactante que recubre la superficie epitelial alveolar reduce la tensión superficial y excluye al agua de la superficie, con lo que evita que al momento de la exhalación la tensión superficial asociada a la reducción de volumen alveolar colapse al alvéolo. La forma en la que esto funciona es la siguiente: durante la expansión provocada por la inspiración se requiere un nuevo tensoactivo para formar una nueva película que se extiende sobre el revestimiento de la superficie alveolar en la interfaz líquido-gas.¹ Estudios recientes plantean que las membranas tensoactivas conectadas a la monocapa de surfactante son esenciales para esta función, debido a un mecanismo basado en la transición de monocapa a multicapa. Las estructuras de bicapa resultantes aparentemente permanecen estrechamente unidas a la monocapa interfacial, ya que pueden redistribuirse fácilmente a la monocapa durante la expansión de la película.⁵

En los últimos 250 años, desde la Revolución Industrial, la contaminación atmosférica se ha expandido en diversos escenarios. En la actualidad aproximadamente el 50% de las personas en el mundo viven en ciudades y áreas urbanas y están expuestas a niveles progresivamente más altos de contaminantes en el aire. La otra mitad, especialmente en los países en desarrollo, utiliza combustibles sólidos derivados de la biomasa (madera, carbón, estiércol animal seco y residuos agrícolas) como fuente de energía para cocinar, calentar e iluminar. Las estimaciones mundiales sugieren que la contaminación ambiental externa (contaminación al aire libre) causa 1.15 millones de muertes en todo el mundo (lo que corresponde a casi el 2% del número total de muertes).⁶ La exposición crónica a contaminantes del aire no solo causa la descompensación de enfermedades

preexistentes, sino que también aumenta el número de casos nuevos de asma, EPOC y cáncer de pulmón, incluso en áreas rurales.⁷ Los contaminantes del aire ahora rivalizan con el humo de tabaco como el principal factor de riesgo para estas enfermedades. La contaminación atmosférica de origen antropogénico proviene en gran parte de la combustión de biomasa y de los combustibles fósiles. La contaminación del aire es una mezcla compleja que varía en espacio y tiempo, y contiene cientos de compuestos que incluyen compuestos orgánicos volátiles (VOC), metales, óxidos de azufre y nitrógeno, ozono y materia particulada (PM).⁸ Uno de los contaminantes más estudiados es la PM, que puede derivarse de contaminantes primarios (liberados directamente a la atmósfera) o secundarios (resultado de reacciones químicas entre contaminantes primarios). Este contaminante varía en número, tamaño, forma, área de superficie y composición química, dependiendo de su lugar de producción y su fuente de emisión. Los efectos nocivos de las PM en la salud humana dependen de su tamaño y de su composición química. Los múltiples componentes químicos de la PM incluyen un núcleo de carbono elemental u orgánico; compuestos inorgánicos, tales como sulfatos y nitratos; óxidos de metales de transición; sales solubles; compuestos orgánicos del tipo de hidrocarburos aromáticos policíclicos, y materiales biológicos, como polen, bacterias, esporas y restos de animales. A partir del tamaño suspendido total de la partícula, la PM se clasifica de la siguiente manera: partículas constituyentes de hasta 30 μm de diámetro (PM₃₀); partículas constituyentes de menos de 10 μm de diámetro (PM₁₀ o fracción inhalable); partículas constituyentes de menos de 2.5 μm de diámetro (PM_{2.5} o PM fina); y partículas constituyentes de menos de 100 nm de diámetro (PM_{0.1} o PM ultrafina [UFP]). Es importante mencionar que una de las principales fuentes de este último tipo de partículas es el escape diésel (DEP).⁹ La exposición a las UFP dispersas en el aire ha acompañado al ser humano a lo largo de su evolución.¹⁰ Hoy en día, la cantidad y diversidad de dichos materiales particulados, provenientes de distintas fuentes tanto naturales (erosión de suelos, erupciones volcánicas, virus, incendios forestales) como antropogénicas (quema de combustibles, incineradores, soldadura, fundición, degradación mecánica de materiales de construcción y plásticos) nos obliga a preguntarnos sobre las consecuencias de la exposición ambiental a las mismas en el ser humano. Las partículas con un diámetro inferior a 100 nm (incluye nanopartículas o NP) se consideran especialmente peligrosas para la salud humana y pueden contribuir significativamente al desarrollo de numerosas enfermedades respiratorias y cardiovasculares, como la EPOC y la aterosclerosis.⁷ Hay numerosas evidencias en la literatura que indican que muchas enfermedades crónicas pulmonares, tales como inflamación crónica, daño epitelial e incluso fibrosis pulmonar, pueden ser generadas por la exposición a nanopartículas dispersas en el aire y su deposición en alvéolos pulmonares. El problema de exposición a partículas ultrafinas o nanopartículas no está restringido a ambientes industriales: numerosas fuentes caseras de dichos materiales han sido reconocidas (veladoras, tostadoras, freidoras, hornillas de gas, electrodomésticos, entre otros), las cuales han sido reportadas como capaces de producir partículas ultrafinas

(< 100 nm) y de hasta 10 micras, las que pueden conducir a afectaciones menores, pero significativas, en la función pulmonar (asma, inflamación pulmonar, entre otras).¹¹ Es por esta situación moderna en la que nos desarrollamos que en esta revisión se ahondará en el sistema de defensa implicado en el sistema respiratorio, en los problemas causados al sistema debido a la contaminación y la materia particulada, así como las posibles consecuencias del uso de tecnologías que contienen o generan nanopartículas.

Inmunología pulmonar

El pulmón es un órgano vulnerable, ya que está en constante intercambio con sustancias presentes en el medio ambiente. En los aproximadamente 11 000 litros de aire inhalado diariamente hay una enorme carga inmunológica de patógenos, alérgenos y contaminantes. Afortunadamente, el mecanismo inmune actúa localmente en el pulmón para facilitar la eliminación de patógenos inhalados y para modular respuestas inflamatorias. Estos mecanismos de defensa incluyen tanto al sistema innato (no mediado por anticuerpos) como al sistema adaptativo (mediado por anticuerpos). Las estructuras anatómicas que constituyen las vías respiratorias conductoras y periféricas tienen papeles distintos en la defensa innata de los pulmones, y la diversidad de las células epiteliales que recubren el tracto respiratorio contribuye de maneras únicas a la homeostasis pulmonar. La tráquea, los bronquios y los bronquiolos están revestidos principalmente por un epitelio pseudoestratificado cuya superficie está cubierta por células ciliadas. Las células basales localizadas debajo del epitelio superficial sirven como progenitores de células ciliadas y células secretoras, y tienen un papel crítico en la regeneración del epitelio de la vía aérea después de una lesión. Aunque las células ciliadas son las células de superficie predominantes, existen también las células secretoras, incluidas las células serosas, neuroendócrinas y caliciformes, las cuales se encuentran en cantidades relativamente bajas. Los diversos tipos de células que recubren el pulmón sintetizan y secretan una gran cantidad de fluidos, proteínas antimicrobianas y mucinas, y su cantidad y actividad secretora están influenciadas por la lesión y la infección. Las glándulas submucosas también están recubiertas por muchos tipos de células, que incluyen células mioepiteliales, serosas, caliciformes, basales y ciliadas, que juntas secretan líquidos y otras proteínas de defensa en las vías respiratorias.^{1,12}

Las mucinas son parte del sistema inmune innato cuya función es la eliminación de patógenos y desechos celulares; crean una capa en forma de gel de proteínas poliméricas que se mueve hacia arriba en las vías respiratorias mediante el movimiento de los cilios, lo cual es comúnmente llamado la escalera mucociliar. Estas mucinas secretadas por las vías respiratorias están generalmente asociadas con células caliciformes que contienen gránulos de mucina. Las mucinas también son producidas por las células club (MUC5ac) y las células alveolares (MUC1) en las vías aéreas conductoras y periféricas, y por las células caliciformes en las glándulas submucosas. Las mucinas son glicoproteínas grandes que comparten una gran cantidad de dominios repetidos que son

ricos en treonina y contienen una rica gama de modificaciones postraduccionales en la forma de complejos polisacáridos ligados por oxígeno. Las mucinas secretadas de las vías respiratorias (MUC5B, MUC5AC y MUC2), que están codificadas por genes localizados en una región contigua del cromosoma humano 11, forman un gel mucoso que interrumpe la agregación bacteriana y se une a patógenos microbianos, lo cual evita que se adhieran a las superficies celulares y mejora su desalojo por la vía de la escalera mucociliar.¹³ Sin embargo, hay también mucinas que están covalentemente enlazadas a las células epiteliales (por ejemplo, MUC4, MUC13, MUC16 y MUC21), las cuales crean una barrera directa de defensa en la superficie epitelial, la cual puede quedar libre mediante proteasas asociadas al huésped o por el mismo agente patógeno, lo que libera los microbios a la escalera mucociliar para su eliminación.¹²

Los sitios y la extensión de la diferenciación de las células caliciformes de las vías respiratorias varían durante el desarrollo y están fuertemente influenciados por las exposiciones ambientales, las infecciones y la inflamación. La maquinaria transcripcional que regula la metaplasia de células caliciformes y la producción de moco está intrínsecamente relacionada con la señalización inflamatoria a través de los receptores semejantes a Toll (TLR) y los factores de transcripción de las familias IRF y NF-kappa B, así como la señalización de citocinas mediante la vía del factor de transcripción Jak-STAT en células epiteliales respiratorias. La diferenciación de las células caliciformes de las vías respiratorias de las células basales y otras células de las vías respiratorias requiere del SPDEF, un factor de transcripción que regula los genes que codifican una red de moléculas involucradas en la biosíntesis y la secreción de moco.¹⁴ El SPDEF y el Foxa3 mejoran la respuesta inmune de las células cooperadoras tipo 2 (TH2), induciendo las citocinas TSLP, IL-33 e IL-17. Esta red transcripcional incrementa la producción de moco y el aclaramiento mucociliar; sin embargo, la expresión crónica de estos factores de transcripción puede contribuir a la disfunción pulmonar. De hecho, la diferenciación excesiva de células caliciformes y la hiperproducción de moco son características de las enfermedades crónicas de las vías respiratorias, como la fibrosis quística, la EPOC, la bronquiectasia (distensión de los bronquios) y el asma. Por otro lado, la expresión de las mucinas secretadas en sí es inducida por ciertos factores de transcripción (STAT6, CREB, SP-1 y AP-1), el componente NADPH oxidasa NOX-4, la proteína activada por mitógeno (MAP) quinasa y la proteína transmembrana (TM16A) y por otro lado está inhibida por otros factores de transcripción como Foxa2 y TTF-1.¹²

Ahora bien, para que la escalera mucociliar funcione de manera adecuada, se necesita una coordinación precisa de la frecuencia y direccionalidad del latido ciliar a lo largo del epitelio de la vía aérea para mover el moco por encima de la capa de líquido periciliar y hacia la laringe. La frecuencia del latido ciliar responde al estrés mecánico y a las señales neuroquímicas e inflamatorias que inducen cambios transitorios de concentraciones de calcio intracelular acoplados al movimiento intercelular del trifosfato de inositol. De igual forma, las señales paracrinas influyen en la función ciliar. Las uniones *gap* permiten el intercambio

rápido entre células ciliadas de respuestas inducidas por estímulo; la conexina Cnx43 tiene un papel crítico en las comunicaciones intracelulares entre las células que recubren las vías aéreas para regular la actividad de los cilios que están estrechamente integrados con señalización inflamatoria.¹⁵ La Cnx43 media la señalización dependiente de calcio después de la activación de TLR2 para activar el NF-kappa B y la secreción epitelial de citocinas (CXCL8), que recluta neutrófilos a sitios de infección pulmonar.^{12,16}

Además del sistema de defensa innato multinivel, proporcionado por el aclaramiento mucociliar, las células epiteliales reconocen los patógenos microbianos y sus productos e inician la señalización para reclutar y comunicarse con las células del sistema inmune. Las superficies de las células epiteliales de las vías respiratorias proporcionan la interfaz inicial con el medio ambiente y están equipadas para responder a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), así como a patrones moleculares asociados al daño (DAMP). Los receptores de reconocimiento de patrón (PRR), que incluyen TLR y NLR (receptores tipo NOD), se expresan ampliamente por las células epiteliales respiratorias.¹⁷ La señalización de TLR es crítica para impulsar las respuestas inmunes de la mucosa. Las células de las vías respiratorias conductoras y las células alveolares tipo II expresan TLR múltiples, que incluyen TLR2 y TLR4,¹⁸ este último se activa en respuesta a lipopolisacáridos, virus, humo de cigarro y citocinas inflamatorias. La activación del NF-kappa B (dependiente de TLR4 por los ácaros del polvo doméstico y la activación de PAR-2, un miembro de la familia de receptores activados por proteínas [PAR]) en las células epiteliales respiratorias por los alérgenos causa la secreción epitelial de quimiocinas y citocinas, como IL-33, TSLP e IL-25, que influye en la activación y el reclutamiento de células dendríticas pulmonares, células linfoides innatas tipo 2 (células ILC2 o nuocitos) y linfocitos TH2. Los péptidos antimicrobianos producidos por las células epiteliales de las vías respiratorias, como las beta-defensinas humanas HBD-2 y HDB-4, son expresados precisamente en respuesta a la activación de TLR (receptores tipo Toll). El DAMP HMGB1 (caja de grupo de alta movilidad 1) es una proteína nuclear de unión a ADN que se libera durante la muerte celular y con la estimulación por citocinas. El HMGB1 envía entonces señales a las células cercanas a través de la vía dependiente de TLR4, TLR2 y RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada).^{19,20} Son precisamente el RAGE y el TLR los que actúan juntos en la regulación de las respuestas celulares a la inflamación, la infección y el estrés celular. De esta forma, la exposición crónica a agentes patógenos, oxidantes y tóxicos provoca la liberación de DAMP, los cuales activan las vías de reconocimiento de patrones intrínsecos de las células epiteliales y también reclutan y activan las células del sistema inmune que están activas en la enfermedad pulmonar crónica.¹²

Las células epiteliales de las vías respiratorias, las células dendríticas y (en las vías respiratorias inferiores) los macrófagos alveolares (AM) son los puntos de control iniciales que encuentran antígenos inhalados y desencadenan respuestas inmunitarias proinflamatorias o tolerogénicas/antiinflamatorias.¹⁸ Los macrófagos

pulmonares y las células dendríticas (DC) se encuentran muy cerca de la superficie epitelial del sistema respiratorio y de los capilares para tomar muestras y examinar el material transmitido por el aire y por la sangre. En la comunicación con las células epiteliales alveolares, establecen el umbral y la calidad de la respuesta inmune. Las DC se especializan en el inicio de respuestas inmunes adaptativas a través del reconocimiento y el procesamiento del antígeno y su presentación a las células *T*.¹⁹ En los pulmones, las DC están situadas principalmente en el lado basolateral del epitelio. Se piensa que las preDC ingresan al tejido pulmonar y se diferencian localmente en subconjuntos de DC maduras. Las DC pulmonares se pueden categorizar como DC convencionales (cDC), DC plasmacitoides (pDC) y DC derivadas de monocitos (moDC), que representan cada una un linaje de desarrollo independiente. Funcionalmente, se ha descrito que estos subconjuntos de DC residentes en los pulmones cumplen funciones distintas y superpuestas. Generalmente, las cDC y las moDC de pulmón se pueden identificar por la alta expresión de la integrina CD11c y el complejo de histocompatibilidad principal (MHC) clase II. Las pDC se pueden identificar por la expresión intermedia de CD11c, así como por una alta expresión del marcador pDC PDCA-1 y del marcador B220 asociado a células *B*. Un conjunto creciente de datos sugiere que los subconjuntos de DC de pulmón están orientados para inducir respuestas de células *T* auxiliares particulares. Por ejemplo, hay estudios que muestran que las DC que expresan CD103 + y las DC que expresan CD11b + 'preferencialmente' inducen células *T* CD8 + efectoras y células *T* CD8 + de memoria, respectivamente, debido a diferencias en la expresión del marcador de superficie celular CD24 en las DC. Las moDC tienen un papel bien establecido en respuestas antivirales. A las pDC generalmente se les atribuye un potente papel antiviral, debido a su considerable capacidad para producir interferones de tipo I, pero el papel principal de las pDC del pulmón parece ser la tolerancia a los antígenos inofensivos inhalados. Esto último es de particular importancia debido a que mantener la tolerancia a los antígenos inocuos es crucial para la prevención de la inflamación en circunstancias innecesarias.²⁰

El microambiente de la luz de la vía aérea tiene una influencia considerable en muchos aspectos del fenotipo, la función y la renovación del macrófago alveolar. A medida que los pulmones se adaptan a los desafíos ambientales, los macrófagos alveolares también se adaptan para cubrir las necesidades cambiantes del tejido.²¹ Al menos tres tipos de macrófagos residen en los pulmones: macrófagos bronquiales, macrófagos intersticiales (MI) y AM. Los MI se encuentran en el espacio parenquimatoso (intersticio) entre los alvéolos adyacentes, donde interactúan con los DC y los linfocitos intersticiales. Los AM se encuentran en el espacio aéreo de los alvéolos, donde solamente se detecta un solo AM en aproximadamente cada tres alvéolos, pero los AM pueden viajar entre los alvéolos a través de los poros de conexión de Kohn. Los AM suprimen la respuesta inmune a través de la inhibición de la activación de las células *T* mediada por DC y la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) que induce tolerancia a los antígenos inocuos inhalados. En los AM, el

cambio del estado de tolerancia al estado inflamatorio se acompaña de la inducción de la secreción de IL-1, IL-6 y TNF (factor de necrosis tumoral). La inhibición de la inflamación patológica de la vía aérea se produce cuando un subconjunto de AM forma uniones *gap* con células epiteliales alveolares (AEC) mediante el uso de conexina Cx43 para acoplarse entre sí. La exposición de los alvéolos pulmonares a un antígeno inofensivo induce ondas cíclicas y sincronizadas de liberación de calcio de las reservas intracelulares en ambas AM y AEC que dependen de la señalización a través del receptor para el inositol-(1,4,5)-trifosfato y la quinasa Akt. Las ondas se inician en AM y ocurren periódicamente (aproximadamente cada 15 minutos) con un aumento progresivo de tamaño hasta 24 horas después de la exposición inicial. Una deficiencia en Cx43, en AM o AEC previene las ondas de calcio sincronizadas, por lo que estas células muestran un aumento en el reclutamiento de neutrófilos a los alvéolos y la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, lo cual indica que la comunicación entre los AM a lo largo de la distancia a través del epitelio protege al huésped de la lesión pulmonar inflamatoria aguda después de la unión de TLR. La capacidad fagocítica de los AM, incluida la eliminación de células muertas, aumenta sustancialmente las afecciones inflamatorias o infecciones, durante las cuales las moléculas de la familia colectina SP-A y SP-B promueven la fagocitosis y la inflamación al unirse al agente patógeno. Las señales negativas de los receptores inhibidores son anuladas por la infección con un patógeno que estimula los AM mediante la unión combinada de varios receptores de reconocimiento de patógenos de la familia TLR, familia de lectina de tipo C, familia de NLRP o familia de receptores pepenadores o *scavenger*, lo cual da como resultado una inflamación patológica de las vías respiratorias.²⁰

Desde una perspectiva celular, las células inmunes innatas pulmonares pueden subdividirse en dos categorías simplificadas: primero, los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) que son de corta duración y tienen un potencial patogénico agudo más alto al liberar rápidamente sus componentes tóxicos y dañinos a los tejidos (proteasas y oxidantes) tras la activación local en las vías respiratorias y, segundo, las células mononucleares (monocitos, macrófagos alveolares/intersticiales y células dendríticas), las cuales generalmente son de vida más prolongada y son más controladas en términos de liberación de enzimas y mediadores, principalmente como células presentadoras de antígeno y recolectoras de cuerpos/restos apoptóticos y microbios invasores.¹⁸ Los neutrófilos que están dentro del pulmón constituyen el reservorio más prominente de estas células en la circulación sistémica (~40% de los neutrófilos totales del cuerpo). Los neutrófilos desempeñan acciones pro y antiinflamatorias, según se requiera, para matar de manera eficiente a los patógenos y resolver la inflamación. Dentro de las vías respiratorias, los neutrófilos reclutados muestran un fenotipo activado (CD16^{high} CD62L^{dim} CD11b^{high}) tanto en condiciones sanas como inflamadas. Cuando se cruzan dentro del lumen de la vía aérea, los neutrófilos modulan aún más la expresión de quimiocina y TLR en la superficie, que en conjunto median la señalización inflamatoria central. Estos cambios

fenotípicos están relacionados con la actividad del estallido respiratorio de los neutrófilos o con la muerte bacteriana y suceden al mismo tiempo que la síntesis de proteínas *de novo*, la exocitosis de los gránulos y la posterior inducción de la apoptosis. Una característica distintiva de la actividad de los neutrófilos en las vías respiratorias inflamadas es la liberación extracelular de proteasas y oxidasas (por ejemplo, elastasa de neutrófilos y mieloperoxidasa) después de la movilización de los gránulos a la superficie celular, lo cual da como resultado altas actividades oxidativas y proteolíticas. Los neutrófilos de las vías respiratorias también juegan un papel en la regulación del sistema inmune adaptativo. El tránsito de neutrófilos hacia los ganglios linfáticos se ha asociado con la proliferación de células T y, por lo tanto, participa en la regulación positiva de la respuesta inmune adaptativa. Se ha descrito un tercer mecanismo efector utilizado por los neutrófilos, que consiste en la liberación de complejos extracelulares o "trampas" formadas por ADN nuclear descondensado (por ejemplo, después de la citrulinación de histonas), histonas y efectores catiónicos tales como la elastasa y la mieloperoxidasa. Se cree que el despliegue de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), proceso denominado *NETosis*, permite la inmovilización y posiblemente la muerte de patógenos, mientras precipita la muerte de los neutrófilos.¹⁸ De forma similar a los neutrófilos, los eosinófilos, tras la activación, se someten a citólisis y liberan trampas de ADN extracelular que contienen gránulos eosinófilos. Como estos gránulos mantienen la capacidad de secreción inducida por ligando, la formación de trampas de ADN podría conducir a altas concentraciones locales de toxinas eosinófilas, tales como neurotoxina derivada de eosinófilos, proteínas catiónicas (peroxidasa de eosinófilos) y proteína básica principal, que puede dañar las células estructurales de los pulmones.²²

En contraste con la diversidad de tipos celulares que producen la defensa innata en las vías respiratorias de conducción, solo dos tipos de células recubren los alvéolos. El surfactante producido en los alvéolos por las células tipo II mencionadas anteriormente juega un papel en la defensa del anfitrión contra la infección y la inflamación. Las proteínas SP-B y SP-C hidrofóbicas son esenciales para optimizar la función del surfactante alveolar, mientras que las dos proteínas hidrofílicas pequeñas, las proteínas tensioactivas SP-A y SP-D, son miembros de la familia de proteínas colectinas. La SP-A es principalmente un octadecámero y forma una estructura similar a un ramillete que es similar a MBL (lectina de unión a manosa), mientras que SP-D forma un dodecámero. Las colectinas se distinguen por sus regiones similares al colágeno amino (N)-terminal, las cuales tienen una triple hélice repetitiva de Gly-X-Y, donde X denota cualquier aminoácido y Y es a menudo un residuo de hidroxiprolina. El dominio N-terminal también confiere estabilidad estructural a la proteína, debido a su patrón de unión a disulfuro. Los dominios carboxiterminales de las colectinas tienen actividad de lectina de tipo C (dependiente de calcio).²³ Los dominios de lectina median en la interacción de colectinas con una amplia variedad de patógenos. Este dominio C-terminal se une a carbohidratos de una manera dependiente de calcio y sus sitios de unión preferenciales son oligosacáridos no huéspedes, tales como

los encontrados en superficies bacterianas y virales. La SP-A y la SP-D mejoran la absorción de partículas y patógenos, y lo hacen al menos por tres mecanismos diferentes: mediante la opsonización de patógenos; al funcionar como ligandos de activación (al estar recubiertos, por ejemplo, con IgG), y al provocar la sobreexpresión de receptores de superficie celular que están implicados en el reconocimiento microbiano. La función mejor estudiada de las colectinas es su capacidad para opsonizar patógenos, incluyendo bacterias y virus, y para facilitar la fagocitosis por las células inmunes innatas, tales como macrófagos y monocitos. La SP-A y la SP-D también regulan la producción de mediadores inflamatorios y son directamente antimicrobianos implicados en el daño a la membrana celular bacteriana. Las deficiencias en la lectina de unión a manosa han sido caracterizadas en humanos y se asocian con una mayor susceptibilidad a la infección y a enfermedades autoinmunes.^{4,24} De igual forma, el surfactante tiene un papel que vincula al sistema inmune innato con el adaptativo en el pulmón mediante la modulación de funciones tanto de DC y células *T*. Por ejemplo, la SP-A y la SP-D tienen diferentes efectos en las funciones de DC y uno de los casos que ejemplifica esto es que la SP-D mejora la captación y la presentación del antígeno. Se ha encontrado que la SP-A media las funciones celulares inmunes a través de diferentes receptores; por ejemplo, cuando se une a SIRP-alfa (proteína reguladora inhibidora de la señal-alfa), se inhibe la producción de mediadores inflamatorios. Por el contrario, la SP-A potencia mediadores inflamatorios (por ejemplo, la producción de TNF, CXCL12 y CCL2) a través del complejo CD91-calreticulina.²⁴ De igual forma, SP-A y SP-D se unen a TLR, con lo que comienzan una serie de respuestas conservadas que culminan en la inflamación y la producción de citocinas inflamatorias, como el TNF y la interleucina-1beta (IL-1beta). Otras funciones mediadas por la SP-A incluyen la inhibición de la proliferación de linfocitos, la absorción mejorada de bacterias por macrófagos y la destrucción de micobacterias por una vía dependiente de óxido nítrico. La SP-A y la SP-D también regulan la producción de mediadores inflamatorios por las células inmunes de una manera dependiente del contexto. Estas colectinas también han demostrado que mejoran e inhiben la producción de oxígeno y de metabolitos de óxido nítrico; mejoran, asimismo, la absorción de células apoptóticas por los macrófagos alveolares.²³

Todo lo mencionado anteriormente puede llevar a la inflamación patológica de las vías respiratorias, la cual puede ejemplificarse con la respuesta asmática temprana, en la que la exposición del antígeno a la mucosa bronquial activa las células dendríticas (células presentadoras de antígeno) para presentar el antígeno a las células *T* CD4+, que se diferencian en células Th2, las cuales liberan numerosas citocinas que estimulan la activación, proliferación y producción de células *B* de la IgE específica de antígeno. En conjunto, estos mediadores causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, edema de la mucosa, contracción del músculo liso bronquial (broncoespasmo) y obstrucción del flujo de aire de cuatro a ocho horas después de la respuesta temprana. El reclutamiento quimiotáctico de linfocitos, eosinófilos y

neutrófilos provoca una liberación latente de mediadores inflamatorios, con lo que incita de nuevo broncoespasmo, edema y secreción de moco con obstrucción del flujo de aire. La inflamación no tratada puede llevar a un daño de las vías respiratorias a largo plazo que es irreversible, lo cual es conocido como *remodelado de las vías respiratorias* e incluye fibrosis subepitelial, hipertrofia del músculo liso e hiperplasia de las glándulas mucosas.^{17,22}

Efectos de la contaminación y la materia particulada

En el pulmón, las partículas contaminantes pueden interactuar con el líquido que recubre el pulmón y las células de las vías respiratorias. Las células epiteliales pulmonares y los macrófagos residentes son los objetivos principales de los contaminantes inhalados, como las PM; sin embargo, las partículas depositadas también afectan las neuronas sensoriales, las células dendríticas y otras células inmunes. Las respuestas iniciales de las células antes mencionadas sobre la exposición a partículas contaminantes son cruciales en el inicio y la regulación de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas. Estos efectos pueden derivar de interacciones con la membrana plasmática celular y sus receptores o canales iónicos, o con objetivos intracelulares, que desencadenan directa o indirectamente respuestas que conducen a la activación transcripcional de genes proinflamatorios. Identificar estos eventos moleculares iniciadores y cómo se relacionan con la regulación de los genes proinflamatorios es fundamental para comprender cómo las partículas contaminantes desencadenan sus efectos dañinos.²⁵

Los mecanismos moleculares que desencadenan la activación de genes proinflamatorios y el inicio de reacciones inflamatorias por parte de PM se pueden categorizar en formación directa de especies reactivas de oxígeno (ERO, o como se las llama en inglés por sus siglas: ROS) y especies reactivas de nitrógeno (ERN, o RNS por sus siglas en inglés) con estrés oxidativo posterior, interacción con la capa lipídica de las membranas celulares, activación de los receptores de la superficie celular e interacciones directas con los objetivos moleculares intracelulares.²⁵ Un nuevo mecanismo molecular descrito en la última década tiene que ver con la inflamación provocada por partículas cristalinas que activan los dominios NACHT (la NTPasa implicada en apoptosis y el complejo de transcripción de multihistocompatibilidad), LRR (repetición rica en leucina) y PYD (dominio de pirin) que contienen las proteínas 3 (NLRP3 o NALP3), lo que lleva al ensamblaje del inflamasoma, mecanismo que vino del estudio de la artritis gotosa y su inflamación mediada por cristales de MSU (urato monosódico).^{25,26} El inflamasoma NLRP3 pertenece a una familia de complejos proteicos intracelulares que reconoce los llamados patrones moleculares asociados al peligro y regula la activación de la caspasa-1. Esta caspasa-1 rompe las proteínas pro-IL-1beta y pro-IL-18, lo que conduce a la secreción de IL-1beta e IL-18 en sus formas activas, provocando una intensa respuesta inflamatoria posterior. Se elucidó rápidamente que la cascada NLRP3/Caspasa-1/IL-1beta también era

responsable de los efectos proinflamatorios del sílice cristalino, el asbesto y las sales de aluminio en los macrófagos y otras células fagocíticas inmunes, y se reportó que el NLRP3 era esencial para el desarrollo de la silicosis.²⁶ El mecanismo de activación de NLRP3 inducido por cristales parece estar relacionado con la desestabilización y la ruptura de los lisosomas que conducen a la liberación de cathepsina B, beta-amiloide y la activación de NADPH oxidasas, así como a la generación de ROS, y también parece involucrar eflujo de K^+ , y afluencia de Ca^{2+} . Por lo mencionado anteriormente, la considerable actividad proinflamatoria inducida por la sílice cristalina y el asbesto puede deberse en parte a su estructura cristalina que imita los efectos de las señales de peligro endógenas.²⁷ Más tarde quedó claro que el inflammasoma NLRP3 también "detecta" otras partículas naturales y artificiales, incluidas nanopartículas de carbono, plata, cuarzo y poliestireno, así como nanotubos de carbono de paredes simples y dobles.²⁵

Debido a que las ROS son altamente reactivas, pueden dañar componentes celulares clave, como el ADN, las proteínas, las mitocondrias y los lípidos. Por lo tanto, si los mecanismos de reparación celular no pueden compensar el exceso de estrés oxidativo y el consiguiente daño celular, entonces la muerte celular puede ocurrir por necrosis (no fisiológica) o apoptosis (muerte celular programada).² La producción de radicales libres y la inducción de respuesta inflamatoria por contaminantes en el sistema respiratorio puede ser neutralizada por los agentes antioxidantes presentes en la capa acuosa que recubren el epitelio respiratorio: glutatión S-transferasa (GST), superóxido dismutasa, catalasa, tocoferol, ácido ascórbico y ácido úrico, que pueden prevenir el estrés oxidativo y representan la primera línea de defensa contra los efectos adversos de los contaminantes. De los agentes antioxidantes presentes en el epitelio respiratorio, el GST se considera el más importante y está representado por tres clases principales de enzimas: GSTM1, GSTP1 y GSTT1. Los polimorfismos en los genes que codifican las enzimas de la familia GST pueden cambiar la expresión o función de estas enzimas en el tejido pulmonar y dar lugar a diferentes respuestas a la inflamación y al estrés oxidativo y, en consecuencia, a una mayor susceptibilidad a los efectos adversos de los contaminantes del aire.²⁸ Por otro lado, el metabolismo de L-arginina juega un papel homeostático importante en las vías respiratorias, a través de la síntesis de la molécula broncodilatadora, óxido nítrico (NO), a partir de la L-arginina, por las isoenzimas de óxido nítrico sintasa (NOS). Las isozimas de arginasa (arginasas 1 y 2) convierten la L-arginina en L-ornitina y urea y, por lo tanto, compiten con las isozimas NOS por el sustrato. La sobreexpresión de la arginasa contribuye a la hiperreactividad de las vías respiratorias en el asma. Recientemente se ha informado que la arginasa está regulada positivamente después de la exposición a O_3 (ozono) y partículas ambientales concentradas, y contribuye a hiperregular la capacidad de respuesta de las vías respiratorias.²⁹

Las partículas inhaladas penetran en el tracto respiratorio y se dirigen a diferentes sitios anatómicos, dependiendo, entre otras propiedades, del tamaño. El PM10-2.5 está dominado por partículas erosionadas mecánicamente o molidas que incluyen minerales finamente

divididos, tales como óxidos de silicato de aluminio, hierro, calcio y potasio. El PM2.5 comprende la fracción de hollín y las partículas que crecieron a partir de la fase gaseosa con aglomeración posterior. El PM2.5 también incluye iones inorgánicos, como sulfato, nitrato y amoníaco, así como carbono, aerosoles orgánicos, metales y otros productos de combustión. Las partículas de combustión de los combustibles tradicionales (biomasa, carbón, madera, petróleo crudo y diésel con alto contenido en azufre) ahora se encuentran en concentraciones mucho más bajas en el aire que hace 30-40 años debido a tecnologías más verdes. La distribución del tamaño relativo ha cambiado y otros tipos de contaminantes han ganado importancia, como las PM ultrafinas (las UFP). Estas partículas difieren en su composición con respecto a diversos metales pesados e hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y a menudo se encuentran con un mayor potencial oxidativo y tóxico, debido a que en su fracción secundaria incluyen productos de fotorreacciones de óxidos de nitrógeno (NOx) y dióxido de azufre (SO₂), ácido sulfúrico (H₂SO₄), así como productos de reacciones orgánicas de baja volatilidad. Sin embargo, el dogma de que el tamaño de la partícula era el factor predominante en la toxicidad de esta ha cambiado durante los últimos 15 años, debido a que la evidencia ha relacionado con más precisión el área de superficie, la reactividad y los diferentes componentes de las partículas con su toxicidad.³⁰ Por ejemplo, para las nanopartículas, la determinación del tamaño de partícula, la dinámica de la aglomeración y la agregación, el área y la carga son obligatorios para cualquier evaluación toxicológica. Las nanopartículas al ser inhaladas se distribuyen a los pulmones, así como a diferentes órganos, como el hígado y el cerebro. Estas nanopartículas se eliminan en la región alveolar a través de la fagocitosis por macrófagos alveolares en el sitio de deposición. Se ha observado experimentalmente que la vida media promedio ($t_{1/2}$) de las nanopartículas en el tracto respiratorio humano es de ≈ 700 días.³¹

Los componentes biológicos pueden ser liberados por mecanismos pasivos o activos de plantas, suelo, biopelícula, sólidos o fuentes líquidas para quedar suspendidos en el aire y llegan a representar entre 1 y 4% de la masa total de PM10 tanto para áreas urbanas como para rurales.³² Entre los muchos componentes que están presentes en las PM, los componentes biológicos parecen jugar un papel central en los efectos biológicos; cuando se inhala PM, el componente biológico es responsable de estimular los macrófagos alveolares y el tejido epitelial respiratorio para liberar citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Los componentes biológicos también pueden tener efectos sinérgicos con otros componentes de la PM; un ejemplo es el hecho de que el producto del escape del diésel aumenta la producción de IgE y, por lo tanto, facilita la sensibilización alérgica. Se debe tomar en cuenta también que las PM pueden ser portadoras eficientes de alérgenos secundarios o compuestos proinflamatorios, por ejemplo, el polen. La mayoría de los alérgenos primarios (polen intacto, 10-100 μm) no pueden alcanzar las vías respiratorias pequeñas; sin embargo, los alérgenos secundarios del polen presentes en la PM2.5 pueden penetrar fácilmente.³² Los lipopolisacáridos de endotoxinas (LPS) son otros compuestos proinflamatorios de origen microbiano presentes en la PM. La endotoxina es un componente de la pared celular de bacterias gram

negativas y su fuente principal es la deposición de desechos en suelos urbanos o rurales. Cuando los LPS se resuspenden y se inhalan, estimulan los macrófagos alveolares y el tejido epitelial respiratorio para liberar citocinas/quimiocinas, lo que inicia una cascada inflamatoria. Otro componente biológico con efectos similares es el beta glucano 1,3, un polímero de glucosa que es un componente estructural de la mayoría de las paredes de las células fúngicas. El beta glucano 1,3 se ha utilizado como un indicador de la presencia de moho.³³

La exposición aguda a la PM10 tiene un efecto sobre la fagocitosis de los macrófagos y la quimiotaxis, el cual puede ser perjudicial para el aclaramiento de partículas dentro de la región alveolar del pulmón. La disminución de la capacidad quimiotáctica puede representar un mecanismo que promueve la inflamación después de aumentos en los niveles ambientales de PM. Las nanopartículas inducen respuestas inflamatorias y estrés oxidativo, pero también pueden tener efectos inmunosupresores, con lo cual afectan la función de los macrófagos y alteran las funciones de la barrera epitelial.³² La exposición a nanopartículas de Cu perjudicó la defensa del huésped contra las infecciones pulmonares bacterianas e indujo una disminución dependiente de la dosis del aclaramiento bacteriano. Por otro lado, las nanopartículas de negro de humo agudizan la inflamación pulmonar inducida por PPE (elastasa pancreática porcina) y el enfisema, probablemente debido a un aumento en la expresión local de moléculas proinflamatorias. Otro ejemplo es la exposición aguda a partículas de TiO₂ (anatasa y rutilo), la cual incrementó la liberación de lactato deshidrogenasa, interleucina 8 y especies de oxígeno reactivo, y causó depresión en la actividad mitocondrial. Además, también se ha demostrado que la presencia intratraqueal de nanohilos de TiO₂ en su forma de rutilo causa una regulación positiva de la inflamación pulmonar y sistémica. La exposición a nanopartículas co-dopadas con carbono y nitrógeno de TiO₂ recubiertas de SiO₂ (CN-TiO₂) causa neutrofilia pulmonar, expresión aumentada de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y quimiocina atrayente de neutrófilos CXCL1 en el tejido pulmonar.⁹

La exposición crónica a la contaminación del aire urbano desarrolla hiperplasia de células secretoras en las vías respiratorias y alteraciones ciliares ultraestructurales del epitelio de las vías respiratorias, lo que sugiere que la exposición crónica a los niveles urbanos de contaminación del aire puede causar alteraciones respiratorias y deterioro de las defensas respiratorias contra agentes infecciosos. La exposición crónica a PM2.5 dio como resultado respuestas inflamatorias aumentadas en el pulmón, las cuales fueron evidenciadas por niveles aumentados de derivados de fosfolípidos oxidados, así como por un aumento en la destrucción del parénquima pulmonar y el contenido de colágeno pulmonar, junto con una mayor infiltración de células T_H, además de una mayor activación de células T efectoras.³⁴ La inflamación pulmonar crónica causada por nanopartículas provoca la afluencia de células inflamatorias y fibrosis intersticial, y también puede dar lugar a cambios en la permeabilidad de la membrana, la cual a su vez puede dar lugar a la translocación de partículas más allá del pulmón y afectar otros sistemas. El principal factor

etiológico para la EPOC es el estrés oxidativo crónico, como resultado del tabaquismo a largo plazo, el uso de combustibles de biomasa y la exposición a la contaminación del aire.³²

En el caso de las PM0.1, estas partículas pueden alcanzar la región alveolar, que es el sitio principal de intercambio de gases en el pulmón. Es importante mencionar que la formación de placa aterosclerótica se ve aumentada por la exposición a la PM0.1, debido, en parte, a mediadores proinflamatorios sistémicos, un efecto que puede deberse a la activación directa de las células endoteliales. La PM0.1 de particular interés incluye óxido de cerio (CeO₂), una nanopartícula que a menudo se agrega al combustible diésel para aumentar su eficiencia de combustión. La exposición por inhalación a CeO₂ aumenta significativamente los neutrófilos pulmonares y el TNF-alfa, así como la interleucina-1 (IL-1). Los efectos de la PM0.1 pueden extenderse más allá de su capacidad para promover la inflamación; por ejemplo, la exposición de los macrófagos alveolares humanos a la PM0.1 afecta su capacidad fagocítica, lo cual puede incrementar la susceptibilidad a las infecciones en aquellos pacientes con enfermedades subyacentes como asma o EPOC. La exposición a PM0.1 también perturba significativamente los niveles de glutatión (GSH),⁸ un tri péptido no proteico ensamblado a partir de cisteína, ácido glutámico y glicina a través de las enzimas glutamato cisteína ligasa (GCL) y glutatión sintetasa. Los grupos tiol presentes en el residuo cisteinil del GSH reaccionan con oxidantes y proteínas oxidadas y revierten el proceso oxido-reductivo. Esta reacción genera un dímero oxidado de GSH-GSSG (glutatión) que se reduce de nuevo a GSH por glutatión reductasa. El GSH participa en muchas vías importantes de defensa antioxidante, incluida la desintoxicación de superóxido (O₂⁻), por medio de la enzima superóxido dismutasa (SOD).²

Conclusión

Los estudios epidemiológicos y toxicológicos han demostrado la asociación entre la contaminación del aire y el asma bronquial. La prevalencia del asma bronquial ha aumentado en todo el mundo, especialmente en las zonas urbanas altamente industrializadas. La exposición a la contaminación atmosférica se asocia con un aumento de la morbilidad respiratoria por EPOC, que incluye un aumento de los síntomas respiratorios y una disminución de la función pulmonar, además de ser una causa frecuente de exacerbaciones que conducen a visitas a la sala de emergencia u hospitalizaciones. Los estudios han demostrado los efectos de la exposición a los contaminantes y su relación con el desarrollo del cáncer de pulmón, que se atribuye a la acción directa de los carcinógenos presentes en la contaminación y a la inflamación crónica inducida por dichos carcinógenos.^{7,32} Es por todo lo anterior que es de suma importancia entender a detalle los mecanismos inmunes del sistema respiratorio, así como los mecanismos moleculares inducidos por partículas contaminantes que estimulan la inflamación subyacente en las vías

respiratorias. Si se tiene en cuenta la gran cantidad de contaminantes aéreos y los tipos de PM que existen, se puede suponer razonablemente que muchos aspectos de los mecanismos moleculares implicados en la inflamación y la patología inducida por estas partículas aún no se conocen con claridad. Es por ello que ampliar nuestra comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la inflamación y la patología inducida por partículas contaminantes en las vías respiratorias a largo plazo puede ayudar a desarrollar estrategias para reducir los riesgos de exposición a las emisiones de los contaminantes atmosféricos más peligrosos, así como a reducir la toxicidad de los nanomateriales y quizás también pueda ayudar a identificar objetivos terapéuticos aplicables en el tratamiento preventivo de grupos susceptibles. Las interacciones entre nanomateriales y los seres vivos, así como sus efectos en la salud y en el medio ambiente, son objeto de estudio de un área emergente conocida como *nanotoxicología*.¹⁰ El incremento en el uso de nanomateriales en distintas aplicaciones comerciales, así como la exposición humana a nanopartículas antropogénicas

o naturales presentes en el ambiente, exige una mejor comprensión de los posibles efectos luego de su inhalación. Lo anterior muestra la necesidad de llevar a cabo más investigación respecto a las consecuencias de la interacción ambiental entre nanopartículas y el sistema pulmonar, con el fin de establecer medidas precautorias y regulaciones apropiadas que minimicen los efectos sobre la salud humana. Además, en el lado positivo de la interacción entre nanomateriales y el sistema respiratorio, la exploración en el uso de nanopartículas como agentes para el transporte y la liberación controlada de fármacos administrados como aerosoles respirables se ha convertido en un campo de investigación muy activo y que promete nuevas terapias y tratamientos.³⁵

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Husain AN. The Lung. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2015. pp. 669-726.
- Merkle CJ. Cellular adaptation, injury, and death. In: Grossman S, Porth CM. Porth's Pathophysiology Concepts of Altered Health States. 9th ed. China: Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins; 2014. pp. 101-17.
- Effros RM. Anatomy, development, and physiology of the lungs. GI Motility online. 2006; May 16. Disponible en <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo73.html> [Consultado el 28 de julio de 2018].
- Olmeda B, Martínez-Calle M, Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: Biogenesis, extracellular conversions, recycling. *Ann Anat.* 2017;209:78-92. doi: 10.1016/j.aanat.2016.09.008.
- Sunde M, Pham CLL, Kwan AH. Molecular Characteristics and Biological Functions of Surface-Active and Surfactant Proteins. *Annu Rev Biochem.* 2017; 86:585-608. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044847.
- Po JYT, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2011;66(3):232-9. doi: 10.1136/thx.2010.147884.
- Xia X, Zhang A, Liang S, Qi Q, Jiang L, Ye Y. The Association between Air Pollution and Population Health Risk for Respiratory Infection: A Case Study of Shenzhen, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(9). pii: E950. doi: 10.3390/ijerph14090950.
- Traboulsi H, Guerrina N, lu M, Maysinger D, Ariya P, Baglole CJ. Inhaled Pollutants: The Molecular Scene behind Respiratory and Systemic Diseases Associated with Ultrafine Particulate Matter. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2). pii: E243. doi: 10.3390/ijms18020243.
- Li JJ, Muralikrishnan S, Ng CT, Yung LLY, Bay BH. Nanoparticle-induced pulmonary toxicity. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235(9):1025-33. doi: 10.1258/ebm.2010.010021.
- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect.* 2005;113(7):823-39.
- Li N, Georas S, Alexis N, Fritz P, Xia T, Williams MA, et al. A Work Group Report on Ultrafine Particles (AAAAI) Why ambient ultrafine and engineered nanoparticles should receive special attention for possible adverse health outcomes in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):386-6. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.023
- Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol.* 2015; 16(1):27-35. doi: 10.1038/ni.3045.
- Button B, Cai LH, Ehre C, Kesimer M, Hill DB, Sheehan JK, et al. A periciliary brush promotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia. *Science.* 2012;337(6097):937-41. doi: 10.1126/science.1223012.
- Chen G, Korfhagen TR, Xu Y, Kitzmiller J, Wert S, Maeda Y, et al. SPDEF is required for mouse pulmonary goblet cell differentiation and regulates a network of genes associated with mucus production. *J Clin Invest.* 2009; 119(10):2914-24. doi: 10.1172/JCI39731.
- Bou Saab J, Losa D, Chanson M, Ruez R. Connexins in respiratory and gastrointestinal mucosal immunity. *FEBS Lett.* 2014;588(8):1288-96. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.059.
- Martin FJ, Prince AS. TLR2 regulates gap junction intercellular communication in airway cells. *J Immunol.* 2008; 180(7):4986-93.
- Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med.* 2012;18(5):684-92. doi: 10.1038/nm.2737.
- Hartl D, Tirouvanziam R, Laval J, Greene CM, Habel D, Sharma L, et al. Innate Immunity of the Lung: From Basic Mechanisms to Translational Medicine. *J Innate Immun.* 2018;10(5-6):487-501. doi: 10.1159/000487057.
- Collin M, Bigley V, Haniffa M, Hambleton S. Human dendritic cell deficiency: the missing ID? *Nat Rev Immunol.* 2011;11(9):575-83. doi: 10.1038/nri3046.
- Kopf M, Schneider C, Nobs SP. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells. *Nat Immunol.* 2015;16(1):36-44. doi: 10.1038/ni.3052.
- Hussell T, Bell T.J. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(2):81-93. doi: 10.1038/nri3600.
- Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16(1):45-56. doi: 10.1038/ni.3049.
- Wright JR. Immunoregulatory Functions of Surfactant Proteins. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(1):58-68.

24. Perez-Gil J, Weaver TE. Pulmonary Surfactant Pathophysiology: Current Models and Open Questions. *Physiology* (Bethesda). 2010;25(3):132-41. doi: 10.1152/physiol.00006.2010.
25. Boraschi D, Italiania P, Palomba R, Decuzzi P, Duschic A, Fadeeld B, et al. Nanoparticles and innate immunity: new perspectives on host defence. *Semin Immunol*. 2017;34:33-51. doi: 10.1016/j.smim.2017.08.013.
26. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL- β . *Mol Cell*. 2002;10(2):417-26.
27. Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*. 2008;320(5876):674-7.
28. Minelli C, Wei I, Sagoo G, Jarvis D, Shaheen S, Burney P. Interactive effects of antioxidant genes and air pollution on respiratory function and airway disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):603-20. doi: 10.1093/aje/kwq403.
29. North ML, Khanna N, Marsden PA, Grasemann H, Scott JA. Functionally important role for arginase 1 in the airway hyperresponsiveness of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296(6):L911-20. doi: 10.1152/ajplung.00025.2009.
30. Rosas Pérez I, Serrano J, Alfaro-Moreno E, Baumgardner D, García-Cuellar C, Martín Del Campo JM et al. Relations between PM10 composition and cell toxicity: A multivariate and graphical approach. *Chemosphere*. 2007;67(6):1218-28.
31. El-Ansary A, Al-Daihan S. On the Toxicity of Therapeutically Used Nanoparticles: An Overview. *J Toxicol*. 2009;2009:754810. doi: 10.1155/2009/754810.
32. Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. Recent Advances in Particulate Matter and Nanoparticle Toxicology: A Review of the In Vivo and In Vitro Studies. *BioMed Research International*. 2013;2013:1-22.
33. Singh U, Reponen T, Cho KJ, Grinshpun SA, Adhikari A, Levin L, et al. Airborne Endotoxin and β -D-glucan in PM1 in Agricultural and Home Environments. *Aerosol and Air Quality Research*. 2011;11(4):376-86.
34. Colarusso C, Terlizzi M, Molino A, Pinto A, Sorrentino R. Role of the inflammasome in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Oncotarget*. 2017;8(47):81813-24.
35. Méndez-Rojas MA, Sánchez-Salas J, Santillan-Urquiza E. Toxicology of Nanomaterials-The Dawn of Nanotoxicology. In: Kharisov BI, Kharissova OV, and Ortiz-Mendez U. *CRC concise encyclopedia of nanotechnology*. 1st ed. Florida: CRC Press; 2016. pp. 860-70.

Cómo citar este artículo: Flood-Garibay JA, Méndez-Rojas MÁ, Pérez-Cortés EJ. Sistema inmune respiratorio y consecuencias de contaminación aérea por materia particulada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(3):170-80.