



UNIUNEA EUROPEANĂ



Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziunea socială și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlu: „Optimizarea prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”

Contract: POCU 91/4/8/106781

Efectele poluării asupra imunității și cronicizării infecției cu HCV și HBV M Platon – versiunea ianuarie 2019

Există o preocupare tot mai mare cu privire la efectele sistemice ale poluării aerului asupra sănătății umane. Împreună cu alte efecte nocive cunoscute ale poluării aerului, recent, mai multe modele animale au furnizat dovezi puternice că poluanții atmosferici pot induce toxicitatea hepatică și pot acționa pentru a accelera inflamația și steatoza hepatică. Poluanții atmosferici din particule (cum ar fi negru de fum), rezultati din arderea incompletă a combustibililor fosili și a particulelor de eșapament diesel (DEP) generate de camioanele și automobilele cu motor diesel - sunt principalele componente ale poluanților atmosferici (PA) în zonele urbane.

Există mai multe scenarii prin care PA ar putea juca un rol în progresia bolilor extrapulmonare, care afectează în special ficatul.

În primul rând este vorba de translocarea particulelor hidrosolubile în organele extrapulmonare. De exemplu, instilarea intratraheală a metalelor solubile în apă, cum ar fi vanadiu și cadmiu și componente metalice ale cenușii au fost detectate în mai multe organe extra-pulmonare, inclusive ficat, rinichi, inimă. Aceste observații indică faptul că, cel puțin constituenții hidrosolubili ai PA ar putea avea o acțiune toxică directă în organele extra-pulmonare.

Al doilea scenariu propune că nanoparticule insolubile inhalabile traversează direct bariera alveolară-capilară, circulă în fluxul sanguin și sunt depozitate pe celulele sanguine sau pe suprafața celulelor endoteliale vasculare în organele nespecifice. Astfel de interacțiuni pot avea efecte protrombotice pe microcirculația hepatică.

Al treilea scenariu sugerează că particulele PM inhalate vin în contact cu celulele imune cum ar fi macrofagele alveolare sau bronhiolare și, prin urmare, stimulează răspunsurile imune înnăscute, eliberând citokine pro-inflamatorii în fluxul sanguin. Un astfel de mediu inflamator ar putea contribui la progresia bolii în organe, cum ar fi ficatul.

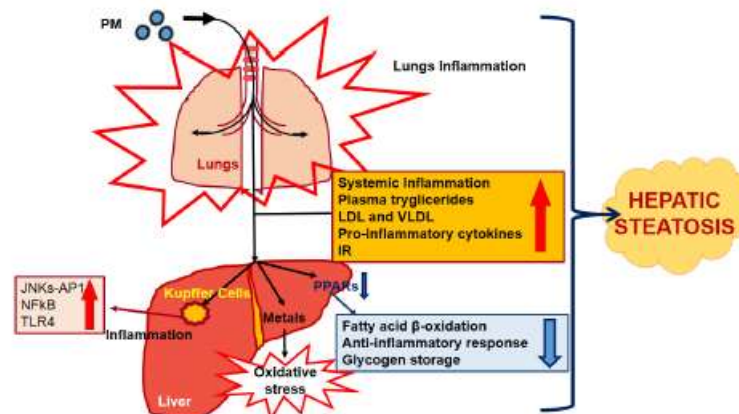
Înțelegerea rolului translocării PA în declanșarea bolii hepatice poate oferi perspective asupra mecanismelor și dezvoltării strategiilor de protecție și terapeutice.

Pe de altă parte, efectele nocive directe pe ficat ale plouanților atmosferici sub forma de particule sunt bine documentate. Acești poluanți determină hepatotoxicitate, NAFLD și DZ tip II, fibroza hepatică, respectiv cancer hepatic prin inducerea stresului oxidativ și a modificărilor de ADN.

Studiile recente au arătat că expunerea pe cale inhalatorie la particulele aeriene în suspensie de mici dimensiuni (diametrul aerodinamic $<2,5 \mu\text{m}$, PM_{2,5}) este un factor de risc pentru bolile pulmonare și cardiovasculare, precum și pentru sindromul metabolic.

PM2.5 în aer este un amestec complex de particule și gaze provenite de la motoarele pe benzină și diesel, împreună cu praful provenit din uzura suprafețelor rutiere, a anvelopelor și a frânelor. PM2.5 din aer are o capacitate incredibilă de a pătrunde în căile respiratorii distale și poate intra în circulația sistemică, micșorându-și mult dimensiunile. S-a sugerat că efectele citotoxice ale PM2.5 sunt mai mult asociate cu PM2.5 ca și “complex” decât unui singur component sau câtorva componente ale particulelor PM2.5. Dimensiunile particulelor, încărcăturile și efectele combinate ale componentelor individuale ale PM2.5 sunt esențiale pentru impactul negativ al expunerii la PM2.5 asupra sănătății. Studiile efectuate de unii autori au sugerat că expunerea la PM2.5 declanșează o varietate de căi de semnalizare “maladaptive” în plămân, vasele de sânge, ficat și țesuturile adipoase, care sunt asociate cu stresul reticulului endoplasmatic (ER), stresul oxidativ și răspunsurile inflamatorii. Mai mult, s-a demonstrat că expunerea pe cale inhalatorie la PM2.5 provoacă un fenotip asemănător cu cel al NASH și epuizarea stocării glicogenului hepatic la animale. Prin analizele in vivo și in vitro s-au evidențiat căile de semnalizare prin care expunerea la PM2.5 promovează activitățile asociate cu NASH și afectarea metabolismului glucozei hepatice. S-a identificat întreruperea homeostazei hepatice a lipidelor / glucozei, inflamație lobulară și portală, precum și steatoză hepatică ușoară în ficatul șoarecilor expuși la PM2.5 timp de 10 săptămâni. Zheng și colegii a demonstrat că o expunere “scurtă” (3 săptămâni) la PM2.5 provoacă doar un grad scăzut de inflamație la nivel pulmonar și hepatic, care reflectă creșterea citokinelor proinflamatorii în plasmă. Cu toate acestea, atunci când expunerea este prelungită la 10 săptămâni și particulele PM2.5 ajung la ficat, ele provoacă activarea celulelor Kupffer, determinând un răspuns inflamator. S-a demonstrat așadar că PM2.5 reprezintă un factor de risc pentru progresia NAFLD

Fibroza hepatică și ciroza reprezintă stadiile avansate ale leziunilor hepatice cronice cauzate de orice agresiune asupra ficatului, cum ar fi hepatită virală cronică, dar și de obezitate, alcoolism sau bolile autoimune. Studiile recente au arătat că expunerea la PM2.5 activează celulele Kupffer în țesuturile hepatice murine, indicând faptul că. S-a utilizat un sistem de expunere PM2.5 “în lumea reală”, “Sistemul de expunere a poluării atmosferice al Ohio pentru interogarea efectelor sistemice (OASIS)”, pentru a efectua expunerea întregului corp la șoareci cu PM2.5 relevante pentru mediu. Studiile demonstrează faptul că expunerea la PM2.5 provoacă un fenotip discret de fibroză hepatică la animale. Prin analizele in vivo și in vitro, se evidențiază căile de semnalizare prin care expunerea la PM2.5 promovează activitățile asociate cu fibrogenza hepatică. Informațiile din această lucrare au implicații importante în înțelegerea și tratarea bolilor hepatice induse de poluarea atmosferică.





Toate aceste mecanisme ar trebui luate în considerare pentru elaborarea unor strategii terapeutice în hepatitele virale B și C

Studiile de documentare privind acest aspecte au inclus mai multe materiale, dintre care amintim:

1. Zheng Z, Zhang X, Wang J, et al. Exposure to fine airborne particulate matters induces hepatic fibrosis in murine models. *J Hepatol.* 2015; 63(6): 1397-1404. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.020.
2. Arciello M, Gori M, Maggio R, Barbaro B, Tarocchi M, Galli A, Balsano C. Environmental pollution: a tangible risk for NAFLD pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(11): 22052-66. doi: 10.3390/ijms141122052.
3. Kim JW, Park S, Lim CW, Lee K, Kim B The role of air pollutants in initiating liver disease.. *Toxicol Res.* 2014; 30(2): 65-70
4. Danielsen PH, Loft S, Jacobsen NR, Jensen KA, Autrup H, Ravanat JL, Wallin H, Møller P. Oxidative stress, inflammation, and DNA damage in rats after intratracheal instillation or oral exposure to ambient air and wood smoke particulate matter. *Toxicol Sci.* 2010; 118(2): 574-585
5. Ya P, Xu H, Ma Y, Fang M, Yan X, Zhou J, Li F. Liver injury induced in Balb/c mice by PM2.5 exposure and its alleviation by compound essential oils. *Biomed Pharmacother.* 2018 Sep;105:590-598.
6. Fortoul TI, Rodriguez-Lara V, Gonzalez-Villalva A, et al. Vanadium inhalation in a mouse model for the understanding of air-suspended particle systemic repercussion. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 951043
7. Guerra R, Vera-Aguilar E, Uribe-Ramirez M, et al. Exposure to inhaled particulate matter activates early markers of oxidative stress, inflammation and unfolded protein response in rat striatum. *Toxicol Lett.* 2013; 222(2): 146-154.
8. Liu C, Xu X, Bai Y, et al. Air pollution-mediated susceptibility to inflammation and insulin resistance: influence of CCR2 pathways in mice. *Environ Health Perspect.* 2014; 122(1): 17-26
9. Modrzynska J, Berthing T, Ravn-Haren G, Jacobsen NR, Weydahl IK, Loeschner K, Mortensen A, Saber AT, Vogel U. Primary genotoxicity in the liver following pulmonary exposure to carbon black nanoparticles in mice. *Part Fibre Toxicol.* 2018;15(1):2.
10. Ya P, Xu H, Ma Y, Fang M, Yan X, Zhou J, Li F. Liver injury induced in Balb/c mice by PM2.5 exposure and its alleviation by compound essential oils. *Biomed Pharmacother.* 2018; 105: 590-598.
11. Roursgaard M, Knudsen KB, Northeved H, et al. In vitro toxicity of cationic micelles and liposomes in cultured human hepatocyte (HepG2) and lung epithelial (A549) cell lines. *Toxicol In Vitro.* 2016; 36: 164-171.
12. Vesterdal LK, Danielsen PH, Folkmann JK, et al. Accumulation of lipids and oxidatively damaged DNA in hepatocytes exposed to particles. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014; 15; 274(2):350-60.
13. Laing S, Wang G, Briazova T, Zhang C, Wang A, Zheng Z, Gow A, Chen AF, Rajagopalan S, Chen LC, Sun Q, Zhang K. Airborne particulate matter selectively activates endoplasmic reticulum stress response in the lung and liver tissues. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010; 299(4): C736-49.