

REVIEW / ARTÍCULO DE REVISIÓN

Efectos del material particulado sobre las células endoteliales, epiteliales y del sistema inmune

Effects of particulate matter on endothelial, epithelial and immune system cells

Danna V. Cano-Granda^{1,2}, Mariana Ramírez-Ramírez^{1,2}, Diana M. Gómez², and Juan C. Hernandez² DOI: 10.21931/RB/2022.07.01.4¹ Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia UdeA, Medellín, Colombia.² Infettare, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia. Medellín, Colombia.Corresponding author: juankhernandez@gmail.com

Abstract: Particulate Matter (PM) is an air pollutant that is classified according to its aerodynamic diameter into particles with a diameter of less than 10 µm (PM10), a diameter of less than 2.5 µm (PM2.5), and particles ultra-fine with a diameter less than 0.1 µm (PM0.1). PM10 is housed in the respiratory system, while PM2.5 and 0.1 can pass into the circulation to generate systemic alterations. Although several diseases associated with PM exposure, such as respiratory, cardiovascular, and central nervous system, have been documented to cause 4.2 million premature deaths per year worldwide. Few reviews address cellular and molecular mechanisms in the epithelial and endothelial cells of the tissues exposed to PM, which can cause these diseases, this being the objective of the present review. For this, a search was carried out in the NCBI and Google Scholar databases focused on scientific publications that addressed the expression of pro-inflammatory molecules, adhesion molecules, and oxidative radicals, among others, and their relationship with the effects caused by the PM. The main findings include the increase in pro-inflammatory cytokines and dysfunction in the components of the immune response; the formation of reactive oxygen species; changes in epithelial and endothelial function, evidenced by altered expression of adhesion molecules; and the increase in molecules involved in coagulation. Complementary studies are required to understand the molecular effects of harmful health effects and the future approach to strategies to mitigate this response.

Key words: Air pollution, particulate matter, inflammation, endothelium, epithelium, oxidative stress, mutagenicity.

Resumen: El material particulado (PM, del inglés Particulate Matter) es un contaminante del aire que se clasifica según su diámetro aerodinámico en partículas con diámetro menor a 10 µm (PM10), diámetro menor a 2,5 µm (PM2.5) y las partículas ultra-finas con un diámetro menor a 0,1 µm (PM0.1). El PM10 se aloja en el sistema respiratorio, mientras que el PM2.5 y PM0.1 tienen la capacidad de pasar a la circulación, por lo que puede generar alteraciones sistémicas. Aunque se ha documentado varias enfermedades que se asocian a la exposición a PM, como respiratorias, cardiovasculares, y en el sistema nervioso central, que ocasionan en el mundo 4,2 millones de muertes prematuras al año. Hay pocas revisiones que aborden los mecanismos celulares y moleculares en células epiteliales y endoteliales de los tejidos expuestos al PM, que puedan ocasionar dichas enfermedades, siendo este el objetivo de la presente revisión. Para esta, se realizó una búsqueda en la base de datos del NCBI y Google Scholar enfocada en publicaciones científicas que abordaran la expresión de moléculas pro-inflamatorias, moléculas de adhesión y radicales oxidativos, entre otros, y su relación con los efectos ocasionados por el PM. Entre los principales hallazgos se destaca el aumento de citoquinas pro-inflamatorias y disfunción en los componentes de la respuesta inmune; la formación de especies reactivas del oxígeno; cambios en la función epitelial y endotelial, evidenciados por la alteración de la expresión de moléculas de adhesión; así como el incremento de moléculas implicadas en la coagulación. Se requieren estudios complementarios que contribuyan al entendimiento de los efectos moleculares asociados con los efectos deletéreos en la salud y el futuro planteamiento de estrategias para atenuar esta respuesta.

Palabras clave: Contaminación del aire, material particulado, endotelio, epitelio, inflamación, estrés oxidativo, mutagenicidad.

Introducción

La contaminación del aire incluye diversos componentes, entre los que se destacan gases, metales pesados, hidrocarburos aromáticos y PM¹. El PM, producido por el uso de diésel, polvo agrícola y de carreteras y partículas resultantes de actividades industriales, se clasifica según su diámetro aerodinámico en partículas con diámetro entre 2,5 y 10 µm (PM10), diámetro menor a 2,5 µm (PM2.5) y las partículas ultra-finas

con un diámetro menor a 0,1 µm (PM0.1)²⁻⁴. El PM tiene una composición variable que incluye, sulfatos, amonio, nitratos, cloro, carbono orgánico y material biológico (bacterias, esporas, polen)^{5,6}.

Los efectos que estos contaminantes del aire ocasionan en la salud humana, se han convertido en una alarma a nivel mundial, pues se estima que aproximadamente 4,2 millones

Citation: Cano-Granda D V, Ramírez-Ramírez M, Gómez-Gallego D M, Hernandez JC. Efectos del material particulado sobre las células endoteliales, epiteliales y del sistema inmune. *Revis Bionatura* 2022;7(1). 4. <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2022.07.01.4> <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2022.07.01.4>

Received: 1 June 2021 / **Accepted:** 27 July 2021 / **Published:** 15 February 2022

Publisher's Note: Bionatura stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



de muertes prematuras (que se produce antes de la edad promedio de muerte en una población determinada) pueden ser ocasionadas anualmente por la exposición a estos contaminantes⁷. La exposición a PM₁₀ y PM_{2.5} ha sido relacionada con diversas complicaciones sistémicas. Una vez el PM llega al sistema respiratorio, estas partículas pueden ser retenidas en el parénquima pulmonar, pasar por los alvéolos y ocasionar disminución de la función pulmonar, aparición y exacerbación del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aumento en la susceptibilidad a infecciones y alteración en el desarrollo del pulmón en niños⁸⁻¹². Aunque los mecanismos moleculares que explican estas patologías todavía no están muy bien descritos, algunos estudios han demostrado que, en células del epitelio respiratorio expuestas al PM, se da la liberación de las citoquinas inflamatorias IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-25, IL-33, TNF- α , y GM-CSF, así como la liberación de Linfopoyetina Estromal Tímica (TSLP)¹³ que induce el reclutamiento de células efectoras de la respuesta alérgica¹⁴.

El PM puede además llegar a la circulación sanguínea, ocasionando alteraciones mitocondriales, daño oxidativo, mutagenicidad y genotoxicidad¹⁵, lo que se asocia con mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares como infarto del miocardio, arritmias e insuficiencia cardíaca¹⁶, aterosclerosis, hipertensión, eventos coronarios e isquemias^{17,18}. El daño en el endotelio, ocasionado por la exposición a PM, puede contribuir al desarrollo de la enfermedad cardiovascular¹⁹, pues dicha exposición ocasiona la liberación de moléculas inflamatorias, como la IL-6 y la proteína C reactiva; esta última representa un marcador de enfermedad cardiovascular^{17,20,21}. Por otro lado, se ha encontrado que la exposición al PM genera alteración en los niveles de las moléculas implicadas en la coagulación^{22,23}, y la adhesión celular, afectando la integridad epitelial^{24,25} y la migración transendotelial de leucocitos²⁶⁻²⁸.

También se ha demostrado que la exposición a PM pue-

de ocasionar patologías metabólicas²⁹ y puede afectar otros sistemas como el nervioso; Por ejemplo, se ha asociado con alteraciones como depresión, ansiedad³⁰, trastorno por déficit de atención con hiperactividad³¹ y Alzheimer³². Además, en mujeres embarazadas puede causar parto prematuro y bajo peso al nacer en el neonato^{33,34}.

Aunque múltiples estudios han demostrado los efectos de la exposición al PM en la salud humana, no se encuentran muchos estudios que describan la asociación entre estos efectos y los mecanismos moleculares que podrían explicar la fisiopatología; por lo tanto, el objetivo de esta revisión es exponer las alteraciones celulares y moleculares en células epiteliales y endoteliales de los tejidos expuestos al PM y su posible asociación con las patologías previamente descritas.

En la figura 1 y tabla 1, se resumen los efectos de la exposición al PM en las células epiteliales y endoteliales.

Efectos inflamatorios del PM en células endoteliales y epiteliales

Una vez el PM es inhalado, entra en contacto con la mucosa respiratoria, en la que se encuentran células epiteliales y células del sistema inmune. En los pulmones, este PM es reconocido por los macrófagos, a través de sus receptores tipo Toll (TLR), principalmente TLR2 y TLR4, lo que induce la expresión de citoquinas como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α , que regulan una respuesta inmune inflamatoria³⁵⁻³⁹. Al mismo tiempo, la exposición al PM estimula la activación de las células dendríticas⁴⁰, que pueden tomar el PM de la luz de las vías respiratorias, hacer presentación antigénica, y provocar un reclutamiento de Linfocitos T al pulmón⁴¹. Adicionalmente, el material particulado genera la producción de ROS, evento que conlleva al reclutamiento de neutrófilos a los pulmones⁴².

Se ha reportado que, en la línea de células epiteliales bronquiales humanas (BEAS-2B), la exposición al PM genera

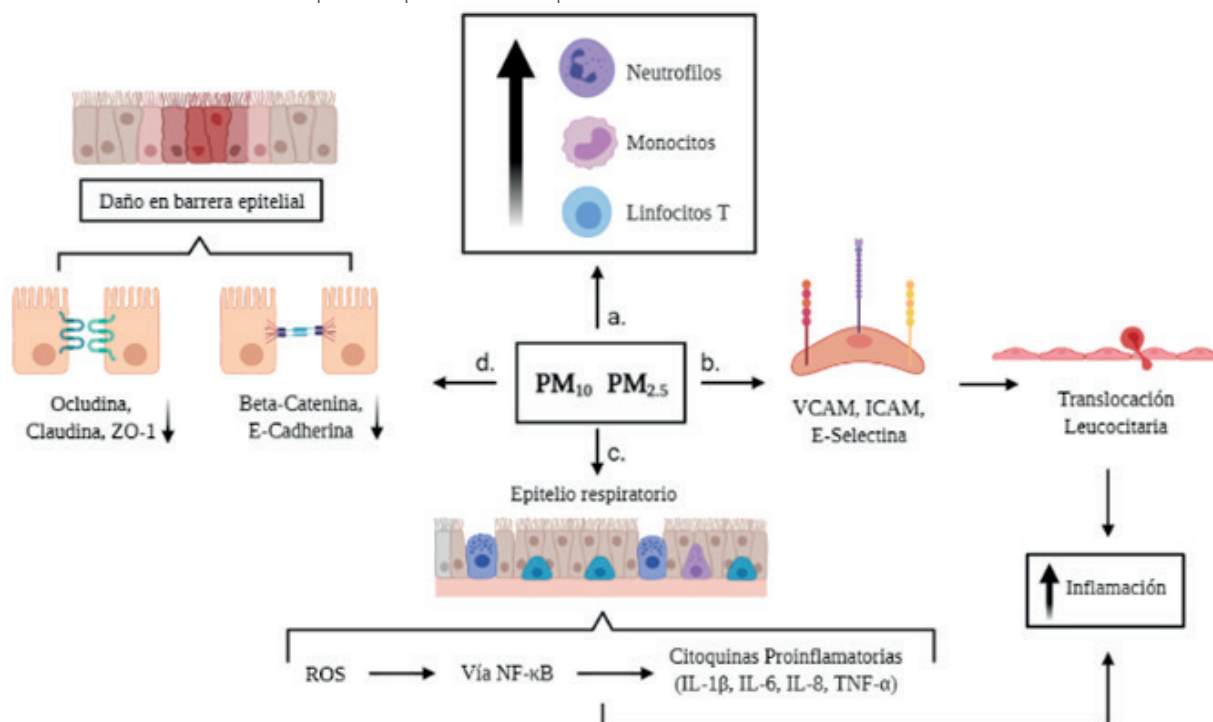


Figura 1. Efectos de la exposición al material particulado a) Produce un incremento en el reclutamiento de neutrófilos, monocitos y linfocitos T hacia el tracto respiratorio. b) Aumenta la migración transendotelial de leucocitos, al estimular la expresión de moléculas de adhesión como VCAM, ICAM-1 y E-selectina. c) Promueve la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) que conlleva a la activación de la vía NF- κ B, aumentando la liberación de citoquinas pro-inflamatorias. d) Genera disrupción de la barrera epitelial al disminuir las uniones intercelulares. Imagen creada con Biorender.com

Localización por tejido	Alteración	Efecto
Epitelio	Disminución de moléculas de adhesión ^{89,90} .	Afecta la integridad de la barrera epitelial ⁶⁷ .
	Alteración en la tasa de cobertura, la morfología y la función de los cilios ⁶⁹	Afecta la cobertura ciliar y su función ⁶⁹
	Cambio en la función mitocondrial ⁷¹ .	Afecta la fosforilación oxidativa, alterando la producción de ATP ⁷¹
Endotelio	Presencia de micropartículas circulantes ¹⁷ .	Inflamación, angiogénesis, trombosis, coagulación y regulación del tono muscular, formación de placas arterioescleróticas ⁸⁸ .
	Liberación de angiotensina ²⁰	Induce el incremento del sistema ACE ²⁰ .
	Alteración de moléculas de adhesión ²⁴ .	Incremento en la adhesión celular ²⁴ .
	Incremento de protrombina ⁸⁵ .	Desarrollo de la inflamación y la coagulación ⁸⁵ .
	Disminución del fibrinógeno ⁸⁵ .	Contrarresta la coagulación ⁸⁵ .
	Aumento de la endotelina -1 ⁸⁶ .	Favorece la vasoconstricción ^{86,91} .
	Disminución del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) ⁸⁷ .	Afecta la angiogénesis ⁸⁷ .

Tabla 1. Efecto del PM en células epiteliales y endoteliales.

aumento de IL-1 β , IL-6 e IL-8 (quimioatrayente de neutrófilos). La IL-1 β induce el incremento de moléculas de adhesión como E-selectina e ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1), las cuales favorecen la transmigración leucocitaria^{43,44}. Por su parte, la IL-6, estimula la producción de proteínas de fase aguda incluyendo la proteína C reactiva y proteínas implicadas en la coagulación⁴⁵. Se ha documentado además que la exposición al PM regula positivamente la expresión de TNF- α , a través de la vía de NF- κ B^{46,47}. Otras quimioquinas inducidas en respuesta al PM son MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos 1)⁴⁸, que regula la migración e infiltración de los monocitos en las etapas tempranas de la exposición a PM⁴⁹, y CXCL1⁵⁰ implicada en el reclutamiento y activación de los neutrófilos⁵¹.

Mutagenicidad y genotoxicidad

El ciclo celular posee diversos mecanismos para el reconocimiento de cambios y reparación del ADN, desencadenados por errores en el proceso de replicación, que pueden ser inducidos por estímulos externos. Dentro de estos mecanismos, encontramos el sistema de respuesta al daño del ADN (DDR), del cual hacen parte la serina/treonina quinasa 1 (Chk1) y la serina/treonina quinasa 2 (Chk2), enzimas que han sido relacionadas además con la señalización de la respuesta inmune innata, es decir una señalización constante en respuesta al daño celular que incrementa la secreción de ciertas citoquinas⁵².

La exposición a PM puede ocasionar un incremento en la respuesta mitótica-apoptótica, arresto mitótico y necrosis celular, incidiendo en la disminución de la proliferación de células BEAS-2B, en las cuales, además, induce daño del DNA. Este daño en el DNA desencadena algunos mecanismos de respuesta, como ATM/Chk2, que se encarga del bloqueo de la mitosis cuando se ocasionan este tipo de daños a nivel molecular; sin embargo, en esta línea celular no se observa activación de ATR/Chk1, hecho que sugiere que la exposición a PM2.5 podría estar causando interferencias en esta respuesta y un incremento en la mutagénesis celular^{53,54}. Por otro lado,

en células alveolares tipo 1 (TT1), se alcanza a observar una respuesta genotóxica, controlada por la fosforilación de Chk1 y H2AX, esta última implicada en la señalización de la producción de rearrreglos en la cromatina^{54,55}.

NORAD es un ARN no codificante que se activa en respuesta al daño en el ADN⁵⁶, y se encuentra desregulado en varios tipos de cáncer⁵⁷. En cultivo de células epiteliales basales alveolares humanas A549 se ha demostrado que la exposición al PM causa una sobreexpresión del gen NORAD, generando un deslizamiento mitótico que finalmente conlleva a una aneuploidía en la célula⁵⁸. Por otro lado, en estas mismas células se ha demostrado la regulación positiva de LINC01816⁵⁹, el cual es un ARN no codificante, cuya regulación positiva se ha asociado a varios tipos de cáncer⁶⁰.

Radicales libres y estrés oxidativo

Bajo diversas condiciones metabólicas o de estrés celular, se da la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS) que interactúan con proteínas, lípidos y ADN y generan daño celular^{61,62}. Se ha demostrado que la exposición a PM genera la producción de ROS en células del epitelio respiratorio, ocasionado por la inducción de la expresión de genes de la familia citocromo p450 como CYP1A1, CYP1B1^{63,64}, estas enzimas son las encargadas de metabolizar compuestos como los hidrocarburos aromáticos presentes en el PM y en este proceso forman metabolitos intermediarios inestables que contribuyen a la generación de estrés oxidativo y daño en el ADN⁶⁵. En A549, se encontró que posterior a la exposición a PM la mayoría de ROS producidos son: Peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y radical anión superóxido⁶⁶. En células BEAS-2B, se demostró que la exposición a PM2.5, incrementaba la fosforilación oxidativa, así como la masa mitocondrial, lo que resultó en una mayor producción de anión superóxido mitocondrial⁶⁷. Por otro lado, la producción de ROS desencadena la muerte celular, así como la activación de la vía ROS-MAPK-NF- κ B, que conlleva a la liberación de IL-1 β , IL-6, IL-8 y de otras moléculas como

la metalopeptidasa 9 de matriz (MMP-9) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2)⁶⁸; estas últimas han sido asociadas a la fisiopatología de enfermedades cardiovasculares^{69,70}. Además, el estrés oxidativo se ha relacionado con enfermedades como la EPOC y su exacerbación, debido a que genera amplificación de la inflamación crónica, estimulación de la fibrosis y el enfisema⁷⁶.

Como respuesta al estrés oxidativo, se generan moléculas antioxidantes que contrarrestan los efectos negativos de ROS en el cuerpo humano⁷¹, sin embargo, en varias líneas de células epiteliales, como: células epiteliales bronquiales humanas (BEAS-2B), células epiteliales bronquiales/traqueales humanas sin ácido retinoico (NHBE) y células epiteliales bronquiales / traqueales humanas enfermas (COPD-DHBE), se ha demostrado una disminución de NRF2, posterior a la exposición de manera repetida a PM 2.5 a una concentración de 10 µg / cm²⁷². El factor de transcripción Nrf2 regula la expresión inducible de genes de enzimas detoxificantes y antioxidantes⁷³. Además, se observó que en células A549 posterior a la exposición a PM10, se presentó una disminución de manera concentración dependiente de enzimas antioxidantes, el glutatión reducido (GSH) presentó disminución a las 2 horas, mientras que las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) a las 48 h⁷⁴.

Cambios en la función epitelial

El tejido epitelial es aquel que recubre todas las áreas externas del cuerpo, sus células están adheridas por medio de uniones intercelulares, como las uniones estrechas, las uniones adherentes, los desmosomas y los hemidesmosomas, las cuales permiten la integridad de la barrera epitelial^{25,77}.

En células del epitelio nasal humano, la expresión de moléculas ocludina, claudina 1 y proteína ZO, las cuales pertenecen a las uniones estrechas del epitelio se ven reguladas de manera negativa después de la exposición al PM2.5⁷⁸. Además, un estudio *in vitro* reportó una disminución progresiva, en función del tiempo de exposición al PM, en la E-cadherina y la Beta-catenina, moléculas que hacen parte de las uniones adherentes del epitelio⁷⁹. Asimismo, en un estudio en donde se evaluó la disrupción de la barrera epitelial en células del epitelio respiratorio se observó que el PM2.5 disminuye la resistencia transepitelial, al igual que la permeabilidad celular⁷⁸.

Los cilios, uno de los componentes fisiológicos del epitelio respiratorio, que tiene como función la remoción de restos celulares, microorganismos, partículas inhaladas y moco⁸⁰ también se ven afectados tras las exposición al PM; por ejemplo, en células del epitelio nasal este contaminante afecta la tasa de cobertura, la morfología y la función ciliar⁸¹. Por otro lado, en la línea celular A549 se ha demostrado que, la exposición a PM disminuye su capacidad de producir compuestos antimicrobianos como las β-defensinas, favoreciendo así la colonización bacteriana⁸².

En un estudio en células epiteliales bronquiales humanas se encontraron efectos a nivel mitocondrial, en donde el PM2.5 causó daño oxidativo, afectó la despolarización del potencial de membrana y la fosforilación oxidativa, lo que conllevó a una alteración en la producción de ATP⁷²; esto podría ser una explicación a la fisiopatología del desarrollo y exacerbación de la EPOC por la exposición al PM, pues esta enfermedad se ha relacionado con la disfunción mitocondrial^{83,84}. Asimismo, se demostró que la exposición al PM induce la expresión del gen Egr 1, que junto a la activación de NF-κB y AP-1 conllevan al incremento de interleuquinas pro-inflamatorias como IL-6 e IL-8 y a su vez al incremento en la producción de moco. Este gen está implicado en la regulación de la proliferación y diferenciación celular y se ha asociado con la patogénesis de enfermedades respiratorias, entre ellas la EPOC⁸⁵.

Cambios en la función endotelial

El endotelio es una capa que permite la separación de los tejidos sanguíneos, conformado por una monocapa de células endoteliales, las cuales forman el sistema circulatorio y que por ende abarca las arterias, venas y capilares⁸⁶. Se ha demostrado que el PM2.5, por su tamaño tienen la capacidad de pasar a circulación sistémica y generar daños en el endotelio⁸⁷. La exposición al PM2.5 genera ROS⁸⁸ y estimula la expresión de moléculas de adhesión como VCAM (molécula de adhesión celular vascular), la cual está implicada en la unión fuerte al endotelio y la migración transendotelial de los leucocitos^{43,89}. Otra molécula de adhesión que se incrementa por la exposición al PM es ICAM-1⁹⁰. El aumento de moléculas VCAM e ICAM-1 tras la exposición al PM2.5 aumenta significativamente el proceso de adhesión celular²⁶.

También se ha reportado que, después de la exposición *in vitro* a PM10, la expresión de la molécula E-selectina, implicada en el proceso primario de unión endotelio-células, aumenta en un 25%²⁷; lo que aumenta la Angiotensina II a nivel sistémico, e induce el incremento del sistema ACE (enzima convertidora de angiotensina)/ANGII (angiotensina II)/ AT1R (receptor de angiotensina)²². La Angiotensina II es una molécula conocida por su capacidad de aumentar la presión arterial, tanto ejerciendo una función de vasoconstricción como generando un descenso en la excreción de sal y agua en los riñones, que conlleva a un aumento del volumen del líquido extracelular y por ende la presión arterial⁹¹. En conjunto, estos efectos, tanto la alteración de moléculas de adhesión como el aumento en moléculas implicadas en la vasoconstricción, traen repercusiones a nivel del endotelio cardíaco debido a que este sistema genera un incremento en la producción de citoquinas pro-inflamatorias y moléculas de adhesión que puede llevar al desarrollo de enfermedades cardiovasculares^{92,93}. Los monocitos circulantes y los linfocitos T se unen a estas moléculas de adhesión y son redirigidos por citoquinas pro-inflamatorias y quimio-atrayentes a la íntima (capa más interna de los vasos sanguíneos), y eventualmente las células de la pared del vaso (denominadas células espumosas) mueren y liberan su contenido graso, ocasionando la calcificación con células del músculo liso y causando arteroesclerosis^{92,93}.

Se ha demostrado que las personas que se encuentran más expuestas al PM presentan un incremento en los niveles de los fragmentos de protrombina 1+2 en sangre, lo cual contribuye con el desarrollo de la inflamación e incremento de la coagulación⁹⁴. Además, se ha reportado una disminución en las concentraciones de fibrinógeno y factor VII, moléculas que pueden actuar de manera protectora frente a los efectos secundarios a la trombosis coronaria⁹⁵; y un aumento en la endotelina-1, un potente vasoconstrictor encargado de la regulación de la homeostasis vascular⁹⁶.

Por otro lado, en células endoteliales del cordón umbilical humano se demostró que, como consecuencia a la exposición con PM, hay una disminución del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), el cual está implicado en la proliferación celular, migración y angiogénesis⁹⁷.

Por su parte, la proteína C reactiva, un reactante de fase aguda, es liberada como consecuencia del aumento de mediadores pro-inflamatorios y moléculas vasoactivas en células pulmonares endoteliales, ocasionado por el depósito de PM en los alvéolos; la liberación de esta molécula trae como consecuencia la activación de la respuesta innata y estrés oxidativo¹⁶.

Se ha documentado también que la exposición a PM aumenta las micropartículas circulantes, vesículas que se desprenden de las membranas de diversos tipos celulares, poste-

rior a la activación de procesos apoptóticos, y que ejercen un rol no solo en la formación de placas ateroscleróticas, sino también en la inflamación, angiogénesis, trombosis, coagulación y regulación del tono muscular^{19,98}. Estas micropartículas son liberadas principalmente tras la exposición a citoquinas pro-inflamatorias o agentes apoptóticos y una vez en circulación, disminuyen la acción de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), favoreciendo la agregación y adhesión plaquetaria, que finalmente resulta en la formación de trombos. Asimismo, aumentan la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales y sus receptores en monocitos, promoviendo así la inflamación vascular; y ejerciendo acción anti-angiogénica al fomentar la pérdida de factores de crecimiento e incrementar la expresión de moléculas como TNF- α e IP-10, que, en conjunto, llevan a una muerte prematura de origen cardíaco^{19,98}.

Conclusiones

En la actualidad, se han documentado varias enfermedades asociadas con la exposición al PM, así como los efectos a nivel molecular en células del epitelio y del endotelio. Entre las afecciones observadas en el tejido epitelial están el daño oxidativo y la despolarización del potencial de membrana, alteraciones que pueden explicar el desarrollo de enfermedades como la EPOC.

Además, a nivel endotelial, patologías como aterosclerosis y muerte cardiovascular prematura, se han asociado con el incremento de macropartículas circulantes, moléculas de adhesión, y del sistema ACE /ANGII, los cuales son inducidos tras la exposición al PM.

Finalmente, dada la gran diversidad de patologías que conlleva la exposición al PM, es importante la realización de más estudios que ayuden a correlacionar las patologías con las alteraciones a nivel molecular. En la literatura hay gran cantidad de reportes sobre alteraciones moleculares, el impacto a nivel celular y la respuesta inflamatoria, sin embargo, aún hacen falta estudios que logren generar una asociación de estas alteraciones con la fisiopatología de enfermedades previamente relacionadas a la exposición al PM, la realización de estos estudios podría dar paso a la generación de nuevas hipótesis en ensayos experimentales que permitan dilucidar los mecanismos moleculares subyacentes. Esto es importante debido a que podría propiciar el planteamiento de estrategias terapéuticas y medidas de salud pública que ayuden a mejorar la calidad de vida de las personas.

Funding

This research was funded by Minciencias, grant number 141580763047 and Universidad Cooperativa de Colombia.

Acknowledgments

Not applicable.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Referencias bibliográficas

1. NAAQS Table [Internet]. Available from: <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants/naaqs-table>

2. Conceptos básicos sobre el material particulado (PM, por sus siglas en inglés) [Internet]. Available from: <https://espanol.epa.gov/espanol/conceptos-basicos-sobre-el-material-particulado-pm-por-sus-siglas-en-ingles>
3. Partículas ultrafinas [Internet]. Available from: https://www.baaqmd.gov/about-air-quality/special-air-monitoring-projects/special-reports/ultrafine-particulate-matter?sc_lang=es-MX&switch_lang=true
4. Arias-Pérez RD, Tabora NA, Gómez DM, Narvaez JF, Porras J, Hernandez JC. Inflammatory effects of particulate matter air pollution. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2020 Sep 1; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-020-10574-w>
5. Bedoya J. Comparación entre medidores Hi-Vol y PM10. 1993;108-11.
6. Harrison RM, Yin J. Particulate matter in the atmosphere: Which particle properties are important for its effects on health? *Sci Total Environ*. 2000;
7. Ambient (outdoor) air pollution [Internet]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
8. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: Results from a cross-sectional study in China. *Thorax*. 2017;
9. Gruzieva O, Bergström A, Hulchiy O, Kull I, Lind T, Melén E, et al. Exposure to air pollution from traffic and childhood asthma until 12 years of age. *Epidemiology*. 2013;
10. Samoli E, Nastos PT, Paliatatos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: Evidence of association and effect modification. *Environ Res*. 2011;
11. Kim KH, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environment International*. 2015.
12. Loaiza-Ceballos MC, Marin-Palma D, Zapata W, Hernandez JC. Viral respiratory infections and air pollutants. *Air Qual Atmos Heal* [Internet]. 2021 Sep 15; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11869-021-01088-6>
13. De Grove KC, Provoost S, Brusselle GG, Joos GF, Maes T. Insights in particulate matter-induced allergic airway inflammation: Focus on the epithelium. *Clinical and Experimental Allergy*. 2018.
14. Cuelllar A. LINFOPOYETINA ESTROMAL TÍMICA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE Y LA ENFERMEDAD ALÉRGICA. *Pontif Univ javeriana*. 2007;
15. Feng S, Gao D, Liao F, Zhou F, Wang X. The health effects of ambient PM2.5 and potential mechanisms. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2016.
16. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux A V., et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2010.
17. Simkhovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA. Air Pollution and Cardiovascular Injury. *Epidemiology, Toxicology, and Mechanisms. Journal of the American College of Cardiology*. 2008.
18. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2007;
19. Pope CA, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp W, Conklin DJ, O'Toole T. Exposure to Fine Particulate Air Pollution Is Associated with Endothelial Injury and Systemic Inflammation. *Circ Res*. 2016;
20. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;
21. Hu H, Wu J, Li Q, Asweto C, Feng L, Yang X, et al. Fine particulate matter induces vascular endothelial activation via IL-6 dependent JAK1/STAT3 signaling pathway. *Toxicol Res (Camb)* [Internet]. 2016;5(3):946-53. Available from: <https://academic.oup.com/toxres/article/5/3/946-953/5568598>
22. Xu X, Qimuge A, Wang H, Xing C, Gu Y, Liu S, et al. IRE1 γ /XBP1s branch of UPR links HIF1 α activation to mediate ANGII-dependent endothelial dysfunction under particulate matter (PM) 2.5 exposure. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 18;7(1):13507. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-13156-y>

23. Chen R, Li H, Cai J, Wang C, Lin Z, Liu C, et al. Fine particulate air pollution and the expression of microRNAs and circulating cytokines relevant to inflammation, coagulation, and vasoconstriction. *Environ Health Perspect*. 2018;
24. Raudoniute J, Stasiulaitiene I, Kulvinskiene I, Bagdonas E, Garbaras A, Krugly E, et al. Pro-inflammatory effects of extracted urban fine particulate matter on human bronchial epithelial cells BEAS-2B. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2018 Nov 17;25(32):32277–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-018-3167-8>
25. La célula. 3. Membrana celular:COMPLEJOS DE UNIÓN [Internet]. Available from: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/3-complejos.php>
26. Rui W, Guan L, Zhang F, Zhang W, Ding W. PM2.5-induced oxidative stress increases adhesion molecules expression in human endothelial cells through the ERK/AKT/NF- κ B-dependent pathway. *J Appl Toxicol*. 2016;
27. Alfaro-Moreno E, Martínez L, García-Cuellar C, Bonner JC, Clifford Murray J, Rosas I, et al. Biologic effects induced in vitro by PM10 from three different zones of Mexico City. *Environ Health Perspect*. 2002;
28. SANGUINETI AC, RODRÍGUEZ-TAFUR J. MOLECULAS DE ADHESION Y PIEL. *DERMATOLOGÍA Peru*. 1999;9.
29. He D, Wu S, Zhao H, Qiu H, Fu Y, Li X, et al. Association between particulate matter 2.5 and diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Investig*. 2017;
30. Braithwaite I, Zhang S, Kirkbride JB, Osborn DPJ, Hayes JF. Air pollution (Particulate matter) exposure and associations with depression, anxiety, bipolar, psychosis and suicide risk: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2019.
31. Thompson JE. Airborne Particulate Matter. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2018 May;60(5):392–423. Available from: <http://journals.lww.com/00043764-201805000-00002>
32. Kilian J, Kitazawa M. The emerging risk of exposure to air pollution on cognitive decline and Alzheimer's disease – Evidence from epidemiological and animal studies. *Biomedical Journal*. 2018.
33. Li X, Huang S, Jiao A, Yang X, Yun J, Wang Y, et al. Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight: An updated systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*. 2017.
34. Gómez-Gallego DM, Hernández JC, Ossa JAM la. Efectos adversos de la exposición prenatal al material particulado del aire sobre el feto y el recién nacido. *Iatreia* [Internet]. 2021 Sep 8;1(1 SE-Artículos de revisión). Available from: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/346016>
35. Shoefelt J, Mitkus RJ, Zeisler R, Spatz RO, Powell J, Fenton MJ, et al. Involvement of TLR2 and TLR4 in inflammatory immune responses induced by fine and coarse ambient air particulate matter. *J Leukoc Biol*. 2009;
36. Chi GC, Liu Y, MacDonald JW, Barr RG, Donohue KM, Hensley MD, et al. Long-term outdoor air pollution and DNA methylation in circulating monocytes: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2016;
37. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citoquinas. *Med Integr*. 2003;
38. Shi Y, Zhao T, Yang X, Sun B, Li Y, Duan J, et al. PM2.5-induced alteration of DNA methylation and RNA-transcription are associated with inflammatory response and lung injury. *Sci Total Environ*. 2019;
39. Soukup JM, Becker S. Human alveolar macrophage responses to air pollution particulates are associated with insoluble components of coarse material, including particulate endotoxin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001;
40. Matthews NC, Pfeffer PE, Mann EH, Kelly FJ, Corrigan CJ, Hawrylowicz CM, et al. Urban Particulate Matter-Activated Human Dendritic Cells Induce the Expansion of Potent Inflammatory Th1, Th2, and Th17 Effector Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2016 Feb;54(2):250–62. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1165/rcmb.2015-0084OC>
41. Glencross DA, Ho T-R, Camiña N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med*. 2020 May;151.
42. Liu J, Li S, Fei X, Nan X, Shen Y, Xiu H, et al. Increased alveolar epithelial TRAF6 via autophagy-dependent TRIM37 degradation mediates particulate matter-induced lung metastasis. *Autophagy* [Internet]. 2021 Sep 15:1–19. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2021.1965421>
43. SANGUINETI AC R-TJ. MOLECULAS DE ADHESION Y PIEL. *DERMATOLOGÍA Peru*. 1999;9.
44. Wang G, Zhang G, Gao X, Zhang Y, Fan W, Jiang J, et al. Oxidative stress-mediated epidermal growth factor receptor activation regulates PM2.5-induced over-secretion of pro-inflammatory mediators from human bronchial epithelial cells. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj* [Internet]. 2020 Oct;1864(10):129672. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416520301847>
45. Saavedra Ramírez PG, Vásquez Duque GM, González Naranjo LA. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia*. 2011;
46. Yang J, Chen Y, Yu Z, Ding H, Ma Z. The influence of PM2.5 on lung injury and cytokines in mice. *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 Aug 1; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7839>
47. Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. *Cytokine* [Internet]. 2018 Jan;101:26–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466616304896>
48. Xu X, Jiang SY, Wang TY, Bai Y, Zhong M, Wang A, et al. Inflammatory Response to Fine Particulate Air Pollution Exposure: Neutrophil versus Monocyte. *PLoS One*. 2013;
49. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interf Cytokine Res* [Internet]. 2009 Jun;29(6):313–26. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.2008.0027>
50. Kumar RK, Shadie AM, Bucknall MP, Rutledge H, Garthwaite L, Herbert C, et al. Differential injurious effects of ambient and traffic-derived particulate matter on airway epithelial cells. *Respirology*. 2015;
51. Sawant K V, Poluri KM, Dutta AK, Sepuru KM, Troshkina A, Garofalo RP, et al. Chemokine CXCL1 mediated neutrophil recruitment: Role of glycosaminoglycan interactions. *Sci Rep*. 2016;
52. Rodier F, Coppé JP, Patil CK, Hoeijmakers WAM, Muñoz DP, Raza SR, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol*. 2009;
53. Gualtieri M, Øvrevik J, Møllerup S, Asare N, Longhin E, Dahlman HJ, et al. Airborne urban particles (Milan winter-PM2.5) cause mitotic arrest and cell death: Effects on DNA, mitochondria, AHR binding and spindle organization. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2011;
54. Marazita MC. P19INK4D y su fosforilación secuencial son críticas para el mantenimiento de la integridad del genoma [Internet]. 2010. Available from: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n4610_Marazita.pdf
55. Jarvis IWH, Enlo-Scott Z, Nagy E, Mudway IS, Tetley TD, Arlt VM, et al. Genotoxicity of fine and coarse fraction ambient particulate matter in immortalised normal (TT1) and cancer-derived (A549) alveolar epithelial cells. *Environ Mol Mutagen*. 2018;
56. Munschauer M, Nguyen CT, Sirokman K, Hartigan CR, Hogstrom L, Engreitz JM, et al. The NORAD lncRNA assembles a topoisomerase complex critical for genome stability. *Nature*. 2018;
57. Soghli N, Yousefi T, Abolghasemi M, Quej D. NORAD, a critical long non-coding RNA in human cancers. *Life Sci* [Internet]. 2021 Jan;264:118665. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320520314181>
58. Santibáñez-Andrade M, Sánchez-Pérez Y, Chirino YI, Morales-Bárceñas R, García-Cuellar CM. Long non-coding RNA NORAD upregulation induced by airborne particulate matter (PM10) exposure leads to aneuploidy in A549 lung cells. *Chemosphere*. 2020;
59. Kang D, Jung IB, Lee SY, Park SJ, Kwon SJ, Park DH, et al. Particulate matter less than 10 μ m (PM 10) activates cancer related genes in lung epithelial cells. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2020 Dec 5;32(13–14):487–93. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08958378.2020.1850936>
60. Zhao H, Zhu X, Luo Y, Liu S, Wu W, Zhang L, et al. LINC01816 promotes the migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of thyroid carcinoma cells by sponging miR-34c-5p and regulating CRABP2 expression levels. *Oncol Rep* [Internet]. 2021 Mar 30;45(5):81. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2021.8032>
61. Davies K. Free Radical Biology & Medicine. 2003.
62. Griffiths HR. Antioxidants and protein oxidation. In: *Free Radical Research*. 2000.

63. Gualtieri M, Longhin E, Mattioli M, Mantecca P, Tinaglia V, Mangano E, et al. Gene expression profiling of A549 cells exposed to Milan PM2.5. *Toxicol Lett.* 2012;
64. Abbas I, Badran G, Verdin A, Ledoux F, Rournie M, Lo Guidice JM, et al. In vitro evaluation of organic extractable matter from ambient PM2.5 using human bronchial epithelial BEAS-2B cells: Cytotoxicity, oxidative stress, pro-inflammatory response, genotoxicity, and cell cycle deregulation. *Environ Res.* 2019;
65. Hussain T, Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Mohammed AA, De Rosas E, Ibrahim S, et al. Induction of CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, increased oxidative stress and inflammation in the lung and liver tissues of rats exposed to incense smoke. *Mol Cell Biochem [Internet].* 2014 Jun 21;391(1-2):127-36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11010-014-1995-5>
66. Mazuryk O, Stochel G, Brindell M. Variations in Reactive Oxygen Species Generation by Urban Airborne Particulate Matter in Lung Epithelial Cells—Impact of Inorganic Fraction. *Front Chem [Internet].* 2020 Dec 17;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2020.581752/full>
67. Sotty J, Kluzka J, De Sousa C, Tardivel M, Anthérieu S, Alleman L-Y, et al. Mitochondrial alterations triggered by repeated exposure to fine (PM2.5-0.18) and quasi-ultrafine (PM0.18) fractions of ambient particulate matter. *Environ Int [Internet].* 2020 Sep;142:105830. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412020317852>
68. Wang J, Huang J, Wang L, Chen C, Yang D, Jin M, et al. Urban particulate matter triggers lung inflammation via the ROS-MAPK-NF- κ B signaling pathway. *J Thorac Dis.* 2017;
69. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology.* 2013.
70. Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2007.
71. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging [Internet].* 2018 Apr;Volume 13:757-72. Available from: <https://www.dovepress.com/oxidative-stress-aging-and-diseases-peer-reviewed-article-CIA>
72. Leclercq B, Kluzka J, Anthérieu S, Sotty J, Alleman LY, Perdrix E, et al. Air pollution-derived PM2.5 impairs mitochondrial function in healthy and chronic obstructive pulmonary diseased human bronchial epithelial cells. *Environ Pollut.* 2018;
73. Königsberg Fainstein M. Nrf2: LA HISTORIA DE UN NUEVO FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN QUE RESPONDE A ESTRÉS OXIDATIVO*. 2007;
74. Michael S, Montag M, Dott W. Pro-inflammatory effects and oxidative stress in lung macrophages and epithelial cells induced by ambient particulate matter. *Environ Pollut [Internet].* 2013 Dec;183:19-29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749113000419>
75. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging [Internet].* 2021 Nov;107:86-95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458021002402>
76. Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol [Internet].* 2020 Jun;33:101544. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231720301610>
77. Pawlina W. *Histología Texto Y Atlas Correlación con Biología Molecular y Celular. Ross Histología texto y atlas.* 2015.
78. Zhao R, Guo Z, Zhang R, Deng C, Xu J, Dong W, et al. Nasal epithelial barrier disruption by particulate matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ via tight junction protein degradation. *J Appl Toxicol.* 2018;
79. Raudoniute J, Stasiulaitiene I, Kulvinskiene I, Bagdonas E, Garbaras A, Krugly E, et al. Pro-inflammatory effects of extracted urban fine particulate matter on human bronchial epithelial cells BEAS-2B. *Environ Sci Pollut Res.* 2018;
80. Pérez BF, Méndez GA, Lagos RA, Vargas MSL. Dinámica y patología del barrido mucociliar como mecanismo defensivo del pulmón y alternativas farmacológicas de tratamiento. *Rev Med Chil [Internet].* 2014 May;142(5):606-15. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000500009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
81. Jia J, Xia J, Zhang R, Bai Y, Liu S, Dan M, et al. Investigation of the impact of PM2.5 on the ciliary motion of human nasal epithelial cells. *Chemosphere.* 2019;
82. Rivas-Santiago CE, Sarkar S, Cantarella P, Osornio-Vargas Á, Quintana-Belmares R, Meng Q, et al. Air pollution particulate matter alters antimycobacterial respiratory epithelium innate immunity. *Infect Immun.* 2015;
83. Lerner CA, Sundar IK, Rahman I. Mitochondrial redox system, dynamics, and dysfunction in lung inflammaging and COPD. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;
84. Xiaoqin YJ, Wang X, Hu D. Mitochondrial alterations during oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD.* 2017.
85. Chen ZH, Kim HP, Sciruba FC, Lee SJ, Feghali-Bostwick C, Stolz DB, et al. Egr-1 regulates autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2008;
86. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Med Leg Costa Rica.* 2017;
87. Wang G, Zhang X, Liu X, Zheng J, Chen R, Kan H. Ambient fine particulate matter induce toxicity in lung epithelial-endothelial co-culture models. *Toxicol Lett.* 2019;
88. Long Y-M, Yang X-Z, Yang Q-Q, Clermont AC, Yin Y-G, Liu G-L, et al. PM2.5 induces vascular permeability increase through activating MAPK/ERK signaling pathway and ROS generation. *J Hazard Mater [Internet].* 2020 Mar;386:121659. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389419316139>
89. Zhang WC, Wang YG, Zhu ZF, Wu FQ, Peng YD, Chen ZY, et al. Regulatory T cells protect fine particulate matter-induced inflammatory responses in human umbilical vein endothelial cells. *Mediators Inflamm.* 2014;
90. Riggs DW, Zafar N, Krishnasamy S, Yeager R, Rai SN, Bhatnagar A, et al. Exposure to airborne fine particulate matter is associated with impaired endothelial function and biomarkers of oxidative stress and inflammation. *Environ Res [Internet].* 2020 Jan;180:108890. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935119306875>
91. Guyton A, Hall JE. *Tratado de fisiología medica.* 12th ed. 221 p.
92. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *Int J Inflam [Internet].* 2014;2014:1-13. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijji/2014/689360/>
93. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, Onasanya O, Nwabuko D, Ndisang JF. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;
94. Ellingsen DG, Chashchin M, Seljeflot I, Berlinger B, Chashchin V, Stockfelt L, et al. A study of atherothrombotic biomarkers in welders. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019;
95. Rückert R, Ibaldo-Mulli A, Koenig W, Schneider A, Woelke G, Cyrys J, et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;
96. Finch J, Conklin DJ. Air Pollution-Induced Vascular Dysfunction: Potential Role of Endothelin-1 (ET-1) System. *Cardiovasc Toxicol.* 2016;
97. Shen C, Liu J, Zhu F, Lei R, Cheng H, Zhang C, et al. The effects of cooking oil fumes-derived PM 2.5 on blood vessel formation through ROS-mediated NLRP3 inflammasome pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;
98. Amabile N, Rautou PE, Tedgui A, Boulanger CM. Microparticles: Key protagonists in cardiovascular disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2010.
99. Chuang HC, Ho KF, Cao JJ, Chuang KJ, Ho SSH, Feng PH, et al. Effects of non-protein-type amino acids of fine particulate matter on E-cadherin and inflammatory responses in mice. *Toxicol Lett.* 2015;
100. Liu B, Wu S De, Shen LJ, Zhao TX, Wei Y, Tang XL, et al. Spermogenesis dysfunction induced by PM2.5 from automobile exhaust via the ROS-mediated MAPK signaling pathway. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;
101. Flores N. Endotelina-1: Vasoconstrictor Intrínseco Del Endotelio Vascular. *Rev Med.* 2013;