

Revisão sistemática das principais alterações no sistema nervoso central observadas em modelos experimentais de roedores expostos ao MP_{2,5}

RONALDO FONTES DE PAULA CASTANHO¹; ANA PAULA DA SILVA FERREIRA^{a2}, JESSICA RAMOS OBELAR^{b2}, ADRIANA GIODA^{c2}, CAROLINA ROSA GIODA^{d2}; IZABEL CRISTINA CUSTODIO DE SOUZA³

¹Universidade Federal de Pelotas - ronaldofontespc@gmail.com

^{a2}Faculdade Anhanguera Educacional Unidade Pelotas - ana.silvaferreira7@gmail.com

^{b2}Universidade Federal do Rio Grande do Sul-jessicaobelar@gmail.com

^{c2}Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - agioda@hotmail.com

^{d2}Universidade Federal do Rio Grande – carolinagioda@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas - belcustodio20@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a exposição aos poluentes atmosféricos de fontes naturais e antropogênicas foi relacionada ao desenvolvimento de doenças nos diversos sistemas orgânicos, dentre eles, o sistema nervoso central (SNC) emergiu como um importante alvo da ação destas substâncias (COLE et al., 2016). A poluição atmosférica apresenta uma composição variada e heterogênea, sendo uma de suas frações denominada de material particulado (MP), o qual é reconhecido como o principal componente associado aos problemas de saúde. O MP inclui poeira do solo, compostos orgânicos e inorgânicos, metais e íons; sendo classificado conforme seu diâmetro: MP ultrafino (<0,1µm), MP fino (entre 0,1µm e 2,5µm) e MP grosso (entre 2,5µm e 10 µm) (Allen et al., 2017). Devido ao seu diâmetro, o MP_{2,5} é relatado como o componente mais prejudicial à saúde, pois é mais facilmente absorvido pelo organismo, possibilitando a bioacumulação tecidual (KITAZAWA, 2018; RIBEIRO et al., 2016). Um dos componentes do MP_{2,5} são os compostos metálicos, como por exemplo Fe, As, Ca, Cu, Ni, Sr e T que apresentam uma relação dose-dependente de exposição provocando o efeito tóxico por bioacumulação tecidual, alterando funções celulares em diversos tecidos orgânicos (JUSTO et al., 2020; RIBEIRO et al., 2016). Diversas condições patológicas, tais como o aumento do estresse oxidativo, ativação microglial, aumento do perfil inflamatório, agregação proteica, desequilíbrio sináptico, apoptose, morfologia e alterações de memória e comportamento estão relacionadas a bioacumulação do MP_{2,5}. Para fins experimentais frações do MP_{2,5} são utilizadas com o objetivo de esclarecer as interações entre o MP e os tecidos, a bioacumulação do MP no SNC pode ocorrer por duas vias, a corrente sanguínea e os nervos olfatórios, de forma isolada ou combinada (COSTA et al., 2019; KITAZAWA, 2018). Nesse contexto, a exposição ao MP resulta em funções cerebrais prejudicadas (COSTA et al., 2019; PREDIGER et al., 2012). Dessa forma, o objetivo deste estudo foi revisar na literatura as frações utilizadas em protocolos experimentais e as principais alterações causadas no sistema nervoso central de roedores expostos ao MP.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados eletrônicas de literatura científica: PubMed, Science Direct, SpringerLink e Web of Science, até julho de 2021. Os termos utilizados para a busca incluíram “air pollution”, “particulate matter”, “PM2.5”, “central nervous system”, “CNS”, “brain”, “neurodegeneration”, “rodent”, “rat” e “mouse” que foram baseados nos termos Medical Subject Headings (MeSH®) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>), gerando a chave de busca: [(air

pollution OR particulate matter OR PM2.5 AND central nervous system OR CNS OR brain AND neurodegeneration AND rodent OR rat OR mouse)]. Foram aplicados filtros para refinamento da pesquisa, textos completos gratuitos, seis anos, não humanos, idioma inglês. Para composição dos artigos a serem incluídos no estudo, foram realizadas duas seleções, uma inicial baseada nos títulos e resumos e uma final com a aplicação dos seguintes critérios de inclusão e exclusão, artigos publicados entre 2016 a 2021, texto completo disponível nos bancos de dados, dados relacionados à morfologia ao sistema nervoso central, modelo experimental roedor e exposição ao MP_{2,5}. Critérios de exclusão: revisões, duplicados e estudos de coorte, modelo experimental somente “in vitro”, exposição humana. A revisão foi composta por 47 artigos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

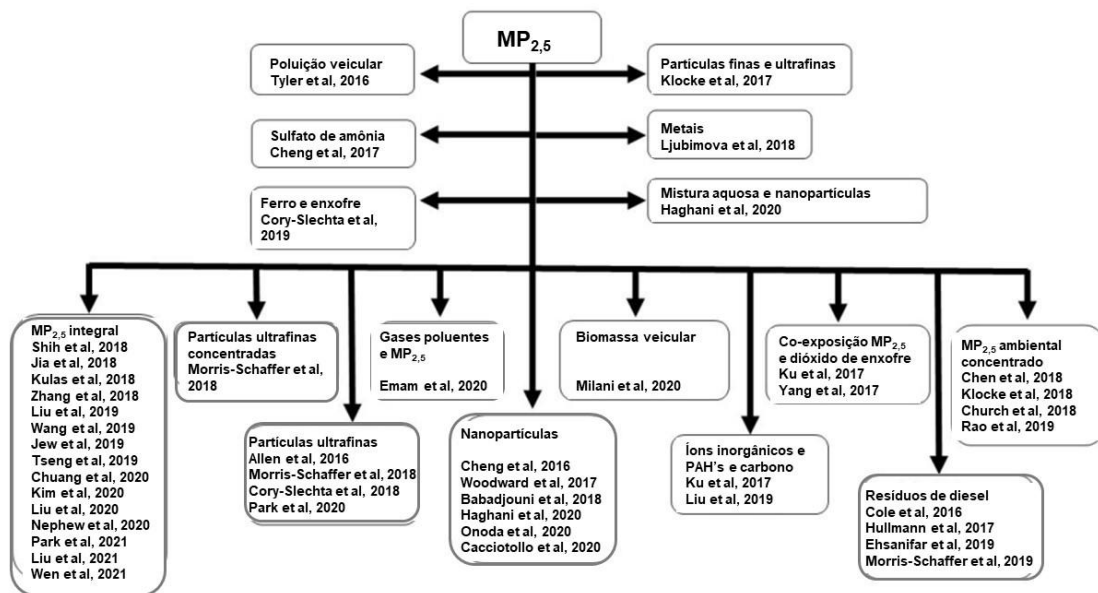


Figura 1. Componentes do MP_{2,5} utilizados nos protocolos experimentais.

O MP_{2,5} consiste em uma mistura de componentes, logo a exposição a diferentes frações fornece evidências da interação entre o MP e os tecidos orgânicos. Neste contexto, metodologias experimentais utilizando diferentes componentes (Figura.1) demonstram de que a exposição ao MP_{2,5} é um importante fator de risco para a deterioração e mau funcionamento do SNC (COLE et al., 2016; BABADJOUNI et al., 2018). A translocação e absorção através do epitélio olfatório e a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica parecem ser fatores chaves para os distúrbios neurológicos (PARK et al., 2020). Além disso, diversos mecanismos fisiopatológicos da exposição ao MP_{2,5} (Figura.2) podem ser observados em modelos animais, destes, a ativação microglial indica que a exposição ao MP_{2,5} é um gatilho para neuroinflamação através do fenótipo micróglia M1 pró-inflamatório, que está relacionado à neurotoxicidade. Em consonância, o aumento de citocinas pró-inflamatórias em um quadro de neuroinflamação também foi encontrado. (CHENG et al., 2016). As espécies reativas do oxigênio, por sua vez, reagem com biomoléculas danificando a barreira hematoencefálica e a membrana plasmática, alterando o ambiente do SNC, que apresenta defesas antioxidantes vulneráveis. (CACCIOTTOLO et al., 2020; PARK et al., 2020). Outrossim, foram observadas

proteínas de dobramento incorreto, um mecanismo central na fisiopatologia das doenças de Alzheimer, Parkinson e Huntington, entre outras. Por fim, encontram-se alterações morfofisiológicas, desequilíbrio sináptico, aumento da Apoptose, que associadas representam os principais mecanismos fisiopatológicos das patologias do SNC. Além disso, todos os achados descritos acima culminam em comprometimento cognitivo e alterações comportamentais (CORY-SLECHTA et al., 2019).

<p>Ativação microglial</p> <ul style="list-style-type: none"> •Cole et al, 2016; Cheng et al.,2016; Woodward et al., 2017; Klocke et al., 2017; Allen et al., 2017; Babadjouni et al., 2018; Kulas et al., 2018; Klocke et al., 2018; Tseng et al., 2019; Kim et al, 2020; Patten et al, 2020; Campolim et al., 2020; Onoda et al., 2020. 	<p>Neuroinflamação</p> <ul style="list-style-type: none"> •Cole et al., 2016; Tyler et al., 2016; Cheng et al., 2016; Yang et al., 2017; Shih et al., 2018; Ljubimova et al., 2018; Chen et al., 2018; Jia et al., 2018; Wang et al., 2019; Rao et al., 2019; Tseng et al., 2019; Kim et al., 2020; Liu et al., 2020; Park et al., 2020 	<p>Alterações morfofisiológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> •Klocke et al., 2017; Allen et al., 2017; Woodward et al., 2017; Cheng et al., 2017; Shih et al., 2018; Klocke et al., 2018; Jia et al., 2018; Zhang et al., 2018; Kulas et al., 2018; Liu et al., 2019; Wang et al., 2019; Cory-Slechta et al., 2019; Tseng et al., 2019; Nephew et al 2020 	<p>Alterações comportamentais</p> <ul style="list-style-type: none"> •Church et al., 2018; Cory-Slechta et al., 2018; Morris-Schaffer et al., 2018; Jia et al., 2018; Jew et al., 2019; Liu et al., 2019; Wang et al., 2019; Cory-Slechta et al., 2019; Ehsanifar et al., 2019; Rao et al., 2019; Tseng et al., 2019; Emam et al., 2020; Haghani et al., 2020; Nephew et al., 2020; Park et al., 2021; Wen et al., 2021
<p>Estresse oxidativo</p> <ul style="list-style-type: none"> •Cole et al., 2016; Cheng et al., 2016; Wang et al., 2019; Rao et al., 2019; Park et al., 2020; Milani et al., 2020; Chuang et al., 2020; Cacciottolo et al., 2020; Kim et al., 2020; Park et al., 2021 	<p>Desequilíbrio sináptico</p> <ul style="list-style-type: none"> •Woodward et al., 2017; Allen et al., 2017; Ku et al., 2017; MorrisSchaffer et al., 2018; Rao et al. 2019; Haghani et al., 2020; Liu et al., 2021, 2019; Park et al., 2021; 	<p>Agregação proteica</p> <ul style="list-style-type: none"> •Hullmann et al., 2017; Yang et al., 2017; Babadjouni et al., 2018; Onoda et al., 2020; Park et al., 2020; Chaung et al 2020 	<p>Apoptose</p> <ul style="list-style-type: none"> •Chuang et al., 2020; Ku et al., 2017a; Park et al., 2021; Chuang et al., 2020; Ku et al., 2017a; Liu et al., 2021; Park et al., 2021; Zhang et al., 2018

Figura 2. Principais alterações encontradas no SNC de roedores após exposição a MP_{2,5}.

4. CONCLUSÕES

A exposição ao MP_{2,5} nas suas diversas composições, vias de administração e utilizando modelos animais pode fornecer informações cruciais sobre os desfechos neurológicos e auxiliar na elucidação dos mecanismos envolvidos nestes processos. A complexidade da interação entre o MP_{2,5} e os tecidos orgânicos implica em mais estudos, a fim de possibilitar ações futuras de prevenção e tratamentos que minimizem as lesões ao SNC.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COLE, T. B. et al. Sex and genetic differences in the effects of acute diesel exhaust exposure on inflammation and oxidative stress in mouse brain. *Toxicology*, v. 374, p. 1–9, 2016.
- COSTA, L. G. et al. Developmental impact of air pollution on brain function. *Neurochemistry International*, 2019.
- JUSTO, E. P. S. et al. Assessment of Atmospheric PM10 Pollution Levels and Chemical Composition in Urban Areas near the 2016 Olympic Game Arenas. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 31, n. 5, p. 1043–1054, 2020.
- 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*, v. 41, n. 3, p. 141–162, 2018.
- PREDIGER, R. D. S. et al. Intranasal administration of neurotoxicants in animals: Support for the olfactory vector hypothesis of Parkinson's disease. *Neurotoxicity Research*, v. 21, n. 1, p. 90–116, 2012.
- RIBEIRO, J. DE P. et al. Toxicological effects of particulate matter (PM2.5) on rats: Bioaccumulation, antioxidant alterations, lipid damage, and ABC transporter activity. *Chemosphere*, v. 163, p. 569–577, 1 nov. 2016.
- BABADJOUNI, R., Patel, A., Liu, Q., Shirkova, K., Lamorie-Foote, K., Connor, M., Hodis, D.M., Cheng, H., Sioutas, C., Morgan, T.E., Finch, C.E., Mack, W.J., 2018. Nanoparticulate matter exposure results in neuroinflammatory changes in the corpus callosum. *PLoS One* 13, 1–15.
- PARK, S.J., Lee, J., Lee, S., Lim, S., Noh, J., Cho, S.Y., Ha, J., Kim, H., Kim, C., Park, S., Lee, D.Y., Kim, E., 2020. Exposure of ultrafine particulate matter causes glutathione redox imbalance in the hippocampus: A neurometabolic susceptibility to Alzheimer's pathology. *Sci. Total Environ.* 718.
- CACCIOTTOLO, M., Morgan, T.E., Saffari, A.A., Shirmohammadi, F., Forman, H.J., Sioutas, C., Finch, C.E., 2020. Traffic-related air pollutants (TRAP-PM) promote neuronal amyloidogenesis through oxidative damage to lipid rafts. *Free Radic. Biol. Med.* 147, 242–251.
- CHENG, H., Saffari, A., Sioutas, C., Forman, H.J., Morgan, T.E., Finch, C.E., 2016. Nanoscale particulate matter from urban traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain. *Environ. Health Perspect.* 124, 1537–1546.
- CORY-SLECHTA, D.A., Sobolewski, M., Marvin, E., Conrad, K., Merrill, A., Anderson, T., Jackson, B.P., Oberdorster, G., 2019. The Impact of Inhaled Ambient Ultrafine Particulate Matter on Developing Brain: Potential Importance of Elemental Contaminants. *Toxicol. Pathol.* 47, 976–992.