

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO MATERIAL PARTICULADO 2,5 (MP_{2,5}) NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE ROEDORES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**SARA FERREIRA NUNES¹; JÉSSICA MARQUES OBELAR RAMOS² ; GIOVANA DUZZO GAMARO³; ADRIANA GIODA⁴; ANA PAULA DA SILVA FERREIRA⁵;
IZABEL CRISTINA CUSTODIO DE SOUZA⁶**

¹*Universidade Federal de Pelotas– f.saranunes@gmail.com*

²*Universidade Federal do Rio Grande do Sul – jessicaobelar@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – giovanagamaro@hotmail.com*

⁴*Universidade Federal do Rio de Janeiro – agioda@puc-rio.br*

⁵*Universidade Federal de Pelotas– ana.silvaferreira7@gmail.com*

⁶*Universidade Federal de Pelotas – belcustodio20@yahoo.com.br*

1. INTRODUÇÃO

O material particulado (MP) é constituído por partículas sólidas e líquidas em suspensão que advém, principalmente, da queima de combustíveis fósseis. O MP é subdividido em partículas grossas MP₁₀ ($\geq 10 \mu\text{m}$), partículas finas MP_{2,5} ($\leq 2,5 \mu\text{m}$) e partículas ultrafinas MP_{0,1} ($\leq 100 \text{ nm}$)(DOMENICO et AL., 2020). O tamanho da partícula está relacionado ao potencial invasivo sistêmico. O MP_{2,5} é capaz de atingir órgãos extrapulmonares pela via circulatória através dos alvéolos pulmonares, bem como pela translocação de partículas pelo epitélio olfatório. Estudos com modelos animais indicaram a presença do MP em órgãos como o fígado, os rins e o cérebro. Dessa forma, tem-se a associação entre o MP fino e diversas patologias, dentre elas doenças que envolvem o sistema nervoso central (SNC). (PRYOR et al., 2022). O objetivo do presente trabalho é apresentar as alterações morfofisiológicas no sistema nervoso central (SNC) de roedores expostos ao MP_{2,5}.

2. METODOLOGIA

Realizou-se a revisão sistemática de acordo com as diretrizes PRISMA. Definiu-se a chave de busca, baseada nos termos Medical Subject Headings (MeSH®), como *[(air pollution OR particulate matter OR PM 2.5 AND central nervous system OR CNS OR brain AND neurodegeneration AND rodent OR rat OR mouse)]*. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Science Direct, Springer Link e Web of Science. Foram utilizados os seguintes filtros: (I) texto completo gratuito, (II) publicações dos últimos seis anos, (III) não humano e (IV) idioma inglês. Os critérios de inclusão consistiram em trabalhos publicados no período entre 2016 e julho de 2021; artigos com ênfase em análise morfofisiológica do SNC após exposição ao MP_{2,5} em roedores. Os critérios de exclusão foram revisões, artigos duplicados, estudos de coorte; apenas modelo experimental *in vitro* e exposição humana ao MP_{2,5}. As etapas de seleção e análise dos artigos foram realizadas por três pesquisadores. Dois deles analisaram títulos e resumos e o terceiro analisou o texto completo. Resultaram 161 após o estudo inicial, ao final foram incluídos 47 artigos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Roedores expostos ao MP_{2,5} apresentam alterações no SNC, pois sua natureza neurotóxica é capaz de estimular a ativação de células microgliais, aumentar citocinas pró-inflamatórias, causar estresse oxidativo, promover a agregação de proteínas, desequilíbrio sináptico, apoptose, mudanças morfológicas e comprometimento cognitivo e comportamental.

As células imunes microgliais do SNC possuem os fenótipos M1 e M2, o primeiro relacionado com respostas pró-inflamatórias, como o processo de neuroinflamação, e o segundo associado com respostas anti-inflamatórias. A ativação da micróglia em várias regiões do cérebro de roedores, como hipocampo e bulbo olfatório, foi verificada por meio do biomarcador de ativação microglial IBA1 após exposição ao MP_{2,5} (COLE et al., 2016). Marcadores de reação astrocitária, presente no estado neuroinflamatório, foram relatados como o aumento da proteína fibrilar glial ácida e o fator ativador de transcrição 6. Ademais, foram evidenciadas maturação e diferenciação anormais de oligodendrócitos com consequente hipermielinização de neurônios, a qual influenciou a condução do potencial de ação e a densidade celular (KLOCKE et al., 2017).

A exposição ao MP_{2,5} também está relacionada com o aumento de citocinas pró-inflamatórias e suas respectivas expressões gênicas. Os estudos avaliaram a concentração dessas citocinas no hipocampo, bulbo olfatório e no cérebro inteiro, sendo encontradas no cérebro inteiro interleucinas 1 β e IL 6, TNF alfa no bulbo olfatório e no hipocampo interleucina 6, 1 β , IL 19 (JIA et al. 2018).

O estresse oxidativo no SNC está associado a distúrbios neurodegenerativos e neuropsiquiátricos. Em roedores expostos ao MP_{2,5} verificou-se o processo de peroxidação lipídica por meio do aumento dos níveis de malondialdeído (MDA) e do trans-4hidroxi-2noneal (4HNE)(CHENG et al., 2016). Além disso, houve um declínio da resposta antioxidante através da diminuição da expressão da superóxido dismutase 1(SOD1), glutatona peroxidase (GSH e GSH-Px). E o aumento da proteína de choque térmico (HSP 70) demonstra a busca pela homeostase durante o processo de estresse oxidativo (KIM et al., 2020).

A relação entre a exposição ao MP_{2,5} e processos demenciais foi evidenciada pelos modelos experimentais de Alzheimer, os quais analisaram a agregação das proteínas A β e Tau no SNC (PARK et al.,2020). Ademais, observou-se o aumento da expressão de imunoproteínas em algumas áreas do cérebro. No corpo caloso encontrou-se a superexpressão e acúmulo de C5 e C5 γ , proteínas vinculadas à ativação microglial e neuroinflamação. Ao redor dos vasos sanguíneos cerebrais encontram-se proteínas mal dobradas que induzem eventos isquêmicos e agravam doenças neurodegenerativas (ONODA et al., 2020).

O MP_{2,5} também promoveu desequilíbrio sináptico, no hipocampo obteve-se o aumento da liberação de glutamato, o qual está associado com excitotoxicidade no sistema neuronal e mau funcionamento do SNC (ALLEN et al., 2017). O desequilíbrio da dopamina afeta as funções comportamentais e motoras, e o aumento da expressão do receptor cerebral β 2B-adrenérgico também foi relacionado a alterações comportamentais (RAO et al., 2019). O aumento da acetilcolinesterase com a degradação mais rápida da acetilcolina na fenda sináptica resulta em comprometimento cognitivo. A diminuição da sinaptofisina, proteína relacionada ao desenvolvimento neuronal, está relacionada com a formação anormal de tecido neural, bem como com o mau funcionamento do SNC (HAGHANI et al., 2020).

A exposição ao MP_{2,5} também provoca o desequilíbrio apoptótico, e consequente morte celular, por meio da ativação de proteases como a Caspase-3;



Caspase-8 e Caspase-9. O aumento da morte celular resulta em neurodegeneração, alterações morfológicas e comportamentais, comprometimento de memória e de aprendizagem (LIU et al., 2021).

As alterações morfológicas induzidas pela exposição ao MP_{2,5} consistem em atrofia do hipocampo, formação de células imaturas e hipomielinização (KLOCKE et al., 2017). Nesses estudos a morfologia cerebral anormal e os distúrbios da neurogênese e sinaptogênese foram relacionados com a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, aumento do estresse oxidativo, alteração da capacidade antioxidante, estado pró-inflamatório e a interrupção da resposta imune e hormonal.

Os roedores foram submetidos a tarefas para avaliar o comprometimento cognitivo e comportamental após a exposição ao MP_{2,5}. Tais comprometimentos incluíram a disfunção da memória e aprendizagem, aumento da ansiedade, redução da sociabilidade e comportamento semelhante ao autismo (CORY-SLECHTA et al., 2019). Além da desregulação do controle hormonal e a alteração do metabolismo energético (WEN et al., 2021).

Os estudos utilizaram diferentes tipos de roedores, incluindo ratos e camundongos, machos e fêmeas em fases pré ou pós-natais da vida. Os métodos utilizados na exposição foram instilação e inalação de MP_{2,5}, fracionado ou inteiro.

4. CONCLUSÕES

Os estudos analisados mostraram que a exposição ao MP_{2,5} está relacionada com a neuroinflamação e a neurotoxicidade, os quais comprometem a homeostase celular. Também, promove o aumento do estresse oxidativo que, consequentemente, altera o SNC e danifica a barreira hematoencefálica. O MP_{2,5} influencia o enovelamento e a síntese de proteínas, compromete a transmissão sináptica, aumenta a apoptose celular e altera a morfologia e a fisiologia do SNC. Por fim, está envolvida com mudanças de comportamento e de cognição. Em virtude da complexidade desses processos, mais estudos são necessários para se compreender as diversas interações fisiológicas e moleculares do SNC quando exposto ao MP_{2,5}.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, J.L., OBERDORSTER, G., MORRIS-SCHAFFER, Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology* v. 59, p. 140–154, 2017

CHENG, H., SAFFARI, Nanoscale particulate matter from urban traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain. *Environ. Health Perspect.* v. 124, p. 1537–1546, 2016.

COLE, T.B., COBURN, J., DAO, K., ROQUE, P., CHANG, . Sex and genetic differences in the effects of acute diesel exhaust exposure on inflammation and oxidative stress in the mouse brain. *Toxicology* v. 374, p. 1–9, 2016.

CORY-SLECHTA, D.A., SOBOLEWSKI, M., MARVIN, E., CONRAD, K., The impact of inhaled ambient ultrafine particulate matter on developing brain: potential importance of elemental contaminants. *Toxicol. Pathol.* v. 47, p.976–992, 2019



DOMENICO, M.; BENEVENUTO, S.G. Concentrated ambient fine particulate matter (PM_{2,5}) exposure induces brain damage in pre and postnatal exposed mice. **Neurotoxicology**, v.79, n.1, p. 127-141, 2020.

HAGHANI, A., JOHNSON, R., SAFI, N., ZHANG, H., Toxicity of urban air pollution particulate matter in developing and adult mouse brain: comparison of total and filter-eluted nanoparticles. **Environ. Int.** v. 136, p. 1-11, 2020

JIA, Z., WEI, Y., LI, X., YANG, L., LIU, H., GUO, C., ZHANG, Exposure to ambient air particles increases the risk of mental disorder: findings from a natural experiment in Beijing. **Int. J. Environ. Res. Publ. Health** v.15, p.1-12, 2018.

KIM, R.E., SHIN, C.Y., HAN, S.H., KWON, K.J., Astaxanthin suppresses pm_{2,5}-induced neuroinflammation by regulating akt phosphorylation in bv-2 microglial cells. **Int. J. Mol. Sci.** v.21 p. 1-19, 2020.

KLOCKE,C.,ALLEN,J.L.,SOBOLEWSKI,M.,MAYER-PROSCHEL,Neuropathologic al consequences of gestational exposure to concentrated ambient fine and ultrafine particles in the mouse. **Toxicol. Sci.** v. 156, p. 492–508 ,2017.

LIU, J., LIU, B., YUAN, P., CHENG, L., SUN, H., GUI, J., PAN, Y., Role of PKA/CREB/BDNF signaling in PM_{2,5}-induced neurodevelopmental damage to the hippocampal neurons of rats. **Ecotoxicol. Environ. Saf.** v. 214, p.1-11 , 2021.

ONODA, A., KAWASAKI, T., TSUKIYAMA, K., TAKEDA, K., UMEZAWA, M., 2020. Carbon nanoparticles induce endoplasmic reticulum stress around blood vessels with accumulation of misfolded proteins in the developing brain of offspring. **Sci. Rep.** v.10, p. 1-11, 2020.

PARK, S.J., LEE, J., LEE, S., LIM, S., NOH, J., CHO, Exposure of ultrafine particulate matter causes glutathione redox imbalance in the hippocampus: a neurometabolic susceptibility to Alzheimer's pathology. **Sci. Total Environ.** v.718 p. 1-13, 2020

PRYOR, J. T.; COWLEY, L.O; SIMONDS, S.E. The Physiological Effects of Air Pollution: Particulate Matter, Physiology and Disease. **Front. Public Health**, v. 10, n.1, p. 1-13, 2022

RAO, X., ASICO, L.D., ZANOS, P., MAHABELESHWAR,XIA Alpha2B-adrenergic receptor overexpression in thebrain potentiate air pollution-induced behavior and blood pressure changes. **Toxicol. Sci.**v. 169, p. 95–107,2019

WEN, Y., DING, X., GUAN, Q., HU, W., WANG, B., HU, Q., BIGAMBO, F.M., ZHOU, Z., WANG, X.,XIA, Y.. Effects of exposure to urban particulate matter SRM 1648a during pregnancy on the neurobehavioral development of offspring mice. **Ecotoxicol. Environ. Saf.** v.215, p. 112-142 , 2021