



Revisión

La contaminación del aire atmosférico en la respuesta inmune innata antimicobacteriana

Atmospheric air pollution and innate antimycobacterial immunity

Bruno Rivas Santiago

Investigador, Instituto Mexicano del Seguro Social, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología - Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México

César Enrique Rivas Santiago, Doctora, Cátedra CONACYT, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología - Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México

Yamilé López Hernández, Doctora, Cátedra CONACYT, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología - Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México

Gretel Mendoza Almanza, Doctora, Cátedra CONACYT, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología - Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/159560

Recepción: 8/1/2019 - Aprobación: 31/3/2019
 Primera edición, www.siicsalud.com: 3/9/2019

Enviar correspondencia a: Bruno Rivas Santiago, Instituto Mexicano del Seguro Social, 98000, Zacatecas, México
rondo_vm@hotmail.com



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/159560



Abstract

Indoor and outdoor air pollution has been considered a serious public health problem worldwide, and is associated annually with around 7 million deaths (4.8 million associated with outdoor air and 2.2 million indoor air). The main reasons for these deaths include: chronic obstructive pulmonary diseases, pneumonia, ischemic cardiopathy and lung cancer. In addition, epidemiological studies have associated exposure to this type of pollutants with a greater susceptibility to the development of infectious and non-infectious diseases. One of the most important infectious diseases is tuberculosis, which over the years has worsened with the emergence of resistant multi-drug strains, as well as with association with other diseases such as diabetes mellitus type 2 and the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In fact, despite efforts made by the World Health Organization to stop the epidemic, a large number of deaths (about 1.7 million worldwide) are still caused by this disease. In this review, a brief summary will be made of the effects of exposure to indoor and outdoor air pollution on the innate immune response against tuberculosis, and how these alterations could be linked to the development of pulmonary tuberculosis.

Keywords: air pollution, tuberculosis, immunity, innate immunity, particulate matter, AIDS

Resumen

La contaminación del aire de interiores y de exteriores ha sido considerada un serio problema de salud pública a nivel mundial, el cual se asocia anualmente con alrededor de 7 millones de muertes (4.8 millones asociadas con el aire de exteriores y 2.2 millones con el aire de interiores). Entre las principales razones ligadas a estas muertes se encuentran: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, cardiopatía isquémica y cáncer de pulmón. Además, estudios epidemiológicos han asociado la exposición a este tipo de contaminantes con mayor susceptibilidad para la aparición de enfermedades infecciosas y no infecciosas. Entre las enfermedades infecciosas, una de las más importantes es la tuberculosis, la cual, durante el transcurso de los años, ha empeorado con el surgimiento de cepas resistentes a múltiples fármacos, así como por la asociación con otras afecciones como la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). A pesar del esfuerzo realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) por detener esta epidemia, aún existen anualmente un gran número de muertes causadas por esta enfermedad: alrededor de 1.7 millones a nivel mundial. En esta revisión se hará un breve resumen de los efectos que tiene la exposición a la contaminación del aire de interiores y de exteriores en la respuesta inmune innata en contra de la tuberculosis, y cómo estas alteraciones pueden estar ligadas a la aparición de tuberculosis pulmonar.

Palabras clave: contaminación del aire, tuberculosis, inmunidad, inmunidad innata, material particulado, SIDA

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las diez principales causas de muerte, y en el año 2016 causó 1.7 millones de fallecimientos a nivel mundial. Además, se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* y aproximadamente el 10% de estos sujetos presentará TB en el transcurso de su vida. Existen diversos factores que contribuyen a la aparición de TB, como por ejemplo: desnutrición, tabaquismo, dia-

betes, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), así como algunos tratamientos inmunosupresores.¹⁻⁵

Estudios epidemiológicos recientes han correlacionado la exposición crónica a la contaminación del aire de exteriores e interiores con la aparición de TB,^{6,7} hecho preocupante, ya que la contaminación del aire es considerada como un problema de salud pública a nivel mundial, responsable de 1 de cada 8 muertes en el mundo.⁸ La contaminación del aire interior y exterior representa un riesgo importante para la salud humana, principalmente en países en vías de desarrollo, en donde la TB es endémica

y existe un gran número de comunidades desfavorecidas desde el punto de vista socioeconómico y ambiental.

Diversos componentes de la contaminación del aire son capaces de modificar la respuesta inmune en contra de *M. tuberculosis*, favoreciendo al crecimiento micobacteriano y, en consecuencia, la aparición de la infección. En esta revisión haremos un breve resumen del efecto de los principales componentes de la contaminación del aire de interiores y exteriores en la respuesta inmune innata antimicobacteriana.

Respuesta inmune contra *Mycobacterium tuberculosis*

Después de la inhalación del bacilo tuberculoso, las células epiteliales de las vías respiratorias son las primeras en interactuar con patrones moleculares presentes en la micobacteria a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por su sigla en inglés), como por ejemplo, receptores tipo *Toll* (TLR, por sus sigla en inglés), receptores tipo NOD y receptores de lectina tipo C (CLR, por su sigla en inglés).⁹ La presencia de TLR es esencial para una correcta respuesta antimicobacteriana por parte de las células del epitelio bronquial.¹⁰ El reconocimiento de *M. tuberculosis* a través de TLR-2 induce la producción de interleuquina (IL)-8 y péptidos antimicrobianos, como β -defensinas (BD).^{11,12} La IL-8 es una potente quimioquina para neutrófilos, mientras que las BD tienen actividad microbicida, además de actividad quimioatrayente para células dendríticas (DC) inmaduras, monocitos y células T de memoria.¹³ La producción de estas moléculas desencadena una respuesta inmune proinflamatoria, que se considera protectora para el huésped. Otro factor inmunológico de importancia para una eficiente respuesta antimicobacteriana es la producción de proteínas surfactantes (SP), que son producidas por células del epitelio alveolar; las SP son capaces de unirse a *M. tuberculosis* favoreciendo la fagocitosis por los macrófagos alveolares (AM). La fagocitosis de las micobacterias induce la producción de citoquinas y quimioquinas que promueven la migración de monocitos, DC y linfocitos. Entre estas células, las DC tienen un papel crucial vinculando la respuesta inmune innata y la adaptativa.^{14,15} Los linfocitos T CD4⁺ son muy importantes para una eficiente respuesta inmune antimicobacteriana, mediante la producción de interferón (IFN)- γ , citoquina que favorece la respuesta de los linfocitos T CD8⁺, además de incrementar la fagocitosis y la actividad bactericida por los AM.¹⁶ Si la respuesta inmune primaria es exitosa, la micobacteria es eliminada y la infección es controlada. Sin embargo, se ha demostrado que *M. tuberculosis* posee mecanismos de evasión a la respuesta inmune mediante la inhibición de la actividad bactericida, con lo que evita el procesamiento antigénico,^{17,18} induciendo la producción de moléculas supresoras, como por ejemplo el factor transformante de crecimiento (TGF)- β ,¹⁹ la IL-10²⁰ y el IFN tipo I;²¹ o la producción excesiva de factor de necrosis tumoral (TNF),²² o bien mediante la supresión de citoquinas relevantes en el control del crecimiento antimicobacteriano.¹⁹⁻²³

La eliminación ineficiente de *M. tuberculosis* deriva en la aparición de TB activa o en la formación de una estructura de contención conocida como granuloma, el cual limita la propagación de las bacterias, deteniendo la progresión de la infección. Dentro de esta estructura, algunos bacilos se mantienen en estado de latencia, evadiendo la eliminación, lo que se conoce como TB latente (LTB).²⁴ Estudios epidemiológicos han demostrado que

algunos factores como el sida, la diabetes, la depresión y la contaminación del aire ambiental favorecen la reactivación de la LTB y la aparición de TB activa.²⁵⁻²⁹

Contaminación del aire

La contaminación del aire comprende espacios exteriores e interiores. En el exterior estamos expuestos a una gran diversidad de contaminantes provenientes de fuentes naturales y antropogénicas. Entre las naturales se encuentran erupciones volcánicas, polvo y emisiones de compuestos orgánicos volátiles; mientras que las fuentes antropogénicas son la combustión ineficiente de combustibles fósiles, los contaminantes provenientes de minería y otras actividades humanas.³⁰ La contaminación del aire es considerada por la OMS como un problema de salud pública, responsable de 7 millones de muertes alrededor del mundo, de las cuales 2.8 millones se relacionan con la exposición a la contaminación del aire de interiores y 4.2 millones a contaminantes del aire de exteriores.³¹

La composición de la contaminación del aire varía y depende de diferentes factores, los cuales abarcan la zona geográfica, la estación del año o la situación socioeconómica donde se realice la colección del aire. A pesar de esto, se han identificado al humo del cigarrillo (CS), el material particulado (PM), el ozono (O₃), el dióxido de azufre (SO₂), el monóxido de carbono (CO) y los óxidos de nitrógeno (NO_x) como los principales componentes de riesgo para la salud humana en el aire.³⁰ La exposición crónica a estos contaminantes se asocia con la disminución de la esperanza de vida de pacientes que presentan enfermedades cardiopulmonares, cáncer de pulmón y enfermedades infecciosas como la TB.^{28,32-38}

Mundialmente, las personas que viven en zonas rurales de los países en desarrollo son las más afectadas por este problema de salud pública; de hecho, más del 90% de las muertes relacionadas con la contaminación del aire ocurre en países de ingresos bajos y medios.⁸ Además, las personas de estos sectores están expuestas a mayor concentración de contaminación del aire interior por el mayor uso de combustibles de biomasa.^{39,40} Este es un hecho interesante, debido a que la pobreza socioeconómica se relaciona con la aparición de TB y LTB.⁴¹⁻⁴³

Efectos de los componentes de la contaminación del aire de interiores y de exteriores en la respuesta inmune innata contra la TB

Contaminación del aire de interiores

La contaminación proveniente de combustibles de biomasa es considerada por la OMS como un problema de salud pública mundial, al cual están expuestas diariamente alrededor de 3 mil millones de personas alrededor del mundo.³¹ La exposición crónica a estos contaminantes está asociada con neumonía y cáncer, además de ser un factor de riesgo para TB.⁴⁴ Existen diversos estudios que permiten observar una asociación entre la exposición crónica a la contaminación del aire de interiores y la aparición de TB.⁴⁵⁻⁴⁸ A pesar de esta asociación epidemiológica, hasta el momento son pocos los estudios enfocados en identificar los mecanismos moleculares alterados por este tipo de contaminantes que favorecen la manifestación de TB. Uno de los mecanismos que se han propuesto es la desregulación de la respuesta inmune antimicrobiana, ya que, por sí sola, la contaminación del aire de interiores ha demostrado efectos en la inmunidad pulmonar; por ejemplo, la exposición crónica a contami-

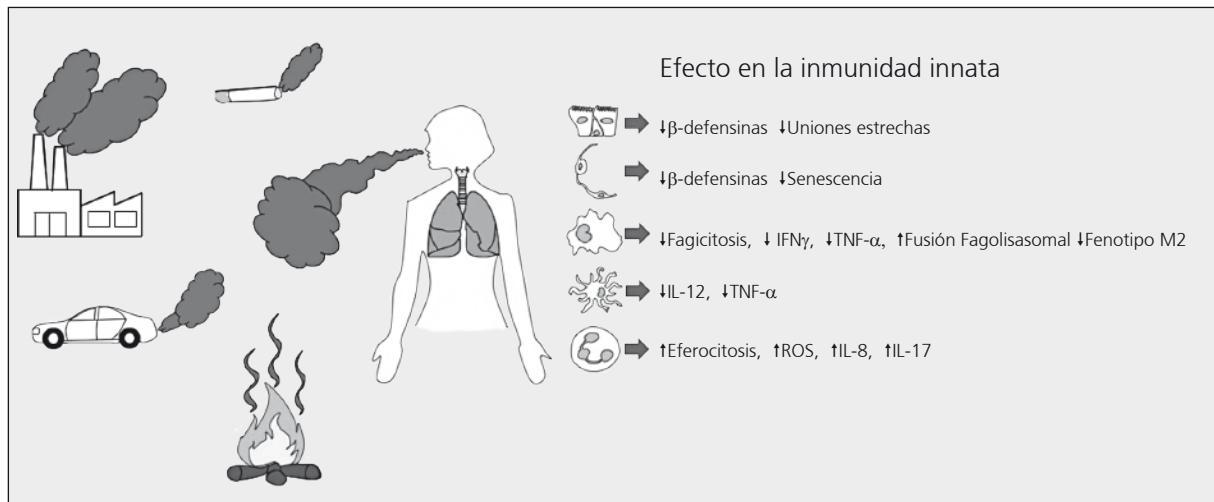


Figura 1. Efecto de la contaminación del aire atmosférico en la respuesta inmune innata. La exposición a los diversos contaminantes del aire atmosférico altera diversos factores de la respuesta inmune innata pulmonar, lo cual puede favorecer la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y la aparición de tuberculosis.

nantes provenientes de la combustión de la madera induce inflamación pulmonar, además de mayor carga de partículas en los AM de personas expuestas a este tipo de contaminantes, así como a contaminantes provenientes de la combustión de combustibles fósiles.⁴⁹⁻⁵¹ Una mayor carga de partículas en los AM puede modificar la respuesta antimicobacteriana, de hecho, estudios recientes han demostrado que los AM expuestos a la contaminación del aire de interiores disminuyen su capacidad fagocítica contra *M. tuberculosis*; a pesar de que esta disminución no afecta la capacidad bactericida de los AM, sí limita sus funciones inmunológicas.⁵² Desafortunadamente, en la actualidad no hay mayor cantidad de trabajos enfocados en estudiar los factores moleculares de la respuesta inmune antimicobacteriana que se alteran por la exposición constante a la contaminación proveniente de la combustión de combustibles de biomásas; sin embargo, se ha podido observar que la exposición a estos contaminantes aumenta el estrés oxidativo, incrementa la activación de linfocitos y de células *natural killer* (NK) y la producción de citoquinas proinflamatorias. A pesar de que estos factores pueden ser benéficos para la respuesta inmune antimicobacteriana, un exceso de inflamación puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad.⁵³⁻⁵⁵

El CS es otro componente de la contaminación del aire de interiores considerado como un factor de riesgo para la aparición de TB. Se estima que cerca de mil millones de personas en el mundo consumen alrededor de 5.8 billones de cigarrillos, de los cuales el 80% de estos viven en países endémicos para TB, lo cual es un hecho alarmante, ya que numerosos estudios asocian la exposición al CS con la TB; sin embargo, el mecanismo sigue siendo en gran parte desconocido.^{56,57}

Estudios *in vitro* en monocitos que se desarrollan a macrófagos (MDM) y AM de sujetos sanos han demostrado que la exposición a CS no disminuye la capacidad bactericida de los diferentes tipos de macrófagos; no obstante, disminuye la producción de citoquinas importantes para el control de la enfermedad por parte de los macrófagos, así como su capacidad de contener el crecimiento micobacteriano.⁵⁸ Esto podría explicarse por la inhibición de la fusión fagolisosomal,⁵⁹ la polarización de macrófagos tipo M1 a M2^{60,61} o bien por la inhibición de la autofagia,^{62,63} procesos inmunológicos importantes para el control de la infección micobacteriana. Otro proceso celular importante en la respuesta inmune antimicobacteriana

es la eferocitosis, en la cual los AM fagocitan neutrófilos apoptóticos o necróticos y, posteriormente, utilizan el contenido de sus gránulos para la eliminación micobacteriana más eficiente. Estudios realizados por Minematsu y colaboradores demuestran que la exposición a CS inhibe la eferocitosis, lo cual podría inhibir la eliminación micobacteriana.⁶⁴

Por otra parte, estudios *in vivo* han demostrado que ratones expuestos a CS muestran mayor carga bacteriana y daño histológico en los pulmones que aquellos no expuestos, lo cual se relaciona con menor número de AM y DC, y con menor producción de IL-12 y TNF- α en ratones expuestos a CS.⁶⁵ Shaler y colaboradores encontraron resultados similares con lo que respecta a la carga bacilar de ratones infectados; sin embargo, ellos lo atribuyen a la mayor producción de IL-4.⁶⁶ Esto puede estar directamente relacionado, ya que la IL-4 inhibe la producción de TNF- α e IL-12.⁶⁷

Los neutrófilos juegan un papel controvertido durante las etapas tempranas de la respuesta inmune antimicobacteriana; se ha demostrado que estas células inmunológicas son capaces de eliminar a *M. tuberculosis* mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, también ha sido demostrado que los neutrófilos contribuyen a un exceso de inflamación que puede ser dañino para los pulmones.^{68,69} A pesar de que hasta el momento no se ha estudiado el efecto del CS sobre neutrófilos en la respuesta inmune antimicobacteriana, se ha demostrado que la exposición a CS induce una producción elevada de IL-8 e IL-17, lo que aumenta la infiltración pulmonar de neutrófilos, factor observado en pacientes con TB pulmonar.⁷⁰⁻⁷²

Como se puede observar, son pocos los estudios enfocados en determinar los mecanismos moleculares alterados por el CS y la contaminación del aire de interiores; por ello, es necesario realizar más investigación en estos campos.

Contaminación del aire de exteriores

Informes recientes de la OMS han asociado a la contaminación del aire de exteriores con alrededor de 4.2 millones de muertes anuales; las enfermedades respiratorias crónicas, el cáncer de pulmón, las enfermedades cardíacas y las enfermedades infecciosas son los más asociados con estos fallecimientos.⁸ Diversos estudios han demostrado que la exposición al aire de exteriores con elevadas

concentraciones de PM, O₃, SO₂ y NO_x tiene efectos adversos sobre la salud humana.⁷³⁻⁷⁵ Esto es un hecho alarmante debido a la rápida urbanización y crecimiento industrial alrededor del mundo, lo cual es catalogado como un problema de salud pública, particularmente en países donde la TB es endémica. Información epidemiológica reciente ha demostrado que la exposición crónica a la contaminación del aire atmosférico aumenta el riesgo para la aparición de TB.^{7,29,38,76-78} De los diversos componentes de la contaminación atmosférica, solo la exposición a CO, SO₂ y PM ha mostrado asociación epidemiológica cuando se estudian de manera individual.⁷⁷⁻⁸²

Entre los contaminantes asociados con la aparición de TB, el PM es el más estudiado. El PM es una mezcla compleja de partículas líquidas y sólidas liberadas al medio ambiente durante la combustión de carbón, madera o combustibles fósiles, así como de diversas fuentes naturales (emisiones volcánicas, incendios, brisa marítima, entre otras).⁸³ Basado en su diámetro aerodinámico, puede ser categorizado en PM_{0,1} (menor de 0.1 μm, nanopartículas ultrafinas), PM_{2,5} (menor de 2.5 μm, partículas finas) y PM₁₀ (menor de 10 μm).⁸⁴ Se ha observado que durante la inhalación, el tamaño de PM determina la deposición pulmonar, lo cual se relaciona con los efectos en la salud; es decir, PM_{2,5} es capaz de penetrar a los bronquiolos terminales y alveolos, mientras que PM₁₀ se deposita principalmente en las vías respiratorias superiores.⁷⁴

Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que PM_{2,5} y PM₁₀ urbano induce senescencia celular y deterioro en la producción de péptidos antimicrobianos y quimiocinas en células del epitelio alveolar, lo cual se asocia con mayor crecimiento micobacteriano;⁸⁵ además de la senescencia, estudios recientes vinculan la disminución en la producción de BD durante los procesos infecciosos, con aumento en el estrés oxidativo causado por PM.⁸⁶ También, recientemente hemos demostrado que el efecto de PM_{2,5} y PM₁₀ en la respuesta inmune antimicobacteriana varía de acuerdo con su composición, la cual se ve influenciada por el área geográfica y la temporada del año en la cual se realizó la recolección del PM. Asimismo, la exposición a PM reduce la fagocitosis de monocitos desarrollados a macrófagos, así como el control del crecimiento micobacteriano (Sarkar et al., *Season and size of urban PM differentially affects cytotoxicity and human immune responses to Mycobacterium tuberculosis*; en prensa). Otros factores de la inmunidad innata alterados por PM que aún no han sido estudiados en el contexto de la infección micobacteriana son la capacidad del PM para interactuar con péptidos antimicrobianos disminuyendo su funcionalidad para eliminar patógenos,⁸⁷ la supresión de las funciones antimicrobianas de los neutrófilos,⁸⁸ así como la inducción de citoquinas proinflamatorias, lo que favorece la inflamación crónica.^{89,90} La inflamación crónica causada por PM puede dañar el tejido del huésped, por lo tanto, es crítico mantener el equilibrio de la respuesta inmune. Un posible mecanismo en este sentido es la inducción de citoquinas antiinflamatorias, lo cual podría favorecer la infección por *M. tuberculosis* y la aparición de la enfermedad activa, hipótesis que necesita ser demostrada experimentalmente. Otro hecho interesante de mencionar es que algunos estudios recientes demuestran que el PM, a través del receptor de hidrocarburos de

arilo (AhR), es capaz de activar las DC, las cuales inducen la polarización de células T a un fenotipo tipo Th17,⁹¹ citoquina con un papel fundamental en el control de la enfermedad. Sin embargo, una producción excesiva de citoquinas Th17 puede ser perjudicial y contribuir a la patología de la TB.⁹² Por ello, es necesario que se lleven adelante más estudios para determinar el efecto de las citoquinas Th17 inducidas por PM durante la infección por *M. tuberculosis*.

Otro contaminante que ha sido vinculado con la aparición de TB es el SO₂,^{76,77} el cual es un gas liberado a la atmósfera por la combustión de combustibles fósiles y emisiones volcánicas. A pesar de los datos epidemiológicos que asocian la exposición a SO₂ con la TB, hasta el momento no se han realizado investigaciones mecanísticas que permitan comprender esta relación. Sin embargo, la exposición a este se ha vinculado con la reducción de la función pulmonar,⁹³ además de inducir la expresión de genes relacionados con el asma y el cáncer pulmonar, y de mediadores inflamatorios. No obstante, la expresión de genes es menor que la observada en los grupos expuestos a PM.⁹⁴

Por otro lado, el O₃ solo ha demostrado tener asociación con la aparición de TB cuando esta exposición se hace en conjunto con otros contaminantes;⁷⁸ sin embargo, en análisis específicos no se observa correlación.^{38,76,77} Esto es interesante ya que existen diversos estudios que demuestran que el O₃ es capaz de alterar diversos mecanismos de la respuesta inmune innata pulmonar. Entre los factores afectados por la exposición a este contaminante se encuentran cambios estructurales en el epitelio de las vías respiratorias,⁹⁵⁻⁹⁷ reducción de la fagocitosis por AM,^{98,99} incremento en la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias por los AM y el epitelio alveolar^{100,101} y la inducción de la óxido nítrico sintasa;¹⁰² todos estos son factores importantes en la respuesta inmune innata en contra de *M. tuberculosis*. Asimismo, estudios en ratones infectados con *M. tuberculosis* han demostrado que el tratamiento de estos animales con O₃ disminuye la mortalidad y el daño causado por esta bacteria; no obstante, hasta el momento se desconoce el mecanismo por lo que esto sucede.¹⁰³

Conclusión

Como se puede observar, la contaminación ambiental es un problema de salud pública que afecta a un gran porcentaje de la población mundial. Asimismo, la rapidez en la industrialización y urbanización genera que el número de personas afectadas incremente día con día. Aunado a esto, se ha podido verificar que la exposición continua a estos contaminantes puede alterar diferentes rutas de la respuesta inmune, haciéndonos más susceptibles a la aparición de enfermedades infecciosas y no infecciosas. Una de las entidades con las cuales se ha podido asociar la exposición a la contaminación atmosférica es la TB, la cual es causal de un gran número de muertes a nivel mundial. Desafortunadamente, hasta el momento existen pocos estudios mecanísticos que nos permitan entender mejor esta asociación. Por lo tanto, pensamos que es fundamental enfocarnos en investigar las diferentes rutas inmunológicas afectadas por la contaminación del aire atmosférico, las cuales favorecen la aparición de TB.

Bibliografía

1. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Ferrara G, et al. Risk factors associated with pulmonary tuberculosis: smoking, diabetes and anti-TNFalpha drugs. *Curr Opin Pulm Med* 18(3):233-240, 2012.
3. Gutiérrez EB, et al. Active tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis latent infection in patients with HIV/AIDS. *HIV Med* 10(9):564-572, 2009.
4. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 4(1): e20, 2007.
5. Zielonka TM. Risk factors for tuberculosis and specific manifestations of disease. *Przegl Epidemiol* 68(4):637-643, 2014.
6. Jafra N, et al. Childhood tuberculosis and exposure to indoor air pollution: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 19(5):596-602, 2015.
7. Smith GS, et al. Particulate air pollution and susceptibility to the development of pulmonary tuberculosis disease in North Carolina: an ecological study. *Int J Environ Health Res* 24(2):103-112, 2014.
8. WHO: 7 million premature deaths annually linked to air pollution. Geneva: World Health Organization; 2014.
9. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cell Mol Immunol* 14(12):963-975, 2017.
10. Mayer AK, et al. Differential recognition of TLR-dependent microbial ligands in human bronchial epithelial cells. *J Immunol* 178(5):3134-3142, 2007.
11. Boggaram V, et al. Early secreted antigenic target of 6 kDa (ESAT-6) protein of Mycobacterium tuberculosis induces interleukin-8 (IL-8) expression in lung epithelial cells via protein kinase signaling and reactive oxygen species. *J Biol Chem* 288(35):25500-25511, 2013.
12. Rivas-Santiago B, et al. Human {beta}-defensin 2 is expressed and associated with Mycobacterium tuberculosis during infection of human alveolar epithelial cells. *Infect Immun* 73(8):4505-4511, 2005.
13. Oppenheim JJ, et al. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 62(Suppl 2):17-21, 2003.
14. Prendergast KA, Kirman JR. Dendritic cell subsets in mycobacterial infection: control of bacterial growth and T cell responses. *Tuberculosis (Edinb)* 93(2):115-122, 2013.
15. Bollampalli VP, et al. BCG Skin Infection Triggers IL-1R-MyD88-Dependent Migration of EpCAMlow CD11bhigh Skin Dendritic cells to Draining Lymph Node During CD4+ T-Cell Priming. *PLoS Pathog* 11(10):e1005206, 2015.
16. Green AM, Difazio R, Flynn JL. IFN-gamma from CD4 T cells is essential for host survival and enhances CD8 T cell function during Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol* 190(1):270-277, 2013.
17. Chua J, et al. A tale of two lipids: Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation arrest. *Curr Opin Microbiol* 7(1):71-77, 2004.
18. Deretic V, et al. Mycobacterium tuberculosis inhibition of phagolysosome biogenesis and autophagy as a host defence mechanism. *Cell Microbiol* 8(5):719-727, 2006.
19. Dahl KE, et al. Selective induction of transforming growth factor beta in human monocytes by lipoarabinomannan of Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun* 64(2):399-405, 1996.
20. Hickman SP, Chan J, Salgame P. Mycobacterium tuberculosis induces differential cytokine production from dendritic cells and macrophages with divergent effects on naive T cell polarization. *J Immunol* 168(9):4636-4642, 2002.
21. Mayer-Barber KD, et al. Innate and adaptive interferons suppress IL-1alpha and IL-1beta production by distinct pulmonary myeloid subsets during Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunity* 35(6):1023-1034, 2011.
22. Roca FJ, Ramakrishnan L. TNF dually mediates resistance and susceptibility to mycobacteria via mitochondrial reactive oxygen species. *Cell* 153(3):521-534, 2013.
23. Nigou J, et al. Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor. *J Immunol* 166(12):7477-7485, 2001.
24. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 3(9): 578-590, 2003.
25. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev* 24(2):351-376, 2011.
26. Restrepo BI. Diabetes and Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 4(6), 2016.
27. Koyanagi A, et al. Depression comorbid with tuberculosis and its impact on health status: cross-sectional analysis of community-based data from 48 low- and middle-income countries. *BMC Med* 15(1):209, 2017.
28. Zhu S, et al. Ambient air pollutants are associated with newly diagnosed tuberculosis: A time-series study in Chengdu, China. *Sci Total Environ* 631-632:47-55, 2018.
29. Lai TC, et al. Ambient air pollution and risk of tuberculosis: a cohort study. *Occup Environ Med* 73(1):56-61, 2016.
30. Royal College of Physicians of London. Every breath we take: the lifelong impact of air pollution: report of a working party. London: Royal College of Physicians of London; 2016. Pp. 106.
31. WHO, 7 million premature deaths annually linked to air pollution. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2016.
32. Dockery DW, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 329(24):1753-1759, 1993.
33. Pope CA. 3rd, et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 151(3 Pt 1):669-674, 1995.
34. Brunekreef B, et al. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study. *Res Rep Health Eff Inst* 139:5-71, 2009.
35. Hoek G, et al. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 360(9341):1203-1209, 2002.
36. Avino P, et al. Second-hand aerosol from tobacco and electronic cigarettes: Evaluation of the smoker emission rates and doses and lung cancer risk of passive smokers and vapers. *Sci Total Environ* 642:137-147, 2018.
37. Nyberg F, et al. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology* 11(5):487-495, 2000.
38. Smith GS, et al. Air Pollution and Pulmonary Tuberculosis: A Nested Case-Control Study among Members of a Northern California Health Plan. *Environ Health Perspect* 124(6):761-768, 2016.
39. Ezzati M, Kammen DM. Quantifying the effects of exposure to indoor air pollution from biomass combustion on acute respiratory infections in developing countries. *Environ Health Perspect* 109(5):481-488, 2001.
40. Smith KR. Indoor air pollution in developing countries: recommendations for research. *Indoor Air* 12(3):198-207, 2002.
41. Oxlade O, Murray M. Tuberculosis and poverty: why are the poor at greater risk in India? *PLoS One* 7(11):e47533, 2012.

42. Coker R, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ* 332(7533):85-87, 2006.
43. Kashyap RS, et al. Impact of socioeconomic status and living condition on latent tuberculosis diagnosis among the tribal population of Melghat: A cohort study. *Lung India* 33(4):372-380, 2016.
44. Ozturk AB, Kilicaslan Z, Issever H. Effect of smoking and indoor air pollution on the risk of tuberculosis: smoking, indoor air pollution and tuberculosis. *Tuberk Toraks* 62(1):1-6, 2014.
45. Elf JL, et al. The association of household fine particulate matter and kerosene with tuberculosis in women and children in Pune, India. *Occup Environ Med* 76(1):40-47, 2019.
46. Elf JL, et al. Indoor air pollution from secondhand tobacco smoke, solid fuels, and kerosene in homes with active tuberculosis disease in South Africa. *BMC Res Notes* 10(1):591, 2017.
47. Kurmi OP, et al. Tuberculosis risk from exposure to solid fuel smoke: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 68(12):1112-1118, 2014.
48. Sehgal M, Rizwan SA, Krishnan A. Disease burden due to biomass cooking-fuel-related household air pollution among women in India. *Glob Health Action* 7:25326, 2014.
49. Swiston JR, et al. Wood smoke exposure induces a pulmonary and systemic inflammatory response in firefighters. *Eur Respir J* 32(1):129-138, 2008.
50. Kulkarni NS, et al. Carbon loading of alveolar macrophages in adults and children exposed to biomass smoke particles. *Sci Total Environ* 345(1-3):23-30, 2005.
51. Fullerton DG, et al. Domestic smoke exposure is associated with alveolar macrophage particulate load. *Trop Med Int Health* 14(3):349-354, 2009.
52. Rylance J, et al. Household air pollution causes dose-dependent inflammation and altered phagocytosis in human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 52(5):584-593, 2015.
53. Kurmi OP, et al. Oxidative potential of smoke from burning wood and mixed biomass fuels. *Free Radic Res* 47(10):829-835, 2013.
54. Nishimura Y, et al. Exposure to negatively charged-particle dominant air-conditions on human lymphocytes in vitro activates immunological responses. *Immunobiology* 220(12):1359-1368, 2015.
55. Rock KL. Pathobiology of inflammation to cell death. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(1 Suppl):137-138, 2009.
56. Lopez-Hernandez Y, et al. Tuberculosis and cigarette smoke exposure: An update of in vitro and in vivo studies. *Exp Lung Res* 44(2):113-126, 2018.
57. Bishwakarma R, et al. Epidemiologic link between tuberculosis and cigarette/biomass smoke exposure: Limitations despite the vast literature. *Respirology* 20(4):556-568, 2015.
58. van Zyl-Smit RN, et al. Cigarette smoke impairs cytokine responses and BCG containment in alveolar macrophages. *Thorax* 69(4):363-370, 2014.
59. Harris JO, Gonzalez-Rothi RJ. Abnormal phagolysosome fusion in pulmonary alveolar macrophages of rats exposed chronically to cigarette smoke. *Am Rev Respir Dis* 130(3):467-471, 1984.
60. Shaykhiev R, et al. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 183(4):2867-2883, 2009.
61. Fu X, et al. M2 polarized macrophages induced by CSE promote proliferation, migration, and invasion of alveolar basal epithelial cells. *Int Immunopharmacol* 28(1):666-674, 2015.
62. Monick MM, et al. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages. *J Immunol* 185(9):5425-5435, 2010.
63. Bai X, et al. Nicotine Impairs Macrophage Control of Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 57(3):324-333, 2017.
64. Minematsu N, Blumental-Perry A, Shapiro SD. Cigarette smoke inhibits engulfment of apoptotic cells by macrophages through inhibition of actin rearrangement. *Am J Respir Cell Mol Biol* 44(4):474-482, 2011.
65. Shang S, et al. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis--evidence from in vivo and in vitro models. *J Infect Dis* 203(9):1240-1248, 2011.
66. Shaler CR, et al. Continuous and discontinuous cigarette smoke exposure differentially affects protective Th1 immunity against pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 8(3):e59185, 2013.
67. Levings MK, Schrader JW. IL-4 inhibits the production of TNF-alpha and IL-12 by STAT6-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 162(9):5224-5229, 1999.
68. Corleis B, et al. Escape of Mycobacterium tuberculosis from oxidative killing by neutrophils. *Cell Microbiol* 14(7):1109-1121, 2012.
69. Lowe DM, et al. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe? *Trends Immunol* 33(1):14-25, 2012.
70. Blidberg K, et al. Increased neutrophil migration in smokers with or without chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 17(5):854-860, 2012.
71. Harrison OJ, et al. Airway infiltration of CD4+ CCR6+ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunol Lett* 121(1):13-21, 2008.
72. Eum SY, et al. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB. *Chest* 137(1):122-128, 2010.
73. Nuvolone D, Petri D, Voller F. The effects of ozone on human health. *Environ Sci Pollut Res Int* 25(9):8074-8088, 2018.
74. Kim KH, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ Int* 74:136-143, 2015.
75. Wei Q, et al. Short-term exposure to sulfur dioxide and the risk of childhood hand, foot, and mouth disease during different seasons in Hefei, China. *Sci Total Environ* 658:116-121, 2019.
76. Popovic I, et al. A systematic literature review and critical appraisal of epidemiological studies on outdoor air pollution and tuberculosis outcomes. *Environ Res* 170:33-45, 2019.
77. Sohn M, et al. Association of social deprivation and outdoor air pollution with pulmonary tuberculosis in spatiotemporal analysis. *Int J Environ Health Res* 2019:1-11, 2019.
78. Liu Y, et al. Ambient Air Pollution Exposures and Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis in Jinan, China: A Time Series Study. *Sci Rep* 8(1):17411, 2018.
79. Hwang SS, et al. Impact of outdoor air pollution on the incidence of tuberculosis in the Seoul metropolitan area, South Korea. *Korean J Intern Med* 29(2):183-190, 2014.
80. Peng Z, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and mortality in a Chinese tuberculosis cohort. *Sci Total Environ* 580:1483-1488, 2017.
81. Jassal MS, Bakman I, Jones B. Correlation of ambient pollution levels and heavily-trafficked roadway proximity on the prevalence of smear-positive tuberculosis. *Public Health* 127(3):268-274, 2013.
82. Chen KY, et al. Particulate matter is associated with sputum culture conversion in patients with culture-positive tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag* 12:41-46, 2016.
83. Sierra-Vargas MP, Teran LM. Air pollution: impact and prevention. *Respirology* 17(7):1031-1038, 2012.
84. Nel A. Atmosphere. Air pollution-related illness: effects of particles. *Science* 308(5723):804-806, 2005.

85. Rivas-Santiago CE, et al. Air pollution particulate matter alters antimycobacterial respiratory epithelium innate immunity. *Infect Immun* 83(6):2507-2517, 2015.
86. Chen X, et al. Urban particulate matter (PM) suppresses airway antibacterial defence. *Respir Res* 19(1):5, 2018.
87. Vargas Buonfiglio LG, et al. Effects of Coal Fly Ash Particulate Matter on the Antimicrobial Activity of Airway Surface Liquid. *Environ Health Perspect* 125(7):077003,017.
88. Zhang Y, et al. Suppression of Neutrophil Antimicrobial Functions by Total Particulate Matter From Cigarette Smoke. *Front Immunol* 9:2274, 2018.
89. He M, et al. PM2.5-induced lung inflammation in mice: Differences of inflammatory response in macrophages and type II alveolar cells. *J Appl Toxicol* 37(10):1203-1218, 2017.
90. Musah S, DeJarnett N, Hoyle GW. Tumor necrosis factor- α mediates interactions between macrophages and epithelial cells underlying proinflammatory gene expression induced by particulate matter. *Toxicology* 299(2-3): 125-132, 2012.
91. Castaneda AR, et al. Ambient particulate matter activates the aryl hydrocarbon receptor in dendritic cells and enhances Th17 polarization. *Toxicol Lett* 292:85-96, 2018.
92. Shen H, Chen ZW. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in *M. tuberculosis* infection. *Cell Mol Immunol* 15(3):216-225, 2018.
93. Yu Y, et al. Effects of ambient air pollution from municipal solid waste landfill on children's non-specific immunity and respiratory health. *Environ Pollut* 236:382-390, 2018.
94. Yang J, et al. Changes in gene expression in lungs of mice exposed to traffic-related air pollution. *Mol Cell Probes* 39:33-40, 2018.
95. Kehrl HR, et al. Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans. *Am Rev Respir Dis* 135(5):1124-1128, 1987.
96. Que LG, et al. Pulmonary function, bronchial reactivity, and epithelial permeability are response phenotypes to ozone and develop differentially in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985) 111(3):679-687, 2011.
97. Lee D, et al. Disruption of tracheobronchial airway growth following postnatal exposure to ozone and ultrafine particles. *Inhal Toxicol* 23(9):520-531, 2011.
98. Gilmour MI, et al. Suppression and recovery of the alveolar macrophage phagocytic system during continuous exposure to 0.5 ppm ozone. *Exp Lung Res* 17(3):547-558, 1991.
99. Mikerov AN, et al. Impact of ozone exposure on the phagocytic activity of human surfactant protein A (SP-A) and SP-A variants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294(1):L121-130, 2008.
100. Arsalane K, et al. Ozone stimulates synthesis of inflammatory cytokines by alveolar macrophages in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13(1):60-68, 1995.
101. Manzer R, et al. Ozone exposure of macrophages induces an alveolar epithelial chemokine response through IL-1 α . *Am J Respir Cell Mol Biol* 38(3):318-323, 2008.
102. Kleeberger SR, et al. Toll-like receptor 4 mediates ozone-induced murine lung hyperpermeability via inducible nitric oxide synthase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 280(2):L326-333, 2001.
103. Belianin II, et al. Use of dissolved ozone in the treatment of experimental tuberculosis in mice. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 10:36-39, 2004.

Información relevante

La contaminación del aire atmosférico en la respuesta inmune innata antimicrobacteriana

Respecto al autor

Bruno Rivas Santiago. Investigador Titular C, Unidad de Investigación Médica-Zacatecas IMSS. Licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de México. Maestría en Inmunología, UNAM. Doctorado Patología Experimental-CINVESTAV-IPN. Estancias después del doctorado: National Institute of Aging-NIH, Baltimore, EE.UU.; Universidad de Padova, Italia; Hospital la Santa Elena, Madrid, España; Instituto Pasteur, París. Premios: Dr. Miguel Jiménez, Investigación en neumología; Von Behring-Kitasato, Premio nacional de inmunología; Premio Jesús Kumate. Artículos publicados revistas internacionales Indizadas y arbitradas: 60. Alumnos graduados: Licenciatura 22; Maestría 12; Doctorado 6. Editor: Journal of Diseases Markers. Revisor: 22 Journals, CONACyT, Colciencias, CONICET. Sociedades a las que pertenece: Sociedad Mexicana de Inmunología (prosecretario); American Association of Microbiology.

Respecto al artículo

La contaminación ambiental es un problema de salud pública mundial; en este marco, la industrialización y urbanización incrementa el número de personas afectadas. Además, se ha observado que estos contaminantes alteran diferentes rutas de la respuesta inmune, haciéndonos más susceptibles a enfermedades infecciosas, como por ejemplo la tuberculosis. Hasta el momento se han llevado a cabo pocos estudios que permiten entender esta asociación, por lo que es fundamental enfocarnos en las rutas inmunológicas afectadas por la contaminación del aire, las cuales, entre otros aspectos, favorecen la aparición de tuberculosis.

El autor pregunta

Uno de los principales componentes de la contaminación del aire, ya sea de interiores o de exteriores, es el material particulado, el cual es una compleja mezcla de contaminantes sólidos y líquidos unidos a un núcleo de carbono. El tamaño de estas partículas influye en los efectos que estas puedan tener en la salud humana; sin embargo, estas no son las únicas propiedades vinculadas con su efecto en la salud.

¿Cuáles son los factores en la exposición al material particulado que impactan en la salud de las personas expuestas?

- A** Fuente del material particulado.
- B** Composición química.
- C** Temporada del año de exposición.
- D** Todas las anteriores.
- E** A y B son correctas.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/159560

Palabras clave

contaminación del aire, tuberculosis, inmunidad, inmunidad innata, material particulado, SIDA

Keywords

air pollution, tuberculosis, immunity, innate immunity, particulate matter, AIDS

Lista de abreviaturas y siglas

TB, tuberculosis; OMS, Organización Mundial de la Salud; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; PRR, receptores de reconocimiento de patrones; TLR, receptores tipo *Toll*; CLR, receptores de lectina tipo C; IL, interleuquina; BD, β -defensinas; DC, células dendríticas; SP, proteínas surfactantes; AM, macrófagos alveolares; IFN, interferón; TGF, factor transformante de crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral; LTB, tuberculosis latente; CS, humo del cigarrillo; PM, material particulado; NK, *natural killer*; MDM, monocitos que se desarrollan a macrófagos; ROS, especies reactivas de oxígeno; AhR, receptor de hidrocarburos de arilo.

Cómo citar

Rivas Santiago B, López Hernández Y, Rivas Santiago CE, Mendoza Almanza G. La contaminación del aire atmosférico en la respuesta inmune innata antimicrobacteriana. *Salud i Ciencia* 23(5):420-7, May-Jun 2019.

How to cite

Rivas Santiago B, López Hernández Y, Rivas Santiago CE, Mendoza Almanza G. Atmospheric air pollution and innate antimycobacterial immunity. Salud i Ciencia 23(5):420-7, May-Jun 2019.

Orientación

Epidemiología

Conexiones temáticas

