

## Efeito Genotóxico dos Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPA's) em Células Pulmonares: Uma Revisão Sistemática

Hugo Jefferson Ferreira<sup>1</sup>  
 Evandro Moreira de Almeida<sup>1</sup>  
 Wildson Max Barbosa da Silva<sup>2</sup>

### Resumo

Em grandes metrópoles o uso de veículos automotores é responsável pela elevada emissão de componentes contaminantes. Partículas de exaustão de diesel (DEP) encontradas no ar contém milhares de compostos, incluindo alguns tóxicos e mutagênicos poderosos, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HPAs). O objetivo desse trabalho foi avaliar, através de revisão sistemática, o efeito genotóxico de HPAs em células pulmonares. Durante o mês de julho e agosto, realizou-se uma pesquisa nas bases de dados Pubmed e Lilacs utilizando os descritores: "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons", genotoxic, air pollutants, lung cells. Os critérios de inclusão: os artigos que relacionavam poluentes atmosférico e HPAs, efeitos genotóxicos e HPAs, câncer de pulmão e HPAs, com período de publicação de 2006 a 2016 e idioma inglês. Critérios de exclusão: artigos de revisão, artigos não disponíveis integralmente. Foram selecionados 20 trabalhos na base de dados Pubmed e 10 no Lilacs, do qual dois são duplicados. Dos artigos inicialmente selecionados, tivemos acesso a treze. No presente estudo, foram demonstradas em células pulmonares as consequências decorrentes dos HPAs, que atenuaram a atividade apoptótica e interferiram na reparação do material genético. Além disso foi descrito que a presença de HPAs induz através do receptor de hidrocarboneto de arilo (Ahr) o gene CYP1A1 responsável por enzimas que metabolizam esses compostos em produtos mais genotóxicos para as células pulmonares. Dessa maneira, a correlação entre o efeito genotóxico em células pulmonares com HPAs decorrentes de poluentes atmosféricos foi bem estabelecida nos estudos selecionados, demonstrando a presença de aduto de DNA, moléculas atenuantes de apoptose e micronúcleos. Com isso foi esclarecido o risco de HPAs à saúde humana, sendo necessária a busca de alternativas ambientais para atenuar as emissões desses poluentes atmosféricos.

Palavras-chaves: Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), genotóxico, poluentes do ar, células pulmonares.

### Abstract

In large metropolises the use of automotive vehicles is responsible for the high emission of contaminating components. Diesel exhaust particles (DEP) found in the air contain thousands of compounds, including some powerful toxins and mutagens such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). The objective of this study was to evaluate, through a systematic review, the genotoxic effect of PAHs on lung cells. During the month of July and August, a search was made in the databases Pubmed and Lilacs using the descriptors: "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons", genotoxic, air pollutants, lung cells. Inclusion criteria: articles relating atmospheric pollutants and PAHs, genotoxic effects and PAHs, lung cancer and PAHs, with period of publication from 2006 to 2016 and English language. Exclusion criteria: review articles, articles not available in full. Twenty papers were selected in the Pubmed database and 10 in Lilacs, of which two are duplicates. Of the articles initially selected, we had access to thirteen. In the present study, the consequences of PAHs, which attenuated apoptotic activity and interfered with repair of the genetic material, were demonstrated in lung cells. In addition, it has been reported that the presence of PAHs induces through the aryl hydrocarbon receptor (Ahr) the CYP1A1 gene

<sup>1</sup>Acadêmicos de fisioterapia da Faculdade Vale do Jaguaribe (FVJ). <sup>2</sup>Docente da Faculdade Vale do Jaguaribe (FVJ).

responsible for enzymes that metabolize these compounds into more genotoxic products for the lung cells. Thus, the correlation between genotoxic effect on pulmonary cells with PAHs due to atmospheric pollutants was well established in the selected studies, demonstrating the presence of DNA adducts, attenuating molecules of apoptosis and micronuclei. This has clarified the risk of PAHs to human health, and it is necessary to search for environmental alternatives to reduce emissions of these atmospheric pollutants.

## 1. INTRODUÇÃO

Em grandes metrópoles fontes antropogênicas como o uso de veículos automotores é responsável pela elevada emissão de componentes contaminantes. Partículas de exaustão de diesel (DEP) encontradas no ar contém milhares de compostos, incluindo alguns tóxicos e mutagênicos poderosos, como, alguns xenobióticos tais como os Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (HPAs), que deve constar dos extratos orgânicos de partículas transportadas pelo ar. HPAs se originam a partir da combustão incompleta de materiais carbonáceos, são amplamente distribuídos no ar e são especialmente associados com material particulado fino. Os HPAs representam uma família de mais de 100 compostos orgânicos, formados por carbono e hidrogênio, contendo 2 ou mais anéis aromáticos condensados. São formados, principalmente, em processos de combustão incompleta de matéria orgânica e encontram-se na natureza como contaminantes de solos, ar, água e alimentos (Camargo MCR, Toledo MCF, 2002).

A mutagenicidade do HAP está associada com a complexidade da molécula, ou seja, de acordo com a associação e quantidade de anéis benzênicos. De acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, há pelo menos 11 HPAs carcinogênicos ou mutagênicos. Os seres humanos podem ser expostos aos HPAs por diferentes vias, como inalação, pele ou por ingestão. A ação desses compostos, ativados a partir da sua metabolização, apresentam atividade cancerígena e mutagênica (Carus M.S.F, Alaburda J, 2008). O principal mecanismo de contaminação ocorre através da inalação de aerossóis atmosféricos contendo HPAs expondo, portanto, as células do trato respiratório a efeitos tóxicos desses compostos (Netto et al).

A neoplasia maligna mais comum em todo mundo e a principal causa de mortes é representada pelo câncer de pulmão. Apesar da prevalência do fumo de tabaco como causa primordial responsável por essa malignidade, produtos do escapamento de veículos e

poluição atmosférica também são grandes fatores estimulantes (J. A. H. Azevedo, R. S. Araújo, G. M. M. Silva, 2013).

A atividade mutagênica é desvendada a partir das trajetórias dessas moléculas químicas. Após a absorção por inalação, se distribuem em células do pulmão e / ou tecidos, onde eles podem ser biotransformados. Esses HPAs são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP), família de enzimas que contém subunidades essenciais que desempenham funções críticas na conversão de substâncias orgânicas em metabolitos. Os HPAs são metabolizados pelo CYP1A1 membro do CYP superfamília, dando origem a certos intermediários quimicamente reativos que nos pulmões poderia podendo, portanto, interagir com os locais alvo do DNA para produzir produtos de adição, resultando em uma mutação, e, possivelmente, a iniciação do tumor. A expressão de genes de enzimas CYP pode ser modular, em resposta à ativação de fatores de transcrição importantes por substratos específicos; em particular, nas células pulmonares, a ativação do receptor de hidrocarboneto de arilo (AHR) por HAP induz a transcrição de RNAm de CYP1A1.

Nesse contexto, o principal objetivo desse trabalho é avaliar, através de revisão sistemática, se há uma relação bem estabelecida do efeito genotóxico de HPAs em células pulmonares.

## **2. METODOLOGIA**

Durante o mês de julho e agosto, realizou-se uma pesquisa nas bases de dados Pubmed e Lilacs utilizando os descritores: “Polycyclic Aromatic Hydrocarbons”, genotoxic, air pollutants, lung cells. Os critérios de inclusão: os artigos que relacionavam poluentes atmosférico e HPAs, efeitos genotóxico e HPAs, câncer de pulmão e HPAs, com período de publicação de 2006 a 2016 e idioma inglês. Critérios de exclusão: artigos de revisão, artigos não disponíveis integralmente. Foram selecionados 20 trabalhos na base de dados Pubmed e 10 no Lilacs, do qual dois são duplicados.

## **3. RESULTADOS**

Nos estudos analisados todos mostraram que os componentes conhecidos como HPAs desempenham atividade genotóxicas em células pulmonares.

Danielsen e colaboradores (2008), observaram a partir da linhagem de células pulmonares humanas (A549), a exposição a partículas de fumaça de madeira (WSPM) se

mostraram mais genotóxicas do que materiais particulados (PM) derivados de escape de motores a diesel, devido à alta concentração de HPAs em sua composição. Essas partículas em alguns estudos já foram relacionadas com a elevação da geração de quebras de cadeias (SB- strand breaks) por exposição a WSPM, no entanto o estudo de Danielsen foi o primeiro a investigar a geração de locais de Formamidopirimidina DNA- glicosilase (FPG) por exposição a WSPM em culturas de células pulmonares. O observado foi que o WSPM gerou danos no ADN em termos de SB e sítios FPG em células epiteliais do pulmão humano e linhas de células mononucleares de sangue, que representam ambos os tipos de células do tecido pulmonar alveolar e células sanguíneas mononucleares circulantes de forma mais acentuada do que os PM.

Rossner e colaboradores (2013) analisaram o efeito de HPAs, a partir de duas amostras. Uma com isolado de benzo [a] pireno (B [a] P) e outra com misturas complexas de HPAs em misturas orgânicas extraíveis (MOEs) da atmosfera sobre danos no DNA e a resposta de reparo do DNA em fibroblastos de pulmão embrionário humano (HEL12469). Eles observaram que MOEs induziram a formação de adutos de DNA nas células utilizadas, no entanto quando foram analisadas as células tratadas com B [a] P a formação de adutos de DNA estava reduzida. Com isso realizaram o tratamento em base de dose-resposta, testaram o efeito de concentrações mais baixas de B [a] P (0,01 mM e 0,1 mM) com o objetivo de analisar a indução de adutos de DNA volumosos. A baixa dose de B [a] P resultou em níveis de adutos baixos, enquanto ao aumentar a dose os níveis de adutos se elevavam, porém atingiam um limiar sem ultrapassá-lo mesmo com uma elevação na dose de B [a] P. Devido a esse fato os pesquisadores desse estudo especularam que o nível reduzido desses adutos de DNA, nesse tipo celular, poderia estar relacionado com a baixa metabolização de B [a] P, portanto as células HEL12469 não seriam um modelo celular eficaz para o estudo de defeitos genéticos advindos de compostos cancerígenos.

Billet e colaboradores (2008) a partir de células epiteliais de pulmão humano (linha celular A549) buscavam uma relação genotóxica de matérias particulados (PM), os quais possuíam concentrações de HPAs e outros componentes químicos, advindos de atividades antropogênicas como incineradores, veículos motorizados da refinaria de petróleo e da química básica. No processo do estudo foi observado que a HAP e os compostos relacionados presentes no PM induziam de forma significativa tanto a expressão genética como a atividade catalítica de CYP1A1 em células A549, enzima responsável por

metabolizar os xenobióticos, juntamente com formação de adutos de DNA. Isso se deve, embora a ativação metabólica envolvesse enzimas protetoras, no caso da HAP, a produção de metabólitos quimicamente reativos que pudessem interagir com os locais-alvo de DNA e produzir adutos de DNA, originando mutação e, eventualmente, iniciação tumoral. As células tratadas com PM tinham presença de adutos de DNA, no entanto aquelas exposta a B [a] P tinha cerca de 250 vezes Adutos de DNA a mais que as tratadas com materiais particulados.

Chang e colaboradores (2007) observaram que o co-tratamento de benzo[a]pireno e estradiol 17-beta (E2) potencializava a enzima ciclooxigenase (COX-2) e, por conseguinte a elevada secreção de prostaglandina E2 (PGE2) em células pulmonares, mostrando, portanto, o maior risco de cancro do pulmão induzido por a B [a] P associado no sexo feminino. Na presença de E2, a B [a] P elevou a produção de E2 metabolito, OHE2, o qual se acredita ser o fator responsável na indução da COX2. De fato, a adição de OHE2 para as células mostraram um aumento relacionado com a dose na expressão de COX-2 que vai aumentar as prostaglandinas intensificando a resposta inflamatória e danos no DNA.

#### **4. CONCLUSÃO**

Dessa maneira, a correlação entre o efeito genotóxico em células pulmonares com HPAs decorrentes de poluentes atmosféricos foi bem estabelecida nos estudos selecionados, demonstrando a presença de adutos de DNA e outras características de células cancerígenas. Foi observado também que é necessário escolher uma linhagem de células que possuem todos os mecanismos enzimáticos para metabolização dos HPAs, para só então poder estudar os efeitos genotóxico desses componentes. Com isso foi esclarecido o risco de HPAs à saúde humana, sendo necessária a busca de alternativas ambientais para atenuar as emissões desses poluentes atmosféricos.

#### **5. REFERÊNCIA**

Camargo MCR, Toledo MCF, 2002 Polycyclic aromatic hydrocarbons - benzo (a) pyrene: a review

Netto et al, 2000. Avaliação da contaminação humana por hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (hpas) e seus derivados nitrados (nhpas): uma revisão metodológica

J. A. H. Azevedo, R. S. Araújo, G. M. M. Silva, 2013. Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos atmosféricos de fontes automotivas: uma breve revisão

Kawanishi, M. et al, 2009. Genotoxicity of 3, 6-dinitrobenzo[e]pyrene, a novel mutagen in ambient air and surface soil, in mammalian cells in vitro and in vivo.

Danielsen, P.H. et al, 2008. Oxidative damage to DNA and repair induced by Norwegian wood smoke particles in human A549 and THP-1 cell lines.

Rossner, P. et al, 2013. Nucleotide Excision Repair Is Not Induced in Human Embryonic Lung Fibroblasts Treated with Environmental Pollutants

Billet, S. et al, 2008. Genotoxic potential of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons-coated onto airborne Particulate Matter (PM2.5) in human lung epithelial A549 cells

Chang, L.W. et al, 2007. Increase of carcinogenic risk via enhancement of cyclooxygenase-2 expression and hydroxyestradiol accumulation in human lung cells as a result of interaction between BaP and 17-beta estradiol.

Miller, M.E. et al. (2005) Benzo-[a]-pyrene increases invasion in MDAMB-231 breast cancer cells via increased COX-II expression and prostaglandin E2 (PGE2) output. Clin. Exp. Metastasis, 22, 149–156. 18

Yager, J.D. (2000) Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. J. Natl Cancer Inst. Monogr., 67–73.