

Toxicología de micro y nanoplásticos: riesgo de tóxicos a dosis baja y cambios epigenéticos




Toxicology of micro and nanoplastics: risk of toxic at low dose and epigenetic changes

Virginia Montero-Campos¹,
Lucía Noboa- Jiménez², Luis Gómez-Vargas³

Fecha de recepción: 6 de octubre, 2022
Fecha de aprobación: 27 de febrero, 2023

Montero-Campos, V; Noboa- Jiménez, L; Gómez-Vargas, L.
Toxicología de micro y nanoplásticos: riesgo de tóxicos a dosis baja y cambios epigenéticos . *Tecnología en Marcha*. Vol. 36, N° 4. Octubre-Diciembre, 2023. Pág. 169-180.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v36i4.6417>

- 1 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
Correo electrónico: vmontero@itcr.ac.cr
 <https://orcid.org/0000-0002-2666-5030>
- 2 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
Correo electrónico: biotecnoboa@gmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-4099-6573>
- 3 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
Correo electrónico: aleluisgomez@hotmail.com
 <https://orcid.org/0000-0001-7440-2094>

Palabras clave

Microplásticos; nanoplásticos; disruptores endocrinos; epigenética; BPA.

Resumen

Los riesgos toxicológicos asociados a los nano y microplásticos (NMP) están relacionados directamente con la ingestión por vía oral de estas partículas, generalmente por fragmentación de envases y su consiguiente presencia en productos alimenticios naturales, agua de consumo y otros artículos que son productos básicos en nuestra vida diaria. Las partículas cuyo destino es el océano, pueden en consecuencia, ser ingeridas por especies marinas poniendo en riesgo la seguridad alimentaria teniendo acceso a los niveles más altos de la cadena trófica. Los nanoplásticos (NP), se relacionan por su pequeño tamaño y facilidad de movimiento, a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) dentro de la célula, lo que se asocia directamente a procesos posiblemente carcinogénicos. En respuesta a la exposición constante a microplásticos (MP) podemos encontrarlos asociados a la manufactura, la presencia de sustancias plastificantes y estabilizadores tales como Bisfenol A (BPA) y Ftalatos, los cuales a dosis muy bajas están asociadas a disrupción endocrina, esto es, reemplazo de hormonas humanas en el cuerpo por parecido estructural, lo que lleva a alteraciones metabólicas con manifestaciones a lo largo de la vida inclusive de transmisión a la descendencia por efectos epigenéticos asociados. Uno de los problemas con estas sustancias es el efecto de dosis bajas, pues tienen un comportamiento llamado de “curva de respuesta de dosis no monotónica” (CRDNM) para la cual se pueden observar efectos adversos en las dosis de referencia aceptadas internacionalmente o por debajo de esta.

Keywords

Microplastics; nanoplastics; endocrine disruptors; epigenetic; BPA.

Abstract

The toxicological risks associated with nano and microplastics (NMP) are directly related to the oral ingestion intake of these particles, generally by fragmentation of packaging and their consequent presence in natural food products, drinking water and other articles that are basic products in our daily life. The particles whose destination is the ocean, can consequently be ingested by marine species, putting food security at risk, having access to the highest levels of the food chain. Nanoplastics (NP), due to their small size and ease of movement, are related to the production of reactive oxygen species (ROS) within the cell, which is directly associated with the possible carcinogenic processes. In response to constant exposure to microplastics (PM) we can find associated with manufacturing, the presence of plasticizing substances and stabilizers such as Bisphenol A and Phthalates, which at very low doses are associated with endocrine disruption, that is, hormone replacement in the body due to structural resemblance, which leads to metabolic alterations with manifestations throughout life, including transmission to offspring due to associated epigenetic effects. One of the problems with these substances is the effect of low doses, since they have a behavior called “non-monotonic dose response curve” (NMDRC) for which adverse effects can be observed at or below the internationally accepted reference doses.

Introducción

Debido a su alto peso molecular y a la falta de análogos naturales, los plásticos convencionales no se biodegradan fácilmente en el medio ambiente, por lo que pueden desintegrarse físicamente en piezas más pequeñas sin descomponerse, favoreciendo su persistencia en el medio ambiente [1]. La fragmentación del plástico causa la formación de partículas de tamaño determinado llamadas microplásticos (MP) y nanoplasticos (NP), que pueden describirse como partículas con estructura interna que se caracterizan por su gran capacidad de adsorción y bioacumulación de contaminantes que pueden tener un impacto potencialmente dañino en las células vivas [2]. La comunidad científica está utilizando las siguientes categorías de tamaño para la clasificación de los diferentes grupos de partículas de plástico: nanoplasticos (1nm – 1µm), microplásticos (1µm – 1mm), mesoplasticos (1mm – 1cm) y macroplasticos (1cm – 100cm) [3].

Con respecto a los tipos de plásticos más usados en relación con el contacto estrecho con los seres humanos se puede mencionar a los termoplasticos. Estos pueden reciclarse y remodelarse reconociendo varios tipos diferentes: polietileno (PE), polipropileno (PP), poliestireno (PS) cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano (PUR), caucho estireno-butadieno (SBR); de preocupación a la salud humana el PS, PVC, SBR; además las fibras microplásticas (MF) que están hechas de poliéster (PES) o (PP) [3].

Los micro y nanoplasticos (MNP) comparten algunas características importantes con respecto a su comportamiento e importancia a la salud, la mayoría de los trabajos científicos se refieren a ambos tipos bajo una sola denominación. Los MNP primarios están presentes en el medio ambiente por medios directos (que representan del 15 al 31 % de los desechos oceánicos), por ejemplo, de los textiles durante el lavado (35 %), el desgaste de los neumáticos (28 %) y los cosméticos (2 %); los MNP secundarios surgen después de la fragmentación de artículos de plástico, recubrimientos poliméricos y/o desechos plásticos, por ejemplo, botellas de plástico, bolsas y redes de pesca, o por fragilización inducida por abrasión o envejecimiento (69–81% de los desechos oceánicos) [4]. Los pequeños desechos plásticos resultantes detectados en el agua, el suelo, el aire y los alimentos son de naturaleza heterogénea con una gran variedad de tamaños y formas (principalmente fibras, pero también partículas, fragmentos y películas) y tienen una composición muy compleja, que incluye materiales poliméricos y mezclas de productos químicos (monómeros residuales, aditivos y contaminantes químicos adsorbidos), biomoléculas y microorganismos [4].

Exposición a MNP

La exposición a los NP puede ocurrir por consumo oral, inhalación involuntaria o a través de la piel [4]. La ruta más común de exposición humana es a través del consumo oral, ya que ingresa al cuerpo directamente a través de los alimentos. Actualmente se han encontrado en una gran cantidad de productos alimenticios como la sal marina y el agua del grifo en todo el mundo y actualmente no existe una legislación para los microplásticos y nanoplasticos como contaminantes en los alimentos o agua de bebida [5]; siendo un problema actual la alta tecnología requerida para su análisis.

La fuente, ruta de exposición, toxicidad potencial los mecanismos de toxicidad y enfermedades asociadas, se ejemplifican en el esquema de la figura 1 y estos hallazgos serán analizados en esta revisión.

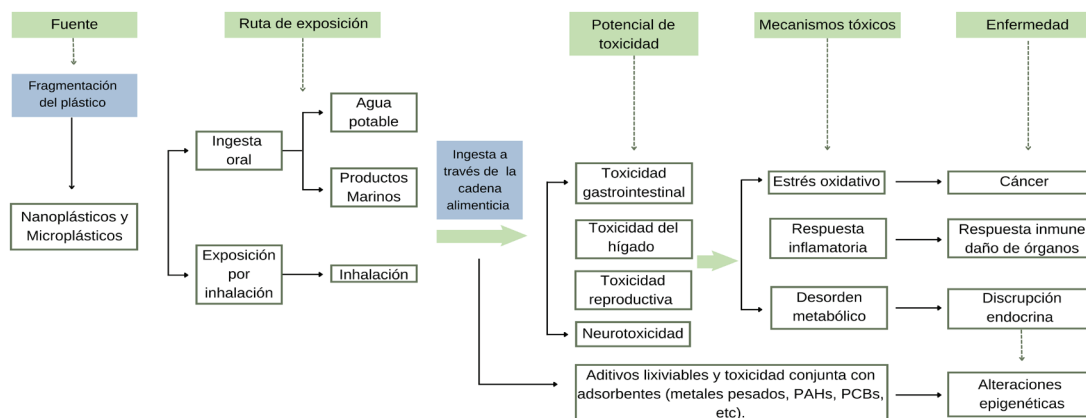


Figura 1. Rutas principales de exposición y mecanismos de toxicidad propuestos para los MNP, la vía oral se considera la ruta de exposición más relevante. Modificado de Chang et al [6].

Recientemente, investigadores han comenzado a utilizar modelos animales de mamífero para predecir el impacto potencialmente dañino de los MNP en la salud humana. Se ha encontrado que los ratones expuestos a MP de poliestireno (PS) con diámetros entre 5 y 20 μm durante 28 días mostraron la presencia de MP en el hígado, riñón e intestino. Por ejemplo, se detectaron gotas de lípidos en el hígado, lo que sugiere que los MP pueden causar trastornos del metabolismo de los lípidos e inflamación del hígado en ratones [3], en el intestino, las manifestaciones patológicas de la toxicidad de MNP incluyen cambios documentados en biomarcadores intestinales relacionados con la integridad de la barrera epitelial, la inflamación y el estrés oxidativo así como cambios en la microbiota intestinal; en el caso del hígado, se producen cambios en enzimas metabólicas clave e inducción por estrés oxidativo [7].

Imhof y Laforsch sugieren que podría existir un vínculo directo entre los niveles de efecto al organismo y el tipo o el tamaño del polímero [8]. Es notable en las NP, como las fibras sintéticas transportadas por el aire, donde su toxicidad está asociada con la longitud más que con la composición química, para los trabajadores textiles implica un riesgo de enfermedad respiratoria que podría conducir a enfermedades como el cáncer de pulmón [9]. Algunos estudios han examinado la distribución de NP en roedores después de la administración oral o intravenosa y se demostró la localización en el intestino y bioacumulación de poli (glicidilmetacrilato) NP (PGMA) predominantemente en el hígado después de 4 h con alguna evidencia de bioacumulación en la placa coriónica [10]. Los modelos en roedores muestran una de las perspectivas más realistas debido a su gran similitud genética y biológica con los humanos. Se ha planteado la hipótesis y se ha demostrado que los efectos de los MP en los organismos se relacionan con bloqueo de los intestinos, la reducción del valor nutricional de los alimentos, el aumento de la exposición a los productos químicos asociados con el plástico y la toxicidad [11].

Cambios epigenéticos inducidos por MNP

Una de las preocupaciones actuales más importantes de la influencia de los MNP son los cambios en el epigenoma. La epigenética se refiere a la interacción de factores genéticos y no genéticos involucrados en el control de patrones hereditarios de expresión génica [12] [13]. Los riesgos epigenéticos asociados a la ingesta de MNP no se limitan a los animales acuáticos, sino que también pueden acumularse en el páncreas de los humanos, a través de la ingestión

de alimentos y agua que contengan estas partículas, que son capaces de penetrar en varios tipos de tejidos [14]. Las modificaciones epigenéticas consisten en cambios hereditarios en los patrones de expresión génica regulados por la metilación del ADN, la modificación de histonas y la acción del ARN no codificante [13] [15] [16]. Investigaciones recientes en animales han proporcionado evidencia de su papel potencial en las modificaciones epigenéticas involucradas en alteraciones fisicoquímicas, que en última instancia conducen a la etiología de trastornos complejos, como cáncer, infertilidad, procesos inflamatorios y disrupción endocrina [7].

La exposición a largo plazo a partículas de plástico fragmentadas, como el poliestireno, se ha demostrado que puede causar anomalías neurodegenerativas en *Drosophila melanogaster* y *Danio rerio* reduciendo la locomoción [15] [17]. Como respuesta al estrés tóxico inducido por los MNP, los animales tienden a secretar niveles elevados de cortisol, un glucocorticoide endógeno que tiende a provocar una locomoción aberrante por la desregulación del metabolismo energético [14]. La alteración de la homeostasis de la glucosa, así como la reducción de la locomoción provocada por las partículas de plástico, puede contribuir a una reducción crítica de la vida útil de varias especies mediante la alteración de su interacción con su entorno inmediato en modelos animales [14] [18].

A continuación, se describen en el cuadro 1 algunas de las principales alteraciones biológicas producidas por MNP y en el cuadro 2 algunas alteraciones epigenéticas demostradas en diferentes organismos.

Cuadro 1. Efectos biológicos inducidos por MNP en diferentes organismos.

Organismo	Efecto biológico	Tipo de plástico	Referencias
<i>Drosophila melanogaster</i>	Reducción de la locomoción y reducción de la absorción de nutrientes. Daño intestinal, disfunción locomotora y toxicidad agravada por cadmio.	Nanopoliestireno y Micropoliestireno	Matthews et al, 2021 [19]
<i>Danio rerio</i>	Alteración metabólica de parámetros bioquímicos séricos y hepáticos, trastorno metabólico de ácidos grasos en la descendencia y tendencia a la baja del peso corporal.	Micropoliestireno	Luo et al, 2019 [20]
<i>Bos taurus</i>	Disminución de la tasa de embrión de 8 células y alteración inducida de la tasa de blastocistos en el desarrollo del embrión de mamífero.	Nanopoliestireno	Barbato et al, 2020 [21] [22]
<i>Mus musculus</i>	Alteración metabólica de parámetros bioquímicos séricos y hepáticos, trastorno metabólico de ácidos grasos en la descendencia y tendencia a la pérdida de peso corporal.	Micropoliestireno	Luo et al, 2019 [20]
<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Estimulación de las respuestas inmunitarias por un aumento significativo de la actividad bactericida de la hemolinfa.	Nanopoliestireno	Luo et al, 2019 [20]

Cuadro 2. Modificaciones epigenéticas inducidas por MNP en diferentes organismos.

Organismo	Modificación epigenética	Tipo de plástico	Referencias
<i>Drosophila melanogaster</i>	Variación del efecto de posición (metilación del ADN y acetilación de histonas de la heterocromatina).	Micropoliestireno	Zhang et al, 2020 [17]
<i>Caenorhabditis elegans</i>	Desregulación de 36 ARN no codificantes largos que modulan la toxicidad de los NP.	Nanopoliestireno	Qu et al, 2019 [23]
<i>Lepomis macrochirus</i>	Aumento de la tendencia de los niveles de metilación del ADN.	Micropoliestireno	Wilkinson et al, 2020 [24]
<i>Americamysis bahia</i>	Las respuestas a corto plazo provocaron una tendencia creciente de los niveles de metilación del ADN.	Micropoliestireno	Prior 2020, [25]
<i>Caenorhabditis elegans</i>	La represión de mir-794 en el intestino como respuesta de defensa para reducir la toxicidad de las NP.	Nanopoliestireno	Qiu et al, 2020 [26]
<i>Danio rerio</i>	Desregulación en el desarrollo neuronal y vías de enfermedades neurológicas; desregulación de los genes del músculo cardíaco involucrados en la contracción y el desarrollo.	Nanopoliestireno	Pedersen et al, 2020 [27]

Producción de ROS (especies reactivas del oxígeno)

Las ROS son moléculas altamente reactivas que desempeñan un papel clave en la señalización celular en los metabolismos aeróbicos, que están controlados por mecanismos antioxidantes para prevenir el estrés oxidativo. La presencia de MNP en ambientes acuáticos puede inducir la expresión de genes involucrados en la producción de enzimas que catalizan la descomposición de ROS, lo que sugiere estar relacionado con la ocurrencia de estrés oxidativo en organismos marinos [28]. La actividad enzimática antioxidante puede ser un parámetro para determinar desequilibrios en la producción de ROS, la glutatión peroxidasa (GP) es una enzima importante involucrada en la descomposición de ROS y, por otro lado, la glutatión reductasa (GR), por ejemplo, se ha demostrado que el nanopoliestireno altera este sistema oxidativo al reducir la expresión de genes asociados con GR e inducir la actividad de GP. Esto puede causar susceptibilidad a factores estresantes ambientales adicionales (incluidas otras NP), efectos fisiológicos a largo plazo, deterioro de la función inmunológica e incluso tasas de supervivencia más bajas en modelos animales [29].

Aditivos en plásticos y su impacto a la salud humana: BPA y Pftalatos

Los aditivos plásticos o los contaminantes químicos que se unen a los MNP en el medio ambiente (p. ej., contaminantes orgánicos hidrofóbicos y metales pesados) pueden tener una variedad de efectos tóxicos, incluidos efectos cancerígenos y epigenotóxicos potenciales. El Bisfenol A (BPA), se usa ampliamente en la producción de plásticos y resinas sintéticas como agente estabilizador y antioxidante en un rango típico de 0.05 – 3 (% p/p), (la cantidad depende de la sustancia química, estructura del aditivo y del polímero plástico). El Benzyl butyl phthalate (BBP); Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), se usan como aditivos funcionales o plastificantes en cantidades de 10-70 (% p/p) [30]; ambos compuestos causan una amplia gama de efectos disruptivos en el cuerpo. Estas sustancias químicas son catalogadas como disruptoras endocrinas (DE), dentro de las que se pueden citar: alterar la programación fetal a nivel epigenético, puede transmitirse de generación en generación y pueden desempeñar un papel en el desarrollo de diversos trastornos crónicos más adelante en la vida humana como enfermedades metabólicas, reproductivas y degenerativas, así como algunas formas de cáncer.

Estas sustancias pueden liberarse cuando se descomponen estos en el ambiente, actualmente está demostrado la capacidad que tienen de migrar de los empaques a los alimentos que los contienen bajo condiciones específicas [31] [32].

La exposición crónica a DHEP puede inducir obesidad a través de la interrupción del metabolismo de los lípidos del huésped y la composición del microbioma intestinal. En humanos, hay datos disponibles de recién nacidos en los que la exposición temprana al DEHP alteró la composición y diversidad del microbioma intestinal. Para el plastificante BPA, también se cuenta con la evidencia de disbiosis del microbioma en pez zebra y en ratones, y nuevamente, junto con los factores del huésped (p. ej, género), se planteó la hipótesis de una asociación con trastornos metabólicos. En humanos en un modelo in vitro del microbioma intestinal, el BPA provocó distintos cambios en la composición microbiana que se asociaron con efectos hormonales y estrés oxidativo y posibles estados de carcinogénesis [33]. En su papel de disrupción endocrina provoca efectos importantes en la circulación de hormonas lo que puede provocar ser fisiológicamente activo, e incluso una baja concentración de disruptor puede alterar el equilibrio natural de las hormonas endógenas en circulación [34].

La exposición de BPA en células epiteliales mamarias humanas puede silenciar el gen de la proteína de membrana 3 asociada a los lisosomas (LAMP3), que está relacionada con la autofagia y el riesgo de cáncer de mama [35] [36]. Además, un estudio sobre la línea celular de adenocarcinoma de cuello uterino humano (HeLa) demostró que el retraso en la fase G1 y la disminución de la expresión de ciclina (D, E) inducida por nanopoliestireno pueden estar asociado también con carcinogénesis [36].

La mezcla de isómeros ramificados 4-nonilfenol (BPA) se ha utilizado en todo el mundo como tensioactivo y puede tener efectos de alteración endocrina en los organismos acuáticos. Por ejemplo, induce la formación de testículo-óvulos (es decir, tejido testicular y ovárico en la misma gónada) o la inversión sexual de macho a hembra de varios peces teleósteos. Recientemente Horie et al [35], demostraron que la expresión alterada del gen *gsdf* está asociada con la interrupción de la diferenciación gonadal en embriones de medaka japonesa (*Oryzias latipes*) expuestos a metiltestosterona o bisfenol A, lo que sugiere que *gsdf* podría ser útil como un biomarcador para predecir el impacto de los químicos disruptores endocrinos sobre diferenciación gonadal. Cuando los óvulos fecundados de medaka se expusieron de 32 a 100 µg/L de 4-NP, se observaron testículos-óvulos en machos genéticos y reversión de sexo de macho genético a hembra fenotípica. En la etapa 38 (justo antes de la eclosión), la exposición a 4-NP a 1-100 µg/L no afectó la expresión de *gsdf* en los embriones XX en comparación con el control no tratado; sin embargo, en los embriones XY, la expresión de *gsdf* en el grupo expuesto a 100 µg/L fue significativamente menor que en los controles. La concentración de 4-NP a la que se suprimió la expresión de *gsdf* fue igual a aquella a la que se indujeron testículo-óvulos y reversión sexual. Estos resultados indican que la expresión del gen *gsdf* en la etapa embrionaria en medaka es un biomarcador útil para predecir el impacto de los DE en la diferenciación sexual [35].

En general los NP se han asociado con eventos bioquímicos crucialmente involucrados en la carcinogénesis, como alteraciones genómicas, incluidas aquellas que alteran la expresión génica, y potencialmente afectan la modificación postraduccional, estrés oxidativo, daño de membrana y fragmentación del ADN, así como citotoxicidad, la mayoría de los cuales han sido descritos por Grber et al en su ensayo "Hallmarks of Cancer" como propiedades que permiten la malignidad [39].

Disruptores endocrinos, efecto de dosis baja y respuestas de dosis no monotónicas

Durante décadas, los estudios de sustancias químicas DE han desafiado los conceptos tradicionales en toxicología humana, en particular por el dogma de “la dosis hace el veneno”, porque los DE pueden tener efectos en los seres humanos y en modelos animales en dosis bajas que no son predichas por los efectos a dosis más altas [34].

Los efectos de dosis bajas fueron definidos por la Agencia de Protección Ambiental de EUA (USEPA) y el Programa Nacional de Toxicología de EUA, como aquellas dosis que ocurren en el rango de exposiciones humanas o efectos observados a dosis inferiores a las utilizadas para los estudios toxicológicos tradicionales. Está bien establecido en la literatura endocrina que las hormonas naturales actúan en concentraciones séricas extremadamente bajas, típicamente en el rango picomolar a nanomolar. Entonces dosis bajas se definen como dosis por debajo de la cual, un cambio biológico (o daño) por un químico específico se haya dado, es decir, cualquier dosis por debajo del nivel de efecto observado más bajo (LOAEL) [34].

Entonces ese tipo de comportamientos se dan siguiendo un comportamiento de dosis-respuesta no monotónica, definida como una relación no lineal entre dosis y efecto, además los efectos de dosis bajas no pueden predecirse a través de los efectos observados en dosis altas. Por ejemplo, dosis bajas de una sustancia química podrían afectar la expresión de una hormona en el receptor del hipotálamo, un criterio no examinado en las pruebas de toxicología de dosis altas, por lo tanto, los efectos de dosis bajas podrían no ser predictivos.

La definición matemática de no monotonicidad es que la pendiente de la curva dosis-respuesta cambia de signo positivo a negativo o viceversa en algún punto a lo largo del rango de dosis examinadas, teniendo una forma de U- o de U invertida [34]. Muchos receptores hormonales se expresan específicamente en un solo o unos pocos tipos de células (por ejemplo, receptores para TSH se localizan en la tiroides), mientras que otros se pueden encontrar en todo el cuerpo. Para los receptores que se encuentran en múltiples tipos de células, diferentes efectos se producen, en parte debido a la presencia de diferentes correguladores que influyen en el comportamiento de los genes diana. Y finalmente, algunas hormonas tienen múltiples receptores por ejemplo receptor de estrógeno (RE) que se expresan en diferentes cantidades en diferentes células tipo y órganos y puede producir efectos variables en expresión de genes o fenómenos celulares (proliferación celular vs. apoptosis) [34]. Los niveles fisiológicos típicos de las hormonas endógenas son extremadamente bajos, en el rango de 10 a 900 pg/mL para estradiol, 300–10 000 pg/mL de testosterona y 8–27 pg/mL para T4 [34].

Con respecto al cálculo de una dosis de referencia segura, y como se observa en la figura 2, en pruebas toxicológicas tradicionales, se analizan dosis altas para obtener la dosis máxima tolerada (DMT), el LOAEL (nivel más bajo de efectos adversos observados) y el NOAEL (dosis más alta de una sustancia que no muestra ningún efecto adverso sobre la salud), se pueden aplicar factores de seguridad para derivar la dosis de referencia, es decir, la dosis a la que se supone que las exposiciones sean seguras. Esta dosis de referencia rara vez se prueba directamente, sin embargo, cuando las sustancias químicas o las hormonas producen un comportamiento de dosis no monotónica, esto es una “curva de respuesta de dosis no monotónica” (CRDNM) se pueden observar efectos adversos en la dosis de referencia o por debajo de ella. En la figura 2 las dosis que se probarían se muestran con una línea discontinua y la dosis segura calculada se indica con una línea continua gruesa. La respuesta real, en forma de U, se muestra mediante una línea sólida delgada, los datos experimentales indican que los DE y las hormonas no tienen NOAEL ni dosis umbral y, por lo tanto, ninguna dosis puede considerarse segura [34].



Figura 2. CRDNM típica de DE en forma de U, la línea delgada sólida se considera “dosis segura”, Modificado de Vandenberg et al [34].

Perspectivas y desafíos

La Figura 3 resume cómo la fabricación descontrolada de materiales plásticos termina en la acumulación de sus residuos en ambientes acuáticos que, tal como se observa en modelos animales, pueden transferirse a través de la cadena alimentaria hasta llegar a las personas y penetrar en órganos sensibles e inducir modificaciones genéticas cuya severidad del impacto varía según las propiedades físicas (tamaño, forma y densidad) y químicas de las partículas plásticas fragmentadas, según los aditivos acompañantes, de especial cuidado el BPA [37].

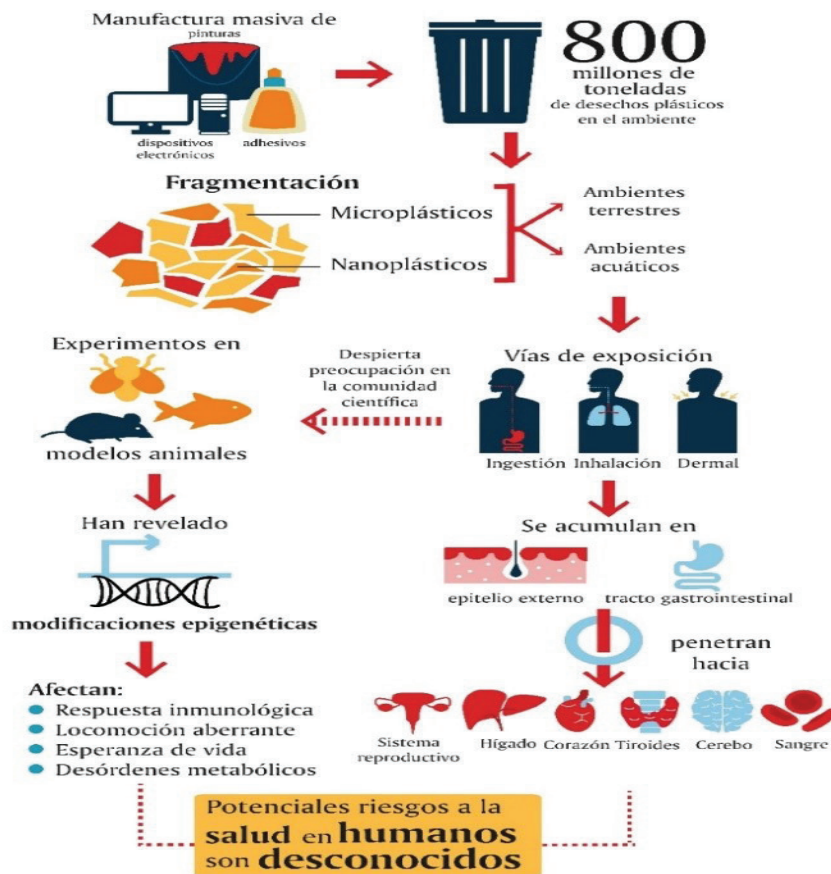


Figura 3. Resumen ilustrativo del riesgo actual de bioacumulación de MNP liberados al medio ambiente como producto de la fabricación masiva mundial de productos plásticos.

La ingestión de alimentos o agua que contienen MNP puede provocar cambios epigenéticos que aumentan la susceptibilidad de los organismos a las enfermedades crónicas, considerando esto, existe evidencia de que la contaminación por MNP representa un riesgo real para la salud, el cual podría ser irreversible y cuanto más plástico se produzca, más tendrá que sufrir la próxima generación sus efectos, que aún no se comprenden por completo [38].

A pesar de toda esta evidencia, los plásticos seguirán siendo una parte insustituible de la vida diaria por el momento, siendo urgente al menos, un cambio de hábitos personales. Por un lado, en el campo de las tecnologías de la comunicación y la salud, ambos fuertemente ligados al aspecto social del desarrollo sostenible, por otro lado, las tecnologías que promueven estilos de vida eficientes en recursos con sostenibilidad ambiental, se basan en los plásticos y sus propiedades versátiles.

El impacto ambiental a futuro de los plásticos, está determinado en gran medida por el diseño ecológico de los productos y la eficiencia de los sistemas de gestión de residuos. Los expertos y las partes interesadas de diferentes disciplinas, deben trabajar juntos para resolver las complejas interrelaciones entre los desechos plásticos y la formación de MNP liberadas al ambiente. La propia industria de los polímeros está llamada a proporcionar productos de plástico biodegradables comprobados, (no confundir con biodestructible, pues esta confusión ha llevado a agravar el problema), así como la necesidad de ofrecerle al mercado productos de diseño seguro. Con el aumento de la producción de plásticos, también existe una necesidad creciente de investigar finalmente la interacción de los MNP con los organismos vivos de manera sistemática y exhaustiva, y su posible conexión con la patogénesis de enfermedades crónicas e irreversibles, y de influencia en las próximas generaciones [39].

Existe una creciente necesidad científica por establecer novedosas pruebas bioquímicas para la determinación de la seguridad de los MNP y el control de estos tipos de partículas y las sustancias asociadas para proteger la salud humana y darle a los tomadores de decisiones parámetros más seguros desde la perspectiva del riesgo toxicológico. Urge la necesidad de valorar las sustancias con pruebas de dosis reales de riesgo sustituyendo las tradicionales pruebas de dosis máximas permitidas.

La necesidad de ejercer control desde la gestión de residuos para evitar que desechos plásticos lleguen a los ríos, es una necesidad urgente de abordar, y esto con impacto mundial, lo cual no ha sido evaluado como una emergencia. Los desafíos que los tomadores de decisiones y la comunidad científica deben enfrentar para mitigar el impacto ambiental de los desechos plásticos en los cuerpos de agua, deben generar tecnología con ayuda política para controlar y así reducir la disposición no regulada de partículas plásticas en ecosistemas, aunque hay esfuerzos en este sentido, no se ha demostrado su abordaje total.

Referencias

- [1] B. Worm, H. Lotze, and I. Jubinville. "Plastic as a Persistent Marine Pollutant". *Annual Review of Environment and Resources*, vol. 42, no. 1, pp. 1–26, 2017. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-environ-102016-06070>
- [2] Gopinath, V. Saranya, and S. Vijayakumar. "Assessment on interactive prospectives of nanoplastics with plasma proteins and the toxicological impacts of virgin, coronated and environmentally released-nanoplastics". *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 8860, 2019. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-45139-6>
- [3] B. Jiang, A. Kauffman, and L. Li. "Health impacts of environmental contamination of micro- and nanoplastics": a review. *Environ Health Prev Med* 25-29, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00870-9>
- [4] Vethaak, A. Dick, and Juliette Legler. "Microplastics and human health." *Science* 371.6530 : 672-674, 2021.
- [5] M. Kosuth, S. Mason, and E. Wattenberg. "Anthropogenic contamination of tap water, beer, and sea salt". *PLOS ONE*, vol. 13, no. 4, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194970>

- [6] X. Chang, Y. Xue, and L. Jiangyan. "Potential health impact of environmental micro-and nanoplastics pollution. *Journal of Applied Toxicology*", 40(1), 4-15, 2020. <https://doi.org/10.1002/jat.3915>
- [7] Yang Zhou, Jiandong Liu, Li Qian. *Epigenomic Reprogramming in Cardiovascular Disease*. Academic Press, vol 9, Pages 149-163, 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814513-5.00010-6>.
- [8] H. Imhof and C. Laforsch. "Hazardous or not – Are adult and juvenile individuals of *Potamopyrgus antipodarum* affected by non-buoyant microplastic particles?". *Environmental Pollution*, vol. 218, pp. 383–391, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27431695/>
- [9] S. O'Neill and J. Lawler. "Knowledge gaps on micro and nanoplastics and human health: A critical review". *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering*, vol. 3, pp. 100091, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cscee.2021.100091>
- [10] D. Ho, J. Leong, and R. Crew. "Maternal-placental-fetal biodistribution of multimodal polymeric nanoparticles in a pregnant rat model in mid and late gestation". *Scientific Reports*, vol. 7, pp. 2866, 2017. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03128-7>
- [11] E. Besseling, P. Redondo, and E. "Quantifying ecological risks of aquatic micro- and nanoplastic". *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, vol. 49(1), pp. 32-80, 2018.
- [12] A. Moosavi, and A. Ardekani. "Role of Epigenetics in Biology and Human Diseases". *Iranian biomedical journal*, vol. 20, no. 5, pp. 246–258, 2016. <https://doi.org/10.22045/ibj.2016.01>
- [13] Lacal I and Ventura R (2018) Epigenetic Inheritance: Concepts, Mechanisms and Perspectives. *Front. Mol. Neurosci.* 11:292. 2018. doi: 10.3389/fnmol.2018.00292
- [14] C. Yong, S. Valiyaveetil, and B. Tang. "Toxicity of Microplastics and Nanoplastics in Mammalian System"s. *International journal of environmental research and public health*, vol. 17, no. 5, pp. 1509, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051509>
- [15] N. Brun, P. van Hage, and E. Hunting. "Polystyrene nanoplastics disrupt glucose metabolism and cortisol levels with a possible link to behavioural changes in larval zebrafish". *Communications Biology*, vol. 2, no. 1, 2019. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0629-6>
- [16] C. Moutinho and M. Esteller. "MicroRNAs and Epigenetics". *Advances in cancer research*, vol. 135, pp. 189-220, 2017. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2017.06.003>
- [17] Y. Zhang, M. Wolosker, and Y. Zhao. "Exposure to microplastics causes gut damage, locomotor dysfunction, epigenetic silencing, and aggravates cadmium (Cd) toxicity in *Drosophila*". *Science of The Total Environment*, vol. 744, pp. 140979, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140979>
- [18] M. Auguste, T. Balbi, and C. Ciacci. "Shift in Immune Parameters After Repeated Exposure to Nanoplastics in the Marine Bivalve *Mytilus*." *Frontiers in immunology*, vol. 11, no. 426, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00426>
- [19] S. Matthews, E. Xu, and E. Roubeau. "Polystyrene micro- and nanoplastics affect locomotion and daily activity of *Drosophila melanogaster*". *Environmental Science: Nano*, vol. 8, pp. 110-121, 2021. <https://doi.org/10.1039/D0EN00942C>
- [20] T. Luo, Y. Zhang, and C. Wang, X. "Maternal exposure to different sizes of polystyrene microplastics during gestation causes metabolic disorders in their offspring". *Environmental pollution (Barking, Essex: 1987)*, vol. 255, no. 1, pp. 113122, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113122>
- [21] V. Barbato, G. Talevi, and R. Gualtieri. "Polystyrene nanoparticles may affect cell mitosis and compromise early embryo development in mammals." *Theriogenology*, vol. 145, pp. 18-23, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.007>
- [22] S Bojic, M Falco, P Stojkovic. "Platform to study intracellular polystyrene nanoplastic pollution and clinical outcomes". *Stem Cells*. 38:1321-1325. 2020. DOI: 10.1002/stem.3244
- [23] M. Qu, Y. Zhao, and Q. Rui. "Identification of long non-coding RNAs in response to nanopolystyrene in *Caenorhabditis elegans* after long-term and low-dose exposure". *Environmental Pollution*, vol. 255, pp. 113-137, 2019.
- [24] S. Wilkinson. "Investigating the Epigenetic Effects of Microplastic Exposure in Bluegills (*Lepomis Macrochirus*) Using Methylation Sensitive-AFLPS". The University of West Florida, 2020.
- [25] J. Prior. "Epigenetic effects of microplastics exposure on the common mysid shrimp *Americamysis bahia* [Master's Degree Thesis]". The University of West Florida, 2020.
- [26] Y. Qiu, Y. Liu, and Y. Li. "Intestinal mir-794 responds to nanopolystyrene by linking insulin and p38 MAPK signaling pathways in nematode *Caenorhabditis elegans*". *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 201, pp. 110857, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110857>



- [27] A. Pedersen, D. Meyer, and A. Petriv. "Nanoplastics impact the zebrafish (*Danio rerio*) transcriptome: Associated developmental and neurobehavioral consequences". *Environmental Pollution*, vol. 266, no. 2, pp. 115090, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115090>.
- [28] Q. Chen, M. Gundlach, and S. Yang. "Quantitative investigation of the mechanisms of microplastics and nano-plastics toward zebrafish larvae locomotor activity". *Science of The Total Environment*, pp. 584-594, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.156>
- [29] J. Pitt, R. Trevisan, and A. Massarsky. "Maternal transfer of nanoplastics to offspring in zebrafish (*Danio rerio*): A case study with nanopolystyrene". *Science of The Total Environment*, vol. 643, pp. 324-334, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.186>
- [30] J Hahladakis, C Velis, and R. Weber. "An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling". *J Hazard Mater*, vol. 344, pp.179-199, 2018. doi: 10.1016/j.jhazmat.2017.10.014
- [31] S Almeida, A Raposo, M Almeida. "Bisphenol A: Food Exposure and Impact on Human Health". *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.*, von 17, 6 pp.1503-1517, 2018. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12388>
- [32] F Vilarinho, R Sendón, and A van der Kellen. "Bisphenol A in food as a result of its migration from food packaging". *Trends in Food Science & Technology*, vol. 91, pp. 33-65, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.06.012>
- [33] T Qin, X Yang T, Guo, T Yang. "Epigenetic Alteration Shaped by the Environmental Chemical Bisphenol A". *Front. Genet.* 11:618966. 2021. doi: 10.3389/fgene.2020.618966
- [34] L Vandenberg. "Low Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses for Endocrine Disruptors". In book: *Endocrine Disruption and Human Health* (pp.141-163). 2022. DOI:10.1016/B978-0-12-821985-0.00006-2
- [35] Y. Horie, N. Kanazawa, and C. Takahashi. "Exposure to 4-nonylphenol induces a shift in the gene expression of *gsdf* and *testis-ova* formation and sex reversal in Japanese medaka (*Oryzias latipes*)". *J Appl Toxicol*, vol. 41(3), pp. 399-409, 2021. DOI 10.1002/jat.4051
- [36] T Burton, A Fedele, J Xie, L Sanderman. "The gene for the lysosomal protein LAMP 3 is a direct target of the transcription factor ATF4". *Journal of Biological Chemistry*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011864>
- [37] T. Qin, X. Zhang, and T. Guo." Epigenetic Alteration Shaped by the Environmental Chemical Bisphenol A". *Front. Genet.* 11:618966, 2021. doi: 10.3389/fgene.2020.618966
- [38] M. Kumar, D. Sarma, and S. Shubham. "Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases". *Front Public Health* 8:553850, 2020. doi: 10.3389/fpubh.2020.553850
- [39] E. Gruber, V. Stadlbauer, V. Pichler. "To Waste or Not to Waste: Questioning Potential Health Risks of Micro and Nanoplastics with a Focus on Their Ingestion and Potential Carcinogenicity". *Exposure and Health*, 2022. <https://doi.org/10.1007/s12403-022-00470-8>