



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació



FACULTAT DE FARMÀCIA I
CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

Treball Final de Grau

Grau de Farmàcia

ELS DANYS SILENCIOSOS ASSOCIATS ALS MICROPLÀSTICS EN L'ESPÈCIE HUMANA

JÚLIA PAGÈS LLOBET

Toxicologia

Fisiologia i Fisiopatologia

Salut Pública

Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Universitat de Barcelona

Barcelona, 11 de juny del 2024





Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Abreviatures

Acox	Oxidasa 1 d'Acil-CoA
Arg	Arginina
ATP	Adenosina trifosfat
α-SMA	Alfa-actina del múscul llis
Bcl-2	Proteïna reguladora de l'apoptosi
BHE	Barrera hematoencefàlica
BPs	Bisfenols
CAT	Catalasa
c-Fos	Oncogen del osteosarcoma FBJ
CPT1A	Carnitina palmitoiltransferasa
CRAI UB	Centre de Recursos per l'Aprenentatge i la Investigació de la Universitat de Barcelona
EFSA	Agència Europea de Seguretat Alimentària
EGR1	Proteïna 1 de resposta precoç al creixement
ERK	Quinasa regulada per senyals extracel·lulars
Fas	Sintasa d'àcids grassos
FABP1	Proteïna d'unió 1 d'àcids grassos
FATP2	Proteïna de transport 2 d'àcids grassos
GluA1	Subunitat 1 del receptor del glutamat tipus AMPA
GOS	Galactooligosacàrids
GSH	Glutatió reduït
ICR	Institut d'Investigació del Càncer
IL-1β	Interleucina beta-1
IL-6	Interleucina 6
LDPE	Polietilè de baixa densitat
LPS	Lipopolisacàrids
MDA	Malondialdehids
MPOC	Malaltia pulmonar obstructiva crònica
MPs	Microplàstics
NAFLD	Malaltia del fetge gras no alcohòlic
NF-κB	Factor nuclear kappa-B
ODS	Objectius de Desenvolupament Sostenible
OMS	Organització Mundial de la Salut

PARP	Poli ADP Ribosa polimerasa
PE	Polietilè
PET	Polietilè tereftalat
PPAR-α	Proliferadors peroxisòmics tipus alfa
PPAR-γ	Proliferadors peroxisòmics tipus gamma
PMMA	Polimetil metacrilat
PS	Poliestirè
PVC	Polivinil clorat
ROS	Espècies reactives d'oxigen
SOD	Superòxid dismutasa
SREBP-1c	Proteïna 1 d'unió al element regulador d'esterols
TC	Colesterol total
TG	Triglicèrids
TGF-β	Factor de creixement transformador β
Th17	Limfòcit T helper 17
TLR2	Receptor "Toll-like" 2
TNF-α	Factor de necrosi tumoral alfa
Treg	Limfòcit T regulador
Tyr	Tirosina
UV	Ultraviolat

Resum

Els danys silenciosos associats als microplàstics en l'espècie humana

En les últimes dècades, l'ús del plàstic en la nostra societat ha suposat un creixement exponencial gràcies a les seves propietats tan pràctiques pel nostre dia a dia. Malauradament, aquestes característiques també suposen certs desavantatges com la seva gran durabilitat. En conseqüència, la ineficient gestió del seu reciclatge acaba derivant a una acumulació en el medi ambient, on s'anirà degradant lentament amb els anys. D'aquí s'originen els microplàstics. Deixant de banda les conseqüències negatives en el medi ambient, també cal fer èmfasi amb els impactes destacables que desencadenen en l'ésser humà per la seva constant exposició. En aquest projecte, s'ha realitzat una recerca exhaustiva bibliogràfica de diversos articles científics per comprovar quins sistemes dels rosegadors queden més afectats. Sorprenentment, l'afectació és bastant generalitzada i multifactorial, afectant a tots els sistemes. El més afectat és el sistema digestiu, possiblement per la seva exposició tan directa i l'augment de plàstics en l'interior dels aliments que ingerim. No obstant això, avui dia es considera una recerca considerablement complicada, ja que presenta moltes limitacions i incerteses en les seves investigacions, generant buits científics. Per aquest motiu, aquest treball aporta una visió general sobre què són els microplàstics i la seva gran exposició en els éssers vius, a més de comprendre el gran impacte que poden ocasionar al cos humà. Així mateix, de donar veu a la gran magnitud i perillositat que suposa i fomentar a realitzar futures investigacions.

Paraules clau: microplàstics, risc sanitari, rosegadors, toxicitat, ecotoxicitat.

Abstract

The silent damage associated with microplastics in the human species

In recent decades, the use of plastic in our society has seen an exponential growth thanks to its properties that are so practical for our day to day. Unfortunately, these characteristics also pose certain disadvantages such as their great durability. Consequently, the inefficient management of their recycling ends up leading to an accumulation in the environment, where it will slowly degrade over the years. Microplastics originate from here. Leaving aside the negative consequences on the environment, it is also necessary to emphasize with the remarkable impacts that they trigger in human beings due to their constant exposure. In this project, a comprehensive bibliographic research of several scientific articles has been carried out to check which systems of the rodents are most affected. Surprisingly, the affectation is quite widespread and multifactorial, affecting all systems. The most affected is the digestive system, possibly due to its direct exposure and the increase in plastics inside the foods we eat. However, today it is considered considerably complicated research, as it presents many limitations and uncertainties in its research, generating scientific gaps. For this reason, this work provides an overview of what microplastics are and their great exposure in living beings, as well as understanding the great impact that they can cause to the human body. Likewise, it aims to give voice to the great magnitude and danger they entails and to encourage future research.

Key words: microplastics, health risk, rodents, human toxicity, ecotoxicity.

Integració d'àmbits

El present treball tracta sobre l'exposició dels microplàstics sobre la salut humana. Recentment, aquesta temàtica ha començat a ser objecte d'estudi pels problemes que poden ocasionar tant a curt i a llarg termini en la salut humana. És per això que aquest estudi integra tres àmbits d'estudi diferents, però al mateix temps molt relacionats entres sí, que serien la toxicologia, la fisiologia i fisiopatologia i la salut pública.

Pel que fa a l'àmbit de **toxicologia**, els microplàstics es consideren substàncies xenobiòtiques, ja que són substàncies químiques que per les diferents vies d'exposició com la ingesta, la inhalació o contacte dèrmic poden accedir a l'organisme humà i provocar efectes tòxics, suposant un risc en la salut.

A nivell **fisiològic i fisiopatològic**, aquest treball està enfocat en com afecten aquestes partícules en el cos humà. L'accés d'aquestes poden ocasionar problemes de salut, alterant els diferents sistemes com el digestiu, el respiratori, el nerviós, l'endocrí, entre d'altres. Aquesta disrupció fa que comenci a ser objecte de preocupació.

Finalment, la **salut pública** també és un àmbit molt important a tenir en compte. L'objectiu d'aquesta àrea és identificar els riscos que poden ocasionar els microplàstics envers l'ésser humà, a més de desenvolupar mesures preventives i correctores per tal de fomentar la màxima salut de les persones.

Objectius de Desenvolupament Sostenible (ODS)

Amb la gran utilització de plàstics en el nostre dia a dia, cada cop més es generen unes partícules pràcticament invisibles a simple vista que acaben arribant per diferents vies en els éssers humans, animals i ecosistemes més comuns i remots. Això suposa un gran risc potencial a causa de les repercussions negatives que poden donar en la salut humana i el medi ambient. És per això la meua motivació de realitzar aquest projecte, per tal de poder aportar i comprendre més detalladament quins impactes tenen, sobretot en la salut humana. A més, és essencial donar visibilitat a una problemàtica de la qual, en el nostre present, no en som prou conscients.

En el marc d'aquest treball final de grau, es considera essencial tenir presents tres Objectius de Desenvolupament Sostenible (ODS) que es volen aconseguir en el pròxim any 2030. Fonamentalment, garantir la salut i promoure un bon benestar en la població és la base, ja que l'exposició a aquests fragments pot alterar íntegrament el funcionament i agreujar el desenvolupament de diverses malalties digestives, respiratòries, cardiovasculars, entre d'altres. Per aquestes raons, el tercer ODS, titulat **"Salut i benestar"** és un dels objectius que representen més aquesta investigació. Es basa principalment a promocionar i defensar la salut humana, per tal de poder tenir una vida més pròspera i sana. Dins d'aquest ODS, es troben diferents metes com seria la 3.9, on es vol reduir notablement les morts i malalties degudes a la contaminació de substàncies perilloses, en aquest cas els microplàstics, en l'aire, l'aigua i el sòl.

Paral·lelament, a causa de la gran contaminació present de plàstics en el medi ambient, molts plàstics acaben arribant a les aigües dels diferents ecosistemes i per conseqüència, als animals que hi habiten. Per conseqüència, la majoria d'aquestes aigües arriben al consum humà i, per tant, la ingesta d'aquests fragments de plàstics que s'han anat erosionant en el medi ambient. Aquest fet es pot relacionar estretament amb el sisè objectiu anomenat **"Aigua neta i sanejament"**, especialment amb la meta 6.3 on es vol millorar la qualitat de l'aigua reduint la contaminació per part dels productes contaminants, en el nostre cas, els microplàstics. A més de fomentar el reciclatge i la seva reutilització per tal de reduir la seva contaminació en les diferents matrius.

Finalment, cal destacar la importància d'un estil de vida amb un desenvolupament sostenible, on ho defineix correctament l'ODS número 12, anomenat **"Consum i producció responsables"**. Concretament, la meta 12.4 parla sobre la gestió ecològica racional i el rebuig dels productes químics, com seria la del plàstic, a més de reduir la seva alliberació en l'atmosfera, l'aigua i el sòl per tal de disminuir els efectes nocius en la salut humana i el medi ambient. També és molt important arribar a reduir notablement la generació de rebuigs mitjançant una gestió sostenible com seria la de prevenció, reducció, reciclatge i reutilització, tal com diu la meta 12.5.

Índex

1. Introducció	1
1.1. Què són els microplàstics? Definició i classificació	1
1.2. Vies d'exposició	2
1.2.1. Ingesta	2
1.2.2. Inhalació	3
1.2.3. Contacte dèrmic	3
2. Objectius/hipòtesi	5
3. Materials i mètodes.....	6
4. Resultats	8
4.1. Sistema digestiu	8
4.2. Sistema reproductiu.....	10
4.3. Sistema respiratori.....	11
4.4. Sistema nerviós.....	12
4.5. Sistema cardiovascular.....	13
5. Discussió	23
5.1. Tipus polímers.....	23
5.2. Mides	24
5.3. Concentracions.....	25
5.4. Principals impactes dels microplàstics.....	25
5.4.1. Sistema digestiu	25
5.4.2. Sistema reproductor	26
5.4.3. Sistema respiratori	26
5.4.4. Sistema nerviós.....	27
5.4.5. Sistema cardiovascular	27
5.4.6. Estrès oxidatiu	27
5.5. Limitacions i futures perspectives	28
6. Conclusions.....	29
7. Bibliografia	30

Índex de figures

Figura 1:	2
Figura 2:	4
Figura 3:	7
Figura 4:	9
Figura 5:	10
Figura 6:	11
Figura 7:	13
Figura 8:	14
Figura 9:	28

Índex de taules

Taula 1:	1
Taula 2:	15

1. Introducció

Actualment, vivim en una societat on el plàstic és un material imprescindible per les indústries i diverses aplicacions. Degut al seu baix preu i la facilitat de produir aquest material, la seva utilització ha experimentat un creixement exponencial en les darreres dècades, generant milions de tones d'aquest material cada any (1). Gràcies a la seva bona producció econòmica i a les seves propietats físico-químiques s'ha convertit en un dels materials més utilitzats. Està format principalment per diferents polímers com el polietilè (PE), el poliestirè (PS), polivinil clorat (PVC), el polietilè tereftalat (PET), etc, i per additius que contenen bisfenols i ftalats que poden actuar com a plastificants, estabilitzadors de rajos ultraviolats (UV), estabilitzadors de calor, colorants, entre d'altres (2). El plàstic es caracteritza per la seva gran versatilitat, ja que pot adquirir formes i propietats diverses, per ser lleuger i tenir una notable durabilitat (3). No obstant, la seva excessiva utilització i escassa reutilització ha ocasionat una gran contaminació en els diferents medis ambientals com l'aquàtic, el terrestre, l'atmosfera i fins i tot, en punts més remots del planeta Terra com serien els gels de l'Àrtic i l'Antàrtida (1,2).

1.1. Què són els microplàstics? Definició i classificació

Certs plàstics destaquen per la seva durabilitat ja que requereixen centenars d'anys per descompondre's de manera absoluta. No obstant, quan aquests són dipositats en diferents matrius ambientals, poden sotmetre's a una sèrie de processos físics naturals com la fotodegradació i els canvis de temperatura que els van degradant lentament (4). Aquest procés de degradació acaba provocant que els plàstics disminueixin de mida, formant els macroplàstics, mesoplàstics, microplàstics i nanoplàstics (2). En el present treball, ens centrarem solament amb els microplàstics, ja que és un camp ampli i preocupant tant en la contaminació ambiental com en la salut humana.

Terminologia	Mida
Macroplàstics	5-50 cm
Mesoplàstics	0,5-5 cm
Microplàstics	< 0,5 cm
Nanoplàstics	$\leq 0,1 \mu\text{m}$

Taula 1: Diferents tipus de microplàstics segons la mida. (2)

Els microplàstics (MPs) són partícules procedents dels plàstics amb una mida que varia d'1µm a 5mm (5). A més, poden adoptar formes molt diverses, com ara fibres, esferes, pellets, fragments, entre d'altres (6). Aquestes es poden classificar segons el seu origen, és a dir, com arriben a ser partícules de mida tan reduïda. Existeixen els primaris, que estan dissenyats per tal de tenir una mida petita per complir amb requisits específics, com succeeix en els productes cosmètics. En canvi, els secundaris es generen a partir de la degradació dels plàstics en l'entorn, com seria, per exemple, la descomposició d'una ampolla de plàstic ((7) i Figura 1).



Figura 1: Aspecte físic dels microplàstics (6)

1.2. Vies d'exposició

La gran presència del plàstic als diferents ecosistemes fa que el cos humà estigui exposat constantment a aquestes micropartícules. S'ha vist que existeixen diferents vies d'entrada que poden ser a través de la ingesta de certs aliments, de la inhalació i del contacte dèrmic ((2) i Figura 1). Malgrat que actualment no se'n coneixen amb certesa els efectes adversos que podrien afectar l'ésser humà, ja sigui a curt i a llarg termini, la preocupació envers aquestes substàncies està creixent notablement.

1.2.1. Ingesta

Una de les vies d'entrada més estudiades és la ingesta, ja que s'han detectat MPs en molts aliments i productes alimentaris presents en la nostra dieta (8). La contaminació en les aigües oceàniques, marítimes i fluvials ha provocat que els animals marins, com peixos i crustacis, acabin ingerint per error aquestes partícules i quedin emmagatzemades en el seu sistema. Malauradament, es calcula que 8 milions de tones de plàstics arriben als medis aquàtics anualment (9), per tant, això fa que sigui una substància molt present en aquest medi i acabi sent ingerida pels animals aquàtics. A més, en diferents estudis, s'ha observat la presència de MPs en aliments no aquàtics, com la mel, el sucre, la sal marina, l'aigua embotellada i fins i tot l'aigua corrent (1,8). Tanmateix, en un estudi, s'han detectat la quantitat aproximada de 20 partícules de MPs en 10 grams en les femtes diàries d'un grup de població (10). Això posa de manifest la gran presència d'aquestes micropartícules en la nostra dieta i la constant exposició en què estem sotmesos.

1.2.2. Inhalació

Una altra via d'exposició molt important és a través de la inhalació. S'ha estudiat que una persona pot inhalar entre 26 a 130 partícules de MPs presents a l'aire per dia (2), per aquest motiu, s'ha generat un gran interès a estudiar aquesta via, ja que pot tenir efectes perjudicials per l'ésser humà. Al tenir una mida de partícula tan petita, poden ser inhalades fàcilment i dipositar-se al sistema respiratori. La seva localització de disposició en el cos humà va en funció de la mida de partícula inhalada. Per tant, si la mida és inferior a 5 μm , aquestes partícules seran capaces d'arribar a l'alvèol a diferència de mides més grans que es quedaran dipositades en vies respiratòries superiors (7).

La seva presència en l'aire prové de moltes fonts diferents com la degradació dels tèxtils sintètics, l'erosió de pneumàtics de cautxú sintètic, la pols en suspensió d'una ciutat, dels materials de construcció, de les emissions industrials i fins i tot, dels mateixos mobles d'un habitatge (11). A més, diverses fonts (2,11) asseguren que els llocs interiors com un habitatge o unes oficines, tenen més presència de MPs que no en un lloc exterior. El motiu pel qual pot explicar aquesta situació és perquè, en els llocs interiors, hi ha més alliberament de partícules i menys eliminació per mecanismes de dispersió com seria la mateixa ventilació (11).

En diversos estudis, s'ha vist que la mala qualitat de l'aire pot provocar diferents patologies com asma, fibrosi intersticial aguda, alveolitis extrínseca al·lèrgica, pneumònia crònica, bronquitis crònica, entre d'altres (11). A més, la inhalació d'aquestes partícules pot ocasionar la posterior absorció a la sang i circular a través del cos, dipositant-se en parts més internes, incrementant la inflamació de l'organisme (12).

1.2.3. Contacte dèrmic

Respecte a la via d'entrada dels MPs a través del contacte dèrmic, s'ha observat que és la menys significativa. Ara bé, productes com netejadors facials, exfoliants i pastes de dents poden contenir aquestes micropartícules, afectant la dermis. Aquesta ruta es refereix principalment a l'absorció dels additius i monòmers que contenen els plàstics, incloent-hi els bisfenols (BPs) i els ftalats, anomenats també com a disruptors endocrins (13). Això és degut al fet que els porus de la pell, amb mides de 40 a 80 μm , només permeten la penetració de MPs de mida reduïda i nanoplàstics. Aquests últims representen la forma més degradada dels MPs i, per tant, són partícules amb una mida que pot variar entre 1 a 1000 nanòmetres. A causa de la seva mida notablement inferior, els nanoplàstics poden travessar les membranes cel·lulars i arribar a matrius més complexes. Això fa que s'incrementi la seva bioacumulació en les matrius i sigui més difícil d'excretar del cos humà, provocant efectes possiblement més perjudicials (14).

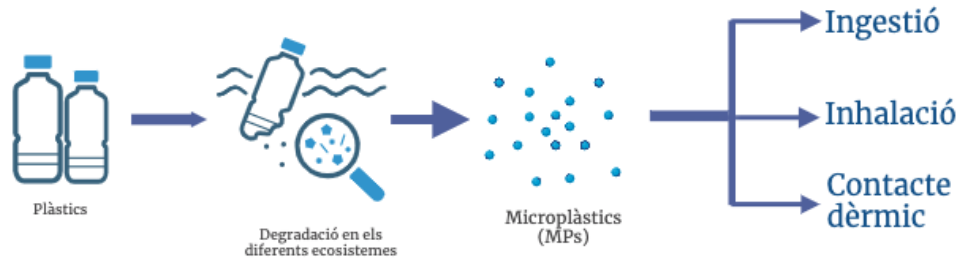


Figura 2: Procés de creació de les partícules de microplàstics a partir de la degradació ambiental, és a dir, MPs secundaris. Seguidament, les vies d'exposició en els éssers humans. (Creat amb BioRender)

A causa de les diferents vies d'exposició envers els MPs, les investigacions més recents, han determinat que els principals òrgans on hi ha més presència de MPs són l'intestí, el fetge, els pulmons, els aparells reproductors masculí i femení, a més del sistema nerviós (3). En el present estudi, es farà un aprofundiment de com afecta a cada un dels elements.

Aquest treball està enfocat en la recerca bibliogràfica sobre estudis experimentals *in vivo*, concretament, estudis realitzats amb rosegadors. Actualment, envers aquesta problemàtica i manca de coneixement sobre els MPs, aquests són els més apropiats per resoldre aquest buit en la investigació científica. En aquests tipus d'estudis s'utilitzen aquests tipus d'animals, ja que són un model molt similar a l'ésser humà per les seves analogies anatòmiques i fisiològiques. A més, les seves qüestions econòmiques són rellevants, pel fet que són animals que tenen una gran facilitat en reproduir-se, accelerant la rapidesa de l'estudi (15). Per tant, són un element clau en la investigació, ja que els resultats obtinguts ens permeten comprendre millor quins efectes tenen els MPs en la salut humana i mediambiental.

2. Objectius/hipòtesi

El propòsit d'aquest treball és de realitzar una explicació extensa i completa dels microplàstics i demostrar l'impacte nociu que poden provocar en la salut humana ja que actualment hi ha una manca d'informació. A més, d'identificar diferents buits en aquest àmbit que impliquin més estudis per tal d'avançar amb la seva investigació. Per tal d'assolir això, s'han revisat diversos estudis *in vivo* amb rosegadors per donar una comprensió més àmplia d'aquestes partícules en el nostre organisme.

Els objectius particulars elaborats per la redacció d'aquest treball són els següents:

- Investigar quins òrgans queden afectats davant l'exposició dels microplàstics.
- Identificar les vies d'exposició dels microplàstics en el medi ambient i com arriben en l'organisme humà.
- Investigar si la mida de partícula, la tipologia del plàstic i la concentració poden donar lloc a efectes dispars a causa de mecanismes d'acció diferents.
- Entendre la repercussió del plàstic en l'actualitat.

3. Materials i mètodes

El present treball consisteix en una cerca bibliogràfica exhaustiva. La major part de la informació s'ha obtingut a través de la revisió i anàlisi de diversos articles científics experimentals i *reviews* sobre els efectes dels microplàstics en la salut humana, amb especial atenció amb els estudis realitzats amb rosegadors.

La cerca s'ha dut a terme a través dels recursos proporcionats pel CRAI UB (Centre de Recursos per l'Aprenentatge i la Investigació de la Universitat de Barcelona), particularment en les bases de dades del PubMed i el Scopus. Es van utilitzar els termes "*microplastics*", "*rodent*" i "*human*", amb el connector "AND", per tal que fos més acurada la recerca.

A més, aquest treball ha seguit un camí amb els diferents criteris d'inclusió i d'exclusió (Figura 3). Els criteris d'inclusió s'han basat fonamentalment en articles que es basessin en rosegadors com a models animals i que parlessin de microplàstics o de microplàstics i nanoplàstics conjuntament. En canvi, els criteris d'exclusió s'han basat en articles que no tractessin amb rosegadors com els *in vitro* i articles amb humans. A més a més, eren criteris d'exclusió aquells treballs on tractessin els nanoplàstics solament, ja que el tema del treball seria massa extens al ser unes partícules que provoquen uns efectes diferents dels microplàstics. Així mateix, per garantir l'actualitat de la temàtica, no s'han recollit articles ni informacions escrites abans del 2016.

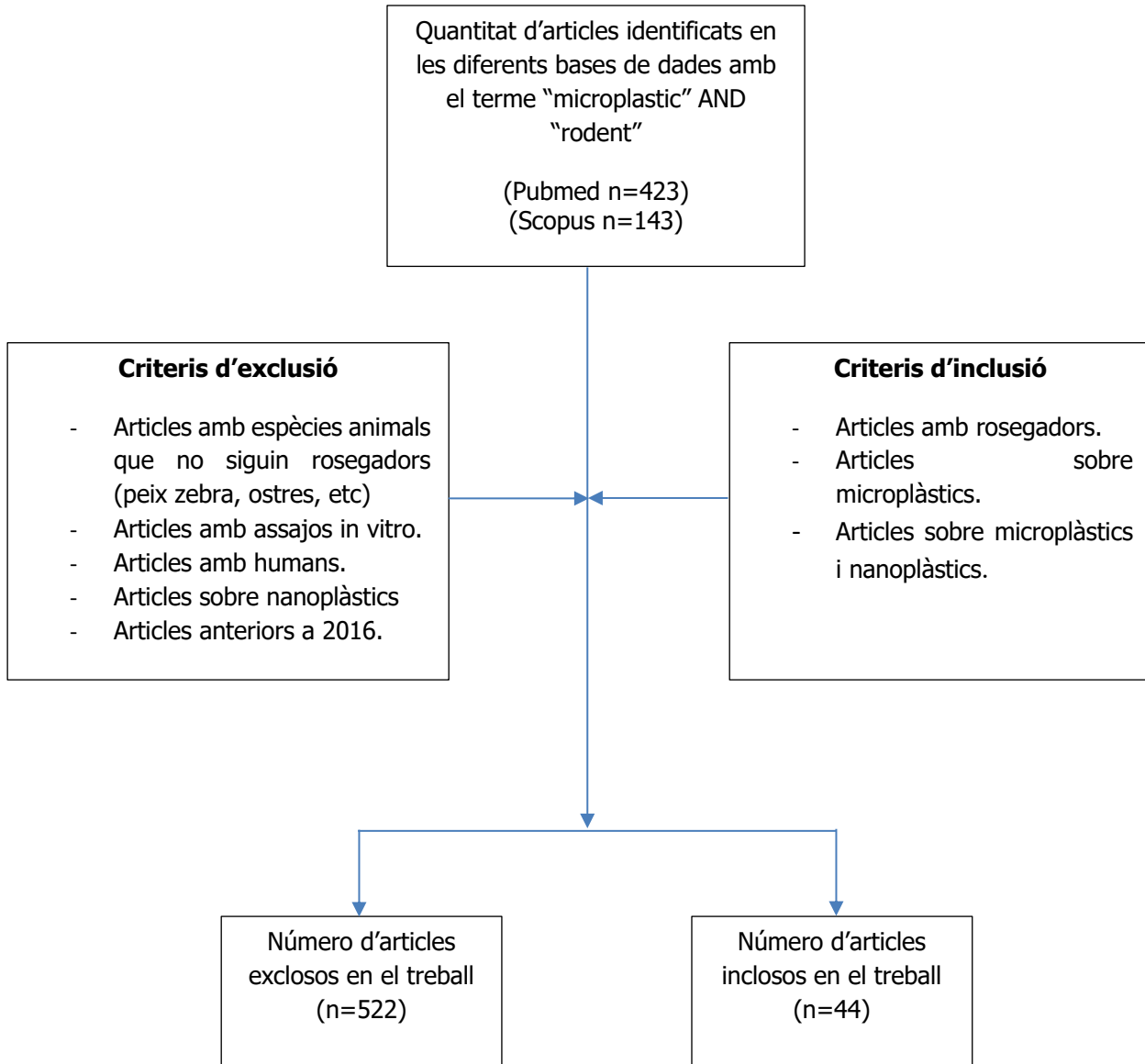


Figura 3: Esquema de la selecció de la informació continguda dins els diferents articles, seguint els criteris d'inclusió i d'exclusió.

4. Resultats

Davant la preocupació creixent per la gran presència dels microplàstics, tant en el medi ambient com els seus animals que hi habiten, és evident que s'ha de començar a estudiar amb profunditat la problemàtica que pot originar la situació present. El 2016, l'Agència Europea de Seguretat Alimentària (EFSA), va publicar amb certesa que hi havia microplàstics i nanoplàstics en els aliments que consumim al nostre dia a dia, concretament els productes marins. A més, es fa referència que aquesta situació pot tenir un risc en la salut humana i que encara el dia d'avui, hi ha molts buits d'incertesa. Va fer explícita la necessitat de desenvolupar noves tècniques de detecció d'aquestes partícules, a més d'estudiar la seva toxicocinètica i els seus efectes adversos en la salut humana (16). A partir d'aquí, moltes organitzacions i laboratoris han començat a investigar més a fons sobre aquesta problemàtica. Fins i tot, el 2019, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va publicar un article on confirmava que els microplàstics i nanoplàstics poden accedir al cos humà tant per ingestió com per inhalació (17). Així doncs, tots els articles recopilats en el present treball queden reflectits en la Taula 2 que es mostra al final de l'apartat.

4.1. Sistema digestiu

Des de llavors, molts grups d'investigació han iniciat diversos estudis on miren l'afectació que tenen aquestes partícules envers la salut humana. Inicialment, els microplàstics es van detectar en el medi ambient i en els animals que hi habiten. A partir d'aquesta troballa, es va relacionar el fet que els animals que contenen microplàstics al seu interior, podien traspasar-los a l'ésser humà a través de la ingestió. D'aquí va començar a sorgir la preocupació de si hi haurien problemes en la salut davant aquestes partícules. És per això que el sistema digestiu o gastrointestinal és el que ha estat més estudiat, ja que és la via d'exposició més evident que sabem actualment.

Es van estudiar l'exposició dels microplàstics de poliestirè (PS-MPs) en ratolins en una dieta que fos normal i equilibrada i en una dieta rica en grasses i MPs, ja que s'ha vist que aquestes partícules s'adhereixen millor en aliments més grassos. L'estudi es va basar en mirar els efectes que tenen tant a nivell intestinal com els efectes metabòlics que puguin ocasionar. Els resultats van revelar un deteriorament de la tolerància de la glucosa provocant diabetis i una acumulació de greix en el fetge provocant la NAFLD (malaltia del fetge gras no alcohòlic) en els animals alimentats amb una dieta rica en grasses i MPs (18).

D'igual manera, la ingesta dels MPs també ocasiona una inflamació en el tracte intestinal, amb els marcadors inflamatoris de la interleucina beta-1 (IL-1 β) i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- α) augmentats (18,19).

A més, en diversos estudis, es van observar un deteriorament de la tolerància de la glucosa i per tant, un augment de glucosa en sang (20,21). El metabolisme lipídic hepàtic també va resultar ser alterat per la disminució dels gens responsables com els proliferadors peroxisòmics tipus alfa (PPAR- α) i els proliferadors peroxisòmics tipus gamma (PPAR- γ). A més, es va presenciar un augment en l'estrès oxidatiu, per l'increment d'espècies reactives d'oxigen (ROS), que per conseqüència fa activar la via Wnt/ β -catenina provocant un agreujament en la fibrosis hepàtica. Similarment, l'administració de PE-MPs també causa l'alteració del metabolisme lipídic i funció oxidativa, a més d'una inflamació hepàtica (19).

Tanmateix, es va mirar com podia afectar l'exposició dels MPs durant la gestació en ratolins femelles. Es va observar que com més gran era la mida de la partícula, més presents eren les alteracions. Aquestes van ser lipídiques, generant una disminució dels nivells del colesterol total (TC) i dels triglicèrids (TG) en el fetge. A més, es va originar també un alteració en el metabolisme de la carnitina i per tant, un augment en els seus nivells plasmàtics. I finalment, una alteració en el metabolisme dels àcids grassos, provocant una disminució en l'expressió dels gens relacionats amb el transport com la proteïna d'unió 1 d'àcids grassos (FABP1) i la proteïna de transport 2 d'àcids grassos (FATP2), amb la β -oxidació com PPAR- α , la oxidasa 1 d'Acil-CoA (ACOX) i la carnitina palmitoiltransferasa (CPT1A) i finalment, amb la síntesi dels àcids grassos com la proteïna 1 d'unió al element regulador d'esterols (SREBP-1c) i la sintasa d'àcids grassos (Fas) (22).

Pel que fa a la microbiota intestinal, diversos estudis han observat la presència de disbiosis amb el tractament de MPs. La disminució significativa del gènere *Parabacteroides* és present en tots els articles buscats que parlen sobre la microbiota intestinal. D'altra banda, hi va haver un increment del fílum *Firmicutes*, dels quals el gènere que destaca més el *Staphylococcus*, i del fílum *Proteobacteria* (23–25). Amb tot això, els efectes més destacables en el sistema digestiu queden representats a la Figura 4.

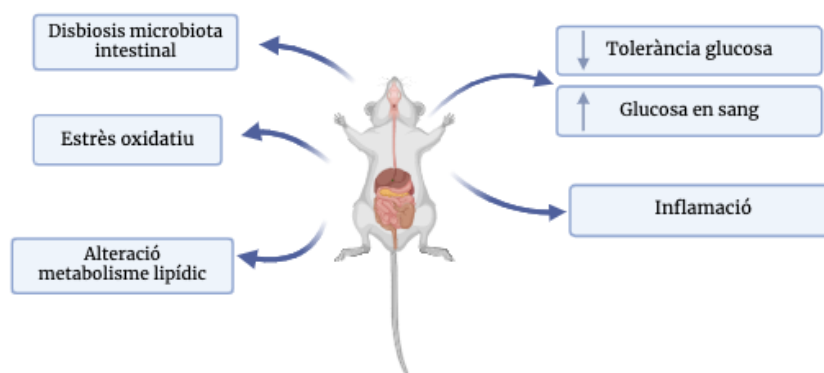


Figura 4: Principals efectes dels MPs en el sistema gastrointestinal del ratolí. (Creat amb BioRender)

4.2. Sistema reproductiu

Un altre dels sistemes més afectats seria el reproductiu. Diferents estudis actuals han estudiat com afecten aquestes micropartícules al sistema reproductor, tant masculí com femení. En el primer estudi mencionat sobre el sistema reproductiu, es va observar una notable disminució en el nombre d'espermatozoides i un augment en la senescència cel·lular. A més, es va trobar un increment significatiu en els nivells de p65/NF- κ B, provocant un augment en l'envelliment testicular prematur. Els nivells de ROS també es van trobar augmentats, la qual cosa acaba conduint a un estrès oxidatiu als testicles dels ratolins a més d'una notable resposta inflamatòria (26). També es va descobrir que l'exposició dels microplàstics de poliestirè provocava una disminució en la biodisponibilitat de la testosterona i, coincidint amb l'estudi anterior, una disminució de la qualitat de l'esperma (27).

A més d'això, altres estudis també han volgut donar visibilitat als efectes que provoquen aquestes partícules al sistema reproductor femení. Un estudi recent va apuntar que l'exposició envers aquestes partícules disminuïa el nombre de fol·licles ovàrics, per una possible disminució dels àcids grassos. Això donava a una disminució a la qualitat i maduració dels oòcits, donant lloc a una toxicitat reproductiva. A més, varen observar un notable augment amb la interleucina-6 (IL-6), que és una citocina proinflamatòria del sistema immunitari que té la capacitat d'amplificar la inflamació a diferents parts de l'organisme en resposta a diferents lesions. Per tant, en aquest estudi es va observar que el seu augment provocava una inflamació localitzada a la zona ovàrica (28). Tant els efectes més destacables del sistema reproductor masculí com el femení queden representats en la Figura 5.

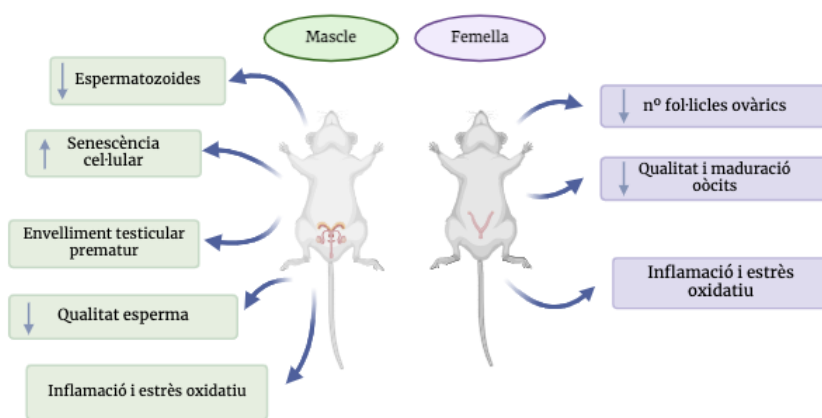


Figura 5: Principals efectes dels MPs en el sistema reproductiu del ratolí. (Creat amb BioRender)

4.3. Sistema respiratori

Les vies respiratòries també representen una via d'exposició directe als microplàstics. Constantment respirem tota mena de partícules, ja sigui pols en suspensió dels diferents fragments de MPs i diferents contaminants atmosfèrics com, per exemple, els òxids de nitrogen. És per això, la importància d'estudiar l'afectació que tenen aquestes micropartícules en les vies respiratòries.

D'una banda, una investigació va examinar els efectes de dues mides de partícules diferents (1-5 i 10-20 μm) en el teixit pulmonar. Després de 3 setmanes d'exposició, van observar que els nivells del receptor Toll-like 2 (TLR2) i la via de senyalització NF- κ B estaven significativament augmentats. Això implica l'increment de la inflamació, de l'estrès oxidatiu i l'apoptosis, tres factors que a la llarga, agreugen la fibrosis pulmonar (29).

D'altra banda, un altre l'estudi va investigar l'exposició de PS-MPs via intratraqueal durant 3 setmanes en ratolins i va observar que es generaven àrees fibròtiques en els grups on havia estat administrat via intratraqueal. Això es va deure als danys en les cèl·lules alveolars epitelials eren originades per una excessiva activació de la via de senyalització Wnt/ β -catenina. Tanmateix, també va ser present un estrès oxidatiu per l'augment dels nivells de glutatió reduït (GSH), un clar exemple de marcador d'estrès oxidatiu (30).

Per últim, es va estudiar si hi havia un empitjorament en els ratolins asmàtics per l'exposició directe de microplàstics. Certament van descobrir que els ratolins asmàtics davant l'exposició de MPs feia augmentar la hiperproducció de mocs comparats amb els ratolins asmàtics control. A més d'una notable inflamació pulmonar i estrès oxidatiu per l'increment de TNF- α i per l'agregació de macròfags (31). Finalment, els efectes més representatius del sistema respiratori, per l'exposició dels MPs, queden reflectits en la Figura 6.

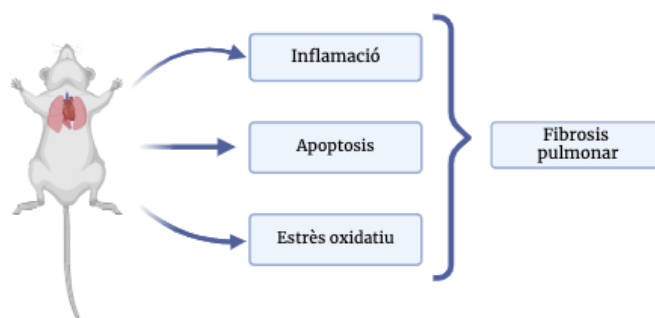


Figura 6: Principals efectes dels MPs en el sistema respiratori del ratolí. (Creat amb BioRender)

4.4. Sistema nerviós

La toxicitat dels microplàstics en el cervell i el sistema nerviós en general també s'ha detectat i descrit en diferents articles. Es va poder detectar que l'administració de PS-MPs amb dosis de 0,016 mg/g a través de la ingesta podria tenir efectes negatius en el cervell, concretament en el hipocamp. A través de l'espectroscòpia de Raman, es van veure presents PS-MPs fluorescents en el hipocamp i altres zones del cervell, explicant que són capaços d'entrar al cervell després de la seva ingesta (32).

A més, en 8 setmanes d'exposició, es va distingir una notable i significativa neuroinflamació probablement deguts als increments de la $TNF-\alpha$, de la $IL-1\beta$, de la sobre activació de ERK (Quinasa regulada per senyals extracel·lulars) i la micròglia. A més, aquesta neuroinflamació va provocar un augment de la GluA1 en la membrana sinàptica provocant alteracions en la plasticitat sinàptica. També diferents indicadors de l'activitat neuronal, com l'oncogen del osteosarcoma FBJ (c-Fos) i la proteïna de resposta precoç al creixement 1 (Egr1), es van veure disminuïts en els ratolins mascles i per tant, afectant a la seva memòria (32).

En el mateix estudi, es va investigar si hi havia relació entre l'intestí i el nervi vague amb els efectes negatius originats al hipocamp. Per fer-ho, van realitzar una vagotomia, és a dir, a través de la cirurgia tallar el nervi vague. Després d'això, l'experiment va seguir i es va continuar administrant els PS-MPs. Sorprenentment, els ratolins que se'ls hi havia realitzat la vagotomia, van tenir un lleuger augment de la memòria del reconeixement que és una funció pròpia del hipocamp, a més d'un augment de l'aprenentatge. Per tant, el nervi vague i l'intestí estan estretament implicats amb els efectes negatius dels PS-MPs en el hipocamp (32).

Uns altres investigadors van voler investigar si els microplàstics de polietilè oxidats, ja que en la natura present, aquestes partícules s'acaben oxidant per diferents processos biològics i químics. Van analitzar els sistemes antioxidants del sistema nerviós i la troballa va ser un augment de l'estrès oxidatiu a causa de l'increment dels sistemes prooxidants com els lipopolisacàrids (LPS) i els malondialdehids (MDA) i per una disminució dels sistemes antioxidants com la superòxid dismutasa (SOD) i del GSH (33).

A més a més, es va observar un augment dels gens proinflamatoris com la $IL-1\beta$, la $IL-6$ i la $TNF-\alpha$, causant una neuroinflamació. D'altra banda, es va observar una disminució dels marcadors de la barrera hematoencefàlica (BHE) com serien la claudina-1 i la ocludina, provocant una disminució en la integritat de la BHE. També va haver-hi alteracions en les vies de senyalització com per exemple la sinapsi colinèrgica causant una disminució dels nivells d'acetilcolina. Per tant, en aquest estudi també es va corroborar els efectes neurotòxics que poden arribar a provocar els microplàstics. Tot i això, amb l'administració del bacteri *Lactobacillus plantarum* (DP189) i galactooligosacàrids (GOS) es

revertien significativament els efectes negatius dels microplàstics (33). Els efectes recopilats en els diferents articles sobre el sistema nerviós queden reflectits en la Figura 7.



Figura 7: Principals efectes dels MPs en el sistema nerviós del ratolí. (Creat amb BioRender)

4.5. Sistema cardiovascular

Les malalties cardiovasculars són un dels problemes més freqüents en la nostra població. Diferents factors com la dieta, els hàbits de vida sedentaris i l'absència d'exercici poden agreujar aquest tipus de malaltia. Però, actualment, els microplàstics cada vegada estan més presents al medi ambient i, per tant, augmentant més el risc d'exposició davant d'aquests. Per aquest motiu, és interessant conèixer si realment aquestes micropartícules influeixen en l'agreujament de les malalties cardiovasculars.

Es va mirar si les diferents concentracions (0,5, 5 i 50 mg/L de 0,5 μm PS-MPs), durant 90 dies, podien afectar el sistema cardiovascular en rates Wistar. Els resultats varen ser que, generalment, les concentracions de 5 i 50 mg/L eren les que ocasionaven efectes més greus com ara la congestió vascular, la hiperplàsia intersticial del teixit del miocardi i la desaparició de les crestes dels mitocondris. A més de la disminució dels components antioxidants com serien la SOD, la GSH i la catalasa (CAT), provocant un augment de l'estrès oxidatiu. Aquest estrès es va veure que provocava un dany mitocondrial i una apoptosi. Tanmateix, l'estrès oxidatiu va activar la via de la senyalització Wnt/ β -catenina, juntament amb l'augment dels nivells del factor de creixement transformador β (TGF- β), provocant a la llarga una transició dels fibroblasts a miofibroblasts. Tot això acaba agreujant la fibrosi cardíaca (34).

A més a més, amb un tractament diferent amb concentracions de 50 $\mu\text{g/mL}$ també es va trobar la presència d'estrès oxidatiu provocat per l'increment de MDA juntament amb la disminució de SOD, GSH i CAT. A més, a través del mètode TUNEL, es va observar l'apoptosi miocardiàcia era major, amb un increment dels nivells d'expressió proteica de Bax i per la disminució de l'expressió proteica de la Poli ADP ribosa polimerasa (PARP), de la proteïna reguladora de l'apoptosi (bcl-2) i Caspase 3. (35). Tots aquests efectes vists en el sistema cardiovascular queden reflectits en la Figura 8.

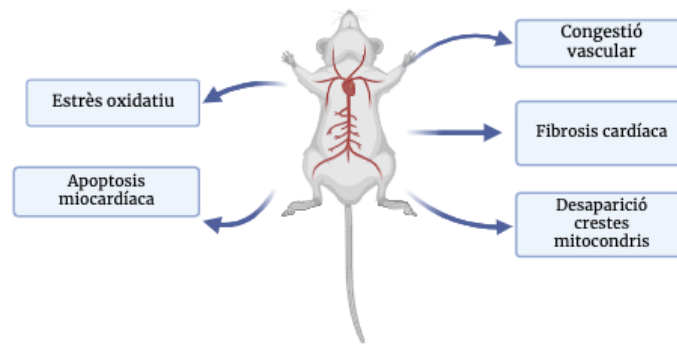


Figura 8: Principals efectes dels MPs en el sistema cardiovascular del ratolí. (Creat amb BioRender)

Taula 2: Esquema i resum de cada un dels articles científics, classificats segons el sistema, exposats en els present treball.

Referència	Espècie (tipus rosegador)	Mida, tipus MPs, concentració i durada d'exposició	Òrgan avaluat	Efectes observats
(18) Oral Exposure to Polystyrene Microplastics of Mice on a Normal or High-Fat Diet and Intestinal and Metabolic Outcomes	Ratolins C57BL/6J mascles de 7 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 0,45-0,53 µm de PS-MPs - <u>Concentració</u>: 1000 µg/L - <u>Durada exposició</u>: 4 setmanes	Sèrum Femtes Teixit hepàtic Teixit intestinal	Ratolins amb dieta rica en grasses i MPs: - Deteriorament de la tolerància de la glucosa → Diabetis i NAFLD. - ↑Acumulació de grassa en el fetge. - Disbiosis intestinal → ↓ gènere <i>Parabacteroides</i> ↑fílum <i>Proteobacteria</i>. - Capa de mucina intestinal més prima. - Inflamació en el tracte intestinal (↑IL-1β i ↑TNF-α).
(19) Oral exposure to polyethylene microplastics induces inflammatory and metabolic changes and promotes fibrosis in mouse liver	Ratolins C57BL/6 femelles de entre 7 a 12 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 36 i 116 µm PE-MPs - <u>Concentració</u>: 100 µg/g - <u>Durada exposició</u>: 6 i 9 setmanes	Sèrum Teixit hepàtic	- Alteració del metabolisme lipídic. - Alteració dany oxidatiu. - ↑ Inflamació hepàtica (↑TNF, ↑IL-1β, ↑IL-6). - Agreujament fibrosis hepàtica (↑α-SMA i ↑col·lagen).

Taula 2 – (continuació)

(20) Microplastics cause hepatotoxicity in diabetic mice by disrupting glucolipid metabolism via PP2A/AMPK/HNF4A and promoting fibrosis via the Wnt/b-catenin pathway	Rates <i>Mus musculus</i> de 4 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 0,5 µm MPs - <u>Concentració</u>: 1 mg/ml - <u>Durada exposició</u>: 3 mesos	Teixit hepàtic	- Alteració metabolisme dels àcids grassos (↓PPAR-a i PPAR-y). - ↓ Tolerància a glucosa. - ↑ Gluconeogènesis. - Acumulació excessiva grassa en fetge. - Fibrosis hepàtica → activació via Wnt/β-catenina. - ↑ Estrès oxidatiu.
(21) Long-term exposure to polystyrene microplastics induces hepatotoxicity by altering lipid signatures in C57BL/6J mice	Ratolins C57BL/6J mascles de 5 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 0,08 i 0,5 µm PS-MPs - <u>Concentració</u>: 80 mg/kg - <u>Durada exposició</u>: 16 setmanes (4 mesos)	Teixit hepàtic	- Acumulació en el fetge i provocant lesions hepàtiques. - Alteració metabolisme lipídic. - ↑ ROS → Estrès oxidatiu → Dany fetge → Fibrosis hepàtica.
(22) Maternal exposure to different sizes of polystyrene microplastics during gestation causes metabolic disorders in their offspring	Ratolins embarassades (ICR) de 7 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 0,5 i 5 µm PS-MPs - <u>Concentració</u>: 100 i 1000 µg/L - <u>Durada d'exposició</u>: 3 setmanes	Sèrum, fetge	- Alteració nivells lipídics (↑ mida → ↑ dany). - ↓ Nivells TC (colesterol total) i TG (triglicèrids) en fetge. - Alteració metabolisme carnitina (↑ nivells carnitina). - Alteració metabolisme àcids grassos (↓expressió gens relacionats amb el transport, la β-oxidació i la síntesi dels àcids grassos).

Taula 2 – (continuació)

(24) Polyethylene microplastics affect the distribution of gut microbiota and inflammation development in mice	Ratolins mascles C57BL/6 de 5 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 10-150 μm PE-MP - <u>Concentració</u>: 2, 20 i 200 $\mu\text{g/g}$ - <u>Durada d'exposició</u>: 5 setmanes	Intestí	- Alteració microbiota intestinal → Disbiosis. - ↑ Gènere <i>Staphylococcus</i> → malaltia inflamatòria de l'intestí. - ↓ Gènere <i>Parabacteroides</i>. - Colitis ulcerativa i síndrome intestinal irritable. - ↑ IL-1α. - ↓ % Th17 i cèl·lules Treg en les cèl·lules CD4+. - Inflamació.
(25) Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice	Ratolins ICR mascles de 5 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 0,5 i 50 μm de PS-MPs - <u>Concentració</u>: Dosis de 100 i 1000$\mu\text{g/L}$ de PS-MPs - <u>Durada d'exposició</u>: 5 setmanes	Sèrum Teixit hepàtic Teixit intestinal	Els PS-MPs han provocat: - ↓ Pes corporal, hepàtic i lipídic. - ↓ Secreció mucositat intestinal. - ↑ Fílum <i>Proteobacteria</i>.
(26) Long-term exposure to polystyrene microplastics triggers premature testicular aging	Ratolins C57 WT mascles de 8 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 1 μm PS-MP - <u>Concentració</u>: Dosis de 1 mg/kg i 5 mg/kg - <u>Durada d'exposició</u>: 4 setmanes	Teixit testicular	- Nombre d'espermatozoides reduït. - Cavitats buides al teixit del testicle. - Augment de senescència cel·lular: Incrementat els nivells

Taula 2 – (continuació)

				de β-galactosidasa, p21, p16 i p53. - Nivells de p65/NF-kB elevats. → L'envelliment testicular prematur induït per MNP és mediat per la via de senyalització de NF-kB. - Estrès oxidatiu per ROS. - Resposta inflamatòria.
(27) Effects of the adsorption behavior of polyamide microplastics on male reproductive health by reduction of testosterone bioavailability	Ratolins ICR mascles de 4 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 75 μm de PA, PE, PP, PMMA, PS, PC i PVC. 5μm de PA, PP i PMMA. - <u>Concentració</u>: Dosis de 0,1 i 0,5 mg/dia de PA-MPs/PMMA-MPs - <u>Durada d'exposició</u>: 28 dies d'exposició	Teixit testicle i sèrum	- La biodisponibilitat de la testosterona queda reduïda pel comportament de l'adsorció dels PA-MPs. - La qualitat de l'esperma queda més disminuïda amb PA-MPs, comparat amb PMMA-MPs. - Els PA-MPs presenten una adsorció més forta de testosterona que altres polímers.
(28) Polystyrene microplastics induced female reproductive toxicity in mice	Ratolins ICR femelles de 5 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 0,7918 - 0,7939 μm de PS-MPs - <u>Concentració</u>: Dosis de 30 mg/kg de PS-MPs amb aigua pura. - <u>Durada d'exposició</u>: 35 dies d'exposició	Teixit del ovari	Els PS-MPs han provocat: - ↓ Nombre fol·licles ovàrics (↓àcids grassos). - ↓ Qualitat i maduració dels oòcits. - ↑ IL-6 → Inflamació ovàrica. ↑ ROS → Estrès oxidatiu.

Taula 2 – (continuació)

(29) Exposure to polystyrene microplastics triggers lung injury via targeting toll-like receptor 2 and activation of the NF-κB signal in mice	Ratolins C57BL/6 femelles de 4 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs:</u> → Grup 1, Mida petita: 1-5 μm PS-MPs → Grup 2, Mida gran: 10-20 μm PS-MPs - <u>Concentració:</u> Dosis de 40 mg/kg - <u>Durada d'exposició:</u> 3 setmanes	Teixit pulmonar	- Els PS-MPs s'uneixen al receptor TLR2. Forma part del sistema immunològic. - Activació de la senyal de NF-κB → Estrès oxidatiu i apoptosi → Agreujament de la fibrosis ($\uparrow$ inflamació).
(30) Intratracheal administration of polystyrene microplastics induces pulmonary fibrosis by activating oxidative stress and Wnt/β-catenin signaling pathway in mice	Ratolins C57BL/6 mascles de 8 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs:</u> 5 μm PS-MPs i PS-MPs fluorescent. → Grup control: H₂O destil·lada → Grup control solvent: mateix volum polietilenglicol com el grup protegit. → Grup intratraqueal: 1,25 mg/kg i 6,25 mg/kg de PS-MPs per administració intratraqueal. → Grup protector: 6,25 mg/kg de PS-MPs intratraqueal i 50 mg/kg de melatonina per ingesta.	Teixit pulmonar	- Activació via senyalització Wnt/β-catenina (via de transducció de senyals cel·lulars) → Estrès oxidatiu → Fibrosis pulmonar. - L'administració de melatonina pot alleujar la fibrosis causada per els PS-MPs.

Taula 2 – (continuació)

(31) Detrimental effects of microplastic exposure on normal and asthmatic pulmonary physiology	Ratolins BALB/c femelles de 6-8 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 1-5 μm MP - <u>Concentració</u>: Dosis de 1,5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ - <u>Durada d'exposició</u>: 26 dies	Teixit pulmonar	- Infiltració cèl·lules pulmonars inflamatòries com $\text{TNF-}\alpha$ i agregació de macròfags → Inflamació pulmonar. - ↑ Producció de moc en asmàtics. - ↑ estrès oxidatiu i mort cel·lular programada.
(32) Exposure to polystyrene microplastics impairs hippocampus-dependent learning and memory in mice	Ratolins C57BL/6 mascles i femelles de 6 setmanes d'edat.	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 2μm de PS-MPs o H_2O estèril. - <u>Concentració</u>: Dosis de 0,016 mg/g (segons pes ratolí) - <u>Durada d'exposició</u>: 8 setmanes	Teixit del hipocamp	- Després de la ingestió els PS-MPs de 2μm poden arribar al cervell. - Alteració gens associats amb la sinapsis i expressió de proteïnes. - Neuroinflamació. - Alteració en la memòria i l'aprenentatge. - No alteració en el comportament.
(33) Oxidized / unmodified-polyethylene microplastics neurotoxicity in mice: Perspective from microbiota-gut-brain axis	Ratolins C57BL/6 mascles de 6 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: LDPE-MPs i Ox-LDPE-MPs mida irregular entre 2,67 a 12,61 μm. → Grup control: 200μL H_2O fisiològica → Grup DP189 & GOS: 200μL H_2O fisiològica amb DP189 i GOS.	Teixit de cervell, duodè i colon. També sèrum.	- L'exposició a LDPE-MPs o Ox-LDPE-MPs pertorba la integritat de la barrera intestinal i BHE. - Donen més respostes inflamatòries. - Estrès oxidatiu en el cervell, induint pèrdua neuronal i l'alteració de la regulació de la via de senyalització sinàptica colinèrgica. Disminució nivells d'acetilcolina.

Taula 2 – (continuació)

		→ Grup LDPE-MPs: 200 µL H₂O salina amb 5 mg/ml LDPE-MPs → Grup Ox-LDPE-MPs: 200 µL H₂O salina amb 5 mg/ml Ox-LDPE-MPs → Grup LDPE-MPs + DP189&GOS: 200 µL H₂O salina 5 mg/mL LDPE-MPs i DP189 (1x10⁹ CFU/ml) i GOS (0,05 g/ml). → Grup Ox-LDPE-MPs + DP189 i GOS: 200 µL H₂O salina amb 5 mg/mL i DP189 (1x10⁹ CFU/ml) i GOS (0,05 g/ml). - <u>Durada d'exposició:</u> 28 dies		- Canvis del comportament en el ratolí (més ansietat). - Altes concentracions de (són Lactobacillus plantarum) DP189&GOS estableix la microbiota intestinal i millora la integritat de la barrera intestinal.
(34) Polystyrene microplastics cause cardiac fibrosis by activating Wnt/β-catenin signaling pathway and promoting cardiomyocyte apoptosis in rats	Rates Wistar mascles de 6 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs:</u> 0,5 µm de PS-MPs - <u>Concentració:</u> 0,5, 5 i 50 mg/L - <u>Durada d'exposició:</u> 90 dies	Teixit cardíac	- ↑ Nivells troponina I i creatina quinasa-MB → Dany i apoptosi miocardi. - Estrès oxidatiu → Activació via Wnt/β-catenina → Fibrosi cardíaca.

Taula 2 – (continuació)

(35) Potential effects of orally ingesting polyethylene terephthalate microplastics on the mouse heart	Ratolins ICR mascles de 8 setmanes d'edat	- <u>Mida i tipus MPs</u>: 5-10 μm de PET-MPs - <u>Concentració</u>: 0,5, 5 i 50 $\mu\text{g/mL}$. - <u>Durada d'exposició</u>: 90 dies	Teixit cardíac Mostres de sang	- Estrès oxidatiu $\rightarrow$ $\uparrow$MAD $\downarrow$SOD $\downarrow$GSH $\downarrow$CAT. - Apoptosis cardíaca $\rightarrow$ $\uparrow$Expressió proteica Bax $\downarrow$PARP $\downarrow$bcl-2 $\downarrow$Caspase 3.
---	---	--	-----------------------------------	---

5. Discussió

L'estudi dels microplàstics ha estat el protagonista de molts dels articles actuals a causa de la seva importància de toxicitat envers la salut humana. La preocupació és exponencial degut a la seva troballa en entorns diferents com l'aigua que bevem, l'aire que respirem i el menjar que ingerim siguin animals o vegetals. Això dona pas a l'estudi en profunditat d'aquestes partícules per tal de conèixer si ens poden afectar en l'àmbit de salut i com evitar la seva entrada al nostre organisme.

En el present treball s'ha fet una cerca de diferents articles i altres fonts d'informació per tal de profunditzar amb la temàtica i poder debatre com afecta en la salut humana. S'ha investigat en rosegadors els diferents sistemes com serien el digestiu, el reproductiu, el cardiovascular, el respiratori i el nerviós que es veurien afectats per tal de comprendre si es pot extrapolar en l'ésser humà. Tot i que, s'han trobat diferents efectes perjudicials en els rosegadors, si que és cert que actualment existeixen certes limitacions que fan que encara ens condicionin en la troballa dels danys reals que afecten els humans. Seguidament, es comentaran els diferents factors que ens creen incerteses en l'obtenció dels resultats.

5.1. Tipus polímers

Els polímers són importants tenir-los presents en els diferents estudis, ja que n'hi ha de diferents classes i, per tant, una gran varietat de propietats entre ells. Dels 18 estudis revistats en la part de resultats, s'inclouen els PS, els PE, els PA i els PET, que són els diferents tipus de polímers més utilitzats per la formació dels plàstics per les seves propietats útils com l'alta resistència, la seva gran durabilitat, una flexibilitat elevada, entre d'altres (36). En ser tan emprats, són els més potencials a trobar-se en el medi ambient per la mala gestió del reciclatge.

Dins dels 18 estudis revisats, s'han pogut observar que 11 d'ells es basen en el tipus de polímer PS, és a dir, amb el poliestirè. Possiblement, s'investiga més pel fet que és un tipus de plàstic menys reciclable, ja que està dins el nivell 3 de reciclatge. A més, dins les seves propietats es caracteritza per ser molt rígid, però alhora fràgil i, per tant, pot ser trencadís fàcilment, ocasionant els MPs (37). Per les seves propietats termoestables, s'usa principalment per envasos de begudes calentes, plats que s'han d'escalfar, entre d'altres. Tanmateix, es conclou que la majoria dels estudis que investiguen amb microplàstics fan ús del poliestirè com objecte d'estudi (14).

5.2. Mides

Un dels temes d'investigació que encara no és gaire conegut, però sí preocupant, és sobre si certa mida de la partícula dels MPs afecta amb més o menys gravetat als diferents sistemes. Per aquest motiu, ha sigut objecte d'estudi en les últimes investigacions. No tots els articles revisats fan referència a la comparació de les mides sobre quina afecta més a l'organisme humà, tot i això, hem trobat estudis on sí que es fa èmfasi.

En el cas dels estudis que tracten el sistema digestiu, es va avaluar si els MPs amb mides de $0,08\mu\text{m}$ i $0,5\mu\text{m}$ tenien efectes diferents en el cos humà. Menciona que les partícules més petites són les que fan més dany al sistema, ja que poden quedar-se més retingudes als òrgans i, per tant, més difícil d'expulsar de l'organisme (21). No obstant això, la comparació de mides en un altre estudi conclou que la mida de partícula sí que arriba a afectar, però les que són més grans, és a dir, les que tenen la mida de $5\mu\text{m}$ i no les que són de $0,5\mu\text{m}$ (22). Així i tot, en una revisió, els MPs amb mida superior a $150\mu\text{m}$ no s'absorbeixen a l'intestí sinó que es queden a la part apical de la primera capa de cèl·lules epitelials de l'intestí. En quedar-se retingudes, provoquen efectes més locals com la inflamació intestinal. En canvi, els MPs amb mida inferior a $150\mu\text{m}$ sí que són capaços de creuar la barrera intestinal i anar a circulació sistèmica (2). En contrast, en una altra investigació, es va arribar a la conclusió que la diferència de mida no derivava a resultats diferents, l'afectació era la mateixa per cada una (19).

Els estudis revistats sobre el sistema respiratori, dos d'ells tracten sobre aquest tema. El primer observa que les partícules més petites, entre 1 i $5\mu\text{m}$, són les que més dany causen, ja que són les encarregades d'activar les TLRs en el pulmó del ratolí i les cèl·lules tumorals pulmonars A549, derivant a un possible augment de la fibrosi (29). En canvi, un altre article fa referència que les partícules de mida de $5\mu\text{m}$ es queden acumulades en els pulmons, ja que no són prou estretes per travessar els capil·lars, no obstant això, fan referència que només s'ha utilitzat en l'estudi una sola mida de partícula i que, per tant, fan falta més estudis al respecte (30).

Aquesta situació pot ser deguda, ja que a part de la mida, hi ha molts factors diferents que poden afectar els resultats com seria el sexe, l'edat, la concentració administrada, els diferents òrgans, l'espècie, entre d'altres. Per tant, és necessari que la mida dels MPs sigui més estudiada, amb la utilització de tècniques de detecció més innovadores, ja que hi ha una gran diversitat d'estudis amb conclusions molt diverses.

5.3. Concentracions

La dosi i la concentració també donen peu a la determinació de l'impacte dels MPs en l'ésser humà. En els estudis revisats, s'utilitzen una gran varietat de dosis diferents pel que dificulta la determinació de l'efecte nociu. Curiosament, s'ha trobat que l'aigua que nosaltres bevem tenen concentracions aproximades de 0,6 µg/L, de 0,1µg/L i 2,6 µg/L en ampolles de plàstic multiús, d'un sol ús i de vidre respectivament (2). Si es compara amb les concentracions utilitzades dels diferents estudis revisats, es pot deduir que les concentracions són més elevades del que podria ser a la realitat. Per tant, s'ha de tenir en compte aquest aspecte a l'hora d'interpretar aquests resultats. Avui dia, la concentració és un factor que es considera encara una limitació ja que ens dificulta la comprensió correcta sobre els impactes nocius que tenen els MPs en la salut humana.

5.4. Principals impactes dels microplàstics

5.4.1. Sistema digestiu

El sistema digestiu és el més estudiat en la majoria d'articles que parlen dels MPs. Això és degut perquè actualment, molts aliments que ingerim contenen una petita proporció de MPs per la gran presència de plàstic en el nostre entorn i, per tant, és una via molt directa pel que fa a l'arribada dels MPs.

Una alteració molt freqüent és la de disbiosi intestinal provocant, per tant, una disrupció en la microbiota intestinal amb la disminució principal de bacteris beneficiosos del gènere *Parabacteroides* i dels fílums *Actinobacteria* i *Firmicutes*. Amb el posterior augment de bacteris perjudicials del gènere *Staphylococcus* i del fílum *Proteobacteria* (18,23–25). La pèrdua de bacteris beneficiosos per l'intestí, com el gènere *Parabacteroides*, provoca que hi hagi més tendència a tenir obesitat, malaltia intestinal inflamatòria i síndrome metabòlic, ja que aquests tenen un rol en el metabolisme de carbohidrats (38). La disrupció de la microbiota intestinal provoca la disfunció de la barrera intestinal, el desordre de l'energia metabòlica, inflamació i desordre en els neurotransmissors (39).

La inflamació va ser present en la majoria dels estudis revisats en rosegadors. En arribar al tracte intestinal, la majoria de MPs queden retinguts en diferents parts de l'òrgan desencadenant una inflamació crònica. Aquesta inflamació promou la resposta immunitària i aquesta s'encarrega d'activar unes citocines proinflamatòries com la IL-1β, la TNF-α i la IL-6 (18,19,24). Deixant de banda els rosegadors, també un estudi utilitzant peixos zebra es van observar efectes similars en el tracte intestinal dels animals aquàtics. Els símptomes més analitzats varen ser la inflamació intestinal i l'augment de l'estrès oxidatiu a causa de l'increment dels valors de CAT i SOD (40).

La salut hepàtica també es va trobar alterada amb la inflamació i l'estrès oxidatiu. L'augment de ROS i de la via Wnt/β-catenina genera l'estrès oxidatiu i el seu increment crònic acaba agreujant la fibrosi

hepàtica. Aquesta malaltia es caracteritza per l'augment excessiu de col·lagen i la cicatrització excessiva del teixit hepàtic, alterant la funció hepàtica. Tanmateix, el metabolisme lipídic és essencial pel nostre organisme, ja que els àcids grassos, els triglicèrids, els fosfolípids i els esteroides, concretament el colesterol, són fonamentals per diferents funcions com l'energia, la reserva energètica, l'estructura de les membranes cel·lulars, entre moltes més (41). No obstant això, els estudis revisats demostren que l'exposició dels MPs agreugen significativament el metabolisme lipídic (18–23,25).

A l'alterar el metabolisme lipídic, s'esdevé una disminució de l'expressió dels gens relacionats amb el transport, la β -oxidació i la síntesi dels àcids grassos. Aquest esdeveniment promou que s'acumuli més greix en el fetge originant una esteatosi hepàtica i, per tant, a efectes crònics, una fibrosi hepàtica (18,19,21,22). A part d'estudis amb rosegadors, l'evidència de l'afectació del metabolisme lipídic també va ser present en l'estudi *in vitro* d'organoides hepàtics en format 3D amb l'augment de l'acumulació de lípids i de l'esteatosi hepàtica (42).

5.4.2. Sistema reproductor

D'altra banda, és important destacar que tant l'aparell reproductor masculí com el femení, es va observar també com disminuïa la qualitat tant de l'esperma i dels oòcits exposats als MPs. A banda d'això, la inflamació i l'estrès oxidatiu varen ser presents en els tres estudis revisats (26–28). D'altra banda, no només s'han observat efectes secundaris sexuals en els ratolins, sinó també en animals aquàtics. L'exposició de MPs en les ostres, similarment com els ratolins, provoca que hi hagi una disminució en la qualitat i el rendiment de l'esperma, ja que hi ha una notable disminució en la producció de l'adenosina trifosfat (ATP). A més, es va trobar que els MPs eren possibles disruptors endocrins per la reducció dels nivells de les hormones sexuals com la testosterona i l'estradiol en els musclos, conduint a una alteració hormonal significativa en l'àmbit sexual (43).

5.4.3. Sistema respiratori

Les vies respiratòries són una via d'exposició directa per la constant respiració de les fibres dels microplàstics en suspensió en el medi ambient. En els tres articles revisats, coincideixen que els efectes més destacables són l'augment de la inflamació, de l'estrès oxidatiu i l'apoptosi. L'increment d'aquests tres factors deriven a un agreujament de la fibrosi pulmonar (29–31). L'administració *in vitro* de PS-MPs en cèl·lules humanes pulmonars epitelials BEAS-2B, també va incrementar significativament els nivells de ROS, per tant, un estrès oxidatiu (44). Aquesta informació ens ajuda a comprendre si realment les fibres de plàstic són nocives pel nostre tracte respiratori, tot i que la seva revisió encara sigui molt limitada i escassa actualment.

5.4.4. Sistema nerviós

Els resultats que ofereixen respecte al sistema nerviós, asseguren que els MPs tenen la capacitat de penetrar la BHE i arribar al cervell. Com els altres estudis, la inflamació és present i a més, es presenta una alteració en els gens associats amb la sinapsis provocant una possible alteració en la memòria i l'aprenentatge (32). A més, es van observar canvis del comportament del ratolí (33). En peixos zebra, es van observar efectes similars respecte als rosegadors. L'augment dels nivells de MPs en el cervell, la neuroinflamació i la pèrdua neuronal també van ser presents (45). Aquests impactes comuns en el sistema nerviós, ens suggereixen que els MPs sí que poden tenir impactes negatius significatius en el cervell que, a la llarga, es podria extrapolar als éssers humans.

5.4.5. Sistema cardiovascular

Pel que fa al sistema cardiovascular, ambdós estudis fan referència que l'exposició de MPs provoca un dany i apoptosi significatius en el miocardi, a més d'un estrès oxidatiu present que deriva a una fibrosi cardíaca (34,35). Aquesta evidència envers la consistència dels resultats ens fa pensar que els MPs tenen un impacte greu en el teixit cardíac. L'any 2022 es va realitzar un estudi observacional amb persones on investigaven la relació entre les malalties cardiovasculars i els microplàstics. La relació va ser afirmativa, però el mateix estudi va remarcar que hi havia molts factors que causaven variabilitat i que per tant, es necessitava més investigació en l'àmbit (46).

És important subratllar que la investigació dels sistemes respiratori, nerviós i cardiovascular, està molt més limitada respecte al digestiu i el reproductiu. La manca d'articles i el poc coneixement d'avui dia envers aquestes parts de l'organisme encara no es poden establir conclusions definitives. Per aquest motiu, és molt important fomentar la implicació en la investigació científica d'aquests àmbits per poder comprendre els efectes perjudicials de l'exposició de MPs.

5.4.6. Estrès oxidatiu

Tanmateix, cal destacar un mecanisme d'acció que està present en gairebé totes les investigacions dels diferents sistemes. L'estrès oxidatiu es destaca per un desequilibri entre els mecanismes antioxidants que tenim presents al nostre organisme i els nivells incrementats de les espècies reactives d'oxigen (ROS), que poden causar danys (47). En gairebé tots els sistemes revisats arriben a patir aquest efecte secundari, per tant, l'administració dels MPs pot induir un possible estrès oxidatiu. Per conseqüència, aquest efecte pot derivar a efectes més greus, com l'activació de les vies de senyalització de la Wnt/ β -catenina i NF- κ B, que com s'ha vist en els resultats, acaben agreujant la resposta inflamatòria i la fibrosi dels diferents òrgans analitzats (19,20,21,26,28–31,33,34,35).

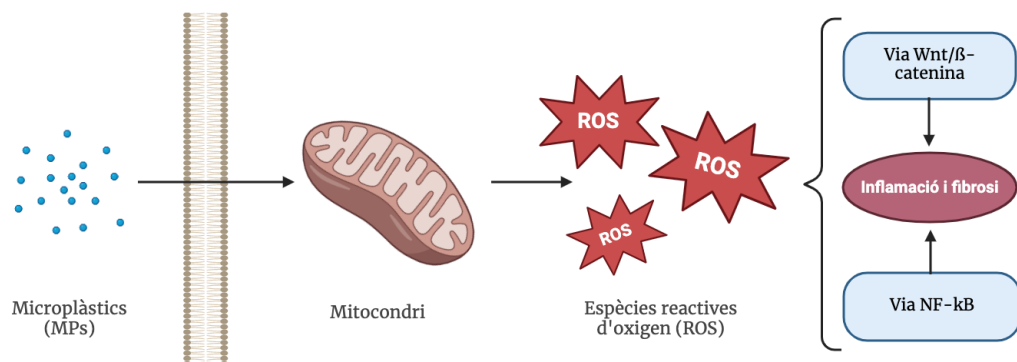


Figura 9: Esquema del mecanisme d'acció de l'estrès oxidatiu en els mitocondris provocat pels MPs.
(Creat amb BioRender)

5.5. Limitacions i futures perspectives

Després d'haver revisat i comparat els diferents articles, es fa evident que avui dia encara existeixen moltes incerteses en aquest àmbit. Els estudis de la mida de partícula i la concentració de l'exposició dels MPs continuen sent molt limitades, impeditint trobar resultats significatius sobre quins impactes tenen en la salut humana. Tanmateix, existeixen una gran diversitat de dissenys amb resultats molt variables que dificulten la comprensió i comparació entre resultats. Per aquest motiu, resultaria interessant establir un consens per tal d'establir metodologies d'anàlisis concises i clares per tal de detectar correctament aquestes partícules en els subjectes analitzats.

Així mateix, la majoria d'estudis que es realitzen avui dia encara es basen en la investigació de rosegadors. Tot i que hi ha molta similitud amb l'ésser humà i ens poden donar una idea del qual podria suposar per la nostra espècie, també tenen certes diferències i, per tant, no podem assegurar que els resultats obtinguts siguin totalment extrapolables. En aquest cas, seria interessant augmentar els incentius de les investigacions en l'espècie humana tot i que sigui més complicat per condicions ètiques i econòmiques. Per superar aquesta barrera, els estudis *in vitro* amb cèl·lules humanes serien interessants de potenciar, ja que poden imitar el model del cos humà i aconseguir resultats fiables i significatius envers l'afectació dels microplàstics en la salut humana.

6. Conclusions

Els estudis toxicològics revisats anteriorment, utilitzant models animals d'experimentació, han identificat que l'exposició dels microplàstics és un risc potencial per la salut humana. La informació revisada demostra que al arribar a l'organisme, les partícules poden tenir diferents impactes en els sistemes del cos humà. No obstant això, l'interès en la seva investigació és cada cop més creixent degut a les seves limitacions i incerteses. En el present treball, s'han originat múltiples conclusions.

1. L'ús generalitzat del plàstic dona peu a la creació dels microplàstics, sent una amenaça emergent pels ecosistemes i éssers vius, creant una necessitat fonamental d'investigar aquest fenomen.
2. És evident l'afectació que tenen els microplàstics en els diferents sistemes dels rosegadors, com el digestiu, el reproductiu, el respiratori, el nerviós i el cardiovascular, ocasionant efectes negatius similars com l'estrès oxidatiu i la inflamació.
3. El sistema digestiu és el sistema més afectat i amb els efectes més negatius, a causa de l'exposició tan directa pel consum diari d'aliments i begudes amb presència de microplàstics en el seu interior.
4. Es consideren limitacions, la mida de partícula, la concentració administrada i la tipologia del plàstic, degut a la variabilitat de resultats existents amb conclusions poc concises.
5. Per superar els buits científics, faria falta millorar l'acord sobre els mètodes analítics i les tècniques de detecció, ja que poden donar variabilitat en els resultats.
6. És necessari l'increment de la investigació en aquest àmbit, ja que encara hi ha moltes qüestions per comprendre els efectes relacionats amb aquesta exposició.
7. És necessari promoure mesures preventives per a la gestió, producció i ús dels plàstics per tal de reduir la seva degradació, provocant els microplàstics.

7. Bibliografia

1. Kannan K, Vimalkumar K. A Review of Human Exposure to Microplastics and Insights Into Microplastics as Obesogens. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12: 724989.
2. Hirt N, Body-Malapel M. Immunotoxicity and intestinal effects of nano- and microplastics: a review of the literature. Part *Fibre Toxicol*. 2020; 17: 57.
3. Blackburn K, Green D. The potential effects of microplastics on human health: What is known and what is unknown. *Ambio*. 2022;51(3):518-530.
4. Bajt O. From plastics to microplastics and organisms. *FEBS Open Bio*. 2021; 11; 954-966.
5. Campanale C, Massarelli C, Savino I, Locaputo V, Uricchio VF. A detailed review study on potential effects of microplastics and additives of concern on human health. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(4): 1212.
6. Microplastics in the human body: What we know and don't know [Internet]. [citat 12 maig 2024]. Disponible a: <https://www.nbcnews.com/science/science-news/microplastics-human-body-know-dont-know-rcna23331>
7. Przekop R, Michalczuk U, Penconek A, Moskal A. Effect of Microplastic Particles on the Rheological Properties of Human Saliva and Mucus. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(22): 7073.
8. Cverenkárová K, Valachovičová M, Mackul'ak T, Žemlička L, Bírošová L. Microplastics in the food chain. *Life*. 2021;11(12):1-18.
9. World Economic Forum Ellen MacArthur Foundation and McKinsey & Company. The New Plastics Economy: Rethinking the future of plastics. Ellen MacArthur Found. [Internet]. 2016 [citat 12 maig 2024]. Recuperat de: <http://www.ellenmacarthurfoundation.org/publications>
10. Schwabl P, Koppel S, Königshofer P, Bucsics T, Trauner M, Reiberger T, et al. Detection of various microplastics in human stool: A prospective case series. *Ann Intern Med*. 2019;171(7):453-457.
11. Prata JC. Airborne microplastics: Consequences to human health? *Environ Pollut*. 2018; 234: 115-126
12. Kumar R, Manna C, Padha S, Verma A, Sharma P, Dhar A, et al. Micro(nano)plastics pollution and human health: How plastics can induce carcinogenesis to humans? *Chemosphere*. 2022;298: 134267.
13. Prata JC, da Costa JP, Lopes I, Duarte AC, Rocha-Santos T. Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. *Sci Total Environ*. 2020;702:134455.
14. Silva MG, Oliveira MM, Peixoto F. Assessing micro and nanoplastics toxicity using rodent

- models: Investigating potential mitochondrial implications. *Toxicology*. 2023;499: 153656.
15. ¿Por qué se utilizan ratones en los estudios científicos? [Internet]. [citat 12 maig 2024]. Disponible a: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-utilizan-ratones-estudios-cientificos-20140601100435.html>
 16. Panel E, Chain F. Presence of microplastics and nanoplastics in food, with particular focus on seafood. *EFSA J*. 2016;14(6): 4501.
 17. WHO. Dietary and inhalation exposure to nano- and microplastic particles and potential implications for human health. Dietary and inhalation exposure to nano-and microplastic particles and potential implications for human health. [Internet]. 2022. [citat 12 maig 2024]. Recuperat de: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/362049/9789240054608-eng.pdf?sequence=1>
 18. Okamura T, Hamaguchi M, Hasegawa Y, Hashimoto Y, Majima S, Senmaru T, et al. Oral Exposure to Polystyrene Microplastics of Mice on a Normal or High-Fat Diet and Intestinal and Metabolic Outcomes. *Environ Health Perspect*. 2023;131(2):1-17.
 19. Djouina M, Waxin C, Dubuquoy L, Launay D, Vignal C, Body-Malapel M. Oral exposure to polyethylene microplastics induces inflammatory and metabolic changes and promotes fibrosis in mouse liver. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;264: 115417.
 20. Li X, Feng L, Kuang Q, Wang X, Yang J, Niu X, et al. Microplastics cause hepatotoxicity in diabetic mice by disrupting glucolipid metabolism via PP2A/AMPK/HNF4A and promoting fibrosis via the Wnt/ β -catenin pathway. *Environ Toxicol*. 2024;39(2):1018-1030.
 21. Tao J, Deng P, Lin M, Chen C, Ma Q, Yang L, et al. Long-term exposure to polystyrene microplastics induces hepatotoxicity by altering lipid signatures in C57BL/6J mice. *Chemosphere*. 2024;347:140716.
 22. Luo T, Zhang Y, Wang C, Wang X, Zhou J, Shen M, et al. Maternal exposure to different sizes of polystyrene microplastics during gestation causes metabolic disorders in their offspring. *Environ Pollut*. 2019;255:113122.
 23. Jin Y, Lu L, Tu W, Luo T, Fu Z. Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice. *Sci Total Environ*. 2019;649:308-317.
 24. Li B, Ding Y, Cheng X, Sheng D, Xu Z, Rong Q, et al. Polyethylene microplastics affect the distribution of gut microbiota and inflammation development in mice. *Chemosphere*. 2020;244: 125492.
 25. Lu L, Wan Z, Luo T, Fu Z, Jin Y. Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice. *Sci Total Environ*. 2018;631-632:449-458.
 26. Wu D, Zhang M, Bao TT, Lan H. Long-term exposure to polystyrene microplastics triggers premature testicular aging. *Part Fibre Toxicol*. 2023;20(1):1-35.
 27. Zhang P, Zhang Y, Li P, Tu D, Zheng X. Effects of the adsorption behavior of polyamide

- microplastics on male reproductive health by reduction of testosterone bioavailability. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024;269: 115747.
28. Liu Z, Zhuan Q, Zhang L, Meng L, Fu X, Hou Y. Polystyrene microplastics induced female reproductive toxicity in mice. *J Hazard Mater.* 2022;424:127629.
 29. Cao J, Xu R, Geng Y, Xu S, Guo M. Exposure to polystyrene microplastics triggers lung injury via targeting toll-like receptor 2 and activation of the NF- κ B signal in mice. *Environ Pollut.* 2023;320:121068.
 30. Li X, Zhang T, Lv W, Wang H, Chen H, Xu Q, et al. Intratracheal administration of polystyrene microplastics induces pulmonary fibrosis by activating oxidative stress and Wnt/ β -catenin signaling pathway in mice. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;232: 113238.
 31. Lu K, Lai KP, Stoeger T, Ji S, Lin Z, Lin X, et al. Detrimental effects of microplastic exposure on normal and asthmatic pulmonary physiology. *J Hazard Mater.* 2021;416: 126069.
 32. Lee C wen, Hsu L fen, Wu I, Wang Y li, Chen W chen, Liu Y jun, et al. Exposure to polystyrene microplastics impairs hippocampus-dependent learning and memory in mice. *J Hazard Mater.* 2022;430:128431.
 33. Wang J, Yang Y, Shi Y, Wei L, Gao L, Liu M. Oxidized / unmodified-polyethylene microplastics neurotoxicity in mice: Perspective from microbiota-gut-brain axis. *Environ Int.* 2024;185:108523.
 34. Zhang L. Polystyrene microplastics cause cardiac fibrosis by activating Wnt / b -catenin signaling pathway and promoting cardiomyocyte apoptosis in rats. *Environ Pollut.* 2020;265:115025.
 35. Lu T, Li D, Yuan X, Wang Z, Shao Z, Feng X, et al. Potential Effects of Orally Ingesting Polyethylene Terephthalate Microplastics on the Mouse Heart. *Cardiovasc Toxicol.* 2024;24(3):291-301.
 36. Polímeros plásticos | AEVAE [Internet]. [citat 20 maig 2024]. Disponible a: <https://www.aevae.net/polimeros-plasticos/>
 37. Clasificación y Tipos de Plásticos - Envaselia [Internet]. [citat 20 maig 2024]. Disponible a: <https://www.ensavelia.com/blog/tipos-de-plastico-id7.htm>
 38. Zhang Z, Chen W, Chan H, Peng J, Zhu P, Li J, et al. Polystyrene microplastics induce size-dependent multi-organ damage in mice: Insights into gut microbiota and fecal metabolites. *J Hazard Mater.* 2023;461: 132503.
 39. Niu H, Liu S, Jiang Y, Hu Y, Li Y, He L, et al. Are Microplastics Toxic? A Review from Eco-Toxicity to Effects on the Gut Microbiota. *Metabolites.* 2023;13(6): 739.
 40. Qiao R, Sheng C, Lu Y, Zhang Y, Ren H, Lemos B. Microplastics induce intestinal inflammation, oxidative stress, and disorders of metabolome and microbiome in zebrafish. *Sci Total Environ.* 2019; 662: 246-253.

41. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. Clin e Investig en Arterioscler. 2021;33:3-9.
42. Cheng W, Li X, Zhou Y, Yu H, Xie Y, Guo H, et al. Corrigendum to «Polystyrene microplastics induce hepatotoxicity and disrupt lipid metabolism in the liver organoids» [Sci. Total Environ. 806 (2022) 150328]. 2022;851: 158139.
43. Yang S, Li M, Yuen R, Kong C, Li L, Li R, et al. Reproductive toxicity of micro-and nanoplastics. Environ Int. 2023;177:108002.
44. Dong CD, Chen CW, Chen YC, Chen HH, Lee JS, Lin CH. Polystyrene microplastic particles: In vitro pulmonary toxicity assessment. J Hazard Mater. 2019; 385: 121575.
45. Santos D, Luzio A, Félix L, Cabecinha E, Bellas J, Monteiro SM. Microplastics and copper induce apoptosis, alter neurocircuits, and cause behavioral changes in zebrafish (Danio rerio) brain. Exotoxicol Environ Saf. 2022; 242: 113926.
46. Plastic in Arteries Tied With Higher Risk of Cardiovascular Problems. JAMA. 2024; 331(16): 1354.
47. Preiser JC. Oxidative stress. J Parenter Enter Nutr. 2012;36(2):147-154.