

Relación genética entre las enfermedades pulmonares de origen ambiental u ocupacional y la osteoporosis: un enfoque bioinformático

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000300005>

Andújar-Vera F¹, García-Fontana C^{1,2,3}, González-Salvatierra S^{1,2,4}, Martínez-Heredia L⁴, Muñoz-Torres M^{1,2,3,4}, García-Fontana B^{1,2,3}

1 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA). Granada (España)

2 Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada (España)

3 CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid (España)

4 Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Granada (España)

Fecha de recepción: 24/06/2021 - Fecha de aceptación: 08/09/2021

Este trabajo ha sido realizado gracias a la Beca FEIOMM Traslacional 2018 otorgada a la Dra. Beatriz García Fontana.

Resumen

Objetivos: Identificación de biomarcadores que relacionan la osteoporosis con enfermedades pulmonares ocupacionales y ambientales.

Material y métodos: Mediante bases de datos de terminología médica unificada se obtuvieron enfermedades relacionadas con enfermedades pulmonares que, junto con la osteoporosis, fueron analizadas en DisGeNET para obtener los genes asociados a cada enfermedad y formar una red de interacción proteína-proteína (PPI) mediante el uso de STRING dentro de Cytoscape. A través de la aplicación de diferentes algoritmos de centralidad utilizando CytoHubba en Cytoscape, se seleccionaron las 5 proteínas de la red con el mayor grado de centralidad.

Resultados: 9 enfermedades fueron incluidas en el grupo de enfermedades pulmonares. Se obtuvieron 2.698 genes asociados a enfermedades pulmonares y a osteoporosis. Los genes vinculados con osteoporosis y con al menos dos de las enfermedades pulmonares incluidas dieron lugar a una red PPI con 152 nodos y 1.378 ejes. Las proteínas con mayor grado de centralidad de la red fueron AKT1, ALB, IL6, TP53 y VEGFA.

Conclusiones: Existe una elevada relación entre la osteoporosis y las enfermedades pulmonares ambientales estudiadas, a través de genes con una implicación dual. Nosotros proponemos cinco genes importantes que vinculan estas enfermedades y que podrían constituir una base coherente para investigaciones más profundas en este campo.

Palabras clave: osteoporosis, calidad del aire, contaminación atmosférica, enfermedad pulmonar, biomarcadores, bioinformática.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la osteoporosis se define como “una enfermedad sistémica del esqueleto que se caracteriza por una masa ósea disminuida y una alteración estructural del tejido óseo que determina una disminución en la resistencia ósea derivando en un incremento importante de la fragilidad y susceptibilidad a las fracturas”¹. Los factores de riesgo clásicos asociados al desarrollo de la osteoporosis son la edad, antecedentes de fractura previa o historial familiar de osteoporosis, y deficiencia estrogénica prolongada en el tiempo².

Por otro lado, uno de los factores de riesgo de mortalidad más importante a nivel poblacional es la contaminación del aire. Las consecuencias derivadas de la contaminación del aire suponen un elevado impacto económico y social. En 2015, los gastos derivados de la

morbimortalidad asociada a contaminación alcanzaron los 21 mil millones de dólares a nivel mundial, y se estima un número de muertes prematuras entre 6 y 9 millones de personas en 2060 debidas a la contaminación de aire exterior³. Se ha demostrado que la contaminación atmosférica tiene un impacto directo en la salud provocando diversos efectos adversos⁴. La relación entre la contaminación del aire y las enfermedades pulmonares ambientales se ha reportado en numerosos estudios^{4,6}. Así mismo, existe una fuerte evidencia científica que relaciona la pobre calidad del aire en distintos entornos laborales con el desarrollo de distintas enfermedades respiratorias^{7,8}.

En los años 80 se publicaron los primeros estudios que ponían de manifiesto una asociación entre calidad del aire y la calidad ósea observándose una incidencia de



Correspondencia: Cristina García Fontana (cgfontana@ugr.es), Manuel Muñoz Torres (mmt@mamuto.es)

fracturas significativamente mayor en personas pertenecientes a áreas urbanas frente a aquellas residentes en áreas rurales⁹⁻¹¹. Desde entonces, los estudios en esta línea han aumentado de forma notable a lo largo de los últimos años determinando que la exposición prolongada a la contaminación del aire está asociada a una disminución de la calidad ósea¹²⁻¹⁴, siendo considerado como un factor de riesgo modificable de osteoporosis y de fracturas¹⁵. Sin embargo, una revisión sistemática publicada recientemente, apunta a la existencia de asociaciones inconsistentes entre la contaminación atmosférica y el riesgo de osteoporosis, que podrían explicarse por la heterogeneidad en las características de los sujetos que participan en los estudios publicados en este sentido¹⁶.

A pesar de que la evidencia científica sugiere la existencia de una relación entre enfermedades pulmonares y osteoporosis, actualmente no se presta especial atención a la calidad del aire como un potencial problema de salud ósea. Considerando el incremento en la contaminación del aire durante los últimos años, es importante profundizar en este tema con el objetivo de conocer las vías cruzadas entre los efectos nocivos de la contaminación del aire y la salud ósea.

En este contexto, la identificación de marcadores genéticos robustos que estén presentes tanto en enfermedades pulmonares ambientales y ocupacionales relacionadas con la contaminación y la calidad del aire, como en enfermedades relacionadas con la calidad ósea, permitirá el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas enfocadas a la población de mayor riesgo. Para este tipo de estudios, la bioinformática juega un importante papel, permitiendo identificar mediante el uso de distintas herramientas y algoritmos, moléculas que pueden actuar como biomarcadores comunes entre distintas patologías. En este sentido, el propósito de este trabajo fue construir y analizar una red de interacciones proteína-proteína relacionando genes implicados en distintas enfermedades pulmonares ambientales y ocupacionales relacionadas con la contaminación y la calidad del aire, con genes asociados a desarrollo de osteoporosis, para identificar biomarcadores comunes en ambas enfermedades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Recopilación de datos

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica para obtener una selección de términos unificados para determinar las enfermedades pulmonares y ocupacionales. Las bases de datos de terminología médica unificada consultadas fueron Unified Medical Language System (UMLS, <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/index.html>) y Medical Subject Headings (MeSH, <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). Posteriormente, cada una de las enfermedades seleccionadas, fueron usadas para determinar los genes asociados a enfermedad (GDA) mediante la utilización de la plataforma DisGeNET (<http://www.disgenet.org/home/>), la cual integra información sobre relación entre genes y enfermedades a partir de varias fuentes de datos públicos y de literatura sobre expresión génica, biomarcadores, asociación entre variantes y enfermedades, polimorfismos de un solo nucleótido y asociaciones de fenotipos clínicos con las enfermedades correspondientes¹⁷.

Selección de genes semilla

Una vez obtenidos tanto los genes asociados a las diferentes enfermedades pulmonares (de origen ambiental u ocupacional) y a la osteoporosis, se realizó un filtrado

inicial seleccionando aquellos genes comunes a osteoporosis y con al menos una de las enfermedades pulmonares enmarcadas dentro de este estudio. En una segunda fase, se seleccionaron aquellos genes vinculados con la osteoporosis y con dos enfermedades pulmonares para generar la red de interacción de proteínas (PPI).

Construcción de redes PPI

Para construir la red PPI de los genes asociados a las enfermedades objeto de estudio, se utilizó la aplicación STRING (versión 1.6.0, released: 8 Sep 2020, <http://apps.cytoscape.org/apps/stringapp>)¹⁸ dentro de la plataforma Cytoscape (versión 3.8.2, <https://cytoscape.org/>)¹⁹. El valor de punto de corte de confianza se estableció en 0,7, considerándose significativas únicamente las interacciones con un valor mayor o igual a 0,7. Las proteínas por debajo de este punto de corte y aquellas sin relación con otras proteínas, fueron descartadas.

Estudio de centralidad e identificación de genes

La obtención de los genes centrales, es decir, aquellos nodos importantes con un elevado número de interacciones hacia otros nodos, fueron seleccionados utilizando el complemento CytoHubba²⁰ en Cytoscape. Se utilizaron cinco métodos de cálculo: Degree, Betweenness, Maximal Clique Centrality (MCC), Bottleneck y Closeness²¹. Los genes comunes derivados de estos seis algoritmos representan genes candidatos clave con importantes funciones reguladoras biológicas.

RESULTADOS

Recopilación de datos

Tras la revisión de términos médicos unificados, fueron seleccionadas las enfermedades incluidas en la tabla 1. Estas se utilizaron para comparar los genes asociados a cada una de ellas con la osteoporosis. No fueron incluidas enfermedades en las que no se hubieran identificado genes asociados a la enfermedad.

Tabla 1. Términos unificados para enfermedades de este estudio y código único de identificación

*SLMU CUI	Término unificado/Patología
C0003165	Antracosis
C0003849	Asbestosis
C0006542	Bisinosis
C0024117	Enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias
C0025500	Mesotelioma
C0029456	Osteoporosis
C0037116	Silicosis
C0206062	Enfermedad pulmonar intersticial
C0264423	Asma ocupacional
C0340092	Neumonitis por hipersensibilidad de tipo estival

*SLMU: sistema de lenguaje médico unificado; CUI: código único de identificación.

Selección de genes semilla

Tras la aplicación de los criterios establecidos para la inclusión de genes en la red PPI, se obtuvieron 157 genes vinculados con osteoporosis y al menos con dos enfermedades pulmonares. La lista completa puede visualizarse en el material suplementario.

Construcción de redes PPI

La red PPI generada incluyó 152 proteínas (nodos) y 1.378 relaciones (ejes). De este conjunto, 12 proteínas fueron descartadas por no estar vinculadas con otras proteínas (figura 1).

Estudio de centralidad e identificación de genes

Se determinaron 10 genes centrales mediante la aplicación CytoHubba a partir de los métodos de centralidad detallados en la tabla 2. A continuación se seleccionaron los 5 genes que aparecían con más frecuencia en los diferentes algoritmos de centralidad (tabla 3), los cuales compartían su presencia en todos los algoritmos utilizados, evidenciando su importancia dentro de la red de interacción construida.

DISCUSIÓN

Cualquier informe anual sobre la calidad del aire revela conclusiones nada halagüeñas. La Organización Mundial de la Salud advierte constantemente sobre el incumplimiento de los estándares recomendados para lograr una calidad de aire saludable. Una pobre calidad del aire tiene una gran repercusión sanitaria llegando a provocar 4,2 millones de muertes prematuras al año en todo el mundo, asociadas principalmente a la exposición a pequeñas partículas con un diámetro menor o igual a 2,5 micrones²². Los principales efectos sobre la salud que tiene la exposición a un entorno con aire de mala calidad o contaminado son conocidos y han sido demostrados científicamente durante muchos años. Entre ellos cabe destacar el cáncer de pulmón, enfermedades respiratorias y cardiovasculares, ictus, etc. Sin embargo, existen otros efectos menos conocidos o con escasa evidencia científica asociada a la falta de estudios en esta área.

Debido al envejecimiento de la población, la osteoporosis es considerada como una de las enfermedades de mayor prevalencia en la población a nivel mundial. Actualmente, la asociación entre una mala calidad del aire y la osteoporosis no está bien definida en la literatura científica, pero comienza a tener una gran importancia debido a la repercusión sanitaria que supone el elevado porcentaje de población que presenta problemas osteoporóticos o baja calidad ósea.

Los resultados de este estudio muestran un conjunto de genes asociados a la presencia tanto de enfermedades pulmonares (derivadas de contaminación ambiental o asociadas a determinadas actividades ocupacionales) como de osteoporosis. Las enfermedades pulmonares son causadas principalmente por una exposición repetida en el tiempo de irritantes químicos, alérgenos o toxinas, pudiendo provocar efectos duraderos en el individuo.

La búsqueda bibliográfica de enfermedades pulmonares de origen ambiental u ocupacional, ofreció un conjunto de enfermedades que, sin estar *a priori* relacionadas con la osteoporosis, podrían compartir uno o varios genes vinculados con procesos osteoporóticos. Así, encontramos la antracosis, una afección pulmonar producida por una exposición e inhalación de polvo con alta concentración en carbón; la asbestosis, en la que el amianto es la

Figura 1. Red de interacción proteína-proteína de genes asociados a las enfermedades pulmonares de este estudio y vinculados con la osteoporosis



Tabla 2. Ranking de genes de la red biológica según algoritmo de centralidad utilizado

Degree	Betweenness	*MCC	Bottleneck	Closeness
TNF	TNF	TNF	VEGFA	TNF
VEGFA	SRC	VEGFA	AKT1	VEGFA
AKT1	VEGFA	AKT1	HGF	AKT1
MAPK3	AKT1	MAPK3	SPP1	MAPK3
IL6	MAPK3	IL6	IL6	IL6
EGFR	IL6	MAPK8	TP53	MAPK8
TP53	EGFR	TP53	VCAM1	EGFR
CXCL8	TP53	CXCL8	CAT	TP53
ALB	ALB	CCL2	ALB	ALB
STAT3	MAPK1	ALB	MAPK1	STAT3

*MCC: maximal clique centrality.

principal partícula inhalada; la bisinosis, producida por la inhalación del polvo de algodón entre otras partículas de origen vegetal; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), consecuencia de una exposición a largo plazo a irritantes como el aire contaminado, vapores químicos o polvo, entre otros; el mesotelioma, una forma de cáncer específico del mesotelio pulmonar que suele estar relacionado principalmente con la exposición ocu-

Tabla 3. Ranking de genes con más presencia en los algoritmos de centralidad aplicados

Genes	Nombre unificado
AKT1	AKT Serina/Treonina Kinasa 1
ALB	Albumina
IL6	Interleucina 6
TP53	Proteína Tumor P53
VEGFA	Factor de crecimiento del endotelio vascular A

pacional a asbestos; la silicosis, provocada por la inhalación de polvo con partículas de sílice; las enfermedades pulmonares intersticiales, que engloban un conjunto de enfermedades pulmonares la mayoría de las cuales están causadas por cicatrizaciones progresivas del tejido pulmonar debidas a exposiciones prolongadas a sustancias peligrosas (como determinadas sustancias orgánicas, maderas, metales, agentes infecciosos como los virus, fármacos, etc.); el asma ocupacional, producido por la inflamación de las vías respiratorias pulmonares a causa de inhalación de sustancias producidas en el lugar de trabajo como polvo de madera, hongos, y/o sustancias químicas, entre otras y neumonitis por hipersensibilidad, provocada por una exposición a una gran cantidad de partículas orgánicas como hongos o bacterias, lo que provoca una importante respuesta inflamatoria²³.

Este conjunto de enfermedades derivadas de una mala calidad del aire se ha relacionado con la osteoporosis, reflejando una alta relación a nivel genético entre los ambos tipos de enfermedades. Los resultados del presente estudio son consistentes con estudios previos sobre asociación de enfermedades respiratorias con osteoporosis¹²⁻¹⁴. Además, se han obtenido genes especialmente relevantes que podrían considerarse como potenciales marcadores comunes entre enfermedades pulmonares y osteoporóticas.

En la biología de sistemas, el descubrimiento de las principales proteínas y sus correspondientes vías moleculares en enfermedades complejas está en auge gracias a los análisis de redes PPI y análisis de enriquecimiento. El enfoque de biología de sistemas para investigar la biología asociada a enfermedades está revolucionando la comprensión de vías celulares y redes de genes que subyacen a la aparición de enfermedades, facilitando de esta manera el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos y terapias gracias a la identificación de marcadores en la progresión de la enfermedad.

En redes biomoleculares, donde los genes y/o las proteínas son nodos y las interacciones moleculares son los bordes o aristas que interconectan los nodos, la importancia de un nodo se puede medir por el efecto producido en los cambios de función de la red de interacción tras la eliminación de ese nodo. Estos nodos esenciales son los llamados *hubs*. En este estudio se han determinado 5 *hubs* que podrían perturbar de manera consistente la red de interacción y eso podría ocasionar efectos importantes en la aptitud del organismo. Los *hubs* que han sido seleccionados y que relacionan enfermedades pulmonares de origen ambiental u ocupacional con os-

teoporosis son AKT1, ALB, IL6, TP53 y VEGFA, tabla 4. Sin embargo, estudios futuros podrían sugerir nuevos *hubs* que presentan un *score* más bajo en la clasificación realizada en este estudio.

El papel que desempeñan estos *hubs* en los procesos osteoporóticos y en las enfermedades pulmonares es bastante conocido y corrobora la importancia de los genes seleccionados en este trabajo para relacionar las enfermedades objeto de estudio.

En el caso del gen AKT1, que codifica la proteína denominada quinasa AKT1, se encuentra en diversos tipos de células desempeñando funciones importantes en muchas vías de señalización; en el caso de la osteoporosis, AKT1 actúa como regulador negativo de la diferenciación de los osteoblastos y como mediador positivo de la osteoclastogénesis. Se considera por tanto, un potencial objetivo como diana terapéutica para mejorar la diferenciación de osteoblastos y formación de masa ósea limitando al mismo tiempo el desarrollo de los osteoclastos y la resorción ósea^{24,25}. Esta proteína también tiene implicación a nivel pulmonar, participando en la aparición y progresión de fibrosis pulmonar, al promover la diferenciación de los miofibroblastos y la deposición de proteínas en el espacio extracelular y por otra parte, a través de la regulación de TSP1. Debido a esto, AKT1 ha sido propuesta como biomarcador de la enfermedad pulmonar intersticial²⁶, de manera que el uso de inhibidores de AKT1 como triciribine, se plantea como potencial estrategia terapéutica para el tratamiento de estas enfermedades. Estos datos corroboran su papel dual en ambas patologías.

Por otra parte, se identificó el gen ALB que codifica la albúmina. Los bajos niveles de esta proteína se han asociado a un mayor riesgo de fracturas debido a una baja densidad mineral ósea (DMO), existiendo una correlación positiva entre la albúmina sérica y la DMO^{27,28}. En relación a enfermedades pulmonares, se ha mostrado una asociación entre albúmina y enfermedad pulmonar intersticial, observándose niveles significativamente inferiores de albúmina en pacientes afectados con enfermedad pulmonar intersticial²⁹.

La interleucina 6 codificada por el gen IL6, se considera un factor clave de la osteoporosis postmenopáusica debido a su capacidad para activar los osteoclastos e inducir la reabsorción ósea³⁰. Además, ha sido identificada como objetivo prometedor para el tratamiento osteoporótico debido a su papel fundamental como inhibidor de la osteogénesis y como predictor de la pérdida de masa ósea^{31,32}. En relación a enfermedades pulmonares, podemos destacar estudios que correlacionan la sobreexpresión de IL6 con EPOC^{33,34}, aunque existen otros que apuntan en sentido contrario³⁵. Con respecto a silicosis, existen varios estudios que muestran niveles aumentados de esta citoquina desde estados tempranos de la enfermedad siendo considerado como un potencial biomarcador para el diagnóstico precoz y el tratamiento de los pacientes con silicosis³⁶. Así mismo, existen estudios que relacionan el aumento de niveles de IL6 con el desarrollo de antracosis. En este sentido, varios estudios muestran una asociación de ciertos polimorfismos de IL6 con el desarrollo de antracosis y/o antrosilicosis así como con efectos genotóxicos asociados^{37,38}.

Con respecto a la proteína tumoral p53, codificada por el gen TP53, existen varios estudios que la relacionan tanto con osteoporosis como con distintas enfermedades pulmonares. En este contexto, varios estudios muestran

que los niveles séricos aumentados de p53 se asocian con una disminución de masa ósea, y la supresión de p53 revierte parcialmente la disminución de la DMO *in vitro* e *in vivo*³⁹. En el caso de enfermedades pulmonares, juega un papel protagonista en el desarrollo de EPOC, observándose niveles incrementados de esta proteína en pacientes afectados⁴⁰. Así mismo, se ha observado una asociación entre p53 y mesotelioma⁴¹. En este sentido, se ha reportado que aproximadamente el 15% de pacientes afectados con mesotelioma presenta algún tipo de mutación en el gen TP53. Del mismo modo, se ha observado que aproximadamente en el 25% de mesoteliomas humanos existen co-delecciones de los genes TP53 junto con PTEN y/o CDKN2A/p14ARF, asociándose las pérdidas cooperativas de estos genes con el desarrollo de una proporción significativa de estas neoplasias agresivas⁴². Estos hallazgos pueden dar lugar al establecimiento de estrategias terapéuticas adecuadas para el tratamiento conjunto de ambos tipos de enfermedades.

Por último, el gen VEGFA que codifica el factor de crecimiento endotelial vascular A se sabe que tiene un papel importante en la biología del hueso participando en la osificación endocondral. Además, VEGFA se expresa a niveles elevados en los precursores de los osteoblastos y puede estimular la diferenciación osteogénica en varios tipos de células⁴³. Por otra parte, se ha observado que niveles disminuidos de VEGFA se asocian con osteoporosis mediante un mecanismo intracelular mediado posiblemente por la regulación del factor de transcripción RUNX2, habiéndose llegado a considerar como objetivo terapéutico de la enfermedad⁴⁴. Este gen también ha mostrado una actividad relevante en enfermedades pulmonares, siendo un factor de crecimiento autocrino en el mesotelioma y un potente mitógeno para las células mesoteliales⁴⁵. VEGFA está implicado en la angiogénesis y estimula la neovascularización de los tumores. En el mesotelioma maligno se han detectado niveles elevados de VEGFA y de su receptor mediante inmunohistoquímica^{46,47} y se han correlacionado con la densidad de microvasos, el aumento de la necrosis tumoral y una peor supervivencia⁴⁸. En este sentido, fármacos di-

Tabla 4. Genes con alta puntuación en centralidad asociados a las patologías pulmonares utilizadas en este estudio

Genes	Nombre unificado
AKT1	^a EPOC, Mesotelioma, Silicosis, ^b EPI
ALB	EPOC, EPI
IL6	EPOC, Mesotelioma, Silicosis, EPI, Antracosis
TP53	EPOC, Mesotelioma, Silicosis, EPI
VEGFA	EPOC, Mesotelioma, EPI

^aEPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica ; ^bEPI: enfermedad pulmonar intersticial.

rigidos al bloqueo de VEGFA, como el bevacizumab, han demostrado recientemente su eficacia en el tratamiento del mesotelioma⁴⁹.

A pesar de la cantidad de información del papel de estos genes en determinadas enfermedades tanto pulmonares como osteoporóticas, hay pocos estudios que relacionen ambos tipos de enfermedades siendo necesario, por tanto, profundizar en estos aspectos con objeto de identificar posibles dianas terapéuticas comunes. La asociación entre enfermedades pulmonares (desencadenadas por contaminación atmosférica o por una mala calidad del aire en entornos laborales) y calidad ósea podría abrir la puerta al diseño de estrategias conductuales orientadas a la modificación del estilo de vida que implique una mejoría en la salud ósea. Por otra parte, es importante considerar a la población con algún tipo de enfermedad pulmonar, como población de riesgo de fragilidad ósea. Por todo ello, el conocimiento que aporta este tipo de estudios revela la importancia de estudiar la DMO en personas con enfermedades pulmonares para establecer medidas terapéuticas y preventivas tempranas con el objeto de reducir el riesgo de fracturas en esta población vulnerable.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*; 1993; 94: 646-650.
- Guía práctica del manejo de la osteoporosis y prevención de la fractura por fragilidad en At. Primaria. <https://www.semg.es/index.php/manuales-y-libros-semg/114-guia-practica-del-manejo-de-la-osteoporosis-y-prevencion-de-la-fractura-por-fragilidad-en-at-primaria>.
- The Economic consequences of outdoor air pollution | READ online. OECD iLibrary https://read.oecd-ilibrary.org/environment/the-economic-consequences-of-outdoor-air-pollution_9789264257474-en.
- Nakao M, Ishihara Y, Kim C-H, Hyun I-G. The impact of air pollution, including Asian sand dust, on respiratory symptoms and health-related quality of life in outpatients with chronic respiratory disease in Korea: A panel study. *J Prev Med Public Health Yeungbuk Univ* 2018; 51: 130-139.
- Cazzola Gatti R. Why we will continue to lose our battle with cancers if we do not stop their triggers from environmental pollution. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 6107.
- Waidyatillake NT, Campbell PT, Vicendese D, Dharmage SC, Curto A, Stevenson M. Particulate matter and premature mortality: A bayesian meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 7655.
- Lemen RA, Landrigan PJ. Sailors and the Risk of Asbestos-Related Cancer. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 8417.
- Moon J, Yoo H. Misdiagnosis in occupational and environmental medicine: a scoping review. *J Occup Med Toxicol Lond Eng* 2021; 16: 33.
- Falch JA, Ilebakk H, Slungaard U. Epidemiology of hip fractures in Norway. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 12-16.
- Jónsson B, Gärdsell P, Johnell O, Sernbo I, Gullberg B. Life-style and different fracture prevalence: A cross-sectional comparative population-based study. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 425-433.
- Sernbo I, Johnell O, Andersson T. Differences in the incidence of hip fracture. Comparison of an urban and a rural population in southern Sweden. *Acta Orthop Scand* 1988; 59: 382-385.
- Prada D, López G, Solleiro-Villavicencio H, García-Cuellar C, Baccarelli AA. Molecular and cellular mechanisms linking air pollution and bone damage. *Environ Res* 2020; 185: 109465.
- Ranzani OT, Milà C, Kulkarni B, Kinra S, Tonne C. Association of Ambient and Household Air Pollution With Bone Mineral Content Among Adults in Peri-urban South India. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e1918504.
- Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Hwang BF, Chen CY, et al. Exposure to air pollution increases the risk of osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e733.
- Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Hwang BF, Chen CY, et al. Exposure to air pollution increases the risk of osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e733.
- Pang KL, Ekeuku SO, Chin KY. Particulate air pollution and osteoporosis: A systematic review. *Risk Manag Healthc Policy* 2021; 14: 2715-2732.
- Piñero J, Queralt-Rosinach N, Gutiérrez-Sacristán A, Deu-Pons J, Centeno E, García-García J, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: D833-D839.
- Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: D607-D613.
- Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* 2003; 13: 2498-2504.
- Chen SH, Chin CH, Wu HH, Ho CW, Ko MT, Lin CY. Cyto-Hubba: a cytoscape plug-in for hub object analysis in network biology. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.800.333&rep=rep1&type=pdf>.
- Chaudhary R, Balhara M, Jangir DK, Dangi M, Dangi M, Chhillar AK. In silico protein interaction network analysis of virulence proteins associated with invasive Aspergillosis for drug discovery. *Curr Top Med Chem* 2019; 19: 146-155.
- Calidad del aire ambiente (exterior) y salud. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
- MedlinePlus - Health Information from the National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/>.
- Mukherjee A, Rotwein P. Selective signaling by Akt1 controls osteoblast differentiation and osteoblast-mediated osteoclast development. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 490-500.
- Zhang Y, Wang N, Ma J, Chen XC, Li Z, Zhao W. Expression profile analysis of new candidate genes for the therapy of primary osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 433-440.
- Abdalla M, Sabbineni H, Prakash R, Ergul A, Fagan SC, Somanath PR. The Akt inhibitor, triciribine, ameliorates chronic hypoxia-induced vascular pruning and TGFβ-induced pulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4173-4188.
- Kunutsor SK, Voutilainen A, Whitehouse MR, Seidu S, Kauhanen J, Blom AW, et al. Serum albumin and future risk of hip, humeral, and wrist fractures in caucasian men: New findings from a prospective cohort study. *Med Princ Pract* 2019; 28: 401-409.
- Kim NH, Oh HJ, Park EJ, Kim DH, Choi JS. Serum albumin and bone mineral density in healthy men above 30 years old. *Korean J Fam Pr* 2013; 3: 331-337.
- Zhao R, Wang Y, Zhou W, Guo J, He M, Li P, et al. Associated factors with interstitial lung disease and health-related quality of life in Chinese patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 483-489.
- IL-6 contributes to the defective osteogenesis of bone marrow stromal cells from the vertebral body of the glucocorticoid-induced osteoporotic mouse - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128729/>.
- Li X, Zhou Z, Zhang Y, Yang H. IL-6 contributes to the defective osteogenesis of bone marrow stromal cells from the vertebral body of the glucocorticoid-induced osteoporotic mouse. *PLoS ONE* 2016; 11: e0154677.
- Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2032-2042.
- Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210-215.
- Kleniewska A, Walusiak-Skorupa J, Piotrowski W, Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M. Comparison of biomarkers in serum and induced sputum of patients with occupational asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Occup Health* 2016; 58: 333-339.
- Nuñez B, Sauleda J, García-Aymerich J, Noguera A, Monsó E, Gómez F, et al. Lack of correlation between pulmonary and systemic inflammation markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A simultaneous, two-compartmental analysis. *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 361-367.
- Shao Q, Zhao J. [Analysis of systemic cytokine levels in silicosis complicated with pulmonary infection]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi Chin. J Ind Hyg Occup Dis* 2021; 39: 133-136.
- Volobaev VP, Larionov AV, Kalyuzhnaya EE, Serdyukova ES, Yakovleva S, Druzhinin VG, et al. Associations of polymorphisms in the cytokine genes IL1β (rs16944), IL6 (rs1800795), IL12b (rs3212227) and growth factor VEGFA (rs2010963) with anthracosis in coal miners in Russia and related genotoxic effects. *Mutagenesis* 2018; 33: 129-135.
- Zhai R, Liu G, Yang C, Huang C, Wu C, Christiani DC. The G to C polymorphism at -174 of the interleukin-6 gene is rare in a Southern Chinese po-

- pulation. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 699-701.
39. Yu T, You X, Zhou H, Kang A, He W, Li Z, et al. p53 plays a central role in the development of osteoporosis. *Aging* 2020; 12: 10473-10487.
40. Gu C, Li Y, Liu J, Ying X, Liu Y, Yan J, et al. LncRNA-mediated SIRT1/FoxO3a and SIRT1/p53 signaling pathways regulate type II alveolar epithelial cell senescence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol Med Rep* 2017; 15: 3129-3134.
41. Sementino E, Menges CW, Kadariya Y, Peri S, Xu J, Liu Z, et al. Inactivation of Tp53 and Pten drives rapid development of pleural and peritoneal malignant mesotheliomas. *J Cell Physiol* 2018; 233: 8952-8961.
42. Sementino E, Menges CW, Kadariya Y, Peri S, Xu J, Liu Z, et al. Inactivation of Tp53 and Pten drives rapid development of pleural and peritoneal malignant mesotheliomas. *J Cell Physiol* 2018; 233: 8952-8961.
43. Fuchs S, Dohle E, Kirkpatrick CJ. Chapter twenty-two - sonic hedgehog-mediated synergistic effects guiding angiogenesis and osteogenesis. In *Vitamins & Hormones* (ed. Litwack, G.) vol. 88 491-506. Academic Press, 2012.
44. Prockop DJ. New Targets for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2353-2354.
45. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, Reck M, Tsao AS, van Meerbeeck J, et al. LUME-meso: Design and rationale of the phase III part of a placebo-controlled study of nintedanib and pemetrexed/cisplatin followed by maintenance nintedanib in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 589-593.
46. Demirag F, Ünsal E, Yilmaz A, Çağlar A. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis, and mitotic activity index in malignant pleural mesothelioma. *Chest* 2005; 128: 3382-3387.
47. Ohta Y, Shridhar V, Bright RK, Kalemkerian GP, Du W, Carbone M, et al. VEGF and VEGF type C play an important role in angiogenesis and lymphangiogenesis in human malignant mesothelioma tumours. *Br J Cancer* 1999; 81: 54-61.
48. Edwards JG, Swinson DEB, Jones JL, Muller S, Waller DA, O'Byrne KJ. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest* 2003; 124: 1916-1923.
49. Chia PL, Russell P, Asadi K, Thapa B, Gebiski V, Murone C, et al. Analysis of angiogenic and stromal biomarkers in a large malignant mesothelioma cohort. *Lung Cancer Amst Neth* 2020; 150: 1-8.