

UNA REVISIÓN DE ESTUDIOS EXPERIMENTALES SOBRE HEPATOTOXICIDAD RELACIONADA A LA EXPOSICIÓN POR ACRILAMIDA.

A review of experimental studies on hepatotoxicity related to acrylamide exposure

Martínez-Ortiz María Guadalupe¹, García-Palafox Luis Carlos², Martínez-Toto Ángeles², Ruíz-Ramos Rubén³, Sánchez-Otero María Guadalupe^{2*}

1 Facultad de Medicina, región Orizaba-Córdoba. 2 Facultad de Bioanálisis, región Veracruz. 3 Facultad de Medicina, región Veracruz, Universidad Veracruzana, México.

RESUMEN

Introducción: La acrilamida es un compuesto tóxico que puede formarse en alimentos preparados a altas temperaturas, en exposición crónica provoca neurotoxicidad, genotoxicidad, y puede ser carcinógena. El hígado es el principal encargado de su metabolismo, la acrilamida y sus metabolitos pueden producir daños e inflamación crónica hepática que pueden desencadenar patologías graves. **Objetivo:** Analizar la información más reciente con relación a la hepatotoxicidad asociada a la ingesta de acrilamida. **Material y Método:** Se realizó una revisión hemerográfica en PubMed, ScienceDirect y Google Académico, utilizando términos MeSH: liver, toxicity, acrylamide, oxidative stress, Wistar Rat y Booleanos: “and”, “or”, “not” considerando artículos a partir del 2018, seleccionando los que describieran en su contenido datos relacionados las palabras clave. **Resultados:** La hepatotoxicidad por exposición a acrilamida está relacionada a alteraciones de biomarcadores de estrés oxidativo, cambios en metabolómica y en procesos de autofagia, activación del inflammasoma, y modificaciones estereológicas e histológicas. **Conclusión:** La información actualizada demuestra que a la hepatotoxicidad asociada a acrilamida le subyacen diversos mecanismos celulares en los que generalmente está involucrado el estrés oxidativo, por ello el abordaje de estrategias para entender y disminuir el impacto de la exposición debe considerar dichos aspectos.

Palabras clave: Hígado, Toxicidad, Acrilamida, Estrés oxidativo, Wistar rat.

ABSTRACT

Introduction: Acrylamide is a toxic compound that can be formed in foods prepared at high temperatures; chronic exposure to it causes neurotoxicity, genotoxicity, and it is considered as a potential carcinogenic. Liver is the main organ that metabolizes acrylamide and there, acrylamide and its metabolites can cause damage and chronic inflammation that might trigger serious pathologies. **Objective:** To analyze the most recent information regarding hepatotoxicity associated with the ingestion of acrylamide. **Material and method:** A journal search was conducted in PubMed, ScienceDirect and Google Scholar, using MeSH terms: liver, toxicity, acrylamide, oxidative stress, Wistar Rat and Booleans: “and”, “or”, “not”, and considering articles from 2018, selecting those that described in its content data related keywords. **Results:** Hepatotoxicity due to exposure to acrylamide is related to alterations in oxidative stress biomarkers, changes in metabolomics and autophagy processes, inflammasome activation, and stereological and histological modifications. **Conclusion:** The updated information in the available literature demonstrates that hepatotoxicity associated with acrylamide consumption is underlain by various cellular mechanisms in which oxidative stress is generally involved, therefore the approach to develop strategies to understand and reduce the impact of exposure must consider these aspects.

Key words: Liver, toxicity, acrylamide, oxidative stress, Wistar rat.

Correspondencia: María Guadalupe Sánchez Otero guadsanchez@uv.mx

Recibido: 29 de febrero 2024, aceptado: 06 de mayo 2024

©Autor2024



Citation: Martínez-Ortiz M.G., García-Palafox L.C., Martínez-Toto A., Ruíz-Ramos R., Sánchez-Otero M.G. (2024) Una revisión de estudios experimentales sobre hepatotoxicidad relacionada a la exposición por acrilamida. *Revista Salud Pública y Nutrición*, 23 (2), 35-46. <https://doi.org/10.29105/respyn23.2-780>

Significancia

La acrilamida es un compuesto tóxico presente en alimentos de consumo frecuente; su degradación se da en el hígado, por lo que la exposición constante puede comprometer la función e integridad de este órgano. Constantemente se revelan los efectos tóxicos asociados a su exposición, por lo que hay que revisar el conocimiento actual sobre este problema, para conocer las alteraciones y mecanismos implicados que puedan contribuir a la búsqueda de soluciones para mejorar la salud.

Introducción

La acrilamida (AA) es un compuesto químico de fórmula molecular C_3H_5NO . Se forma principalmente en los alimentos principalmente como producto de la reacción entre el aminoácido asparagina con azúcares reductores (particularmente glucosa y fructosa) como parte de la Reacción de Maillard (una serie compleja de reacciones entre aminoácidos y azúcares reductores, generalmente a temperaturas por arriba de 120 °C). (Reglamento de la Comisión Europea, 2017). Las condiciones en las que se degrada AA son comunes en la industria alimentaria, alimentos tales como las papas fritas, el café, cereales para desayuno, diferentes tipos de pan entre otros, que gozan de alto consumo y popularidad en la población, han probado contener cantidades significativas de AA (Galuch et al., 2019; Nematollahi et al., 2019). Desde que en el año 2002 se descubrió su neurotoxicidad y otros posibles efectos adversos, se han realizado importantes esfuerzos a nivel internacional para investigar e identificar las principales fuentes de exposición dietética, evaluar los riesgos para la salud asociados su consumo y desarrollar estrategias para evitar su formación durante la preparación de los alimentos sometidos a tratamiento térmico (Suman et al., 2019; Xu et al., 2016).

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) estimó que la exposición dietética crónica en adolescentes, adultos, y adultos mayores oscila entre 0.4 y 0.9 μg AA/kg por día. Los estudios más amplios en cuanto a la toxicidad asociada a la ingesta de AA se han llevado a cabo en modelos murinos, incluidos aquellos en estados gestacionales y neonatales, en los que se ha determinado que la dosis más alta a la que se puede administrar AA en estos modelos sin llegar a la toxicidad (NOAEL por sus siglas en inglés) que rondan entre 1.0 y 2.0 mg/kg de peso corporal por día

en neonatal y estado gestacional respectivamente (EFSA, 2015). Los estudios en relación a la ingesta de AA en población mexicana son escasos, se estimó que la ingesta de AA en población joven en el Puerto de Veracruz estaría cercana a los límites de consumo diario que generan toxicidad (Sánchez-Otero et al., 2017).

Se han descrito los mecanismos por los cuales la AA genera neurotoxicidad y genotoxicidad, sin embargo, y aunque de la toxicidad en sistema nervioso y en materia genética sean de alta relevancia e impacto en salud, el hígado, siendo el órgano principal encargado del metabolismo de xenobióticos, es también particularmente vulnerable a desarrollar eventos de hepatotoxicidad, aun en casos en los que los que el consumo de AA sea en dosis menores a las tóxicas de modo frecuentes o crónico (Cao et al., 2018; Tomaszewska et al., 2022). Una vez que la AA es absorbida por el organismo, su metabolismo se lleva a cabo principalmente en el hígado. Durante la fase I del metabolismo de xenobióticos llevado a cabo por enzimas oxidasas de la familia citocromo P450 (CYP450), particularmente por la isoforma CYP2E1; la AA es oxidada dando como resultado un metabolito intermedio, un epóxido genotóxico denominado glicidamida (GA). (Sun et al., 2020) Tanto la AA como la GA pueden conjugarse con glutatión reducido en metabolismo de fase II resultando un conjugado que puede ser eliminado finalmente en la orina. En una vía metabólica adicional, la GA es sometida a hidrólisis del grupo epóxido por la enzima epóxido hidrolasa (EPHX) dando como resultado otro metabolito denominado la gliceramida, la cual también es excretada a través de la orina (Marković Filipovic et al., 2022a; Wu et al., 2023) A pesar de que las manifestaciones asociadas a hepatotoxicidad son diversas, la exposición a AA es dañina principalmente por la alteración del balance óxido reducción, es decir generando estrés oxidativo. (Ozturk et al., 2023).

Estudios de hepatotoxicidad ocasionada por AA han reportado cambios en la actividad de enzimas hepáticas junto con alteraciones histológicas que evidencian el daño generado por la exposición a este compuesto. (Tomaszewska et al., 2022; Uthra et al., 2022) Además, se ha registrado evidencia de que alteraciones en el sistema antioxidante endógeno, así como la activación del complejo inflamatorio, participan durante el desarrollo de los efectos

anteriormente mencionados. (Banc et al., 2022; Karimi et al., 2020; Marković Filipovic, 2022a).

Aunque la AA se ha abordado como un problema para la salud por los efectos tóxicos que genera, es complicado evaluar el impacto de la ingesta diaria por dieta en humanos debido a factores que pueden contribuir a estos efectos, como la exposición por otras fuentes y exposición a tóxicos distintos a la AA que generen afectaciones similares (Esposito et al., 2022; Wang et al., 2020). Es por esto por lo que tanto los efectos como los mecanismos subyacentes asociados a la toxicidad ocasionada por la ingesta de AA se han investigado en modelos *in vitro* e *in vivo*, los modelos *in vivo* han sido realizados principalmente en ratas Wistar, debido su fácil manejo y la alta homología genética que presentan con los humanos (Centurión et al., 2022; Contreras-Romo, 2021).

Por todo lo anterior, se ha realizado una revisión que contempla información actualizada relacionada a la hepatotoxicidad por exposición a AA en modelos experimentales con ratas Wistar y donde sean evidenciados mediante diferentes técnicas y aproximaciones las lesiones hepáticas, y los cambios en la expresión de genes, así como la alteración de la homeostasis del hepatocito; todos ello asociado con la exposición a AA.

Material y Método

La revisión se realizó a través de una búsqueda de artículos científicos en las plataformas de PubMed y Elsevier, utilizando la combinación de los términos MeSH: *Liver, toxicity, acrylamide* y *oxidative stress*. Para unir cada descriptor individual y definir la búsqueda, se utilizó el operador Booleano “and”. Se consideraron artículos de los años 2018 al 2023 y se marcó como primer criterio de exclusión en los buscadores a aquellos documentos que correspondían a Revisiones y a Capítulos de libro. Con ello los resultados del número de documentos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia absoluta de estudios identificados con la aplicación de estrategias de búsqueda en las dos

Índice/base de datos	Combinaciones ^a	
	1	2
PubMed		
Sin aplicar filtros	19	13
Aplicando restricción de búsqueda al Título/Resumen	5	3
Google académico		
Sin aplicar filtros	11 800	9 100
Aplicando restricción de búsqueda al Título/Resumen	13	14
ScienceDirect		
Sin aplicar filtros	340	255
Aplicando restricción de búsqueda al Título/Resumen	2	1

Fuente: Elaboración propia

a: 1 Liver toxicity AND acrylamide And Wistar rat; 2 Liver toxicity AND acrylamide AND oxidative stress AND Wistar rat

Se seleccionaron los documentos relacionados con los efectos tóxicos en el hígado y se descartaron los que abordaban la toxicidad en otros órganos. De este modo se reunió únicamente la información sobre alteraciones a células que integran el parénquima hepático, enzimas indicadoras de daño hepático y proteínas supeditadas a la función hepática.

Resultados

Tras la búsqueda, un total de 14 artículos fueron seleccionados y sistematizados tras cumplir con los siguientes Criterios de exclusión: 1. Artículos publicados antes del 2018. 2. Artículos que mencionan toxicidad por AA en órganos que no son hígado. 3. Artículos que mencionan métodos para combatir toxicidad en hígado y toxicidad en general por AA. 4. Artículos repetidos. Criterios de inclusión: 1. Artículos que mencionan toxicidad hepática por AA. 2. Artículos publicados entre 2018 y 2023. 3. Estudios realizados *in vivo* e *in vitro*. 4. Artículos publicados en diversos idiomas. 5. Artículos que mencionen toxicidad hepática por AA en Ratas Wistar. 6. Artículos que mencionan efectos de AA por exposición crónica en Ratas Wistar. Los artículos seleccionados se muestran en la Tabla 2; estos documentos se agruparon conforme a los aspectos asociados a la hepatotoxicidad que abordaban, tal como se muestra en la Figura 1.

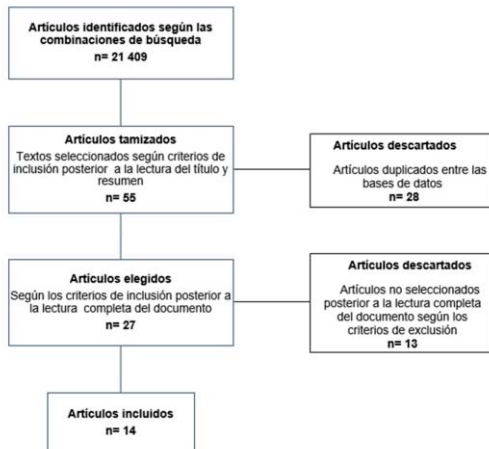
Tabla 2. Estudios seleccionados al aplicar criterios de exclusión e inclusión, según autor, año, país y tipo de estudio

Autor	Año	País	Tipo de estudio
Ali et al	2020	Egipto	
Belhadj-Benziane et al	2018	Argelia	
Cao et al	2018	China	
Dasari et al	2018	India	
Dasari et al	2019	India	In vivo en ratas Wistar
Karimani et al	2019	Iran	
Liu et al	2020	China	
Marković-Filipović et al	2022b	Serbia	
Rivadeneira-Domínguez et al	2018	México	
Tomaszewska et al	2022	Polonia	
Marković-Filipović et al	2022a	Serbia	In vivo en ratas Wistar/In vitro en células H411E
Spataru et al	2020	Rumania	In vivo en Mus musculus
Bo et al	2020	China	
Pyo et al	2020	Corea del Sur	In vitro en células HepG2

Fuente: Elaboración propia

De acuerdo con las combinaciones de búsqueda que se introdujeron en las bases de datos, se identificaron 21 409 artículos, los cuales, se tamizaron según los criterios de inclusión y exclusión por lectura del título y resumen 55 artículos; de estos, 28 estaban duplicados, por lo que, sólo se eligieron 27 para su lectura completa. Al finalizar la lectura completa de cada uno, se descartaron 13, debido a que, no cumplían los criterios de inclusión establecidos, incluyendo 14 documentos (Figura 1)

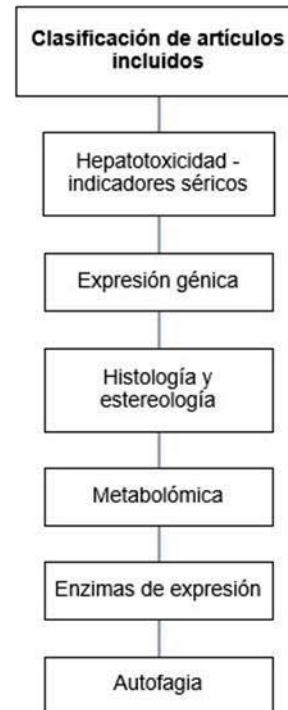
Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de la literatura.



Fuente: Elaboración propia

Los temas que actualmente se están abordando en relación a la toxicidad por AA en hígado se categorizaron en secciones que a continuación se abordan (Figura 2).

Figura 2. Clasificación por tema de la literatura seleccionada



Fuente: Elaboración propia

Evidencias de hepatotoxicidad mediante indicadores séricos.

La exposición a AA de ratas Wistar macho adultas (250-300g de peso corporal) en concentraciones de 25 y 50 mg/kg provocó un aumento en la bilirrubina, en comparación con el grupo tratado con vehículo. El análisis de bilirrubina indirecta mostró un efecto significativo del tratamiento: la dosis de 50 mg/kg aumentó esta variable en comparación con el grupo tratado con vehículo y el que recibió 25 mg/kg de AA. Adicionalmente, la exposición a AA (25 y 50 mg/kg) aumentó significativamente, tanto los niveles de la enzima aspartato aminotransferasa (AST), como de la enzima alanina aminotransferasa (ALT). El tratamiento con la AA (25 y 50 mg/kg) también aumentó significativamente los niveles de la fosfatasa alcalina, en comparación con el grupo tratado con vehículo. Por otro lado, la exposición a AA (25 y 50 mg/kg) disminuyó significativamente las concentraciones de albúmina en comparación con el grupo tratado con vehículo, pero la concentración de 50 mg/kg provocó una disminución de las

proteínas totales, en comparación con el grupo control. (Rivadeneira-Domínguez et al., 2018).

Consistentes con los resultados anteriores, también se reportó que ratas Wistar macho expuestas a AA en concentraciones de 1 y 5 mg/kg de peso corporal, durante 16 semanas, provocó incremento significativo en la actividad de las enzimas AST, ALT, ALP el contenido de colesterol total, triglicéridos y la lipoproteína LDL, por otra parte, estas dosis disminuyeron el contenido de la lipoproteína HDL. (Cao et al., 2018)

Por su parte, estudios realizados también en ratas Wistar hembra, expuestas a AA 10 mg/Kg, durante 14 días, así como a una sola exposición a una concentración de 150 mg/kg (correspondiente a la DL50) causaron incremento significativo en los niveles de bilirrubina libre. Estas mismas concentraciones causaron aumento en la actividad de enzimas AST, ALT y ALP, pero sin alcanzar significancia estadística con respecto al grupo control. La dosis de 10 mg/kg, produjo un descenso significativo en los niveles de proteínas totales y albúmina. (Belhadj Benziane et al., 2018)

En otro estudio realizado en ratas Wistar macho, se evaluaron marcadores enzimáticos y no enzimáticos de estrés oxidativo durante un periodo de 27 días. Durante este periodo, de forma alternada se administraron de 5 a 6.65 mg de AA por vía oral en agua potable por 14 ocasiones. Entre los marcadores no enzimáticos evaluados, se reportó un incremento significativo en los niveles de lipoperoxidación y de óxido nítrico, así como una disminución significativa en el nivel de glutatión; mientras que en los marcadores enzimáticos se reportó un descenso en la actividad de las enzimas glutatión transferasa y glutatión peroxidasa. (Dasari et al., 2018). Los resultados anteriores son consistentes con un estudio que reportó un aumento en las concentraciones de malonaldehído en tejido hepático de ratas Wistar expuestas a AA, en una dosis 50 mg/Kg de peso administrada durante un periodo de 21 días, lo que indica un aumento en la peroxidación de lípidos (Markovic Filipovic et al., 2022b)

Recientemente, la exposición durante 14 días de ratas Wistar diabéticas y no diabéticas a concentraciones de 50 mg/Kg de peso de AA causó incrementos en la actividad de las enzimas AST, ALT y ALP, con

respecto del grupo control no diabético. (Karimani et al., 2019), además de otros parámetros que también se han visto alterados

La exposición prenatal a AA en ratas Wistar (3 mg/kg por vía oral administrada durante 5, 10 y 15 días en Ratas Wistar hembra embarazadas), mostró efecto en la descendencia, con aumento en los niveles séricos de ALT, AST, ALP, y proteínas totales. (Tomaszewska et al, 2022)

Expresión génica

En un estudio llevado a cabo en 12 ratas Wistar albinas macho (peso aproximado de 200), se dividieron en dos grupos, se administró AA a través del agua de bebida (50 mg de AA/300 ml de agua del grifo) durante 40 días (20 dosis) en días alternos, mientras que al grupo control solo se administró agua del grifo (vehículo). Al final de dicho periodo de exposición se observó que los niveles de isoformas de GST existentes se redujeron significativamente en hígado, riñón, testículo y cerebro de las ratas expuestas a la AA. Adicionalmente, la inmunotransferencia puntual mostró una expresión disminuida de las enzimas glutatión S-transferasa (GST) de hígado, riñón, testículo y cerebro de ratas expuestas, comparadas con el control. (Dasari et al, 2019)

Estudios adicionales mostraron que al exponer cultivos de células hepáticas murinas H4IIE a AA (4 y 4.5mM) durante 24 horas, el análisis por RT-PCR mostró un aumento en los niveles de expresión del mRNA de los genes iNOS, SOD1, SOD2, CAT, GSTA1 y GSTP1, y una disminución en los niveles de expresión del mRNA de la isoforma CYP2E1; paralelamente a estos resultados, se reportó un aumento en la concentración de óxido nítrico (NO) y de la actividad de la enzima GST, mientras que también se observó la disminución en la actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD). (Markovic Filipovic et al., 2022a)

Por su parte, estudios realizados con ratas Wistar diabéticas y no diabéticas, expuestas a AA por vía intraperitoneal 50 mg/kg, una vez al día durante 14 días, mostraron aumento en la expresión de la isoforma CYP2E1 en las ratas diabéticas en comparación con el grupo control (ratas no diabéticas), mediante análisis por Western blot. (Karimani et al., 2019)

El administrar AA en dosis de 3 mg/kg por vía oral durante periodos de 5, 10 y 15 días, en ratas Wistar hembras embarazadas, demostró efectos tóxicos mediante exposición prenatal en la descendencia de estas ratas, lo que disminuyó la concentración en hígado de las enzimas SOD y CAT, además de disminuir la concentración total de GSH, y aumentar las de MDA y LOOH, estos marcadores en conjunto son indicadores de estrés oxidativo. (Tomaszewska et al., 2022)

Por su parte, un estudio realizado *in vitro*, en cultivos de células hepáticas HepG2, 48 horas después de administrar AA en concentración 1.25 mM, se observó aumento en los niveles de proteínas como la isoforma CYP1A1 y las proteínas proapoptóticas Bax, Caspasa 3 y caspasa 3 escindida. Al combinar el tratamiento con Ocratoxina A (125 nM), aumentan los niveles de expresión del mRNA y de proteínas como el CYP1A1, CYP1A2, Bax, caspasa 3 y caspasa 9. (Pyo et al., 2020). Así mismo, estudios recientes mostraron los efectos de la exposición de células HepG2 a AA (1mM), 24 horas después de la misma. La evaluación realizada mediante ensayos de RT-qPCR reveló aumentos en los niveles de expresión de mRNAs que codifican para la síntesis de proteínas relacionadas con el inflammasoma NLRP3, tales como NLRP3, Caspasa-1, ASC e IL-1 β , así como de proteínas relacionadas con procesos de estrés del retículo endoplásmico (GRP78 y CHOP). De manera consistente, los análisis por ensayos de Western Blot también mostraron aumentos en la expresión de las proteínas correspondientes con dichos genes, mencionados anteriormente, así como de proteínas p-IRE1 α , p-ASK, XBP-1s y TRAF2, involucradas en una de las vías de respuesta a proteínas expresadas por eventos de estrés de retículo endoplásmico. (Bo et al., 2020)

Histopatología y estereología

Se han observado y reportado cambios en hígados de ratas Wistar expuestas por vía oral, mediante sonda intragástrica a concentraciones de AA de 20 mg/ kg en un volumen final de 0.2 ml de agua destilada, administrada diariamente durante 6 semanas. Entre las lesiones reportadas destacan las relacionadas con procesos inflamatorios en el tejido, tales como vacuolización citoplasmática, núcleos picnóticos, dilatación de la vena central y sinusoides, además de la congestión en estos últimos. (Ali et al., 2020)

En el hígado de ratas Wistar recién destetadas, las cuales fueron expuestas a AA en forma prenatal (3 mg/kg por vía oral durante 5, 10 y 15 días en ratas Wistar embarazadas), no se observó efecto en la arquitectura lobular general en tejido hepático, sin embargo, se observaron cambios en cuanto al número de células, evidenciando disminución en el total de hepatocitos y total de células binucleadas, así como aumento en el número de otras células distintas a los hepatocitos. (Tomaszewska et al., 2022)

Otro estudio realizado con concentraciones de 25 y 50 mg/kg, administradas por medio de sonda intragástrica durante 21 días, mientras que el grupo control recibió solamente agua destilado como vehículo, no mostraron cambios histológicos; sin embargo, al revisar estereológicamente se observó que en el grupo expuesto a la concentración de 50 mg/kg hubo una disminución en el volumen citoplasmático, mientras que el volumen del núcleo aumentó, lo cual se interpretó con eventos relacionados con la proliferación celular, debido a que también se realizó una evaluación de la expresión del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) mediante técnicas de inmunohistoquímica, observándose un aumento en sus niveles, de manera dosis dependiente, en los núcleos de hepatocitos. Lo cual es consistente con los resultados de los estudios estereológicos, concluyendo que la exposición a AA 50mg estimula la proliferación celular en el hígado de ratas adultas, mientras que no se observaron eventos apoptóticos (Markovic Filipovic et al., 2022b).

Estudios adicionales mostraron que la administración de 20 ml/Kg durante 6 a 8 semanas indujeron cambios en la arquitectura histológica del hígado, mientras que dichos cambios no fueron observados en ratas del grupo control. Entre los cambios reportados, destacan la dilatación de la vena central, los hepatocitos aparecían degenerados con citoplasma vacuolado y núcleos picnóticos, mientras que las sinusoides sanguíneas aparecían dilatadas y congestionadas con sangre en su luz. (Dasari et al., 2018).

Por su parte, otro estudio en el que se alimentó en un 80% de su dieta con papas chips a ratones durante 30 y 60 días, se observó que el hígado presentó áreas difusas con esteatosis macro vesicular severa con

núcleos periféricos, degeneración hidrópica con coagulación protídica en el citoplasma y núcleos grandes hiperhidratados y necrosis presente en varias áreas en las que se notaron hepatocitos con núcleos picnóticos. mientras que en el grupo control no se observaron dichas modificaciones. (Spataru et al., 2020).

Metabolómica

El efecto de la exposición a AA a largo plazo (16 semanas) sobre la metabolómica fue evaluada en un modelo murino (ratas Wistar macho de 180 – 220 g de peso y 8 semanas de edad), la AA fue administrada por vía oral a dosis baja (0.2, 1 y 5 mg/kg). Para analizar los metabolitos presentes en los sueros, estos los analizaron UPLC-QTOF-MS/MS, con lo que se reveló la alteración en 11 metabolitos diferentes, nueve disminuyeron con los tratamientos de AA en dosis de 1 y 5 mg/Kg de peso, y otros dos aumentaron con dichos tratamientos. Dentro de los metabolitos cuya concentración disminuyó se encuentra el ácido cítrico, lo que sugiere disminución en la obtención de energía por vía de los ácidos tricarbóxicos; los niveles de ácido pantoténico y la Isobutiril-L-Carnitina también disminuyeron, lo que indica alteraciones en el proceso de β -oxidación de los ácidos grasos y un aumento de estrés oxidativo. (Cao et al., 2018)

Indicadores relevantes de daños hepático, tales como la esfingosina 1-fosfato también fue afectada por la exposición a AA, lo que sugiere cambios en la vía del metabolismo de los esfingolípidos; los niveles de fosfatidilcolina (20:4 y 22:6) así como los de fosfatidil-etanolamina (20:3) también disminuyeron indicando daño en el metabolismo de los fosfolípidos, una vía crucial de homeostasis celular. Los autores reportan una disminución de los niveles de ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA), y lo asocian a la disminución en el metabolismo de los glicerosfosfolípidos y la consecuente neurotoxicidad. Los metabolitos que aumentaron fueron ácidos grasos dicarboxílicos de cadena media ($C_{11}H_{20}O_4$ y $C_{12}H_{22}O_4$) que participan en la β -oxidación, por lo que su acumulación indica una disminución en la eficiencia de este proceso. (Cao et al., 2018)

Un trabajo más reciente recreó el modelo de Cao et al., (2018), pero este trabajo recolectó muestras de tejido hepático sometidas a histopatología y al

análisis por UPLC-QTOF-MS/MS, que reveló alteración en 14 metabolitos distintos en las muestras de los grupos a los que se administró AA en dosis de 1.0 y 5 mg/kg. Los metabolitos alterados se relacionaron con distintas vías metabólicas, comenzado con las relacionadas directamente con regulación del estrés oxidativo, en donde se incrementaron la linoleil- carnitina, la cervonil-carnitina y la estearidonil-carnitina; la vía del metabolismo del colesterol también se vio afectada, se detectó un incremento en los niveles de ácidos biliares tales como el ácido tauro-b-muricólico y ácido taurodeoxicólico; la alteración en la vía del metabolismo de los esfingolípidos, se puso de manifiesto en los niveles de esfingosina 1-fosfato (comúnmente identificada como marcador de funcionamiento hepático); la vía del metabolismo de los glicerosfosfolípidos, y de oxidación de ácidos grasos también presentando alteraciones. (Liu et al., 2020)

Autofagia

Los estudios relacionados a las alteraciones provocadas por la exposición de AA sobre procesos de autofagia son pocos; este mecanismo ha sido estudiado en células de tejido óseo (células U2OS) y en tejido nervioso, sin embargo, en el presente trabajo solo se encontró un documento que aborda autofagia en hígado, este estudio fue realizado en ratas Wistar gestantes sometidas a exposición a AA durante 5,10 y 15 días (3 mg/kg por vía oral). Tras finalizar el experimento, fue posible observar en los productos cambios en biomarcadores relacionados con autofagia y muerte celular programada en hígado tales como LC3B y Beclina-1, así como aumento en la actividad de caspasa 3. (Tomaszewska et al., 2022)

Discusión

La AA es un compuesto comprobado como neurotóxico y probable carcinógeno, al cual se le ha asociado con efectos tóxicos generados en hígado, riñón y sistema reproductor (Benford et al., 2015). En la actualidad los trabajos dedicados a evaluar exclusivamente la hepatotoxicidad asociada a la exposición a AA son escasos, sin embargo, estos estudios presentados en el presente documento abordan varios mecanismos implicados en la generación de la toxicidad, así como manifestaciones observables que evidencian el daño.

Trabajos anteriores reportaron que los efectos tóxicos generados por AA son principalmente por un incremento de las especies reactivas del oxígeno, lo que incrementa el estrés oxidativo al interior de la célula, que desencadena procesos de muerte celular; además, se afectan enzimas con actividad antioxidante, disminuye la cantidad de glutatión e incrementa la peroxidación lípidos, exacerbando las alteraciones del órgano involucrado ((Hong et al., 2019; Mehri et al., 2015).

La información actual muestra que se sigue abordando la relación entre la exposición a AA y el aumento del estrés oxidativo, evidenciando el daño hepático provocado por este compuesto al medir enzimas como AST, ALT y ALP (Belhadj Benziane et al., 2018; Rivadeneyra-Domínguez et al., 2018), además, de forma consistente con los datos anteriores el aumento en la actividad de estas enzimas fue acompañado con afectaciones en los niveles de triglicéridos, colesterol, colesterol LDL y colesterol HDL, lo cual se relaciona con aumento en la lipoperoxidación (Cao et al., 2018).

La actividad de enzimas como SOD, CAT y GST es relevante en la toxicidad ocasionada por la AA, esto debido a que forman parte de los antioxidantes intracelulares endógenos, usualmente la actividad de estas enzimas se encuentra disminuida posterior a la exposición a este tóxico, lo cual exacerba el estrés oxidativo al interior de la célula; afectaciones en la actividad y en el nivel de estas enzimas se han observado actualmente, tal como lo reportan Dasari et al., (2019), Markovic Filipovic et al (2022a) y Tomaszewska et al., (2022).

Dentro de la toxicidad y biotransformación de la AA, el CYP2E1 tienen un papel crucial, al interactuar con la AA esta sufre una reacción de epoxidación, dando como resultado un compuesto epóxido denominado glicidamida (GA), dicho compuesto ocasiona efectos genotóxicos y mutagénicos (Hözl-Armstrong et al., 2020; A. Wang et al., 2022), por otra parte, el CYP2E1 posee una alta actividad NADPH oxidasa, lo cual da como resultado un incremento en las especies reactivas de oxígeno, lo que incrementa el estrés oxidativo y a su ocasiona daños a estructuras y macromoléculas intracelulares (Abdelmegeed et al., 2017). Dentro de los artículos presentados Karimani et al., (2019) y Markovic Filipovic et al., (2022a),

reportan que la exposición a AA induce la expresión de CYP2E1 en el hígado de ratas Wistar.

Por otra parte, distinta a la isoforma CYP2E1, Pyo et al., (2019) han observado el aumento en la expresión CYP1A1, junto con el aumento en la expresión de proteínas como Bax, Caspasa 3 y Caspasa 9, estas proteínas están implicadas en el proceso de apoptosis, además trabajos previos han reportado, en modelos *in vitro*, este efecto posterior al tratamiento con AA, generado por el aumento de especies reactivas de oxígeno y disfunción mitocondrial (Yilmaz et al., 2017; Zamani et al., 2017).

El retículo endoplasmático es un organelo que participa en la síntesis y maduración de proteínas, bajo condiciones de estrés extracelular e intracelular la función de este organelo puede verse afectada, resultando en la acumulación de proteínas desplegadas en el lumen del retículo endoplasmático lo que ocasiona estrés de retículo endoplasmático y la subsecuente reacción de las proteínas desplegadas (UPR), este fenómeno se ha asociado en la patología de enfermedades como diabetes, hipertensión e hígado graso no alcohólico (NAFLD) (Farromeque Vásquez, 2022; Song & Malhi, 2019; Young, 2017); además, el estrés del retículo endoplasmático es un mecanismo implicado con la neurotoxicidad generada por AA (Komoike & Matsuoka, 2016; Y. Wang et al., 2021).

El inflammasoma NLRP3 es un complejo formado por proteínas que activan a la caspasa 1, esto da como resultado la subsecuente activación de las formas precursoras de la IL-1 y la IL-18, liberando las formas maduras de estos mediadores inflamatorios; la activación de este complejo se ha reportado presente en enfermedades en cuya patología participan condiciones de inflamación crónica como NAFLD, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), diabetes, arterosclerosis, entre otras (Grebe et al., 2018; Lee et al., 2013; Yu et al., 2022); la asociación entre la activación de este complejo y la toxicidad generada por AA se ha observado en modelos de neurotoxicidad *in vitro* e *in vivo* (Liu et al., 2020; Sui et al., 2020).

En la información presentada Bo et al., (2022), reportaron la participación del estrés de retículo endoplasmático, así como la activación del complejo inflammasoma NLRP3 en la hepatotoxicidad

ocasionada por AA, esto observado en células HepG2.

En cuanto al apartado de metabólica, hasta el conocimiento actual, no existe una amplia cantidad de estudios que ocupen este enfoque para evaluar la toxicidad ocasionada por AA, como neurotoxicidad y toxicidad en sistema reproductor, las cuales han sido observadas en modelos *in vivo* e *in vitro* (Ahmed et al., 2022; Tian et al., 2015); se necesita esperar a posteriores estudios que abarquen este campo para comprender como los resultados presentados por Cao et al., (2018) y Liu et al., (2020) sobre hepatotoxicidad por AA, coinciden con la toxicidad por este compuesto dirigida a otros órganos.

Uno de los mecanismos implicados en la hepatotoxicidad por AA que ha sido recientemente estudiado, es la relación con la inhibición de la autofagia, un mecanismo que ocupan las células para disminuir el contenido intracelular dañado y conservar la homeostasis celular *in vivo* (Tomaszewska et al., 2022). Este mecanismo se ha estudiado en la neurotoxicidad generada por AA, los estudios han reportado afectación en la expresión de proteínas como beclina-1 y las isoformas de LC3, aumento en la concentración de autofagosomas y finalmente el incremento en el estrés oxidativo culminando en la activación de la apoptosis (Deng et al., 2022; Wang et al., 2021), datos similares se fueron presentados por Song et al., (2021) en células U₂OS, que reportaron aumento en los niveles de expresión de una isoforma de LC3 (LC3-II), la cual participa en los mecanismos de autofagia; y de P62, proteína que se degrada durante el proceso de fusión de autofagosoma y lisosoma; lo anterior tras el tratamiento con AA en concentraciones de 1 μ M a 10 μ M. Este resultado indica que la AA inhibe la degradación aerofágica e induce la acumulación de vacuolas asociadas a este proceso.

Conclusiones

La AA está presente en muchos de los alimentos preparados con procesamiento térmico que gozan de una amplia popularidad, por ello su exposición a través de la vía oral es constante y generalizado en la población de casi todas las edades alrededor del mundo; debido a ello y a los múltiples efectos tóxicos, ha sido objeto de interés el entender los mecanismos que subyacen a su toxicidad y los cambios histológicos. El papel relevante del hígado

en la detoxificación de la AA es claro, este proceso promueve la producción de metabolitos tóxicos derivados de ella, que provocan más efectos tóxicos, la mayoría de estos efectos tóxicos en el hígado están asociados al estrés oxidativo. La literatura más reciente en este sentido aborda el estudio de la exposición a AA sobre expresión génica, daño tisular, modificación en la actividad enzimática, inflamación y los procesos de autofagia. El impacto en la homeostasis hepática al menos en modelos murinos está comprobado, aún falta trabajo por realizar que demuestre el panorama completo del efecto tóxico de esta toxina alimentaria en hígado.

Bibliografía

- Abdelmegeed, M. A., Ha, S.-K., Choi, Y., Akbar, M., & Song, B.-J. (2017). Role of CYP2E1 in mitochondrial dysfunction and hepatic tissue injury in alcoholic and non-alcoholic diseases. *Current molecular pharmacology*, 10(3), 207. <https://doi.org/10.2174/1874467208666150817111114>
- Ali, A. H. S. A., Ibrahim, R., Ahmed, A., & Talaat, E. (2020). Histological study of toxic effects of acrylamide on the liver and kidney of adult male albino rats. *El-Minia Medical Bulletin*, 31(3), 345-350. <https://doi.org/10.21608/mjmr.2022.220316>
- Banc, R., Popa, D. S., Cozma-Petruț, A., Filip, L., Kiss, B., Fărcaș, A., Nagy, A., Miere, D., & Loghin, F. (2022). Protective Effects of Wine Polyphenols on Oxidative Stress and Hepatotoxicity Induced by Acrylamide in Rats. *Antioxidants*, 11(7), 1347. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX11071347/S1>
- Belhadj Benziane, A., Dilmi Bouras, A., Mezaini, A., Belhadri, A., & Benali, M. (2018). Effect of oral exposure to acrylamide on biochemical and hematologic parameters in Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology* 42(2), 157-166. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1450882>
- Benford, D., Ceccatelli, S., Cottrill, B., DiNovi, M., Dogliotti, E., Edler, L., Farmer, P., Fürst, P., Hoogenboom, L., Katrine Knutsen, H., Lundebye, A.-K., Metzler, M., Mutti, A., Schouten, L. J., Schrenk, D., & Vleminckx, C. (2015). Scientific Opinion on acrylamide in food. *EFSA Journal*, 13(6), 4104. <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2015.4104>
- Bo, N., Yilin, H., Chaoyue, Y., Lu, L., & Yuan, Y. (2020). Acrylamide induces NLRP3 inflammasome activation via oxidative stress- and endoplasmic reticulum stress-

- mediated MAPK pathway in HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 145.
<https://doi.org/10.1016/J.FCT.2020.111679>
- Cao, C., Shi, H., Zhang, M., Bo, L., Hu, L., Li, S., Chen, S., Jia, S., Liu, Y. J., Liu, Y. L., Zhao, X., & Zhang, L. (2018). Metabonomic analysis of toxic action of long-term low-level exposure to acrylamide in rat serum. *Human & Experimental Toxicology*, 37(12), 1282–1292. <https://doi.org/10.1177/0960327118769708>
- Centurión, J. R., Galeano, A. K., Kennedy, M. L., Campuzano-Bublitz, M. A., Centurión, J. R., Galeano, A. K., Kennedy, M. L., & Campuzano-Bublitz, M. A. (2022). Modelos murinos utilizados en la investigación de la Diabetes mellitus. *Revista CON-CIENCIA*, 10(2), 53–68.
<https://doi.org/10.53287/EEEH2318FN45V>
- Contreras-Romo, P. S. (2021). *Manual para el manejo adecuado de animales de laboratorio*. En Universidad Veracruzana (1a ed.). Universidad Veracruzana.
<https://libros.uv.mx/index.php/UV/catalog/download/FC296/1604/2657-1?inline=1>
- Dasari, S., Gonuguntla, S., Yellanurkonda, P., Nagarajan, P., & Meriga, B. (2019). Sensitivity of glutathione S-transferases to high doses of acrylamide in albino wistar rats: Affinity purification, biochemical characterization and expression analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 182, 109416.
<https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2019.109416>
- Dasari, S., Ganjayi, M. S., Gonuguntla, S., Kothapalli, S. R., Konda, P. Y., Basha, S. K. M., Peera, K., & Meriga, B. (2018). Evaluation of biomarkers distress in Acrylamide-Induced hepatic and nephrotoxicity of albino wistar Rat. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 6(10).
<https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2018/6.10.427.435>
- Deng, L., Zhao, M., Cui, Y., Xia, Q., Jiang, L., Yin, H., & Zhao, L. (2022). Acrylamide induces intrinsic apoptosis and inhibits protective autophagy via the ROS mediated mitochondrial dysfunction pathway in U87-MG cells. *Drug and chemical toxicology*, 45(6), 2601–2612.
<https://doi.org/10.1080/01480545.2021.1979030>
- Espósito, F., Squillante, J., Nolasco, A., Montuori, P., Macri, P. G., & Cirillo, T. (2022). Acrylamide levels in smoke from conventional cigarettes and heated tobacco products and exposure assessment in habitual smokers. *Environmental Research*, 208, 112659.
<https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2021.112659>
- Farromeque Vásquez, S. (2022). *Rol del estrés del retículo endoplasmático, estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria en la disfunción de las células β pancreáticas inducida por dieta rica en fructosa: su posible prevención con agentes antioxidantes y chaperonas químicas*.
<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/145702>
- Galuch, M. B., Magon, T. F. S., Silveira, R., Nicácio, A. E., Pizzo, J. S., Bonafe, E. G., Maldaner, L., Santos, O. O., & Visentainer, J. V. (2019). Determination of acrylamide in brewed coffee by dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) and ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). *Food Chemistry*, 282, 120–126.
<https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2018.12.114>
- Grebe, A., Hoss, F., & Latz, E. (2018). NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 122(12), 1722–1740.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311362>
- Hözl-Armstrong, L., Kucab, J. E., Moody, S., Zwart, E. P., Loutkotová, L., Duffy, V., Luijten, M., Gamboa da Costa, G., Stratton, M. R., Phillips, D. H., & Arlt, V. M. (2020). Mutagenicity of acrylamide and glycidamide in human TP53 knock-in (Hupki) mouse embryo fibroblasts. *Archives of toxicology*, 94(12), 4173–4196.
<https://doi.org/10.1007/S00204-020-02878-0>
- Hong, Y., Nan, B., Wu, X., Yan, H., & Yuan, Y. (2019). Allicin alleviates acrylamide-induced oxidative stress in BRL-3A cells. *Life Sciences*, 231, 116550.
<https://doi.org/10.1016/J.LFS.2019.116550>
- Karimani, A., Hosseinzadeh, H., Mehri, S., Jafarian, A. H., Kamali, S. A., Hooshang Mohammadpour, A., & Karimi, G. (2019). Histopathological and biochemical alterations in non-diabetic and diabetic rats following acrylamide treatment. *Toxin Reviews* 40(3), 277–284.
<https://doi.org/10.1080/15569543.2019.1566263>
- Karimi, M. Y., Fatemi, I., Kalantari, H., Mombeini, M. A., Mehrzadi, S., & Goudarzi, M. (2020). Ellagic Acid Prevents Oxidative Stress, Inflammation, and Histopathological Alterations in Acrylamide-Induced Hepatotoxicity in Wistar Rats. *Journal of Dietary Supplements*, 17(6), 651–662.
<https://doi.org/10.1080/19390211.2019.1634175>

- Komoike, Y., & Matsuoka, M. (2016). Endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal apoptosis by acrylamide exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 310, 68–77. <https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2016.09.005>
- Lee, H. M., Kim, J. J., Kim, H. J., Shong, M., Ku, B. J., & Jo, E. K. (2013). Upregulated NLRP3 Inflammasome Activation in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 62(1), 194–204. <https://doi.org/10.2337/DB12-0420>
- Liu, Y., Wang, R., Zheng, K., Xin, Y., Jia, S., & Zhao, X. (2020). Metabonomics analysis of liver in rats administered with chronic low-dose acrylamide. *Xenobiotica*, 50(8), 894–905. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1714791>
- Liu, Y., Zhang, X., Yan, D., Wang, Y., Wang, N., Liu, Y., Tan, A., Chen, X., & Yan, H. (2020). Chronic acrylamide exposure induced glia cell activation, NLRP3 inflammasome upregulation and cognitive impairment. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 393, 114949. <https://doi.org/10.1016/J.TAAP.2020.114949>
- Markovic Filipovic, J., Miler, M., Kojić, D., Karan, J., Ivelja, I., Kokoris, J. Č., & Matavulj, M. (2022a). Effect of Acrylamide Treatment on Cyp2e1 Expression and Redox Status in Rat Hepatocytes. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 6062, 23(11), 6062. <https://doi.org/10.3390/IJMS23116062>
- Markovic Filipovic, J., Miler, M., Kojic, D., Visnjic, B. A., Milosevic, V., Kokoris, J. C., Dordevic, M., & Matavulj, M. (2022b). Adult Rat Liver After Subchronic Acrylamide Treatment: Histological, Stereological and Biochemical Study. *International Journal of Morphology*, 40(6), 1618–1623. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022022000601618>
- Mehri, S., Abnous, K., Khooei, A., Mousavi, S. H., Shariaty, V. M., & Hosseinzadeh, H. (2015). Crocin reduced acrylamide-induced neurotoxicity in Wistar rat through inhibition of oxidative stress. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(9), 902. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4620190/>
- Nematollahi, A., Kamankesh, M., Hosseini, H., Ghasemi, J., Hosseini-Esfahani, F., & Mohammadi, A. (2019). Investigation and determination of acrylamide in the main group of cereal products using advanced microextraction method coupled with gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Cereal Science*, 87, 157–164. <https://doi.org/10.1016/J.JCS.2019.03.019>
- Ozturk, I., Elbe, H., Bicer, Y., Karayakali, M., Onal, M. O., & Altinoz, E. (2023). Therapeutic role of melatonin on acrylamide-induced hepatotoxicity in pinealectomized rats: Effects on oxidative stress, NF-κB signaling pathway, and hepatocellular proliferation. *Food and Chemical Toxicology*, 174, 113658. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2023.113658>
- Pyo, M. C., Shin, H. S., Jeon, G. Y., & Lee, K. W. (2020). Synergistic Interaction of Ochratoxin A and Acrylamide Toxins in Human Kidney and Liver Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 43(9), 1346–1355. <https://doi.org/10.1248/BPB.B20-00282>
- Reglamento (UE) 2017/2158, de 20 de noviembre de 2017, por el que se establecen medidas de mitigación y niveles de referencia para reducir la presencia de acrilamida en alimentos. Comisión Europea, 304/24, de 11 de noviembre de 2017. <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/2158/oj>
- Rivadeneira-Domínguez, E., Becerra-Contreras, Y., Vázquez-Luna, A., Díaz-Sobac, R., & Rodríguez-Landa, J. F. (2018). Alterations of blood chemistry, hepatic and renal function, and blood cytometry in acrylamide-treated rats. *Toxicology Reports*, 5, 1124–1128. <https://doi.org/10.1016/J.TOXREP.2018.11.006>
- Sánchez-Otero, M. G., Méndez-Santiago, C. N., Luna-Vázquez, F., Soto-Rodríguez, I., García, H. S., & Serrano-Niño, J. C. (2017). Assessment of the Dietary Intake of Acrylamide by Young Adults in Mexico. *Journal of Food and Nutrition Research*, Vol. 5, 2017, Pages 894-899, 5(12), 894–899. <https://doi.org/10.12691/JFNR-5-12-3>
- Song, D., Xu, C., Holck, A. L., & Liu, R. (2021). Acrylamide inhibits autophagy, induces apoptosis and alters cellular metabolic profiles. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208, 111543. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111543>
- Song, M. J., & Malhi, H. (2019). The unfolded protein response and hepatic lipid metabolism in non alcoholic fatty liver disease. *Pharmacology & therapeutics*, 203. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2019.107401>
- Spataru, M.-C., Popovici, I., Pașca, S.-A., Pavel, G., & Solcan, C. (2020). Hepatotoxic and nephrotoxic effect of acrylamide from potato chips in mice. *Lucrări Științifice Seria Medicină Veterinară*, 63(2), 176–181. <https://repository.uaiasi.ro/xmlui/handle/20.500.12811/275>

- Sui, X., Yang, J., Zhang, G., Yuan, X. F., Li, W. H., Long, J. H., Luo, Y., Li, Y., & Wang, Y. (2020). NLRP3 inflammasome inhibition attenuates subacute neurotoxicity induced by acrylamide in vitro and in vivo. *Toxicology*, *432*, 152392. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2020.152392>
- Suman, M., Generotti, S., Cirlini, M., & Dall'asta, C. (2019). Acrylamide Reduction Strategy in Combination with Deoxynivalenol Mitigation in Industrial Biscuits Production. *Toxins* *2019*, *11*(9), 499. <https://doi.org/10.3390/TOXINS11090499>
- Sun, R., Chen, W., Cao, X., Guo, J., & Wang, J. (2020). Protective effect of curcumin on acrylamide-induced hepatic and renal impairment in rats: Involvement of CYP2E1. *Natural Product Communications*, *15*(3), 1–9. <https://doi.org/10.1177/1934578X20910548>
- Tomaszewska, E., Muszyński, S., Świetlicka, I. *et al.* Prenatal acrylamide exposure results in time-dependent changes in liver function and basal hematological, and oxidative parameters in weaned Wistar rats. *Sci Rep* *12*, 14882 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19178-5>
- Uthra, C., Reshi, M. S., Jaswal, A., Yadav, D., Shrivastava, S., Sinha, N., & Shukla, S. (2022). Protective efficacy of rutin against acrylamide-induced oxidative stress, biochemical alterations and histopathological lesions in rats. *Toxicology research*, *11*(1), 215–225. <https://doi.org/10.1093/TOXRES/TFAB125>
- Wang, S. Y., Han, D., Pan, Y. L., Yu, C. P., Zhou, X. R., Xin, R., Wang, R., Ma, W. W., Wang, C., & Wu, Y. H. (2020). A urinary metabolomic study from subjects after long-term occupational exposure to low concentration acrylamide using UPLC-QTOF/MS. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *681*, 108279. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2020.108279>
- Wang, Y., Duan, L., Zhang, X., Jiao, Y., Liu, Y., Dai, L., & Yan, H. (2021). *Effect of long-term exposure to acrylamide on endoplasmic reticulum stress and autophagy in rat cerebellum*. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112691>
- Wu, Y., Li, Y., Jia, W., Zhu, L., Wan, X., Gao, S., & Zhang, Y. (2023). Reconstructing hepatic metabolic profile and glutathione-mediated metabolic fate of acrylamide. *Environmental Pollution*, *337*, 122508. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2023.122508>
- Yilmaz, B. O., Yildizbayrak, N., Aydin, Y., & Erkan, M. (2017). Evidence of acrylamide- and glycidamide-induced oxidative stress and apoptosis in Leydig and Sertoli cells. *Human and Experimental Toxicology*, *36*(12), 1225–1235. <https://doi.org/10.1177/0960327116686818>
- Young, C. N. (2017). Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of hypertension. *Experimental physiology*, *102*(8), 869–884. <https://doi.org/10.1113/EP086274>
- Yu, L., Hong, W., Lu, S., Li, Y., Guan, Y., Weng, X., & Feng, Z. (2022). The NLRP3 Inflammasome in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis: Therapeutic Targets and Treatment. *Frontiers in Pharmacology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.780496/FULL>
- Yu, F., Oruna-Concha, M. J., & Elmore, J. S. (2016). The use of asparaginase to reduce acrylamide levels in cooked food. *Food Chemistry*, *210*, 163–171. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2016.04.105>
- Zamani, E., Shaki, F., AbedianKenari, S., & Shokrzadeh, M. (2017). Acrylamide induces immunotoxicity through reactive oxygen species production and caspase-dependent apoptosis in mice splenocytes via the mitochondria-dependent signaling pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *94*, 523–530. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.033>