

Nanotoxicidad: retos y oportunidades

Nanotoxicity: Challenges and opportunities

Gabriela Medina-Pérez,* Fabián Fernández-Luqueño**

RESUMEN: La nanotoxicología es un campo emergente que evalúa los peligros y riesgos humanos o medioambientales causados por estructuras de menos de 100 nanómetros. El objetivo es documentar y discutir algunos aspectos sobre la toxicidad de materiales de dimensiones nanométricas en el ser humano, el medio ambiente y el sector agrícola. Los resultados indican la existencia de suficientes artículos científicos que documentan la toxicidad de esos materiales. Sin embargo, también se presenta una serie de ventajas y usos potenciales que en el corto tiempo podrá disfrutar el ser humano, siempre y cuando se tomen algunas consideraciones relevantes que fortalecerán las competencias de los científicos o tecnólogos jóvenes. Continuar con la formación de recursos humanos y el desarrollo científico y tecnológico de estructuras nanométricas es necesario, pero, se debe tener cuidado de no cometer errores históricos como aquellos en los que productos 'evaluados científicamente' como el DDT o el asbesto tuvieron que ser retirados del mercado por sus efectos secundarios, tóxicos o carcinogénicos.

PALABRAS CLAVE: bienestar social, contaminación, desarrollo sustentable, medio ambiente nanopartícula, patente, salud pública.

ABSTRACT: Nanotoxicology is an emerging field that assesses human and environmental hazards and risks caused by structures of less than 100 nanometers. The objective is to document and discuss some aspects of the toxicity of materials of nanometric dimensions in humans, the environment, and the agricultural sector. The results indicate that there are enough scientific articles documenting the toxicity of these materials. However, there are also advantages and potential uses that humans can enjoy in the short time, provided that some relevant considerations are taken that will strengthen the skills of young scientists or technologists. Human resources training and scientific and technological development of nanometric structures should be continued. However, care should be taken in order to not commit historical errors such as those where products were 'scientifically proven' like DDT or asbestos which, some years later, had to be removed from the market for its toxicity, carcinogenicity or its side effects.

KEYWORDS: social welfare, contamination, sustainable development, environment; nanoparticle, patent, public health.

Introducción

Durante los últimos años la nanociencia y la nanotecnología han contribuido con conocimiento y desarrollos tecnológicos que muy pocos imaginaron

Recibido: 15 de enero de 2018.

Aceptado: 21 de febrero de 2018.

* Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Zacaten-co. Ciudad de México, México.

** Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Saltillo, Programa de Sustentabilidad de los Recursos Naturales y Energía. Coahuila, México.
Autor para correspondencia: (fabian.fernandez@cinvestav.edu.mx).

algunas décadas atrás. Sin embargo, hoy en día prácticamente cualquier dispositivo electrónico tiene al menos un componente de dimensiones nanométricas, mientras que con mayor frecuencia se comercializan materiales de construcción, cosméticos, ropa y empaques que también contienen nanomateriales. Sorprendentemente, también hoy se pueden adquirir productos que deben cumplir con estrictas regulaciones sanitarias, como medicamentos y alimentos, los cuales tienen componentes tecnológicos producto de la nanociencia y la nanotecnología.

En la actualidad, casi 2 mil productos que contienen partículas, materiales o dispositivos de dimensiones nanométricas se están comercializando alrededor del mundo debido a sus novedosas propiedades físicas, químicas o biológicas, lo cual le da al producto terminado propiedades o características muy específicas y apreciadas (León-Silva *et al.*, 2016). Sin embargo, cuando los productos con componentes de dimensiones nano concluyen su vida útil y son desechados inadecuadamente, podrían convertirse en un problema de contaminación ambiental o de salud pública (León-Silva *et al.*, 2016; Valerio-Rodríguez *et al.*, 2016). Así, se estima que más de 110 mil toneladas de materiales de dimensiones nano podrían ser eventualmente liberadas al suelo, agua o aire y más de 260 mil toneladas podrían ser dispuestas en rellenos sanitarios, aun cuando no se cuenta con tecnologías apropiadas para su disposición final (Keller *et al.*, 2013).

Al día de hoy, la población mundial es de más de 7,600 millones de seres humanos y se estima que para el año 2050 se alcanzarán los 9,800 millones. Lo anterior representa una creciente demanda de agua, energía y alimentos, y una presión sobre los científicos, tecnólogos, sociólogos y economistas para proveer suficientes servicios y bienes de calidad, a precios asequibles. Además, los científicos, tecnólogos y tomadores de decisiones deben hacer frente a la creciente contaminación de suelo, agua y aire, que sólo en 2016 cobró la vida de más de 9 millones de personas en todo el mundo, con un costo de más de 4.6 billones de dólares (Das y Horton, 2017).

Durante el año 2016, más de 815 millones de personas padecieron hambre en todo el mundo, de acuerdo con la Organización Mundial para la Alimentación y la Agricultura (FAO, 2017), por lo cual es imprescindible que el sector primario crezca notablemente, en particular la agricultura, la ganadería, la apicultura, la acuicultura y la silvicultura. La agricultura debe incrementar la producción de alimentos inocuos y de alta calidad, a pesar de las limitaciones relacionadas con la escasez y contaminación de suelo y agua. Recientemente, la nanotecnología ha producido y empleado diversos materiales en el sector agrícola, especialmente diseñados para hacer frente a los problemas de este sector. Nanofertilizantes, nanopesticidas, nanocápsulas, nanopelículas, nanosensores y nanotransportadores se han evaluado en diferentes cultivos para una gran variedad de usos como: i) liberación controlada de nutrientes; ii) inhibición de microorganismos patógenos; iii) control de enfermedades; iv) transporte de fertilizantes; v) reguladores de creci-

miento vegetal; vi) detección de microorganismos benéficos, y, vii) incremento de vida postcosecha, etcétera (Fernández-Luqueño *et al.*, 2016).

Sin embargo, después de que esos desarrollos tecnológicos de dimensiones nanométricas realizan su función y completan su ciclo de vida, quedan dispersos en el medio ambiente. No obstante, esos materiales nanométricos desarrollados para impulsar el sector agrícola no son la única fuente de nanomateriales en los campos agrícolas, debido a que como se indicó anteriormente, miles de toneladas de nanomateriales llegan a los suelos agrícolas a través de la deposición atmosférica, el riego con aguas residuales, el uso de biosólidos como fertilizantes agrícolas, o bien a través de la inadecuada disposición final de residuos y basuras.

El objetivo de esta investigación es discutir el efecto tóxico de nanopartículas metálicas en seres humanos, el medio ambiente y en el sector agrícola, y presentar algunos criterios que podrían ser útiles durante los procesos de síntesis, uso y disposición final de materiales con dimensiones nanométricas.

Materiales y métodos

Esta investigación toma como base la definición de nanotoxicología descrita por Dusinka *et al.* (2017), donde se indica que la nanotoxicología es un campo emergente encargado de la evaluación de peligros y riesgos humanos y medioambientales causados por estructuras de menos de 100 nanómetros (nm). En este sentido y bajo la consideración de que las plantas cultivadas son un componente del medio ambiente es como los autores realizaron un estudio bibliográfico en el cual describen evidencias del efecto de las estructuras de menos de 100 nm sobre los seres humanos, el medio ambiente y el sector primario, en particular sobre la agricultura. Las evidencias reportadas aquí provienen de publicaciones de diversos grupos de investigación de diferentes partes del mundo, las cuales se contrastan y comparan con resultados publicados por el grupo de investigación al que están adscritos los autores del presente documento.

De la síntesis de la estructura nanométrica al producto, patente y bien comercializable

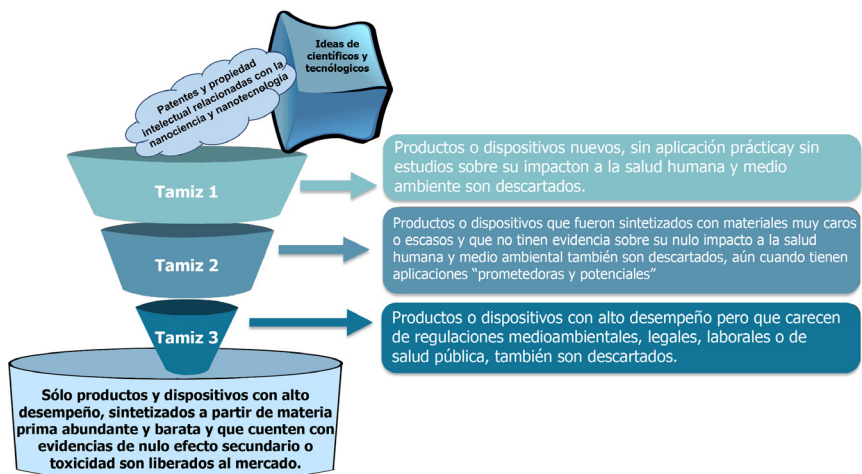
En este momento es posible encontrar miles de artículos científicos en los que se describe el proceso de síntesis y caracterización de nuevos materiales de dimensiones nanométricas pero, salvo algunas excepciones, esas investigaciones carecen de estudios sobre toxicidad, impacto ambiental y uso potencial. Sólo en los años 2015, 2016 y 2017 se publicaron más de 315 mil artículos científicos, con el prefijo 'nano' en el título, en diversas revistas internacionales incluidas las de la prestigiosa base de datos Web of Science™. Sin embargo, sólo en menos de 3 mil de esos artículos científicos se hace referencia al medio ambiente, ya sea para explicar su impacto a éste o bien, para resaltar aplicaciones 'potenciales' relacionadas con él.

En este sentido, proponemos una serie de tamices (figura 1), en los que claramente algunos productos de dimensiones nanométricas quedarían sin posibilidades para competir en un mercado de productos terminados, debido a que carecen de uso potencial y de estudios relacionados con el impacto ambiental y toxicidad, aun cuando hayan sido diseñados y sintetizados bajo cuidadosos y estrictos estándares académico-científicos.

Cambio de paradigma

Sin duda, el diseño de nuevos materiales, su síntesis y su caracterización son actividades complejas que en la mayoría de los casos requieren un bagaje amplio de conocimientos, un dominio de diversas técnicas de laboratorio y un manejo de sofisticados y costosos equipos de laboratorio. Además, es común que los grupos transdisciplinarios dedicados a estas actividades sean los que dominen ciertas áreas del conocimiento y por tanto, tengan el liderazgo nacional o internacional sobre la síntesis y caracterización de materiales muy particulares. En este sentido, como lo describen León-Silva *et al.* (2016), los grupos de investigadores tienen dominado el proceso de síntesis de materiales nanométricos, sus aplicaciones, sus rutas de exposición (en algunos casos) y los factores de toxicidad (en casos excepcionales), pero no han trascendido al cambio de paradigma en el que se consideren aspectos como las 17 metas del desarrollo sustentable o las 5R (Repara, reduce, reutiliza, recicla y recupera; figura 2).

FIGURA 1. Serie de tamices en los que se resaltan algunos criterios por los que ciertos productos con dimensiones nanométricas podrían quedar fuera del mercado de productos terminados, aun cuando partan de una idea con bases científicas y tecnológicas sólidas y cuando, incluso, cuenten con registros de patentes o propiedad intelectual.



Fuente: Elaboración de los autores.

FIGURA 2. 5R para la síntesis y uso de materiales a escala nanométrica.



Fuente: Elaboración de los autores.

Evidencias de nanotoxicidad

En esta sección se presenta una breve descripción de evidencias de nanotoxicidad. Por su relevancia, se indican únicamente los resultados publicados en revistas científicas de alto impacto que se encuentran dentro del primer cuartil de las áreas de toxicología, ciencias medioambientales o, ciencia y tecnología de alimentos. Además, esta sección se divide en tres subsecciones: i) nanotoxicidad en seres humanos; ii) nanotoxicidad en el medio ambiente, y, iii) nanotoxicidad en el sector agrícola.

i) Nanotoxicidad en seres humanos

La nanotecnología médica tiene amplia relevancia, considerando el uso terapéutico potencial y real (actual) de algunos materiales de dimensiones nanométricas. Más aun, la nanociencia y la nanotecnología han tenido contribuciones sobresalientes en el diseño y fabricación de equipos médicos. No obstante, se han descrito algunos efectos tóxicos en el cuerpo humano (tabla 1).

ii) nanotoxicidad en el medio ambiente

Todos los materiales de escala nanométrica llegan al medio ambiente en corto o largo plazo. Eso implica que el medio ambiente siempre será el destino final de los nanomateriales y por tanto se acumularán en él; al respecto, se han hecho estudios sobre toxicidad de nanomateriales en cuerpos de agua, organismo del suelo, entre otros (tabla 2).

TABLA 1. Principales efecto tóxico de nanomateriales sobre los seres humanos.

Breve descripción de la evidencia	Referencias
Los autores sostienen que con la rápida expansión de la nanomedicina, el conocimiento relacionado con el comportamiento de nanopartículas en el interior del cuerpo ha escalado rápidamente, por lo que la nanotecnología biomédica deberá enfocarse en las interacciones de las nanopartículas con el sistema inmune por razones de seguridad y eficacia.	Neagu <i>et al.</i> , 2017.
Los autores reportan que las nanopartículas pueden entrar a las células humanas por diversas vías e inducir citotoxicidad, genotoxicidad, producción anormal de especies de oxígeno reactivo, activación endotelial, inflamación y disfunción de orgánulos.	Cao <i>et al.</i> , 2017.
Los investigadores sugieren que la acumulación de nanopartículas de TiO ₂ durante varios años podría dañar el hígado u otros órganos del cuerpo humano.	Bello y Warheit, 2017.

Fuente: Elaboración de los autores.

TABLA 2. Principales efectos de materiales de dimensiones nanométricas sobre el medio ambiente.

Breve descripción de la evidencia	Referencias
La acumulación, transformación, transporte y biodisponibilidad de nanopartículas metálicas en el ambiente es bien conocida, lo que implica su consumo por plantas, organismos o peces.	Amde <i>et al.</i> , 2017.
Las nanopartículas de Ag en suelo afectan a las lombrices de suelo (<i>Eisenia fetida</i>) debido a que se activan diferentes mecanismos que ocasionan la pérdida de peso y mortalidad.	García-Velasco <i>et al.</i> , 2016.
Las nanopartículas de TiO ₂ en el suelo afectan significativamente las poblaciones de microorganismos nitrificantes.	Simonin <i>et al.</i> , 2016.

Fuente: Elaboración de los autores.

Es importante destacar que los materiales con dimensiones nanométricas también han presentado resultados prometedores para purificar agua o aire, reducir la concentración de CO₂ en el medio ambiente y para degradar o remover contaminantes de suelo, agua o aire. Incluso, se han diseñado nano-robots con ‘movimiento propio’ e ‘independiente’ para ‘atrapar’ la mayor cantidad de contaminantes del agua (Jurado-Sánchez *et al.*, 2015).

iii) Nanotoxicidad en el sector agrícola

A pesar de las evidencias publicadas en las que se documenta la toxicidad de nanomateriales en cultivos agrícolas (tabla 3), es importante señalar que algunos grupos de investigación están trabajando con la inducción de estrés a través de la adición de nanomateriales, con el fin de que la planta sintetice metabolitos de alto valor o bien, para que se acumulen ciertos iones en el fruto, con el objetivo de incrementar el aporte nutrimental de los frutos.

En general, se ha reportado que las estructuras de dimensiones nanométricas afectan significativamente los cultivos agrícolas en la germinación, emergencia, actividad fotosintética, producción de biomasa, componentes de

rendimiento y calidad del fruto. Además, a nivel molecular, también se ha determinado que los nanomateriales modifican la síntesis de diversos metabolitos relacionados con la producción de especies de oxígeno reactivo, genotoxicidad, alteración en membranas celulares, etc. (tabla 3).

Retos y oportunidades

Debido a que apenas en los últimos años la nanociencia y la nanotecnología han llamado la atención de especialistas de todas las áreas, aún es necesario estandarizar metodologías de síntesis y caracterización. Además, se requieren recursos económicos para la adquisición de equipos y también se necesita capacitación de recursos humanos porque hay diversos aspectos que requieren atención. Por ejemplo, es muy fácil caracterizar una nanopartícula 'X' pura o con alta pureza cuando ésta se encuentra en un vial, pero es prácticamente imposible caracterizar esa nanopartícula 'X' cuando ella está libre en el medio ambiente. Más complicado aún es determinar la concentración de esa nanopartícula 'X' cuando sólo la tenemos en el medio ambiente. Por lo anterior, el desarrollo de equipos y metodologías de identificación y caracterización siguen siendo una prioridad.

Adicionalmente, aún falta mucho por hacer en relación con la estandarización de pruebas de toxicidad de nanopartículas y con el uso de condiciones ambientales y organismos modelo en los que se podrían realizar las pruebas, con el objetivo de lograr reproducibilidad. Recordemos que uno de los grandes problemas ligados a las pruebas de toxicidad es la diversidad de datos en las publicaciones y la gran diferencia o variabilidad en sus conclusiones, las cuales suelen ser opuestas a las de sus pares. De tal modo, hoy en día es posible encontrar artículos científicos que reportan experimentos muy similares, con el mismo tipo de organismo y materiales nanométricos semejantes, pero podríamos agrupar estos artículos en aquellos que indican

TABLA 3. Principales efectos de nanomateriales sobre los cultivos agrícolas.

Breve descripción de la evidencia	Referencias
Se evaluaron nanopartículas de plata con y sin recubrimiento. En todos los casos, las raíces de cebolla activaron su mecanismo oxidativo y mostraron signos de toxicidad.	Cvjetko <i>et al.</i> , 2017.
Presenta una discusión de más de 170 referencias bibliográficas relacionadas con el efecto de nanopartículas metálicas sobre el crecimiento y fisiología de cultivos de importancia mundial. En general, indica que las nanopartículas alteran la nutrición mineral de los cultivos y su fotosíntesis, causan estrés oxidativo e inducen genotoxicidad.	Rizwan <i>et al.</i> , 2017.
Señala que los nanomateriales empleados en la agricultura podrían causar serios daños a los tejidos de las plantas y generar disfunciones en la membrana celular a través del estrés oxidativo.	Pradhan y Mailapalli, 2017.

Fuente: Elaboración de los autores.

efectos tóxicos, otros que apuntan efectos benéficos y otros que reportan efectos nulos.

Algo muy importante por hacer, es formar investigadores con visión holística y con un compromiso ambiental y social. Es claro que no es posible formar todólogos, ni se debe pretender formarlos; sin embargo, si es responsabilidad de los mentores ‘sembrar inquietudes’ en los estudiantes, de modo que no sólo se preocupen por sintetizar, caracterizar y publicar, sino también considerar como un deber concientizar a los estudiantes para que sea posible la formación de recursos humanos de alto nivel con liderazgo y responsabilidad social y ambiental. Lo anterior se ha considerado muy pocas veces y, créanlo, como sociedad nos está pesando.

¿Es posible obtener ventajas de la nanotoxicidad?

Efectivamente, algunos investigadores han reportado ventajas de la toxicidad de las nanopartículas. Por ejemplo, ahora es necesario controlar algunos patógenos a través del uso de nanopartículas, porque dichos organismos adquirieron resistencia contra antibióticos tradicionales. Otra ventaja de gran interés médico ha sido la toxicidad que tienen ciertas estructuras nanométricas, las cuales tienen toxicidad contra células con cáncer. Lo complicado de estas aplicaciones prometedoras es cómo identificar las dosis ‘ideales’ para únicamente obtener el beneficio sin correr riesgos o bien cómo identificar las nanoestructuras ‘amigas’ que bajo ninguna circunstancia nos causarán daño. Es claro que aún falta mucho por hacer, por lo que el apoyo de nuevos y mejores científicos o tecnólogos será necesario y, por supuesto, equipamiento de punta también será requerido.

Conclusiones

Los materiales con dimensiones nanométricas pueden ser diseñados y sintetizados con propiedades particulares, específicas e inigualables para obtener ventajas competitivas, comparados con materiales similares de dimensiones mayores. Sin embargo, es necesario considerar las implicaciones ambientales, sociales y económicas, e incluso tecnológicas, que podría tener su uso intensivo y extensivo, cuando las regulaciones son mínimas, por no decir nulas.

El efecto tóxico de algunas estructuras nanométricas ha sido ampliamente reportado. Sin embargo, también se han documentado los beneficios potenciales que tienen los materiales de dimensiones nanométricas cuando se aplican a los cultivos en dosis específicas. En este sentido, el efecto de los nanomateriales sobre los cultivos está en función del tipo de material, la dosis aplicada, la vía de administración, el tiempo de contacto nanomaterial-planta, la carga superficial, la etapa fenológica del cultivo, el tipo de cultivo y la presencia, ausencia y tipo de cubierta que tenga el nanomaterial.

Los investigadores deberán formar recursos humanos de alto nivel, con la capacidad de innovar y ofrecer alternativas tecnológicas de punta pero, será conveniente también, que esos recursos humanos recién formados consideren como puntos críticos de interés lo relacionado con el cuidado del medio ambiente y el bienestar social. De otra forma, se podría cometer el error de formar recursos humanos que produzcan materiales que comprometan la salud humana o ambiental y en este sentido, históricamente hay muchos ejemplos, basta con mencionar el DDT, el asbesto o un sinnúmero de medicamentos, los cuales luego de ser 'evaluados científicamente' fueron retirados del mercado por sus efectos secundarios, tóxicos o carcinogénicos.

Referencias

- Amde, M., Liu, J. F., Tan, Z. Q., Bekana, D. (2017). Transformation and bioavailability of metal oxide nanoparticles in aquatic and terrestrial environments. A review. *Environmental Pollution*, 230: 250-267.
- Bello, D., Warheit, D. B. (2017). Biokinetics of engineered nano-TiO₂ in rats administered by different exposure routes: Implications for human health. *Nanotoxicology*, 11: 431-433.
- Cao, Y., Gong, Y., Liu, I. L., Zhou, Y. W., Fang, X., Zhang, C., Li, Y. N., Li, J. (2017). The use of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) as an *in vitro* model to assess the toxicity of nanoparticles to endothelium: A review. *Journal of Applied Toxicology*, 37: 1359-1369.
- Cvjetko, P., Milosic, A., Domijan, A.M., Vrcek, I.V., Tolic, S., Stefanic, P. P., Letofsky-Papst, I., Tkalec, M., Balen, B. (2017). Toxicity of silver ions and differently coated silver nanoparticles in *Allium cepa* roots. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 137: 18-28.
- Das, P., Horton, R. (2017). Pollution, health, and the planet: Time for decisive action. *The Lancet*. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32588-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32588-6)
- Dusinka, M., Rundén-Pran, E., Schnekenburger, J., Kanno, J. (2017). Toxicity test: *In vitro* and *in vivo*. En Fadeel, B., Pietroiusti, A., Shvedova, A. A. (eds.). *Adverse effects of engineered nanomaterials*. USA: Academic Press-Elsevier. 51-82.
- FAO (2017). *The state of the food security and nutrition in the world 2017. Building resilience for peace and food security*. 132 p.
- Fernández-Luqueño F., López-Valdez, F., González-Rosas, A., Miranda-Gómez J. M. (2016). Bionanotecnología para la producción de alimentos: retos y perspectivas. En Bustos-Vázquez M. G., del Ángel, J. A. (eds.). *Tecnología y desarrollo sustentable: avances en el aprovechamiento de recursos agroindustriales*. México: Universidad Autónoma de Tamaulipas y Colofón. 293-205.
- García-Velazco, N., Gandariasbeitia, M., Irizar, A., Soto, M. (2016). Uptake route and resulting toxicity of silver nanoparticles in *Eisenia fetida* earthworm exposed through Standard OECD Tests. *Ecotoxicology*, 25: 1543-1555.
- Jurado-Sánchez, B., Sattayasamitsathit, S., Gao, W., Santos, L., Fedorak, Y., Singh, V.

- V., Orozco, J., Galarnyk, M., Wang, J. (2015). Self-propelled activated carbon Janus micromotors for efficient water purification. *Small*, 11: 499-506.
- Keller, A. A., McFerran S., Lazareva, A., Suh, S. (2013). Global life cycle releases of engineered nanomaterials. *Journal of Nanoparticle Research*, 15. Artículo número 1692.
- León-Silva, S., Fernández-Luqueño, F., López-Valdez, F. (2016). Silver nanoparticles (AgNP) in the environment: A review of potential risks on human and environmental health. *Water, Air and Soil Pollution*, 227. Artículo número 306.
- Neagu, M., Piperigkou, Z., Karamanou, K., Engin, A. B., Docea, A. O., Constantin, C., Negrei, C., Nikitovicm D., Tsatsakis, A. (2017). Protein bio-corona: Critical issue in immune nanotoxicology. *Archives of Toxicology*, 91: 1031-1048.
- Pradhan, S., Mailapalli, D. R. (2017). Interaction of engineered nanoparticles with the Agri-environment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65: 8279-8294.
- Rizwan, M., Ali, S., Qayyum, M. nF., Ok, Y. S. Adrees, M., Ibrahim, M., Zia-ur-Rehmand, M., Farid, M., Abbas, F. (2017). Effect of metal and metal oxide nanoparticles on growth and physiology of globally important food crops: A critical review. *Journal of Azardous Materials*, 322: 2-16.
- Simonin, M., Martins, J. M. F., Uzu, G., Vince, E., Richaume, A. (2016). Combined study of titanium dioxide nanoparticle transport and toxicity on microbial nitrifying communities under single and repeated exposures in soil columns. *Environmental Science and Technology*, 50: 10693-10699.
- Valerio-Rodríguez, M. F., Fernández-Luqueño, F., López-Valdez, F. 2016. Nanopartículas en el medio ambiente. *Ciencia y Desarrollo*, 281: 66-70.