



RAPPORT

Koolstof- , Metaalgebaseerde en Biologische Nanopartikels

Door

De Waegeneer E., Van Larebeke, N.

2009

1. Inleiding

Nanotechnologie is een sterk groeiende wetenschapstak. Het omvat het ontwerpen, produceren en toepassen van structuren, instrumenten en systemen door beheersing van vorm en afmeting op nanometerschaal (viWTA, 2007). De definitie van een nanopartikel is een partikel met een grootte tussen 1nm en 100nm. Het gebruik van dergelijke nanopartikels maakt deel uit van ons dagdagelijks leven. Zo zijn ze terug te vinden in zonnecrèmes, halfgeleiders en lasers.

De huidige en toekomstige toepassingen van nanotechnologie in de industrie en de geneeskunde klinken veelbelovend. Voorbeelden hiervan zijn waterzuivering, snellere en krachtigere computers en nieuwe instrumenten voor de diagnose en behandeling van allerlei ziekten. Voorbeelden van nanotechnologie zijn vandaag al terug te vinden in de gezondheidszorg: contrastmiddelen voor beeldvorming bevatten nanopartikels, chirurgische mesjes zijn versterkt met nanodiamantjes, kunstgewrichten worden gecoat met slijtvaste nanolagen,.. etc. (viWTA, 2007). Verwacht wordt dat nanomedische toepassingen de gezondheidszorg fundamenteel kunnen veranderen.

Toch roept de introductie van deze nieuwigheden ook vragen op over de mogelijke nadelige gevolgen voor de mens en zijn milieu. Nanostructuren worden aangewend ondermeer omwille van hun specifieke elektronische, optische en magnetische eigenschappen. De afbraak van deze structuren kan echter aanleiding geven tot de vrijstelling van nanopartikels met bijzondere, soms unieke fysische, chemische en dus ook bijzondere biologische eigenschappen, die kunnen aanleiding geven tot toxische effecten. Daarnaast zijn de oppervlakken van nanostructuren betrokken in allerlei catalytische en oxidatieve reacties en dit geldt zeker ook voor aparte nanopartikels. Als deze reacties cytotoxisch zijn, kan de toxiciteit groter zijn dan bij een gelijkaardig bulk materiaal, omwille van de veel grotere verhouding tussen de oppervlakte en het volume bij de nanopartikels. Tenslotte bevatten bepaalde nanostructuren metalen of elementen die gekend toxisch zijn. De afbraak van deze materialen kan dus een gelijkaardig effect uitlokken. (Fischer, 2007)

2. Nanopartikels

De grote variatie aan nanopartikels, zowel wat betreft hun vorm als functionaliteit, stelt grote uitdagingen aan het onderzoek naar de toxicologische aspecten ervan. We onderscheiden onder andere volgende groepen:

a. koolstofgebaseerde nanopartikels

Een belangrijke groep koolstofgebaseerde nanopartikels wordt gevormd door de koolstof nanobuizen (Carbon Nanotubes - CNT). Dit kan beschouwd worden als een grafietblad (een hexagonaal grafietrooster) opgerold tot een cilinder. Omwille van hun unieke fysische en chemische eigenschappen, kennen deze structuren heel wat uiteenlopende toepassingen.

Naast de single-walled carbon nanotubes (SWCNT) met 1 cilindrische koolstofwand, bestaan er ook multi-walled carbon nanotubes (MWCNT), die opgebouwd zijn uit verschillende koolstofwanden in een cilindrische vorm.

Binnen deze groep van CNT, bestaan er grote verschillen op vlak van productiemethode of oorsprong, lengte en oppervlaktemodificaties. Dit maakt de beoordeling van hun mogelijke toepassingen en toxiciteit er niet gemakkelijker op.

Buckyballs zijn eveneens koolstofgebaseerde nanopartikels. Ze hebben een polygonale structuur die is opgebouwd uit 60 koolstofatomen. Karakteristiek voor deze groep nanopartikels is hun enorm aantal aanhechtingpunten, die ook gefunctionaliseerd kunnen worden voor weefselbinding.

b. metaalgebaseerde nanopartikels

Daarnaast komen er ook nanopartikels voor die bestaan uit andere materialen, zoals goud, zilver en metaaloxiden, bijvoorbeeld titaandioxide, ijzeroxide en zinkoxide. Nanopartikels van koper worden industrieel geproduceerd en zijn verkrijgbaar in de handel. De partikels worden onder andere gebruikt in batterijen, als coating, in polymeren, etc. Zonnecrèmes bevatten op hun beurt nanokristallen met titaandioxide of zinkoxide.

c. biologische nanopartikels

Er bestaan ook nanopartikels met een meer biologisch karakter, zoals liposomen en virussen die ontworpen worden voor de aflevering van medicatie.

Daarnaast zijn er ook nog andere categorieën als fullerenen en dendromen, maar dit rapport zal zich concentreren op koolstof- en metaalgebaseerde nanopartikels.

3. Schadelijk?

Nanopartikels kunnen het menselijk lichaam bereiken via de longen, de huid of het gastro-intestinaal systeem.

Absorptie kan plaatsvinden waar de nanostructuren het eerst interageren met biologische componenten (eiwitten, cellen) en vervolgens kunnen de partikels distribueren naar verschillende organen.

Organen die nanostructuren met hoge efficiëntie kunnen opnemen, zoals de lever, de milt, de lymfeknopen en het beenmerg, bevatten veel macrofagen. Er wordt gedacht dat de partikels worden opgenomen via fagocytische cellen. De partikels blijven gedurende een onbepaalde periode in de cellen van het orgaan. Daar kunnen ze ongewijzigd blijven of gewijzigd of gemetaboliseerd worden, vooraleer ze het lichaam verlaten via excretie of naar andere organen verhuizen (Fischer, 2007).

De belangrijkste determinanten voor de toxiciteit van nanopartikels zijn:

- de totale oppervlakte gepresenteerd aan het doelwitorgaan
- de chemische reactiviteit van het oppervlak, meer bepaald de mogelijkheid om deel te nemen aan reacties waarbij vrije radicalen geproduceerd worden
- de fysische dimensies van het partikel, die het mogelijk maken om cellen binnen te dringen of die de verwijdering uit cellen verhinderen

- mogelijks de oplosbaarheid, omdat partikels in suspensie zich kunnen verspreiden voor ze een toxische reactie in gang zetten. (Royal Society & the Royal Academy of Engineering, 2004).

De meeste toxicologische studies met betrekking tot nanopartikels zijn uitgevoerd in de context van (ultra)fijn stof (Oberdörster, 2005). Deze specifieke vorm van nanopartikels zal hier niet behandeld worden.

Het is nodig om het belang van de dosis te overwegen. Het al dan niet optreden van een effect zal immers ook afhangen van de dosis die in vivo bereikt wordt.

Bijkomende overwegingen voor het inschatten van de schadelijkheid/veiligheid van nanopartikels omvatten de zorgvuldige selectie van geschikte en relevante dosissen/concentraties, alsook de mogelijkheid van het optreden van toegenomen effecten binnen een organisme (Oberdörster, 2005).

a/ carbon nanotubes

Er bestaat ongerustheid over de veiligheid van carbon nanotubes (CNT) omwille van drie eigenschappen die duidelijk geassocieerd zijn met pathogeniciteit:

1. het zijn nanopartikels en ze kunnen dus een hogere toxiciteit hebben dan partikels met grotere afmetingen, omwille van de veel grotere verhouding tussen de oppervlakte en het volume bij de nanopartikels en hun specifieke fysische en chemische eigenschappen.
2. ze hebben een vezelachtige structuur en ze kunnen zich dus mogelijk gedragen als asbest en andere pathogene vezels, die een toxiciteit hebben die geassocieerd is met hun naaldachtige structuur.
3. ze bestaan uit grafiet en er wordt dus verwacht dat ze biologisch persistent zijn (Donaldson, 2006).

Als de CNT's langer zijn dan 20 μm dan kan verwacht worden dat ze na inhalatie dezelfde pathologische effecten bewerkstelligen als lange biopersistente vezels in ratten en mensen. Deze pathologieën omvatten fibrosis, kanker, veranderingen in de pleura en mesothelioma. Bepaalde vezeltypes bevatten reactiviteit aan hun oppervlak, wat nog meer bijdraagt tot pathogeniciteit. Er is geen consensus mbt de vraag of CNT's in se een betekenisvolle reactiviteit vertonen aan hun oppervlak. De aanwezigheid van transitielementen kan echter alleszins bijdragen tot een stijging van deze reactiviteit (Donaldson, 2006).

Omdat sommige CNT zeer flexibel zijn en in staat zijn om op te krullen of te buigen om een compacter partikel te vormen, kan de rigiditeit van CNT een belangrijke factor zijn voor de toxiciteit, aangezien minder rigide partikels gemakkelijker geklaard worden door fagocytische cellen. (Shvedova, 2005).

Tijdens de synthese van CNT is het mogelijk dat een aantal toxische metalen aanwezig zijn. Deze zijn niet nodig voor de functie van de nanotubes en kunnen beschouwd worden als contaminanten. Deze metalen omvatten Co, Fe, Ni en Mo, die allen gedocumenteerde toxische effecten hebben. Zo kan een transitielement als Fe oxidatieve stress veroorzaken (Donaldson, 2006).

Het dominante mechanisme voor de toxiciteit van partikels is oxidatieve stress. Oxidatieve stress triggert inflammatie. Oxidatieve stress en chronische inflammatie, veroorzaakt door

langdurige blootstelling, geeft aanleiding tot een aantal partikel-specifieke effecten. Zo veroorzaken vezels als asbest fibrose en kanker. Nanopartikels die voortkomen uit verbrandingsprocessen geven aanleiding tot aandoeningen van de luchtwegen en longkanker. Deze mechanismen kunnen ook een rol spelen in de pathogene effecten van CNT en verder onderzoek is hier dus aangewezen.

In vitro studies

CNT zijn getest in verschillende celtypes om hun potentiële toxiciteit te beoordelen. Behandelingen van humane keratinocyten, als nabootsing van dermale blootstelling, toont aan dat zowel SWCNT als MWCNT in staat zijn om de cellen binnen te dringen en cellulaire toxiciteit te veroorzaken. Het mechanisme vraagt evenwel nog om opheldering. (Monteiro-Riviere, 2005; Shvedova, 2003) Muizen blootgesteld aan MWCNT vertonen systemische veranderingen in hun immuunfuncties (Mitchell, 2007).

Bottini (2006) toont eveneens aan dat MWCNT schadelijk kunnen zijn voor cellen op een tijds- en dosisafhankelijke wijze. De onderzoeker stelt vast dat MWCNT in staat is op apoptose te induceren bij T-lymfocyten. CNT zijn toxischer dan gelijkaardige hoeveelheden koolstof onder de vorm van zwarte rook. Het is dus vooral de moleculaire structuur en typologie die essentieel is voor de toxiciteit van koolstofgebaseerde nanomaterialen.

Het onderzoeksteam van Kisin (2007) onderzocht de genotoxiciteit van nanopartikels, meerbepaald SWCNT, in longfibroblastcellen en kwam tot de vaststelling dat er sprake is van inductie van DNA-schade in de cellen na blootstelling aan SWCNT en dat de cellen op een dosis- en tijdsafhankelijke manier hun viabiliteit verloren.

Pulskamp et al. (2007) stelt in haar onderzoek dat SWCNT geen acuut toxisch effect hebben op de celviabiliteit of de productie van inflammatoire mediators. Er wordt daarentegen wel een toename van reactieve zuurstofspecies vastgesteld alsook een daling van de mitochondriale membraanpotentiaal. De studie besluit dat niet de CNT zelf, maar wel de geassocieerde transitometalen, zoals Fe en Ni, verantwoordelijk zijn voor de biologische effecten.

De invloed van SWCNT op humane embryonale niercellen werd onderzocht en de resultaten toonden dat de nanopartikels de groei van de cellen kan inhiberen door de inductie van apoptose en door de afname van het cellulair adhesievermogen. Dit gebeurt op een tijds- en dosisafhankelijke manier (Cui, 2005).

Lindberg *et al.* (2009) tonen aan dat CNT een dosis-afhankelijke toename in DNA-schade induceren in humane bronchiale epitheelcellen *in vitro*. Deze DNA-schade kan het gevolg zijn van mechanische effecten, alsook een gevolg zijn van de inductie van oxidatieve stress, in het bijzonder veroorzaakt door de onvolledige opname van grotere partikels. De aanwezigheid van catalytische metalen, zoals Co, Mo en Fe, kan bijdragen tot de oxidatieve stress en de genotoxiciteit. CNT kunnen zo longkanker en mesothelioma veroorzaken op een gelijkaardige manier als asbest. Er werden al positieve resultaten bekomen bij dosissen die niet cytotoxisch zijn voor de cellen (vanaf 3,8 µg/ml).

In vivo studies

In zijn onderzoek toont Lam (2004) aan dat een enkele intratracheale instillatie in muizen met 3 verschillende types SWCNT resulteerde in dosis-afhankelijke granulomas en inflammatie. De relatieve toxiciteit, gerelateerd naar gewichtseenheid, van de SWCNT was veel hoger dan die van zwarte rook en zelfs dan de toxiciteit van quartz, dat beschouwd wordt als een belangrijk gezondheidsrisico bij langdurige blootstelling.

In het onderzoek van Shvedova *et al.* (2005) werden de effecten van SWCNT onderzocht bij muizen. Na faryngeale aspiratie worden twee verschillende morfologieën van de SWCNT geobserveerd, met elk een verschillend effect: compacte aggregaten, die verantwoordelijk zijn voor granulomas en inflammatie, en verspreide SWCNT, die fibrose veroorzaken.

Muller (2005) dient intratracheaal CNT toe aan ratten en stelt vast dat dit inflammatoire en fibrotische reacties veroorzaakt. 60 dagen later waren de CNT nog aanwezig in de longen. Na 2 maanden, waren de pulmonaire lesies, veroorzaakt door CNT, gekarakteriseerd door de vorming van granulomas die uitpuilden in het bronchiaal lumen, in associatie met alveolitis in de omgevende weefsels. Deze lesies werden veroorzaakt door de agglomeratie van CNT in de luchtwegen. CNT stimuleerde de productie van TNF-a in de longen van de behandelde dieren. TNF-a is een belangrijke mediator in inflammatie en fibrose. Deze resultaten laten zien dat CNT mogelijks toxisch zijn voor mensen.

Een belangwekkend onderzoek van Poland (2008) toont aan de blootstelling van de mesotheliale cellaag in de abdominale holte van muizen aan CNT een pathogeniciteit opwekt die gelijkaardig is aan diegene veroorzaakt door asbest: er treden inflammatie en vorming van granulomas en vreemdlichaam reuzencellen op, die kwantitatief en kwalitatief te vergelijken zijn met de lichaamsrespons veroorzaakt door blootstelling aan asbest. In een poging om een lange vezelstructuur op te nemen of te fagocyteren, worden de macrofagen chronisch gestimuleerd om mediators vrij te geven die inflammatie veroorzaken. Onder deze omstandigheden van inflammatie in een omgeving met veel cytokines, wordt de fusie van macrofagen gestimuleerd, wat leidt tot de vorming van reuzencellen. Poland stelt het belang vast van de lange vezelstructuur voor deze reacties. Deze zijn niet te wijten aan de chemische eigenschappen van de CNT, aangezien kortere vezels dit effect niet bewerkstelligen, of aan de aanwezigheid van metalen. Hij onderschrijft daarmee het zogenaamde 'vezelparadigma', dat ook geldt voor asbest. Takagi (2008) stelt op zijn beurt vast dat MWCNT mesothelioma kunnen induceren in muizen na een enkel intraperitoneale injectie, eveneens op een gelijkaardige manier als asbest.

b/ metaalgebaseerde nanopartikels

titaandioxide nanopartikels

Het Scientific Committee on cosmetics and non-food products (SCCNFP), dat de Europese Commissie adviseert, beoordeelde de veiligheid van nanopartikels van titaanoxide bij gebruik

als zonnemfilter. Ze verklaarde het gebruik ervan veilig, ongeacht de grootte van de partikels en al dan niet gecoat. (SCCNFP, 2000).

Het is wel opmerkelijk dat de veiligheidsdossiers, aangeleverd door de industrie, niet gepubliceerd worden, hoewel er in het rapport van de SCCNFP wel naar gerefereerd wordt. Het moet mogelijk zijn om deze gegevens publiek te maken, zonder confidentiële eigendomsinformatie over de samenstelling van het product vrij te geven. Aangezien de peer-reviewed literatuur geen eenvormig besluit toelaat, is deze informatie meer dan wenselijk.

Verskillende studies tonen aan dat titaandioxide wel degelijk schadelijk kan zijn voor de gezondheid. De onderzoeken stellen dat nano-titaandioxide geabsorbeerd kunnen worden via inhalatie, via het spijsverteringssysteem en via de huid. Via het bloed kunnen de nanopartikels vervolgens verschillende organen bereiken.

Li (2008) ging de effecten van titaandioxide nanopartikels op erythrocyten na en stelde in vitro vast dat de cellen abnormale sedimentatie, hemagglutinatatie en dosisafhankelijke hemolyse vertoonden. Dit impliceert de potentiële toxiciteit van nano-titaandioxide voor de menselijke gezondheid.

Wang (2007) stelde vast dat titaandioxide nanopartikels een cyto- en genotoxisch effect hebben op humane lymfoblastoïde cellen in cultuur. De partikels veroorzaakten inhibitie van de celdeling, induceerden apoptose en doodden de cellen op een dosis- en tijdsafhankelijke manier. De precieze mechanismen zijn echter onduidelijk en vragen om verder onderzoek.

Dunford et al. (1997) tonen aan dat titaandioxide partikels in zonnecrèmes oxidatieve schade aan DNA kan catalyseren in vitro, als ze belicht worden door de zon. Dit gebeurt via de vorming van hydroxyl radicalen. Deze resultaten van het onderzoek van Reeves (2008) zijn hiermee consistent. De studie herhaalt dat de hydroxylradicalen, geassocieerd met titaandioxide, verantwoordelijk zijn voor cytologische effecten en oxidatieve DNA schade in viscellen. Wat betreft de viabiliteit van de cellen, had titaandioxide zonder blootstelling aan UVA-straling weinig effect, maar de combinatie van blootstelling aan deze nanopartikels en UVA zorgde voor een daling van de celviabiliteit op een dosisafhankelijke manier.

Blootstelling aan titaandioxide nanopartikels was ook verantwoordelijk voor oxidatieve DNA-schade, die nog toenam bij blootstelling aan UVA-straling.

Lai (2008) en Sayes (2006) stellen de cytotoxische effecten van titaandioxide nanopartikels vast op humane neurale cellen, humane longepitheelcellen en humane fibroblastcellen.

Rahman (2002) toont aan dat blootstelling aan nano-titaandioxide de oorzaak is van verstoring van de celdeling, inductie van micronuclei en apoptose in embryonale fibroblastcellen van de Syrische hamster.

In fel contrast met de bovenstaande bevindingen staat de studie van Nohynek (2008). Deze onderzoeker beweert dat titaandioxide nanopartikels geen gevaar stellen voor de menselijke gezondheid. Volgens deze studie is er geen in vitro en in vivo cytotoxiciteit, genotoxiciteit, photogenotoxiciteit en acute toxiciteit verbonden aan titaandioxide micro- en nanopartikels. Hier moet wel vermeld worden dat de auteur in kwestie bezoldigd wordt door L'oreal, cosmetisch zwaargewicht en een grote speler in het productieveld van zonnecrèmes. Nohynek beroept zich voornamelijk op de uitspraken van het Scientific Committee on cosmetics and non-food products, dat ze zelf voorzien van gegevens om de veiligheidsbeoordeling van titaandioxide nanopartikels op te baseren. Onafhankelijk onderzoek naar de weerleggingen van bovenstaande studieresultaten door Nohynek is op zijn plaats.

zinkoxide nanopartikels

De SCCNFP heeft ook de veiligheid van zinkoxide nanopartikels onderzocht en kwam tot het besluit dat er meer informatie nodig is alvorens ze een grondige veiligheidsevaluatie kan afleveren. (SCCNFP, 2003) Toch worden zinkoxide nanopartikels momenteel reeds op grote schaal gebruikt in zonnecrèmes.

koper nanopartikels

Chen (2006) vergelijkt in zijn onderzoek de toxiciteit van koper nanopartikels (23,5 nm), die werden blootgesteld aan muizen via orale weg, met de toxiciteit van koper micropartikels (17 µm). Gebaseerd op deze experimenten werd de LD50 vastgesteld op 413 mg/kg lichaamsgewicht en >5000 mg/kg lichaamsgewicht respectievelijk. De nanopartikels werden ondergebracht in klasse 3 (matig toxisch) van de schaal van Hodge en Sterner. De pathologische onderzoeken toonden aan dat de nieren, lever en milt aangetast werden door de nanopartikels. Dit werd ook gereflecteerd in de bloedwaarden van de muizen. Ernstige toxicologische effecten en pathologische veranderingen werden vastgesteld in de organen van de muizen die werden blootgesteld aan de nanopartikels, wat daarentegen niet het geval was bij blootstelling aan micropartikels.

De toxiciteit bleek bovendien geslachtsafhankelijk: de symptomen waren ernstiger bij de mannelijke muizen die werden blootgesteld aan de koperpartikels, dan bij de vrouwelijke muizen in dezelfde groep.

Zilver nanopartikels

De inherente antimicrobiële activiteit van zilver nanopartikels maakt dat ze wijdverspreid gebruikt worden. Momenteel zijn ze reeds te vinden in onder andere deodorants, wasmachines, tandpasta, shampoo en speelgoed. Ze vormen de groep nanopartikels die het sterkst gecommmercialiseerd zijn. Ondanks de grote toepassing van zilver nanopartikels, bestaat er weinig informatie omtrent hun toxiciteit op cellulair en moleculair niveau. De meeste nanotoxicologische studies gebruiken in vitro modellen, waarbij vastgesteld is dat hoge concentraties zilver nanopartikels lethaal zijn voor eukaryote cellen (Braydich-Stolle, 2005). Cytotoxiciteit treedt op via de vorming van radicale zuurstofmoleculen. Bovendien is er ook aangetoond dat zilver nanopartikels DNA-schade kunnen veroorzaken in zoogdiercellen. Ze vormden de aanleiding tot het verbreken van de dubbele DNA-strengen, de toegenomen expressie van het p53-eiwit en tot inductie van apoptose (Ahamed, 2008). De vermelde auteurs benadrukken telkens dat er dringend nood is aan bijkomend nanotoxicologisch onderzoek.

Mangaan nanopartikels

Het onderzoeksteam van Hussain (2006) toont aan dat mangaanoxide partikels op nanoschaal aanleiding geven tot depletie van de neurotransmitter dopamine en zijn metabolieten, met name dihydroxyfenylazijnzuur en homovanillinezuur, in een neuroendocriene cellijn. De depletie gebeurt op een dosisafhankelijke manier. Daarnaast veroorzaakten de nanopartikels ook een toename in de vorming van reactieve zuurstofmoleculen.

Mangaan is een gekend neurotoxine dat symptomen veroorzaakt zoals verstoorde motorische vaardigheden en psychologische verwardheden, die doen denken aan de ziektedag Parkinson. Het is daarom nodig om na te gaan of materialen met mangaan nanopartikels gelijkaardige effecten teweegbrengen in vivo.

c/ biologische nanopartikels

Nanotechnologie kent ook toepassingen in de geneeskunde. Momenteel worden er verschillende substanties onderzocht die dienst kunnen doen bij de aflevering van medicatie in het lichaam of ingezet kunnen worden bij kankerbehandelingen, zoals albumine, gelatine en fosfolipiden voor liposomen. De nanopartikels worden onder andere gebruikt om toxische effecten van medicatie te verminderen, maar de carriersystemen kunnen mogelijks ook zelf risicovol zijn voor de gezondheid van de patiënt (De Jong, 2008).

Andere nanopartikels met een biologische basis zijn onder andere nanobodies, een type antilichamen dat verkregen is van kameelachtigen en veel kleiner is dan de traditionele antilichamen. Nanobodies worden onderzocht en ontwikkeld voor farmaceutisch gebruik en kunnen een rol spelen in de behandeling van kanker en de ziekte van Alzheimer, alsook bij vaccinatie.

In de literatuur is er echter geen informatie terug te vinden over de veiligheid van deze toepassingen, wellicht omdat ze zo recent zijn.

4. Besluit

De voorbije jaren kenden de enorme opgang van nanotechnologie en de commercialisering en toepassing ervan. Er lijken zich heel wat veelbelovende toepassingen aan te bieden in zeer uiteenlopende sectoren. Hoewel er massaal wordt geïnvesteerd in de ontwikkeling van nanomaterialen, wordt er weinig aandacht besteed aan de beoordeling van de gezondheidseffecten van deze partikels alvorens zij wijdverspreid gebruikt worden.

Hoewel het toxicologisch onderzoek met betrekking tot nanopartikels nog vrij beperkt is, zijn er toch een aantal resultaten die toxische eigenschappen aantonen, die potentieel van zeer groot belang zijn voor de volksgezondheid. Er zijn belangrijke gegevens die erop wijzen dat lange nanopartikels zoals lange koolstof nanobuizen, een effect hebben dat zeer sterk gelijkt op dat van asbestvezels. De lange koolstof nanobuizen (niet korte CNT, noch amorfe partikels met dezelfde scheikundige samenstelling) veroorzaken bij injectie in de peritoneale ruimte van proefdieren granulomas en vreemdlichaam reuzencellen ter hoogte van het mesothel, die typisch gezien worden na blootstelling aan kankerverwekkende lange asbestvezels (niet bij blootstelling aan kortere asbestvezels, die niet of veel minder kankerverwekkend zijn).

Vervolgens zijn er ook belangrijke aanwijzingen voor genotoxische effecten van titaandioxide nanopartikels, zinkoxide nanopartikels, koper nanopartikels en zilver nanopartikels.

Dergelijke genotoxische eigenschappen gaan bijna onvermijdelijk gepaard met kankerverwekkende eigenschappen.

Tenslotte zouden Mangaan nanopartikels aanleiding kunnen geven tot depletie van de neurotransmitter dopamine in neuronen, althans in vitro. Mangaan is een neurotoxine dat een, op de ziekte van Parkinson lijkend, klinisch beeld kan veroorzaken.

Wat nanopartikels van biologische oorsprong betreft, zoals de opkomende technologie van de nanobodies, is er weinig of geen informatie terug te vinden. Hier moet de kans aangegrepen worden om een degelijk toxicologische beoordeling te maken alvorens de toepassing en commercialisering van de nieuwe technieken en materialen.

Nanopartikels zijn zeer divers, zoals ook chemische stoffen zeer divers zijn, en momenteel is er onvoldoende inzicht om ze op basis van groepsparameters te beoordelen. Het verdient dus aanbevolen om ze één voor één toxicologisch te evalueren. Schadelijke effecten kunnen momenteel niet uitgesloten worden, alhoewel zeker niet alle nanopartikels per definitie schadelijk zijn. Aangepaste regelgeving voor hun toxicologische beoordeling is nodig, evenals de verplichting om aan te geven op producten nanopartikels bevatten. Naast hun toxiciteit ontbreekt er ook informatie over hun afbreekbaarheid in het milieu en over hun verspreiding in het menselijk lichaam.

Samenvattend kan gesteld worden dat dringend dient geïnvesteerd te worden in bijkomend toxicologisch onderzoek over nanomaterialen alvorens de massale toepassing ervan toe te laten. De vraag dient te worden gesteld of bepaalde bestaande commerciële toepassingen zoals deze in zonnecrème wel verantwoord zijn in het licht van de beperkte toxicologische gegevens die vandaag voorhanden zijn. Bijvoorbeeld is het wellicht beter titaandioxide micropartikels aan te wenden in plaats van titaandioxide nanopartikels.

5. Bibliografie

Ahamed M, Karns M, Goodson M, Rowe J, Hussain SM, Schlager JJ, Hong Y: DNA damage response to different strafcel geriatric of zilver nanoparticles in mammalian cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2008; 233: 404-410.

Bottini M, Bruckner S, Nika K, Bottini N, Bellucci S, Magrini A, Bergamaschi A, Mustelin T: Multi-walled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis. *Toxicology Letters* 2006; 160: 121-126.

Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofman M: In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicological Sciences* 2005; 88(2): 412-419.

Chen Z, Meng H, Xing G, Chen C, Zhao Y, Jia G, Wang T, Yuan H, Ye C, Zhao F, Chai Z, Zhu C, Fang X, Ma B, Wan L: Acute toxicological affects of copper nanoparticles in vivo. *Toxicology Letters* 2005; 163: 109-120.

Cui D, Tian F, Ozkan CS, Wang M, Gao H: Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells. *Toxicology Letters* 2005; 155: 73-85.

Donaldson K, Aitken R, Tran L, Stone V, Duffin R, Forrest G, Alexander A: Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicological Sciences* 2006; 92(1): 5-22.

De Jong WH, Borm PJA: Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*. 2008; 3(2): 133-149.

Dunford R, Salinaro A, Cai L, Serpone N, Horikoshi S, Hidaka H, Knowland J: Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 1997; 418: 87-90.

Fischer H, Chan W: Nanotoxicity: the growing need for an *in vivo* study. *Current Opinion in Biotechnology* 2007; 18: 565-571.

Hussain S, Javorina AK, Schrand AM, Duhart HM, Ali SF, Schlager JJ: The interaction of Manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion. *Toxicological Sciences* 2006; 92(2): 456-463.

Kisin ER, Murray AR, Keane MJ, Shi X, Schwegler-Berry D, Gorelik O, Arepalli S, Castranova V, Wallace WE, Kagan VE, Shvedova AA: Single-walled carbon nanotubes: geno- and cytotoxic effects in lung fibroblast V79 cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2007; Part A, 70: 2071-2079.

Lai JCK, Lai MB, Jandhyam S, Dukhande V, Bhushan A, Daniels CK, Leung SW: Exposure to titanium dioxide and other metallic oxide nanoparticles induces cytotoxicity on human neural cells and fibroblasts. *International Journal of Nanomedicine* 2008; 3(4): 533-545.

Lam C, James JT, McCluskey R, Hunter RL: Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicological Sciences* 2004; 77: 126-134.

Li S, Zhu R, Zhu H, Xue M, Sun X, Yao S, Wang S: Nanotoxicity of titanium dioxide nanoparticles to erythrocyte *in vitro*. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 3626-3631.

Lindberg HK, Falck GC, Suhonen S, Vippola M, Vanhala E, Catalan J, Savolainen, Norppa H: Genotoxicity of nanomaterials: DNA-damage and micronuclei induced by carbon nanotubes and graphite nanofibres in human bronchial epithelial cells *in vitro*. *Toxicology Letters* 2009; 186: 166-173.

Monteiro-Riviere NA, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY, Riviere JE: Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicology Letters* 2005; 155: 377-384.

Muller J, Huaux F, Moreu N, Misson P, Heilier J, Delos M, Arras M, Fonseca A, Nagy J, Lison D: Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 207: 221-231.

Nohynek GJ, Dufour EK, Roberts MS: Nanotechnology, Cosmetics and the skin: is there a health risk? *Skin Pharmacology and Physiology* 2008; 21: 136-149.

Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J: Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives* 2005, 113(7): 823-839.

Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WAH, Seaton A, Stone V, Brown S, MacNee W, Donaldson K: Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nature Nanotechnology* (2008); XXXX

Pulskamp K, Diabaté S, Krug HF: Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants. *Toxicology Letters* 2007; 168: 58-74.

Rahman Q, Lohani M, Dopp E, Pemsel H, Jonas L, Weiss DG, Schiffman D: Evidencia that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster Embryo Fibroblasts. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110 (8): 797-800.

Reeves JF, Davies SJ, Dodd NJF, Jha AN: Hydroxyl Radicals are associated with titanium dioxide nanoparticle-induced cytotoxicity and oxidative DNA damage in fish cells. *Mutation Research* 2008; 640: 113-122.

Royal Society & the Royal Academy of Engineering. Nanoscience and nanotechnologies 2004. www.nanotec.org.uk/finalreport

Sayes CM, Wahi R, Kurian PA, Liu Y, West JL, Ausman KD, Warheit DB, Colvin VL: Correlating nanoscale titania structure with cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicological Sciences* 2006; 92 (1): 174-185.

Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, Murray AR, Johnson VJ, Potapovich AI, Tyurina YY, Gorelik O, Arepalli S, Schwegler-Berry D, Hubbs AF, Antonini J, Evans DE, Ku B, Ramsey D, Maynard A, Kagan VE, Castranova V, Baron P: Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289: 698-708.

Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, Kitajima S, Kanno J: Induction of mesothelioma in p53^{+/-} mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *The Journal of Toxicological Sciences* 2008; 33(1): 105-116.

Wang JJ, Sanderzon BJS, Wang H: Cyto- and genotoxicity of ultrafine titanium dioxide particles in cultured human lymphoblastoid cells. *Mutation Research* 2007; 628: 99-106.

Dit rapport draagt de volledige goedkeuring van het Steunpunt Milieu en Gezondheid.