

INVASSAT

Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball

EFFECTOS EN LA SALUD POR EXPOSICIÓN A NANOMATERIALES

Jornada Técnica:

**“Los riesgos con nanomateriales, su relación con el
Reglamento REACH, Proyecto Life REACHnano”**

Manuel Vera Quesada

Jefe de Sección Medicina del Trabajo y Epidemiología

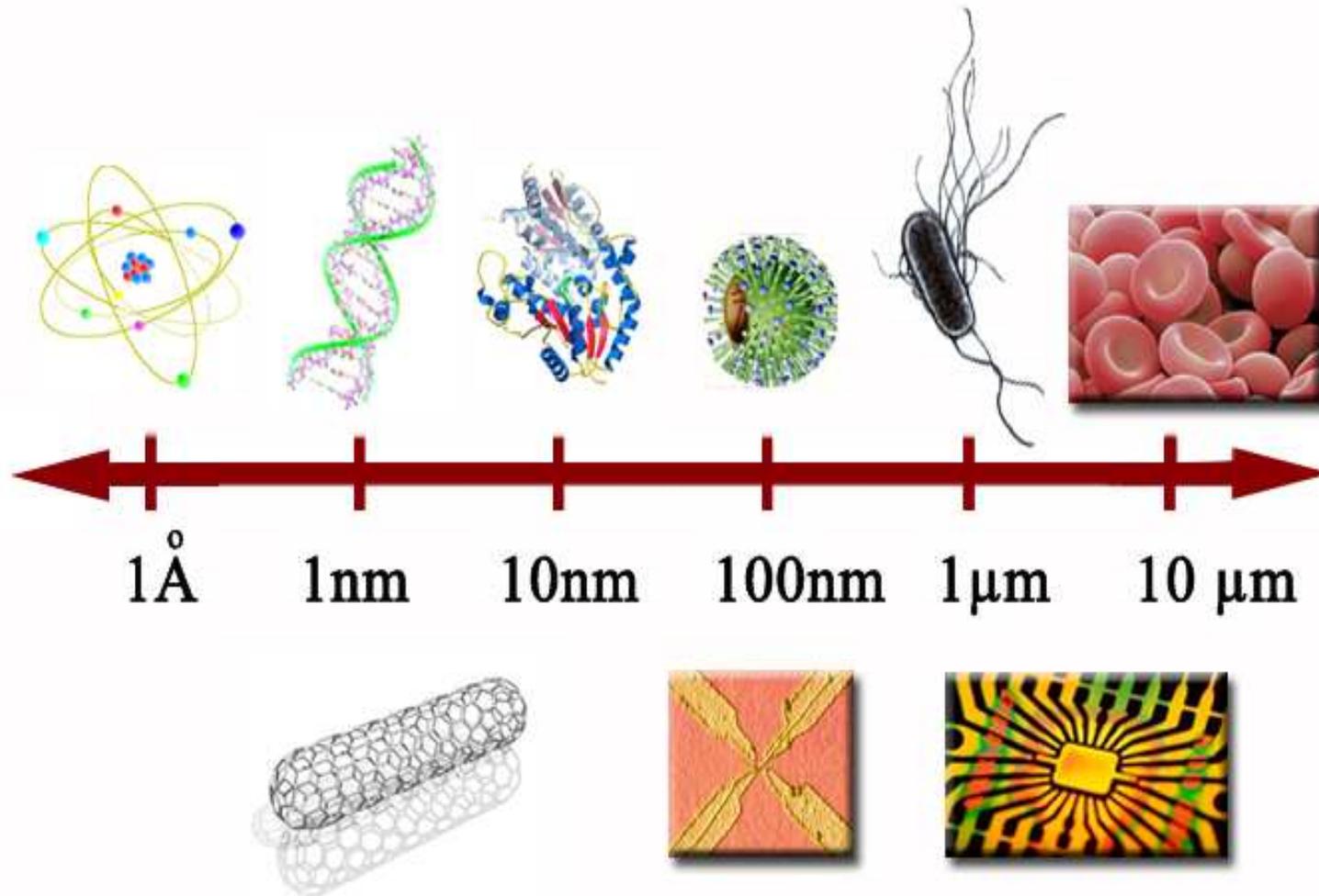


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA D'ECONOMIA, INDÚSTRIA, TURISME I OCUPACIÓ

Materiales NANO

INVASSAT

Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball



DEPENDIENTES EXPOSICIÓN:

- Vía de entrada
- Duración exposición
- Concentración

DEPENDIENTES DEL TRABAJADOR:

- Susceptibilidad personal
- Órganos de depósito
- Rutas de metabolización

TOXICIDAD INTRÍNSECA DE LA NANOPARTÍCULA

RESPIRATORIA

>300 nm. (depósito en el moco)

>10nm. (alveolos, partículas ultrafinas)

<10nm. (zona extratorácica y traqueobronquial)

DÉRMICA

Partículas ultrafinas por folículos pilosos

A través de la piel para partículas de hasta 10.000 nm.

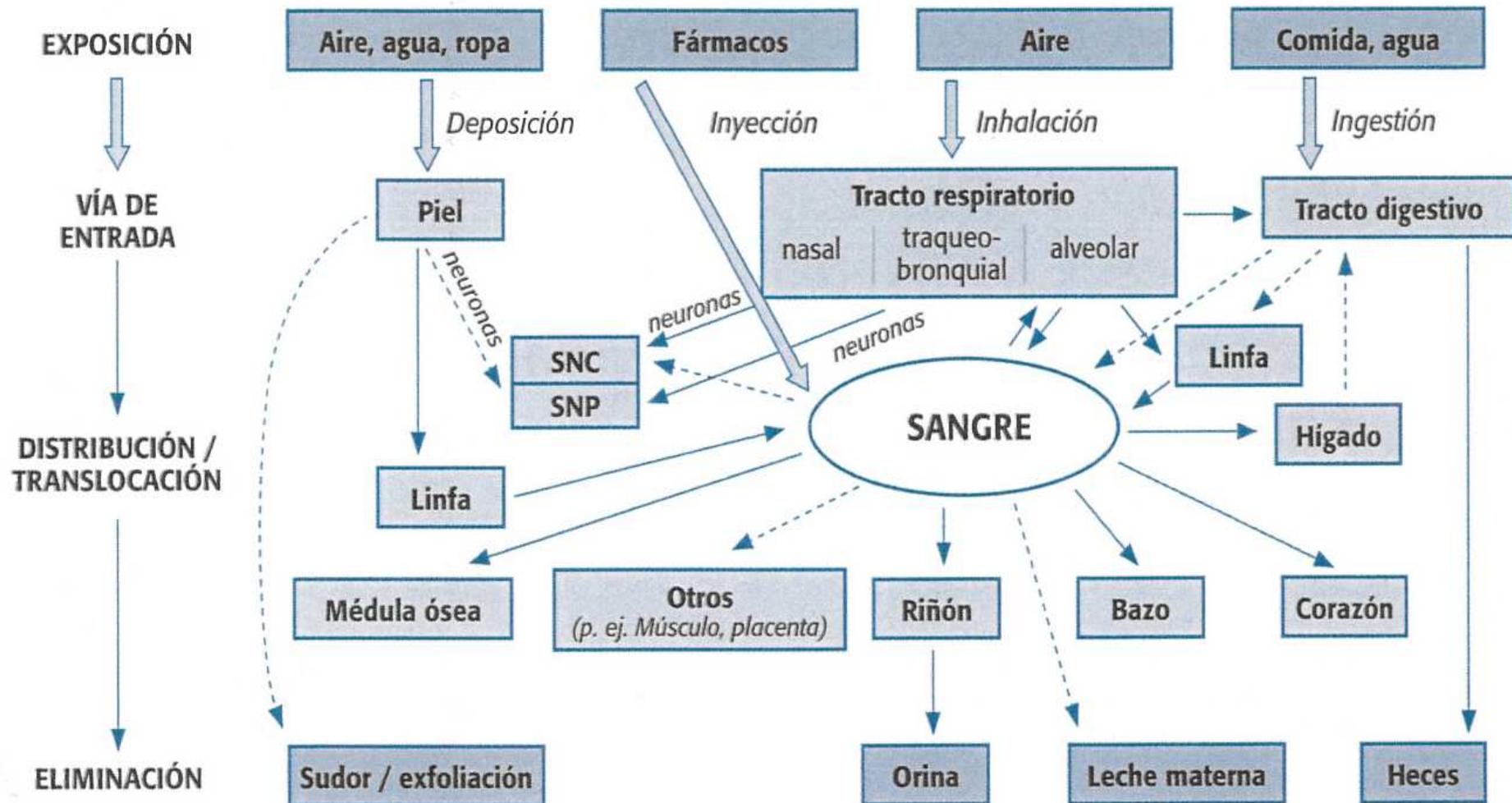
DIGESTIVA

Deglución de las retenidas en vías altas respiratorias

- **FENÓMENO DE TRASLOCACIÓN**
- **ATRAVIESAN LAS BARRERAS BIOLÓGICAS**
- **VÍA SIST.CIRCULATORIO**
- **Hígado, bazo, órganos Sist.ret. endotelial, corazón, riñón.**
- **VÍA SIST. NERVIOSO** (mucosa nasal → axón nervio olfativo → S.N.C)

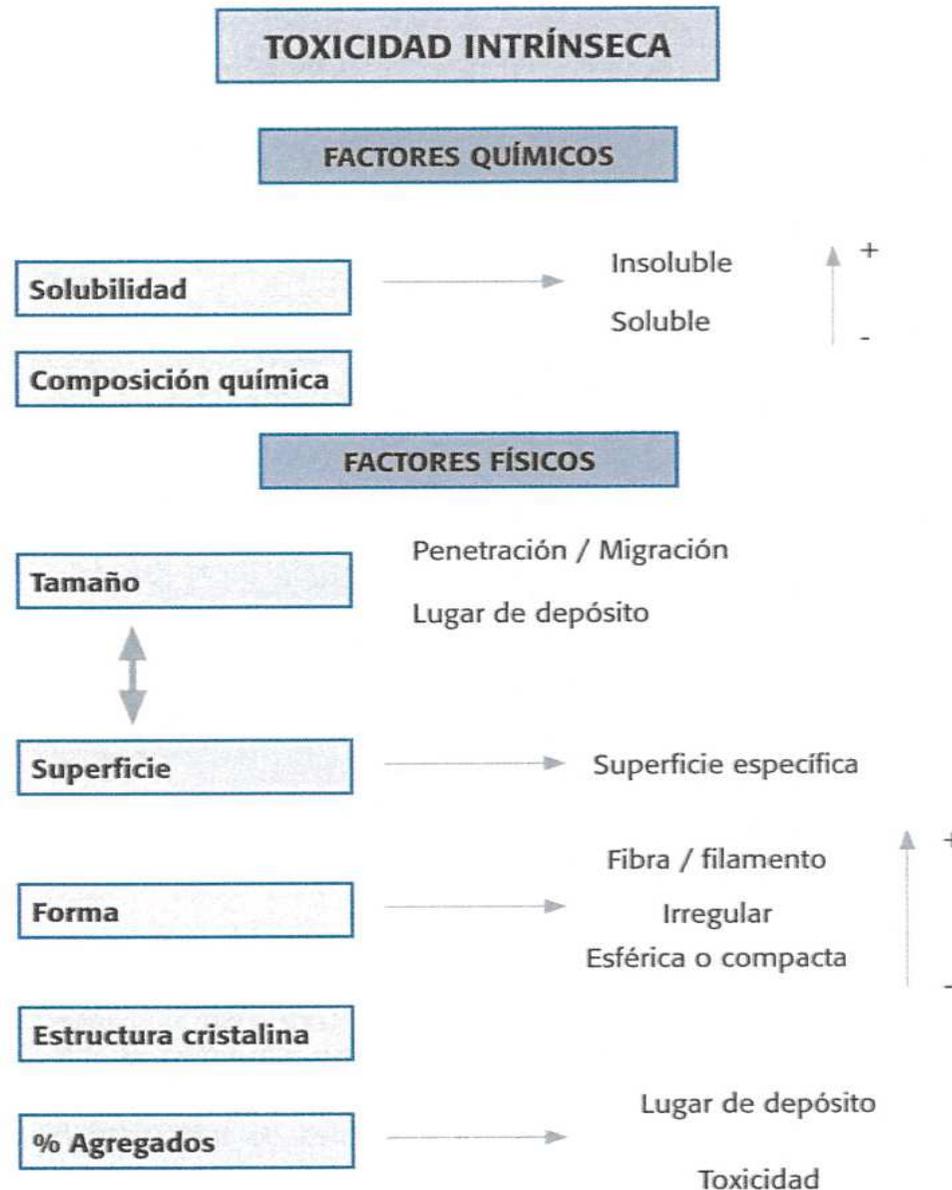
- Propiedad específica de las nanopartículas.
- Proceso mediante el cual las nanopartículas atraviesan las barreras biológicas y pueden aparecer en otras partes del organismo distintas de las de entrada, pero manteniendo su integridad como partícula (es decir sin que se produzca disolución).

Biocinética de las nanopartículas



—> Rutas confirmadas - - -> Rutas hipotéticas

TOXICIDAD INTRÍNSECA NANOPARTÍCULAS



Agrupación de nanopartículas que forman estructuras mas grandes:

- **AGLOMERADOS**

- La unión se realiza por fuerzas débiles (enlaces del tipo de Van der Waals, fuerzas electrostáticas, o de tensión superficial).
- La superficie específica resultante es similar a la **suma de las superficies específicas de los componentes** por separado.

- **AGREGADOS**

- La unión se realiza con enlaces mas fuertes, que dificultan su dispersión por medios mecánicos.
- La **superficie** específica resultante es **menor que la suma de las superficies específicas** de los componentes por separado.

- **Fullerenos:**
- Dentro de los macrófagos alveolares (acumulo sobre la membrana y dentro del núcleo) y de los lisosomas.
- Al penetrar en el núcleo **podrían alterar el DNA** (mutaciones y cambios en el nº y estructura cromosómica).
- Posibles **efectos genotóxicos y teratógenos.**

- **Nanotubos de carbono:**
- Fagocitosis por los macrófagos → cuadros inflamatorios (**granulomas**), aumento fibras de colágeno.
- **Traslocación a la zona subpleural.**
- **Efecto genotóxico** sobre fibroblastos y macrófagos (alt. cromosomas)

- **Nanopartículas inorgánicas**
- Células epiteliales, intersticio pulmonar, macrófagos (Cd, Va, Ti y Fe), capilares alveolares, vasos linfáticos, **SANGRE**.
- Fibroblastos pulmonares:
 - Nanopartículas en aglomerados (óxido de cerio).
 - Nanopartículas de mas tamaño son absorbidas en mas cantidad.
- Óxidos Metálicos (**transporte por vía neuronal** hasta el cerebro desde el bulbo olfativo → nervio olfativo)

- **Fullerenos:**
- 50% C60 absorbida por los **queratinocitos** humanos a las 6 horas (absorció n sobre la superficie celular o por la célula).
- **Nanopartículas orgánicas:**
- Poliestireno sobre la piel del cerdo (acumulo en los **folículos pilosos**)
- **Nanopartículas inorgánicas:** Dióxido de titanio queda en la **capa córnea** de la piel

- **Nanopartículas inorgánicas:**
- Captación en los enterocitos → paso a la **circulación entérica** (nanopartículas de oro coloidal).
- **Nanopartículas orgánicas:**
- Poliestireno
- **Nanotubos de carbono:**
- Ratones

■ Fullerenos:

- Vías respiratoria, cutánea y digestiva => Ninguna
 - **Por otras vías:**
 - Intravenosa: en ratas unión a proteínas > 99%, ausencia de eliminación renal.
 - Inyección intraperitoneal: atraviesan la barrera placentaria. Se le encuentra en la sangre y en el hígado.
 - Intravenosa: a la semana de la administración hígado (73-80%), pulmones (5%) , riñones (3%), corazón (1%), cerebro (<1%).

■ Nanotubos de carbono:

Por vía respiratoria y cutánea => Ninguna

Por ingestión: en ratones a todos los órganos y tejidos menos el cerebro.

Por otras vías:

➤ **Intraperitoneal: todos los órganos** menos el cerebro.
Fijación ósea.

➤ In vitro: penetran la membrana celular acumulándose en la célula y encontrándose en el núcleo (30-50% citoplasma).

■ Nanopartícules inorgàniques:

- Vía respiratoria: **S.N.C.**

- Nanopartícules oro coloidal recubiertu de plata => bulbo olfativo a los 30-60 minutos de la inhalación.
- Oxido de Titanio => cerebro a través del nervio olfativo (la velocidad depende del tamaño).
- C13 => atraviesa barrera hematoencefálica => cerebro desde bulbos olfativos => cerebro por migración axonal.
- Nanopartícules Iridio 192 => pulmón => hígado, corazón, cerebro, bazo.
- Nanopartícules C13 (insoluble) => pulmones, corazón, cerebro, bulbo olfativo y riñones.

■ Nanopartículas inorgánicas

- Vía cutánea:

➤ **Probabilidad** de absorción de nanopartículas de TiO_2 a través de la **dermis** => circulación sanguínea. **Daño microglia del cerebro.**

- Por ingestión:

➤ Oro coloidal en ratones: cerebro, pulmón, corazón, riñón, intestino, estómago, hígado y bazo (mayor para las nanopartículas de 4-10 nm que para las de tamaño entre 28-58 nm).

- Por otras vías:

➤ Vía intravenosa: oro coloidal localización en células tumorales del colon y en tumores de los senos (inducidos) de forma preferente, localizados también en riñón e hígado.

■ Nanopartículas orgánicas:

- Desde el **Sistema Digestivo** => **Poliestireno** => **Hígado, bazo**. No al pulmón ni al riñón (ratas)
- **Por otras vías** => distintos compuestos pueden distribuirse en los diferentes órganos, **atraviesan la barrera hematoencefálica sin alterar su permeabilidad.**

Fullerenos.

- Vía oral: 98% Heces
2% Orina
- Vía intravenosa: ausencia de eliminación renal

Nanotubos de carbono:

- Vía intraperitoneal: a los 11 días 80% excretado
94% orina
6% heces
- **Instilación intratraqueal:**
 - **Persisten en los pulmones** (80% y 40%), su cinética depende de su longitud.
 - Los macrófagos fagocitan nanotubos con longitud < 15-20 μm . Los agregados son mas fácilmente fagocitados.

- **Nanopartículas inorgánicas:**
- Iridio → heces, sin absorción intestinal.

- **Nanopartículas orgánicas:**
- Sin estudios que aporten datos.

- **VÍA RESPIRATORIA:**
 - Estudios no concluidos
- **VÍA CUTANEA:**
 - No efectos sobre la síntesis de DNA
 - Sobre la piel de ratones: incrementa la enzima promotora de tumores en la epidermis (ornitín decarboxilasa), pero **no aumenta el número de tumoraciones cutáneas.**
- **VÍA DIGESTIVA:**
 - No observada mortalidad en ratas para poder establecer la DL_{50}

- POR OTRAS VÍAS:

➤ **Instilación intratraqueal:**

- Aumenta la peroxidación de los lípidos.
- Con altas dosis C60, a los tres días signos inflamatorios.
- El **cuarzo**: respuestas inflamatorias dosis dependientes => **desarrollo de fibrosis pulmonar (In vivo).**

➤ **Inyección intraperitoneal e intravenosa:**

- Afectación renal y bioquímica (disminuye la fosfatasa alcalina y el triacetilglicerol).

- POR OTRAS VÍAS:

- **Efectos hemolíticos** de Fullerenos hidrosolubles (**In vitro**).

- Administración de C60 conjugado a la tiroglobulina y a la albúmina => Aumentan los anticuerpos específicos al C60, las IgG.

- Administración **intraperitoneal**:
 - **Mortalidad intrauterina y malformaciones.**

- **Efectos genotóxicos sobre bacterias y linfocitos.**

1) VIA RESPIRATORIA:

- Nanotubos cuya longitud sea $> 20 \mu\text{m}$ y la concentración sea suficiente se pueden esperar los mismos efectos que con otras fibras minerales biopersistentes (Crisotilo) => **Fibrosis, cáncer, alteraciones pleurales y mesotelioma.**
- Por aspiración faríngea => **Daños en el DNA mitocondrial de la aorta.** Alteración de los genes responsables de la respuesta inflamatoria en el corazón (ratones). Predisposición aterogénica (formación de placas de arterioesclerosis).

Efectos según vía de exposición: Nanotubos de carbono

1) VIA RESPIRATORIA:

- **Efectos celulares => células humanas in vitro**
 - Nanotubos citotoxicidad < Amianto.
 - Aglomerados en forma de cuerda citotoxicidad > Amianto.

2) VIA CUTÁNEA:

- No irritación en la piel, ni en los ojos de conejos (instilación acuosa), ni alergia.

3) VIA DIGESTIVA: No hay estudios.

4) POR OTRAS VIAS:

- **In vitro** los nanotubos de pared simple => Aumentan la toxicidad cutánea en los trabajadores expuestos (**viabilidad celular queratinocitos**: epidermis).
- No toxicidad en el tejido subcutáneo.
- Sistema respiratorio: **in vitro** los nanotubos de carbono de pared simple => Aumentan los efectos tóxicos celulares (**stress oxidativo**).

4) POR OTRAS VIAS:

- Nanotubos de carbono de pared simple y de doble pared: activación del complemento en el **suero humano** => **Promueven la formación de granulomas**. Las proteínas que se unen a los nanotubos son el fibrinógeno y las apolipoproteínas.
- Nanotubos de carbono de pared simple y compleja son **más tóxicos que el cuarzo en la exposición crónica** vía inhalatoria (disminuye la fagocitosis de los macrófagos).
- Nanotubos de pared compleja (**vía intraperitoneal e intratraqueal**) → **EFFECTOS TERATÓGENOS**: desarrollo anormal del embrión, ausencia toxicidad maternal.

Efectos según vía de exposición: Nanotubos de carbono

- **PREOCUPACIÓN** → **PELIGRO A LARGO PLAZO**
- **BIOPERSISTENCIA DE LOS NANOTUBOS DE CARBONO EN EL ORGANISMO:**
 - Pulmón**
 - Hígado**



1) VIA RESPIRATORIA:

- Pulmón:

- Nanopartículas < 50 nm de Bióxido de Titanio, Óxido de Aluminio y de Negro de Carbono => **Aumentan los parámetros de inflamación pulmonar 10 veces.**
- Partículas poco solubles de TiO_2 y de Negro de Carbono => **Fibrosis, neoplasias y tumores pulmonares en ratas.**

1) VIA RESPIRATORIA:

- Pulmón:

- Instilación intratraqueal de nanopartículas de Cobalto => Inflamación pulmonar (aumento de neutrófilos, proteínas y de la actividad de la LDH).
- Signos inflamatorios ante la exposición a CuO, Cu₂O, Cu(OH)₂, Níquel.
- Exposición al **Negro de Carbono (ratas)** => **Inflamación, hiperplasia pulmonar, fibrosis.**

1) VIA RESPIRATORIA:

- Sistema Nervioso:

➤ **Células neuronales de ratas expuestas a nanopartículas Fe_2O_3 => Disminuye la respuesta al factor de crecimiento de los nervios.**

- Cancerígeno:

• **La IARC considera que el Negro de Carbono puede ser cancerígeno para el hombre (grupo 2B).**

1) VIA RESPIRATORIA:

- Cancerígeno:

- **Mayor riesgo de cáncer**, en estudios epidemiológicos, de esófago, riñón y pulmón asociado a la exposición al **Negro de Carbono**.

- **El Bióxido de Titanio (TiO₂) puede ser cancerígeno para el hombre (grupo 2B, IARC)**. Estudios suficientes del efecto cancerígeno en animales.

2) VIA CUTANEA:

- Nanopartículas de Plata => Disminuye la viabilidad celular “In vitro” de los queratinocitos.
- < 0,03% Nanopartículas de Óxido de Zinc (cremas solares) han penetrado en la epidermis a las 24 h de la exposición.
- **Efectos genotóxicos: TiO_2 y el ZnO** (filtros solares) **deterioran el DNA** al producir radicales libres en las células de la piel.

3) VIA DIGESTIVA:

- Nanopartículas de Selenio => retardo en el crecimiento de ratones. Alteración del funcionamiento hepático. Anemia (Hb y Hto bajan)
- Nanopartículas de Cobre => Moderadamente tóxicas.
- **Nanopartículas de polvo de Zinc** => Pérdida de peso, anorexia, vómitos y diarrea. En ratones dos muertes por **obstrucción intestinal**. **Afectación glomerular renal**. Inflamación del estómago e intestino.

3) VIA DIGESTIVA:

- **Nanopartículas de Cobre** => alteraciones del bazo, riñón e hígado en ratones. Alteraciones bioquímicas del funcionamiento **hepático y renal.**

4) OTRAS VÍAS:

- **Cáncer de Colon y enfermedad de Crohn** => **Relación** con la presencia de nanopartículas en los tejidos intestinales de **cerámica u otros productos dentarios, contaminantes alimentarios o la exposición anterior a colorantes a base de bario**

4) OTRAS VÍAS:

- **Óxido de Zinc** => células endoteliales de la **aorta**
=> muerte celular (In vitro).

- Células embrionarias hámster => **TiO₂** =>
alteraciones cromosómicas.

1) VIA RESPIRATORIA:

-Nanopartículas de **Poliestireno** (instilación intratraqueal en hamsters) => Inflamación pulmonar => Trombosis vascular después de 1 hora.

2) POR OTRAS VÍAS:

- Inmunológicos:

➤ Nanocristales de Hidroxiapatita y de Poliamida => Biocompatibles.

➤ **Poliestireno => Aumento anticuerpos IgG e IgE**

2) POR OTRAS VÍAS:

- Polímeros:

- **Efecto imitativo en la piel en zonas de inyección (ratones).**
- **Disminuye el efecto antioxidante de los hepatocitos en ratas.**

Muchas gracias por su atención

INVASSAT
Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball

