INVASSAT

Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball

NANOPARTICULAS: TOXICOLOGÍA Y EFECTOS SOBRE LA SALUD

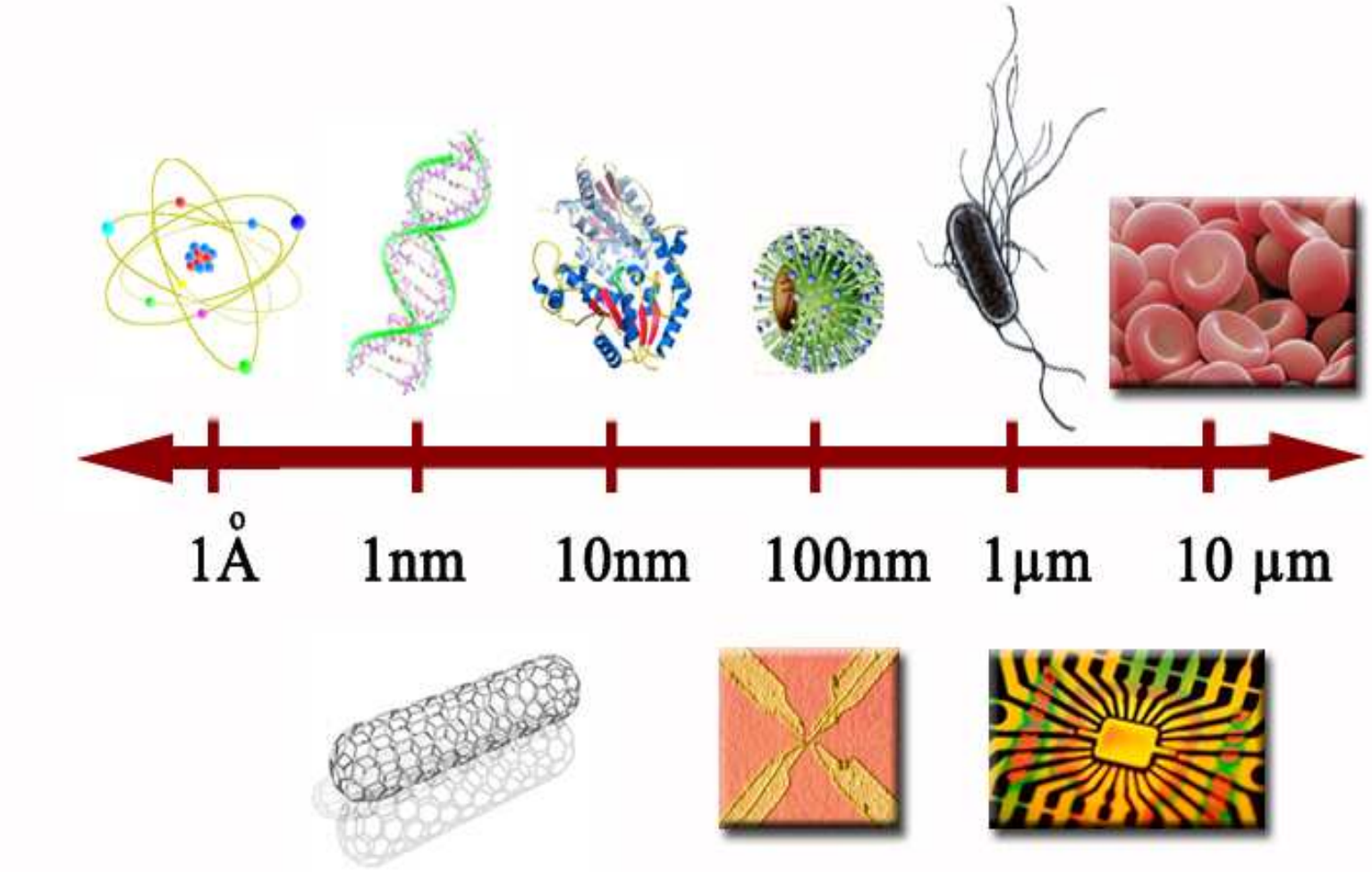
Valencia ,10 de junio de 2010
Centro Territorial de Valencia

Manuel Vera Quesada.
Jefe de Sección de Medicina del Trabajo y Epidemiología.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA D'ECONOMIA, HISENDA I OCUPACIÓ

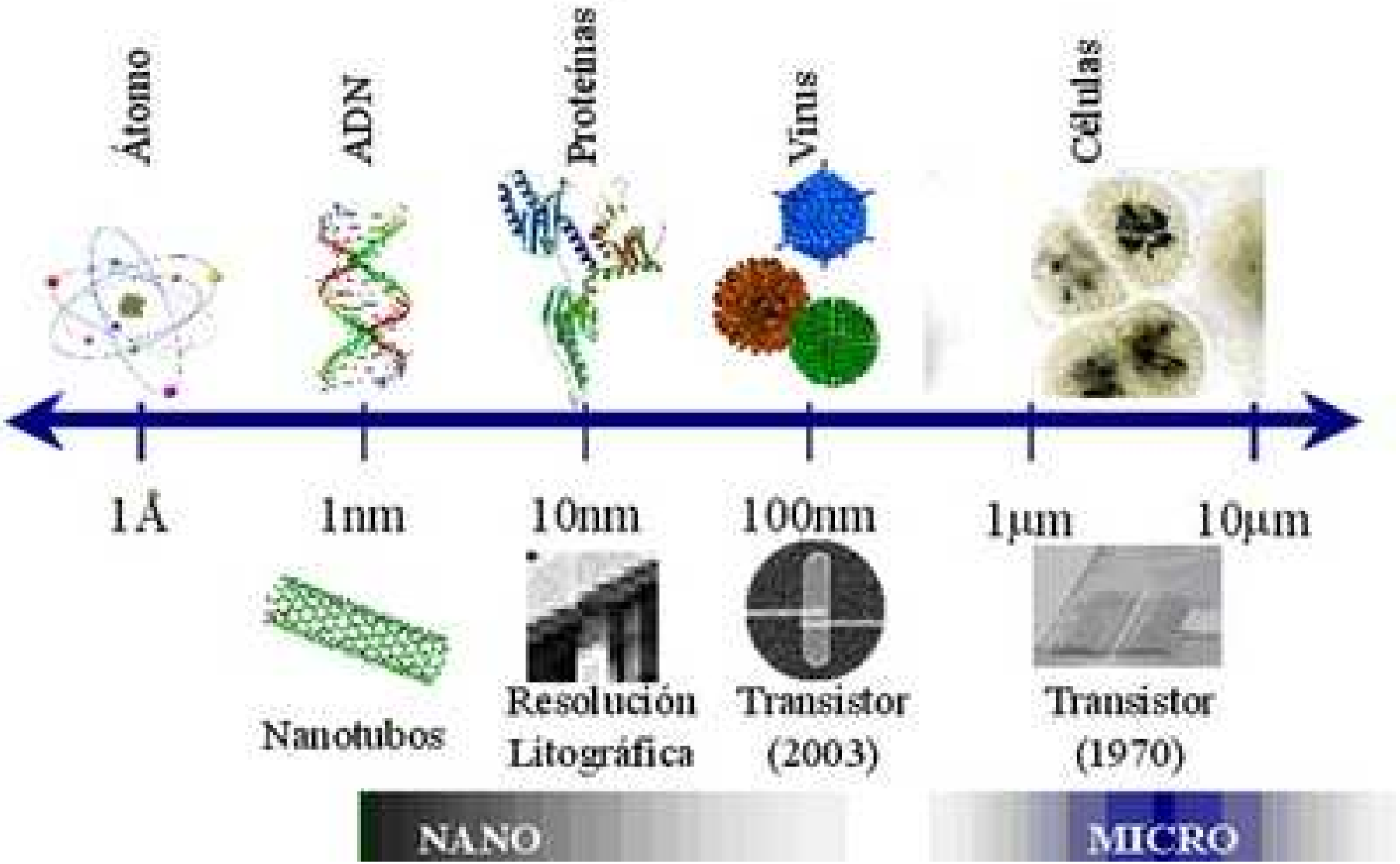
Materiales NANO

INVASSAT
Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball



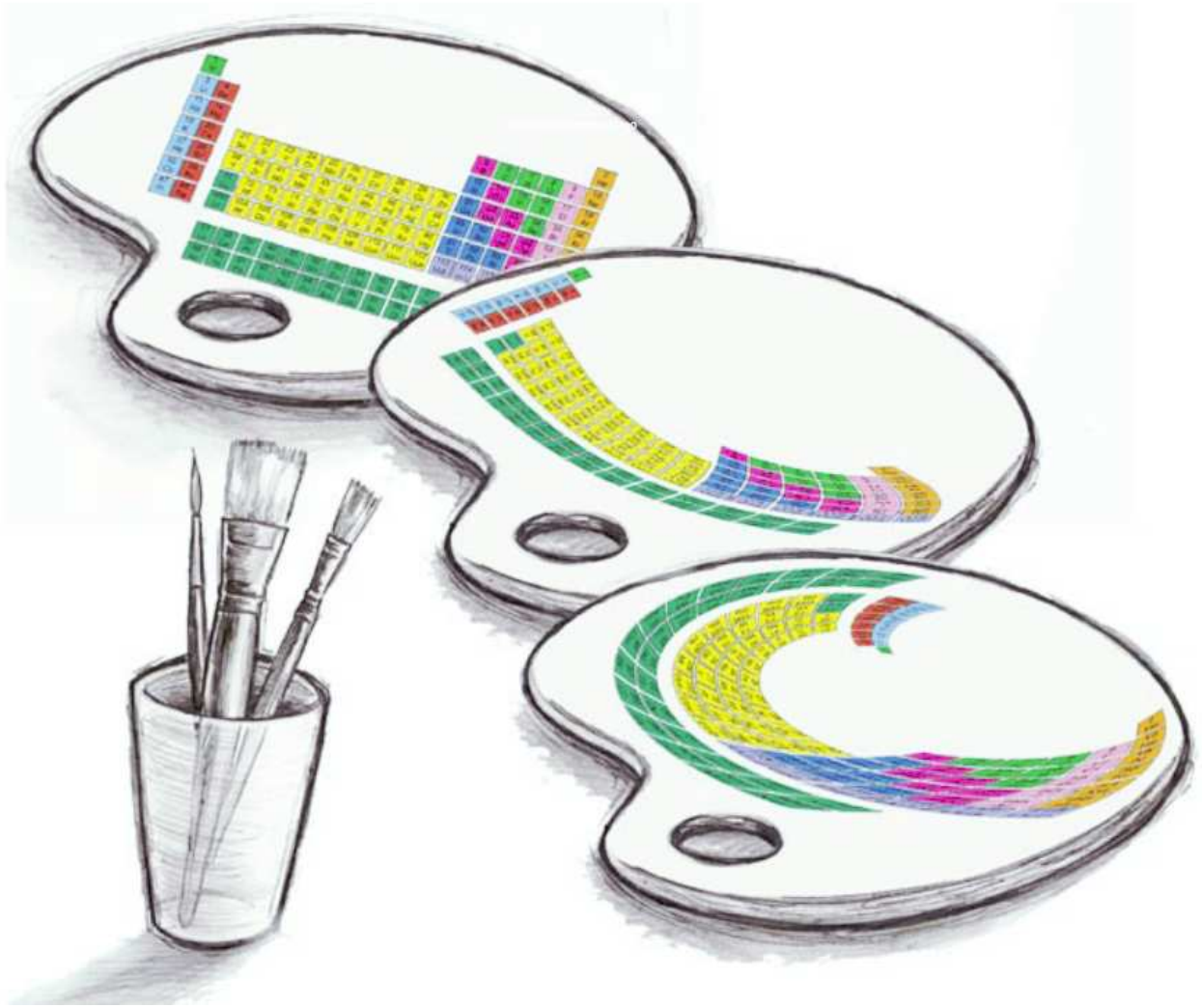
Materiales NANO

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

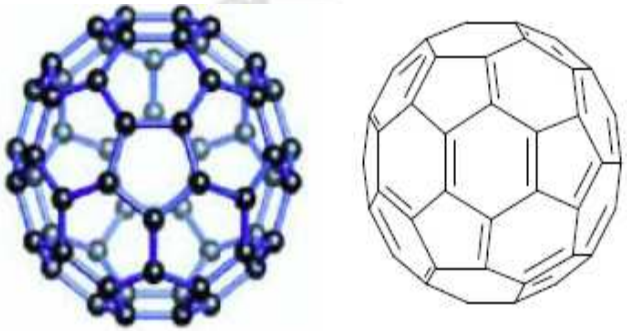


Nanomateriales artificiales

INVASSAT
Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball



Schematic illustration of the C_{60} fullerene, showing alternating cycles of 5 and 6 carbon atoms, allowing strong electronic delocalization



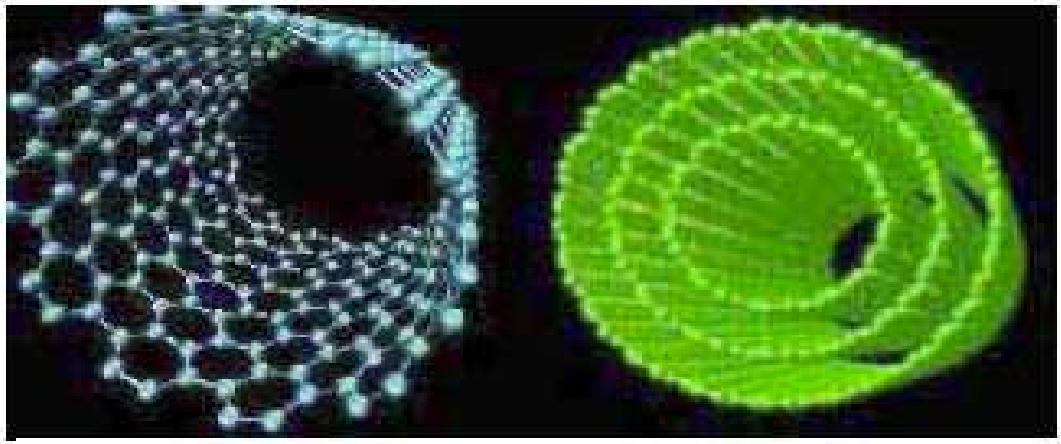
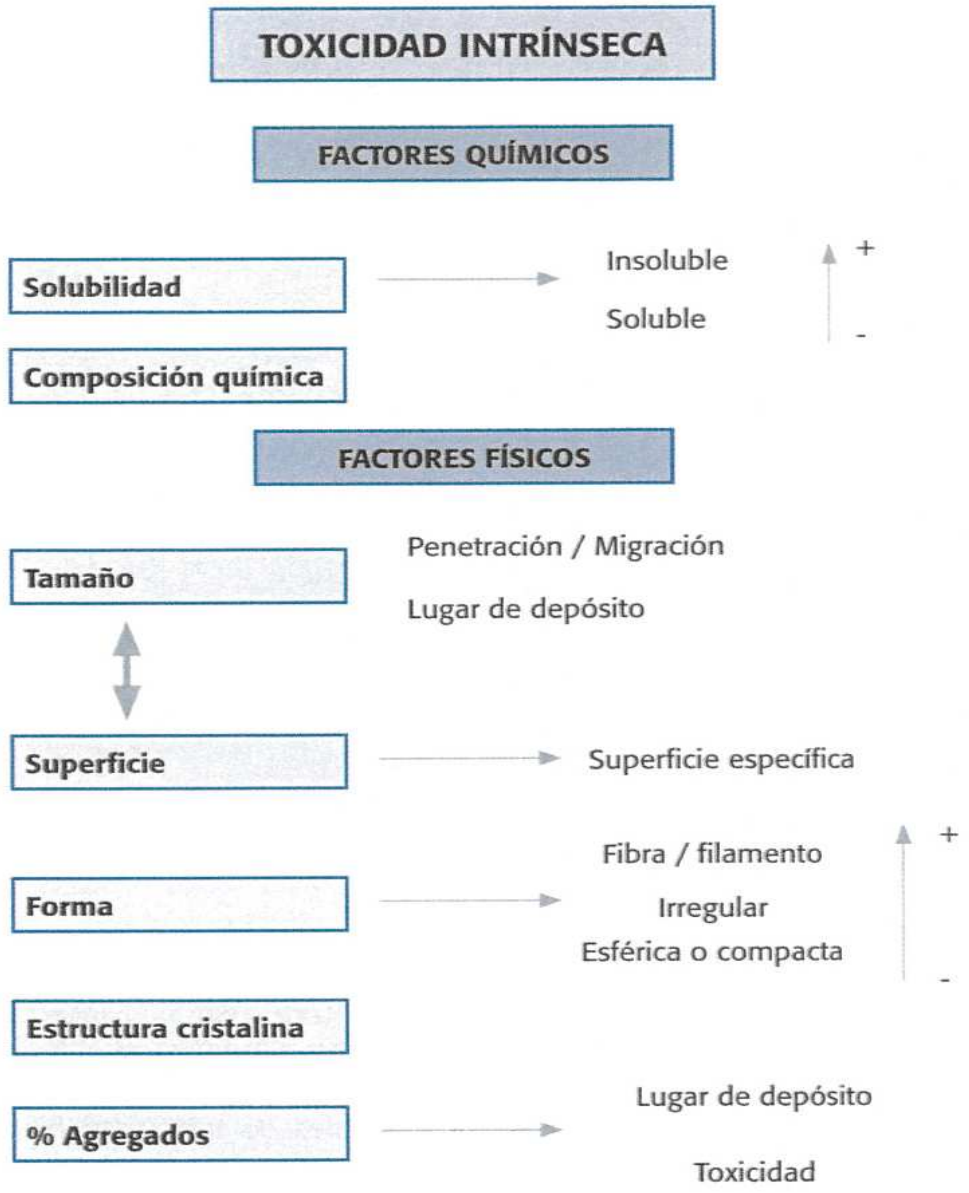


Figure 1: Schematic illustration of single-walled and multi-walled carbon nanotubes

Factores que influyen en la toxicidad

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball



Aglomerados y Agregados

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

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.

Los procesos que sufren las partículas en el organismo son:

- Depósito y absorción de las nanopartículas mediante inhalación, contacto con la piel o ingestión.
- Distribución o translocación a los órganos a través de la sangre o el sistema nervioso.
- Metabolización.
- Eliminación total o parcial por diferentes vías.

- **Fullerenos**:
- Dentro de los macrófagos alveolares (acumulo sobre la membrana y dentro del núcleo) y de los lisosomas.
- Hipótesis: al penetrar en el núcleo podrían alterar el DNA.
- **Nanotubos de carbono:**
- Endocitosis de los linfocitos T

Absorción Respiratoria

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- **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)

Absorción cutánea

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- **Fullerenos:**
- 50% C60 absorbida por los queratinocitos humanos a las 6 horas (absorción 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

Absorción digestiva

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- **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.

Nanopartículas inorgánicas:

- Vía respiratoria:

  - Nanopartículas oro coloidal recubierto 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.
  - Nanopartículas Iridio 192 => pulmón => hígado, corazón, cerebro, bazo.
  - Nanopartículas 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.

Excreción

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.

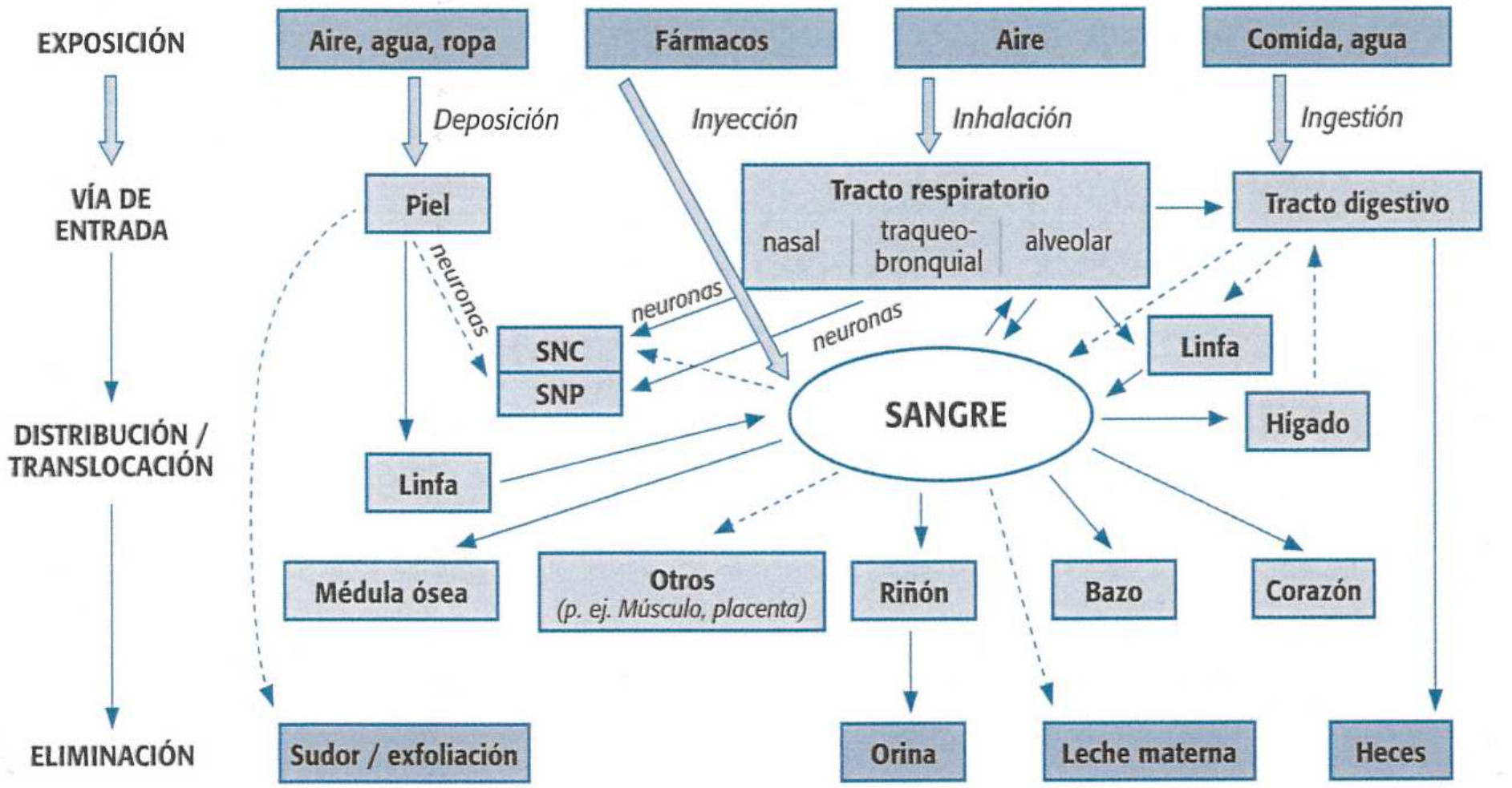
Excreción

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- **Nanopartículas inorgánicas:**
- Iridio→ heces, sin absorción intestinal.
- **Nanopartículas orgánicas:**
- Sin estudios que aporten datos.

Biocinética de las nanopartículas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball



Basado en Oberdöster [6]

Efectos según vía de exposición : Fullerenos

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- VÍA RESPIRATORIA:
  - ➢ Estudios no concluidos
- VÍA CUTANEA:
  - ➢ No efectos sobre la síntesis de DNA
  - ➢ Sobre la piel de ratones: incrementa la enzima promovedora 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}

Efectos según vía de exposición : Fullerenos

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- 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).

Efectos según vía de exposición : Fullerenos

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- 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.

Efectos según vía de exposición: Nanotubos de carbono

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

1) VIA RESPIRATORIA:

- Nanotubos cuya longitud sea > 20 µm 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 faringea => 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 via de exposición: Nanotubos de carbono

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

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).

Efectos según via de exposición: Nanotubos de carbono

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

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 apoliproteinas.
- 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).

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas inorgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

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.

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas inorgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

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, Cu_2O, $Cu(OH)_2$, Níquel.
  - Exposición al Negro de Carbono (ratas) => Inflamación, hiperplasia pulmonar, fibrosis.

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas inorgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

1) VIA RESPIRATORIA:

- Sistema Nervioso:

  ➢ Células neuronales de ratas expuestas a nanopartículas Fe_2O_3 => Disminuya 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).

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas inorgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

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 (TiO_2) puede ser cancerígeno para el hombre (grupo 2B, IARC). Estudios suficientes del efecto cancerígeno en animales.

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas inorgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

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.

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas inorgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

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.

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas inorgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

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

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas inorgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

4) OTRAS VÍAS:

- Óxido de Zinc => células endoteliales de la aorta => muerte celular (In vitro).
- Células embrionarias hámster => TiO_2 => alteraciones cromosómicas.

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas orgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

1) VIA RESPIRATORIA:

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

2) POR OTRAS VÍAS:

- Nanopartículas de Sílice => Afectación de algunos órganos a las 4 semanas (ratones).

Efectos según vía de exposición: Nanopartículas orgánicas

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

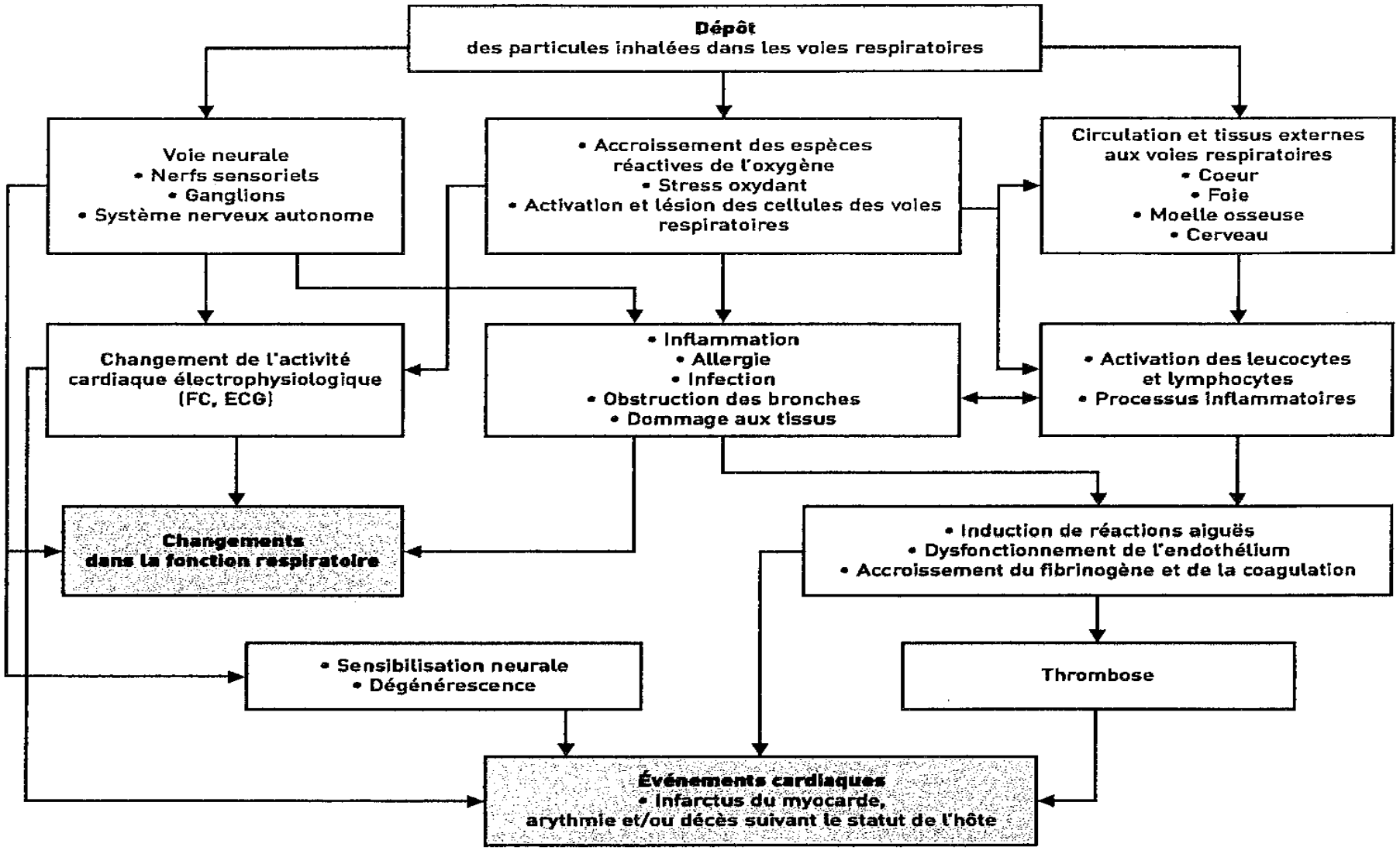
2) POR OTRAS VÍAS:

- Polímeros:
  - ➢ Efecto imitativo en la piel en zonas de inyección (ratones).
  - ➢ Disminuye el efecto antioxidante de los hepatocitos en ratas.
- Inmunológicos:
  - ➢ Nanocristales de Hidroxiapatíta y de Poliamida => Biocompatibles.
  - ➢ Poliestireno => Aumento anticuerpos IgG e IgE

Efectos sobre la salud de las partículas presentes en aerosol

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

Hypothèses concernant les effets sur la santé des particules fines et ultra-fines de l'aérosol ambiant d'après Kreyling et coll. [13].
Hypotheses concerning health effects of fine and ultrafine ambient aerosol particles according to Kreyling et coll. [13].



Muchas gracias por su atención

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball