

## Factsheet

# Le nanoparticelle e le particelle ultrafini sul posto di lavoro

**Dott. med. Marcel Jost, dott.ssa med. Claudia Pletscher, dott. med. dott. sc. nat. Michael Koller**

Le nanotecnologie offrono all'industria, alla vita quotidiana e alla medicina applicazioni innovative. Solo per citare alcuni esempi, basti pensare alle creme solari e al loro fattore di protezione grazie alle particelle di biossido di titanio, alla possibilità di sviluppare superfici autopulenti, all'applicazione nell'industria elettronica o in materiali plastici, come le attrezzature sportive, allo sviluppo di tessuti resistenti alla sporcizia, alla limitazione della formazione di odori sgradevoli grazie alle nanoparticelle di argento nei filtri o nei tessuti, a una migliore protezione contro la corrosione per le auto e all'uso di apparecchiature di diagnostica e terapeutiche in campo medico.

### Cosa si intende per nanoparticelle e per particelle ultrafini?

I **nano-oggetti** sono materiali che hanno una, due o tre dimensioni in scala nanometrica (da 1 nm a 100 nm).

Le **nanoparticelle** hanno tre dimensioni nanometriche, le **nanofibre** 2 e i **nanostrati** 1. Le nanofibre si distinguono in nanotubi (nanofibre cave), nanobastoncini (nanofibre solide) e nanofili (nanofibre conduttrici o semiconduttrici). I nanotubi al carbonio (carbon nanotubes) possono avere una o più pareti (SWCNT, single walled carbon nanotubes; MWCNT, multi walled carbon nanotubes). Per le nanofibre con un elevato rapporto tra lunghezza e diametro si usa l'espressione "High Aspect Ratio Nanoparticles" (HARN).

Con **particelle ultrafini** intendiamo le particelle aventi un diametro massimo di 100 nm, prodotte da processi di combustione (eruzioni vulcaniche, incendi boschivi, riscaldamento, emissioni di motori diesel, fumi di saldatura) o dalla lavorazione meccanica di materiali. Le nanoparticelle e le particelle ultrafini tendono ad unirsi, ossia a formare agglomerati o aggregati.

In medicina ambientale, dal punto di vista delle dimensioni le particelle che presentano un diametro massimo di 10  $\mu$  sono definite PM 10, mentre le particelle con un diametro inferiore a 2,5  $\mu$  sono dette PM 2,5, le particelle ultrafini sono considerate invece PM 0,1. Sul posto di lavoro chi effettua delle misurazioni è solito distinguere tra polveri respirabili, polveri inalabili e nanoparticelle.

Oltre le dimensioni e la geometria della particelle, le nanoparticelle si distinguono anche per composizione chimica, caratteristiche fisico-chimiche superficiali, e capacità di formare specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species), o di essere solubili in agenti biologici.

### **I pericoli derivanti dalle nanoparticelle e dalle particelle ultrafini**

Nei Paesi industrializzati occidentali non è stato ancora pubblicato uno studio su persone che abbiano subito un'esposizione alle nanoparticelle e manifestato specifiche malattie professionali. Alcuni elementi indicano tuttavia che, in assenza di adeguate misure di protezione, possono manifestarsi delle malattie anche molto tempo dopo l'esposizione. Questi elementi derivano da alcuni esperimenti, dalla conoscenza dell'associazione tra ambienti contaminati da particelle e l'insorgere di malattie e dall'osservazione di fibrosi polmonari riscontrate in una fabbrica in Cina a causa delle avverse condizioni di lavoro.

Alcuni esperimenti hanno dimostrato che le nanoparticelle possono provocare reazioni infiammatorie a carico delle vie respiratorie e degli alveoli polmonari. Nelle cavie che hanno subito un'esposizione alle nanoparticelle sono inoltre state riscontrate delle fibrosi polmonari. Le nanoparticelle possono favorire la produzione di specie reattive all'ossigeno e hanno effetti infiammatori. Alcune analisi hanno dimostrato che le nanoparticelle funzionano come un "cavallo di Troia" e possono trasportare delle sostanze problematiche sulla superficie che possono scatenare reazioni tossiche nelle cellule. Le nanoparticelle possiedono anche la capacità di penetrare attraverso i tessuti (traslocazione). In questo modo le nanoparticelle possono passare attraverso gli alveoli o il tratto intestinale e finire nel sangue e da qui essere trasportate negli altri organi. Le ricerche sperimentali hanno inoltre mostrato un passaggio di nanoparticelle attraverso la cute e il nervo olfattivo fino al sistema nervoso centrale.

Gli esperimenti sugli animali hanno dimostrato che l'asma e l'iperreattività bronchiale sono modulate dall'esposizione al biossido di titanio o alle nanoparticelle d'oro. Nei topi sensibilizzati ad isocianati, l'esposizione a nanoparticelle di biossido di titanio provoca un significativo potenziamento della risposta infiammatoria, mentre l'esposizione alle nanoparticelle d'oro provoca anche un'accentuazione dell'iperreattività bronchiale. Questi risultati suggeriscono che un'asma bronchiale di origine professionale può essere acuita dall'esposizione alle nanoparticelle (Hussain S. et al.).

Alcune ricerche sperimentali hanno dimostrato che la formazione di specie reattive all'ossigeno e l'effetto infiammatorio delle nanoparticelle nei polmoni dipendono in larga parte dalla sostanza e dalle caratteristiche fisico-chimiche della superficie. Ad esempio, le nanoparticelle di biossido di titanio inducono nei macrofagi una bassa secrezione di citochine, mentre le nanoparticelle rivestite di biossido di silicio una forte secrezione. Questo fatto può essere utilizzato per produrre nanoparticelle meno pericolose grazie ad un coating adeguato.

Gli effetti delle nanoparticelle sul sistema immunitario sono oggetto di studio sia per individuare possibili applicazioni in medicina sia per la protezione dei lavoratori. La corona proteica che si forma nei liquidi biologici attorno alle nanoparticelle potrebbe giocare un ruolo importante per la comprensione di questi effetti.

Sia per le applicazioni mediche che per la protezione della maternità si pone la questione della permeabilità della placenta alle nanoparticelle. Negli esperimenti sui topi è stato osservato che in seguito all'esposizione a nanoparticelle di biossido di titanio, i feti presentavano alterazioni dei reni e del sistema nervoso centrale, la cui entità variava a seconda della dose somministrata. La possibile tossicità riproduttiva delle nanoparticelle è oggetto di ulteriori studi.

Anche i nanotubi di carbonio possono causare reazioni di tipo infiammatorio nei polmoni. Uno studio sui topi con instillazione diretta di MWCNT ha rivelato che i MWCNT "corti" con una lunghezza inferiore a 5 µm possono provocare, a seconda della dose, un'inflammatione alle vie respiratorie, un danno genetico, dei granulomi e delle fibrosi e possono penetrare nell'interstizio e nei vasi linfatici subpleurici.

A causa delle loro dimensioni, le nanofibre lunghe non possono essere eliminate e i macrofagi dei polmoni non sono in grado di distruggerle. Questi macrofagi in difficoltà secernono una quantità maggiore di mediatori dell'inflammatione, il che provoca un'inflammatione granulomatosa cronica ed eventualmente può favorire la formazione di tumori.

Gli studi di medicina ambientale indicano una relazione tra l'esposizione alle particelle fini e ultrafini e le reazioni infiammatorie delle mucose nasali, delle vie respiratorie inferiori e degli alveoli polmonari. Esiste una relazione anche tra l'inquinamento ambientale indotto dalle particelle e la morbilità e mortalità delle malattie cardiocircolatorie. Per questa correlazione si suppone entrino in gioco vari meccanismi, ad es. l'insorgenza di alterazioni del ritmo cardiaco a causa dell'attivazione di terminazioni nervose autonome tramite le particelle presenti nei polmoni, la promozione e la destabilizzazione di placche a causa del fenomeno di traslocazione e/o la reazione infiammatoria innescata nei polmoni e l'attivazione della coagulazione del sangue. Resta da chiarire in quale misura queste scoperte nel campo della medicina ambientale possano servire per valutare la pericolosità delle nanoparticelle.

### **Osservazioni nell'uomo**

Fino ad oggi, nei Paesi industrializzati occidentali non si hanno riscontri di malattie professionali specifiche nell'ambito delle nanotecnologie.

Nel 2009, nell'European Respiratory Journal è apparso un articolo sulle fibrosi polmonari riscontrate in una fabbrica in Cina. In seguito ad un'esposizione da 5 a 13 mesi, 7 lavoratrici su 8 di età compresa tra i 18 e i 47 anni hanno manifestato infiammazioni polmonari, fibrosi polmonari e versamenti di sangue nella pleura. Avevano lavorato in una fabbrica in cui si utilizzavano vernici a base nanoparticelle spruzzate su del polistirolo con trattamento di essiccazione fino da 75-100 gradi. Le condizioni di lavoro erano inadeguate, il locale privo di finestre e la porta chiusa. Non erano state adottate efficaci misure tecniche, organizzative e individuali e anche l'impianto di aspirazione era difettoso. Non si sa qual era la concentrazione di nanoparticelle. Gli autori presumono che la concentrazione di nanoparticelle era molto elevata ma il produttore non ha voluto rivelare la composizione esatta. Gli autori concludono che l'insorgenza di patologie polmonari in queste pazienti sia sospetta e che una prolungata esposizione a determinate nanoparticelle potrebbe essere la causa di gravi patologie polmonari. Sottolineano inoltre che adottare efficaci misure di protezione sia di fondamentale importanza per tute-

lare la salute dei lavoratori. Con questo caso è stata stabilita per la prima volta una correlazione tra determinate nanoparticelle e patologie polmonari nell'uomo. Purtroppo non è stato possibile eseguire dei rilievi e il produttore non ha mai pubblicato la composizione dei materiali impiegati. Non si sa, ad esempio, in che misura la quantità o la qualità delle nanoparticelle, ossia la loro composizione chimica, possa aver avuto un ruolo nell'insorgenza delle patologie riscontrate. Questo studio ha dato vita ad un acceso dibattito e alcuni esperti sono dell'opinione che la malattia di queste lavoratrici potrebbe essere stata causata non dalle nanoparticelle, ma dalla composizione chimica della vernice.

Attualmente, a Taiwan, è in corso uno studio trasversale caso-controllo con l'obiettivo di individuare eventuali ripercussioni dell'esposizione ai nano-oggetti sulla salute dei lavoratori. La prima presentazione è avvenuta in occasione del quinto simposio internazionale sulle nanotecnologie NAOEH 2011. Lo studio è stato condotto su 227 lavoratori esposti alle nanoparticelle, prendendo come soggetti di controllo 137 dipendenti di 14 aziende taiwanesi. Nei lavoratori esposti alle nanoparticelle, la visita di ingresso ha rilevato una diminuzione degli enzimi antiossidanti e un aumento dei marker cardiovascolari. In uno studio follow up realizzato sei mesi più tardi è stato riscontrato che questi parametri erano ancora alterati. In questa sede sono emersi i primi elementi che indicherebbero un'incidenza dell'esposizione ai nano-oggetti sulla salute lavoratori; ulteriori studi sono previsti a un anno e mezzo e due anni e mezzo di distanza.

### **I nanotubi di carbonio sono cancerogeni?**

I nanotubi di carbonio presentano caratteristiche simili alle polveri fibrose, come l'amianto. In linea generale, le fibre sono considerate pericolose quando presentano una certa lunghezza (superiore a 20  $\mu\text{m}$ ), un diametro inferiore a 3  $\mu\text{m}$  e sono persistenti, soprattutto nel tessuto polmonare. Nella misurazione delle fibre di amianto si prende come riferimento la definizione di fibra dell'OMS, ossia le fibre di amianto respirabili che misurano in lunghezza più di 5  $\mu\text{m}$ , hanno un diametro inferiore a 3  $\mu\text{m}$  e un rapporto tra lunghezza e diametro superiore a 3 : 1

Nel 2008 in uno studio pilota alcuni ricercatori dell'Università di Edimburgo, Inghilterra, hanno introdotto nella cavità addominale di alcuni topi dei nanotubi in carbonio osservando la formazione di lesioni simili a quelle prodotte dalle fibre dell'amianto. Tuttavia, lo studio non ha saputo dire se i CNT sono in grado di causare un mesotelioma. In uno studio condotto in Giappone sono stati introdotti direttamente nel peritoneo dei topi dei lunghi nanotubi di carbonio a parete multipla (MWCNT), i quali hanno provocato un mesotelioma. Questi studi indicano che i CNT, in particolar modo i MWCNT lunghi e sottili, possono essere causare il cancro. UI quest'ambito si attende la pubblicazione di ulteriori indagini. Una degli interrogativi più importanti per valutare la pericolosità delle nanotecnologie per i lavoratori è scoprire se i CNT sono considerati in linea generale cancerogeni.

### **È possibile stabilire dei valori limite per le nanoparticelle?**

Per fissare dei limiti bisogna basarsi su note relazioni dose-risposta, possibilmente sulla scorta di indagini epidemiologiche e sperimentali. In base agli studi svolti finora non ci sono ancora

chiare relazioni dose-risposta per le nanoparticelle. Inoltre, ci si chiede quale unità di misura bisogna adottare nel determinare il valore limite, ossia la massa, il numero di particelle, l'area superficiale, le caratteristiche della superficie o la formazione di specie reattive dell'ossigeno. A livello internazionale non sono stati pubblicati dei valori limite per i nano-oggetti. Negli Stati Uniti, il National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) ha proposto per le nanoparticelle di biossido di titanio un valore di riferimento di 0,1 mg/m<sup>3</sup> (frazione respirabile). In Gran Bretagna, il British Standard Institute (BSI) raccomanda un valore di riferimento di 0,01 fibre/ml per i nanotubi e le nanofibre di carbonio. Considerate le valutazioni del NIOSH e del BSI e i dati attualmente in possesso, nell'elenco di valori limite per il 2011 la Suva ha indicato questi due parametri di riferimento. Per le nanoparticelle di biossido di titanio si può applicare il valore di riferimento di 0,1 mg/m<sup>3</sup>; per i nanotubi e le nanofibre di carbonio (lunghezza superiore a 5 µm, diametro inferiore a 3 µm, rapporto lunghezza/diametro superiore a 3:1) si raccomanda il valore di 0,01 fibre/ml.

Dal punto di vista della prevenzione delle malattie professionali, il datore di lavoro deve adottare tutte le misure di protezione necessarie in base alle caratteristiche delle sostanze utilizzate sul lavoro, ossia anche l'esposizione alle nanoparticelle. La Suva, sulla propria homepage, ha pubblicato delle raccomandazioni sulle misure da adottare in base allo stato attuale delle conoscenze. Per valutare la pericolosità nelle applicazioni a base di nanoparticelle l'**nstitut de Santé au Travail** dell'università di Losanna, con il sostegno della Suva, ha creato un nanoinventario.

### **Visite profilattiche di medicina del lavoro**

L'obiettivo delle visite preventive di medicina del lavoro non è soltanto la diagnosi precoce delle malattie professionali e la valutazione dell'idoneità al lavoro in base ai fattori di rischio individuali, ma anche l'individuazione di nuovi pericoli associati alle sostanze utilizzate in ambito professionale su base collettiva. Nel 2009 la Divisione medicina del lavoro ha sviluppato un piano di profilassi per quei lavoratori esposti alle nanoparticelle e ai nanotubi. I controlli medici effettuati sui lavoratori comprendono un'anamnesi mirata, una visita clinica, degli esami di laboratorio (ematologia, parametri fegato e reni, esame delle urine), un test di capacità respiratoria, un elettrocardiogramma e alternativamente una radiografia al torace. I lavoratori sottoposti a queste visite di profilassi svolgono attività di ricerca o di laboratorio e nell'esercizio della loro professione sono esposti alle nanoparticelle o ai nanotubi. Se sarà necessario eseguire delle visite di follow-up al termine dell'esposizione alle CNT, così come avviene per coloro che in passato sono stati esposti all'amianto, lo potranno dire solo i risultati di un'eventuale cancerogenicità dei CNT. Per inserire le aziende nel programma di prevenzione di medicina del lavoro si farà riferimento al nanoinventario e ai controlli nelle aziende svolti dagli igienisti del lavoro e dagli ingegneri della sicurezza della Suva.

## **Bibliografia di approfondimento**

Andujar P. et al.: Effets respiratoires des nanoparticules manufacturées; Rev Mal Respir 2009; 26: 625-637

Becker H. et al.: The carcinogenic potential of nanomaterials, their release from products and options for regulating them; Int J Hyg Environ Health 2011; 214: 231-238

Buerki-Thurnherr T. et al.: Knocking at the door of the unborn child: engineered nanoparticles at the human placental barrier; Swiss Med Wkly 2012; 142: w13559

Crosera M. et al.: Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature; Int Arch Occup Environ Health 2009; 82: 1043-1055

Donaldson K., Poland C.A.: Inhaled nanoparticles and lung cancer - what we can learn from conventional particle toxicology; Swiss Med Wkly 2012; 142: w13547

Fadeel B.: Clear and present danger? Engineered nanoparticles and the immune system; Swiss Med Wkly 2012; 142: w13609

Hussain S. et al.: Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model; Eur Respir J 2011; 37: 299-308

Maynard A.D.: Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing?; Ann Occup Hyg 2007; 51: 1-12

Monteiller C. et al.: The pro-inflammatory effects of low-toxicity low-solubility particles, nanoparticles and fine particles, on epithelial cells in vitro: the role of surface area; Occup Environ Med 2007; 64: 609-615

Müller M. et al.: Nanotoxikologie; Zbl Arbeitsmed 2008; 58: 238-252

Nasterlack M. et al.: Considerations on occupational medical surveillance in employees handling nanoparticles; Int Arch Occup Environ Health 2008; 81: 721-726

Poland C.A. et al.: Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study; Nature nanotechnology 2008; 3: 423-428

Schulte P.A., Trout D.B.: Nanomaterials and Worker Health: Medical Surveillance, Exposure Registries, and Epidemiologic Research: JOEM 2011; 53: S3-S7

Schulte P. et al.: Sharpening the focus on occupational safety and health in nanotechnology; Scand J Work Environ Health 2008; 34: 471-478

Song Y.: Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma; Eur Respir J 2009; 34: 559-567

Takagi A. et al.: Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube; J Toxicol Sci 2008; 33: 105-116

Yokel R.A., MacPhail R.C.: Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention; Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2011; 6: 7