

### **Zijn nanodeeltjes per definitie carcinogeen?**

Recent heeft het [Duitse Bundesinstitut für Risikobewertung](#) (BfR) haar zorgen geuit over de mogelijke kankerverwekkende eigenschappen van slecht oplosbare nanodeeltjes. Eén van de studies waarop het bericht is gebaseerd is de zogenaamde '19 stof studie' (Pott and Roller 2005). In deze studie is onderzoek gedaan naar de inductie van tumoren in de long van de rat door 19 verschillende stofdeeltjes met een grootte van 20 nm tot 4 µm. Het gaat hier om korrelvormige, niet afbreekbare, laag toxische deeltjes, ook wel GBP (granular, biopersistent, low-specific-toxicity particles) genoemd. Dergelijke stoffen zijn onder andere talk, titaniumdioxide, vulkanisch as en roet. Deeltjes van deze stoffen worden over het algemeen beschouwd als 'hinderlijk stof', dat eventueel in staat is chronische ontstekingen en fibrose (bindweefselvorming van de long) te induceren, maar geen longkanker.

KIR-nano overweging In de '19 stof studie' bleken bijna alle stofdeeltjes in staat om longtumoren in de rat te induceren, onafhankelijk van de grootte. Over deze studie zijn enkele wetenschappelijke publicaties geschreven die elkaar soms tegenspreken (Pott and Roller 2005, Mohr et al., 2006, Morfeld et al., 2006, Roller 2007). Hoewel het vaststaat dat de stofdeeltjes tumoren kunnen veroorzaken in de rattenlong, is er een wetenschappelijke discussie ontstaan over de relevantie van de resultaten van deze studie voor de mens. De in de studie gebruikte (zeer) hoge doseringen leiden in alle gevallen tot een zogenaamde "overload" in de long van de rat.

Een "overload" situatie leidt tot een toename van longgewichten, het niet meer verwijderen van geïnhaleerde deeltjes uit de long en chronische ontstekingen. De alveolaire macrofagen raken zo vol met deeltjes dat ze niet meer in staat zijn deze nog te verwijderen uit de longen. Omdat dit fenomeen bij meer diersoorten voorkomt, maar alleen in de rat tot longtumoren leidt, lijkt het erop dat de vorming van longtumoren een ratspecifieke reactie is. Daarom is voor niet afbreekbare, laag toxische deeltjes tumorvorming in de long van de rat geen nuttig eindpunt voor menselijke risico-evaluatie voor inhalatoire blootstelling. Deze constatering wordt onderbouwd door het feit dat in een goed bestudeerde beroepsgroep waarin routinematig 'overlading door deeltjes' plaatsvindt (mijnwerkers), geen bewijs is gevonden voor een verhoogd risico op longkanker (McClellan 1990; ILSI, 2000).

In Valberg et al (2009) wordt dan ook geconcludeerd dat de gegevens van de '19 stof studie' geen betrouwbare basis levert voor het voorspellen van het risico op longkanker in de mens. Dit geldt zeker wanneer we de mogelijke blootstelling (de geïnhaleerde dosis) vergelijken met de blootstellingslimieten van deeltjes voor werknemers. Ook voor de zes deeltjes uit de '19 stof studie' die een primaire diameter hebben van < 100 nanometer is hiermee geen bewijs geleverd voor mogelijke carcinogene activiteit bij mensen.

Het bovenstaande sluit aan bij de recente classificatie van TiO<sub>2</sub>. Op basis van [uitgebreid literatuur](#) onderzoek is TiO<sub>2</sub> zowel door IARC als NIOSH als mogelijk carcinogeen geclassificeerd. Het IARC classificeert TiO<sub>2</sub> als "possibly carcinogenic to humans", wat aangeeft dat er voldoende bewijs is in dierstudies voor carcinogeniteit van TiO<sub>2</sub>, maar dat er onvoldoende bewijs is voor carcinogeniteit in de mens. NIOSH maakt onderscheid tussen fijn en ultrafijn (nano) TiO<sub>2</sub>. Nano-TiO<sub>2</sub> wordt als mogelijk carcinogeen beschouwd, terwijl men de gegevens voor fijn TiO<sub>2</sub> als onvoldoende beschouwt om fijn TiO<sub>2</sub> als mogelijk carcinogeen te classificeren.

Het antwoord op de vraag of nanodeeltjes per definitie na inhalatie carcinogeen zijn, luidt dat dit op basis van de '19 stof studie' niet kan worden geconcludeerd. De tumorvorming in ratten na blootstelling aan niet afbreekbare, laag toxische deeltjes, is niet representatief voor de mens. Er zijn echter nog te weinig goed uitgevoerde studies om eenzelfde conclusie te trekken voor alle andere typen nanodeeltjes.

### Referenties

ILSI Risk Science Institute Workshop participants. The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: A Workshop Consensus Report. Inhalation Toxicology, 12:1-17, 2000.

McClellan, RO. Particle Overload in the Lung: Approaches to Improving Our Knowledge. *Journal of Aerosol Medicine*, 3(s1): S-197–S-207, 1990.

Mohr U, Ernst H, Roller M, Pott F. Pulmonary tumor types induced in Wistar rats of the so-called ‘‘19-dust study’’. *Experimental Toxicology and Pathology*, 58: 13–20, 2006.

Morfeld P, Albrecht C, Drommer W, Borm PJA. Dose-Response and Threshold Analysis of Tumor Prevalence after Intratracheal Instillation of Six Types of Low- and High-Surface-Area Particles in a Chronic Rat Experiment. *Inhalation Toxicology*, 18: 215–225, 2006.

NIOSH. Occupational exposure to titanium dioxide. Current Intelligence Bulletin 63. Department of Health and Human Services, Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, (NIOSH), DHHS (NIOSH) Publication No 2011-160. Cincinnati, USA.

Pott F, Roller M. Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. Saggio di cancerogenicit  con diciannove polveri granulari nei ratti. *European Journal of Oncology*, 10: 249–281, 2005.

Roller M. Differences between the data bases, statistical analyses, and interpretations of lung tumors of the 19-dust study – Two controversial views. *Experimental Toxicology and Pathology* 58: 393–405, 2007.

Valberg PA, Bruch J, McCunney RJ. Are rat results from intratracheal instillation of 19 granular dusts a reliable basis for predicting cancer risk? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 54(1):72–83, 2009.