

Indånding af små partikler øger risiko for hjertekarsygdom mere end større partikler

Forsøg med dyremodeller viser, at indånding af partikler udløser et akutfaserespons i lungen. Akutfaserespons vides at øge risikoen for hjertekarsygdom hos mennesker. Hvor kraftigt akutfaserespons bliver, afhænger blandt andet af partiklernes samlede overfladeareal. Så indånding af små partikler og særligt nanopartikler giver større effekt/risiko for hjertekarsygdom end indånding af samme vægtmængde større partikler.

Indånding af partikler fra luftforurening og i arbejdsmiljøet er forbundet med øget risiko for hjertekarsygdom. Man mener nu, at det skyldes, at indånding af partikler udløser et akutfaserespons. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at der er en sammenhæng mellem luftforurening og indholdet af akutfaseproteinet C-reaktivt protein (CRP) i blodet. Derudover er et forhøjet indhold af akutfaseproteinet Serum Amyloid A (SAA) i blodet kausalt knyttet til udviklingen af åreforkalkning i mus.

Akutfaseresponsen er kroppens naturlige respons på en lokal inflammationstilstand fx en virusinfektion, en bakterieinfektion, astma, paradentose, åbne brud og slagtilfælde. Ved et akutfaserespons stiger eller falder koncentrationen af en række akutfaseproteiner i blodet. Men når blodets koncentration af akutfaseproteiner som CRP og SAA er forhøjet gennem længere tid, bliver akutfaseresponsen til gengæld til en af de vigtigste kendte risikofaktorer for hjertekarsygdom. Det skyldes blandt andet, at akutfaseproteiner gør det sværere for kroppen at udskille kolesterol. I stedet ophober kolesterolet sig i de såkaldte "skumceller" i væggen i blodårerne. På den måde fremmer akutfaseresponsen åreforkalkning, og det øger risikoen for hjertekarsygdom.



Forskning fra NFA har påvist en sandsynlig mekanisme for, hvordan indånding af partikler kan øge risikoen for hjertekarsygdom.

Indånding og lungedeponering af nanopartikler og andre partikler udløser akutfaserespons i lungerne på mus

Forskere fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø har gennemført en række undersøgelser, hvor mus får partikler ned i lungerne. Målet var blandt andet at afdække de mekanismer, som udløses ved indånding af partikler.

Resultaterne viser, at

- indånding af både carbon black nanopartikler og TiO₂ nanopartikler udløser et kraftigt akutfaserespons i lungerne på mus.
- indånding af partikler fra dieseldunst-

ning også udløser et akutfaserespons i lungerne på mus.

- deponering af carbon black, TiO₂, flere typer kulstofnanorør samt støv fra et biobrændselsanlæg i lungerne udløser >

Hvad er nanomaterialer?

Essensen af EU' definition af nanomaterialer er:

Et nanomateriale er et naturligt stof, et biprodukt eller et teknisk produceret materiale, der indeholder frie, agglomerede (løst sammenklumpede) eller agglomerede (stærkt bundne eller sammenkittede) partikler, hvor mindst 50 % af partiklerne har mindst én dimension i området 1-100 nm.

Hvad er åreforkalkning?

Åreforkalkning er en af de sygdomme, der er årsag til de fleste dødsfald i den vestlige verden, herunder i Danmark. Åreforkalkning er en kronisk inflammatorisk sygdom i blodkarrenes væg, som primært skyldes ophobning af fedtholdige inflammatoriske celler (såkaldte skumceller) i karvæggene.

- > et akutfaserespons i lungerne på mus.
- generne for akutfaseproteinerne er de mest differentielt regulerede gener, og deres aktivitet kan være forøget med over 100 fold.
- der er en tydelig sammenhæng mellem dosis og respons både mht. antallet af differentielt regulerede akutfasegener og styrke og varighed af akutfaseresponset, og der er et tydeligt nul-effektniveau.
- akutfaseresponset påvirker både RNA og proteinkoncentration/sammensætning i lungevæv, lungeskyllevæske og i blod fra musene.
- akutfaseresponset målt som Saa3 mRNA korrelerer med lungeinflammationen målt som neutrophilt influx i lungeskyllevæske. Neutrophilt influx vides at korrelere med det samlede overfladeareal af de indåandede partikler. Det betyder, at både størrelse og varighed af akutfaseresponset bestemmes af det samlede overfladeareal af de partikler, som bliver deponeret i lungerne.

Nanopartikler udløser et kraftigere akutfaserespons end større partikler

Videnskabelige artikler om resultaterne

1. AT Saber, JS Lamson, NR Jacobsen, G Ravn-Haren, KS Hougaard, AN Nyendi, P Wahlberg, AM Madsen, P Jackson, H Wallin, U Vogel. Particle-induced pulmonary acute phase response correlates with neutrophil influx linking inhaled particles and cardiovascular risk, *PLoS. One.* 8 (2013) e69020.
2. JA Bourdon, S Halappanavar, AT Saber, NR Jacobsen, A Williams, H Wallin, U Vogel, CL Yauk. Hepatic and pulmonary toxicogenomic profiles in mice intratracheally instilled with carbon black nanoparticles reveal pulmonary inflammation, acute phase response, and alterations in lipid homeostasis, *Toxicol. Sci.* 127 (2012) 474-484.
3. P Jackson, KS Hougaard, U Vogel, D Wu, L Casavant, A Williams, M Wade, CL Yauk, H Wallin, S Halappanavar. Exposure of pregnant mice to carbon black by intratracheal instillation: Toxicogenomic effects in dams and offspring, *Mutat. Res* 745 (2012) 73-83.
4. S Halappanavar, P Jackson, A Williams, KA Jensen, KS Hougaard, U Vogel, CL Yauk, H Wallin. Pulmonary response to surface-coated nanotitanium dioxide particles includes induction of acute phase response genes, inflammatory cascades, and changes in microRNAs: A toxicogenomic study, *Environ Mol Mutagen* 52 (2011) 425-439.
5. M Husain, AT Saber, C Guo, NR Jacobsen, KA Jensen, CL Yauk, A Williams, U Vogel, H Wallin, S Halappanavar. Pulmonary instillation of low doses of titanium dioxide nanoparticles in mice leads to particle retention and gene expression changes in the absence of inflammation, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 269 (2013) 250-262.

Samlet viser resultaterne fra forskernes undersøgelser, at indånding af partikler øger risikoen for hjertekarsygdom ved at fremkalde akutfaserespons i lungerne.

Akutfaseresponset er proportionalt med det samlede overfladeareal af de partikler, der er deponeret i lungerne ved indånding. Partiklers overfladeareal pr. vægtmængde stiger omvendt proportionalt med diame-

teren. Det betyder, at partikler med 10 nm i diameter har et 100 gange større overfladeareal pr. vægtmængde end partikler på 1 µm.

Indånding af små partikler som fx nanopartikler vil derfor udløse et kraftigere akutfaserespons end indånding af samme vægtmængde af større partikler, og at risikoen for hjertekarsygdom stiger tilsva-

Flerårige forskningsprojekt bag resultaterne

- Resultaterne stammer fra forskningsprojektet 'Nanopartikler i farve- og lakindustrien. Eksponering og toksiske egenskaber - NANOKEM' og Dansk Center for Nanosikkerhed.
- Arbejdsmiljøforskningsfonden støtter begge projekter økonomisk.

Vil du vide mere?

'Akutfaserespons i lungerne - en mulig mekanistisk forklaring på partikelforårsaget hjerte-kar-sygdom'. Artikel i *Miljø og Sundhed*, 19. årgang nr. 3 2013, side 3-11. Af Saber, Lamson, Jacobsen, Ravn-Haren, Hougaard, Nyendi, Wahlberg, Madsen, Jackson, Wallin og Vogel.

'Indånding af nanomaterialer øger risikoen for hjertekarsygdom'. Artikel i *Dansk Kemi* 95, nr. 1-2 2014, side 12-13. Af Saber, Jacobsen, Wallin og Vogel.

'Øger indånding af (nano)partikler risikoen for hjertekar-sygdom?' Artikel i *Miljø og Sundhed*, 19. årgang nr. 1 2013, side 3-7. Af Vogel, Saber, Jacobsen og Wallin.

Yderligere oplysninger

Professor Ulla Vogel, ubv@arbejdsmiljoforskning.dk, tlf. 3916 5227 og seniorforsker Anne Thoustrup Saber, ats@arbejdsmiljoforskning.dk, tlf. 3916 5212.



Det Nationale
Forskningscenter
for Arbejdsmiljø

Lersø Parkallé 105
2100 København Ø

Tlf 39 16 52 00
Fax 39 16 52 01

nfa@arbejdsmiljoforskning.dk
www.arbejdsmiljoforskning.dk