



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Through the magnifying glass: The effects of size and shape on the uptake, biodistribution and (eco)toxicity of nanoparticles

Pomeren, M. van

Citation

Pomeren, M. van. (2019, April 17). *Through the magnifying glass: The effects of size and shape on the uptake, biodistribution and (eco)toxicity of nanoparticles*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/71375>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/71375>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/71375>

Author: Pomeran, M. van

Title: Through the magnifying glass: The effects of size and shape on the uptake, biodistribution and (eco)toxicity of nanoparticles

Issue Date: 2019-04-17

Samenvatting

Nanodeeltjes kunnen in verschillende groottes en vormen worden gesynthetiseerd. Minuscule veranderingen in deze kenmerken kan de toxiciteit van de nanodeeltjes beïnvloeden. Dit proefschrift heeft tot doel meer informatie te verzamelen over het belang van de grootte en vorm van een deeltje op de opname en toxiciteit. Niet alleen wordt er gekeken naar standaard lethale eindpunten, maar wordt ook meer inzicht gezocht in de sub-lethale eindpunten waaronder opname en accumulatie scharen. Door te concentreren op de opname en de biodistributie van verschillende grootte en verschillende vormen van nanodeeltjes, kan een idee gekregen worden van de deeltjes die in het organisme terechtkomen na kortdurende blootstelling en waar in het lichaam verwacht kan worden dat er eventueel effecten optreden. Als laatste stap wordt meer gefocust op de effecten van interacties tussen nanodeeltjes, met nadruk op het gedrag van nanodeeltjes in mengsels. Wetende dat het oplossingsgedrag belangrijk is met betrekking tot de totale toxiciteit van een suspensie van langzaam oplossende deeltjes, was de vraag wat er gebeurt als een inert nanodeeltje aan de suspensie toevoegt wordt.

In **Hoofdstuk 2** werd het effect van de deeltjesgrootte op de opname van nanodeeltjes onderzocht waarbij expliciet de opname route meegenomen wordt. De resultaten laten zien dat alleen de kleine deeltjes (≤ 50 nm) in de zebravis embryo's konden doordringen, zich door het lichaam verspreidden en zich uiteindelijk ophoopten in specifieke organen en weefsels. Deeltjes groter dan 50 nm werden voornamelijk geadsorbeerd aan het darmkanaal en de epidermis van zebravis embryo's. Embryo's blootgesteld aan nanodeeltjes via zowel de epidermis als de darm vertoonden de hoogste opname en uiteindelijk een zichtbare accumulatie van deeltjes door het hele lichaam en zelfs in het oog. De opname van deeltjes via het chorion en de epidermis resulteerde in een marginale verhoging van de interne gehalten.

In **Hoofdstuk 3** werd de invloed van vormen op de biodistributie van deeltjes beoordeeld. Door zowel de ophoping van de deeltjes als ook de immuunrespons van het embryo te beoordelen, kon een vorm-afhankelijk interne distributie van de deeltjes worden waarnemen. Meer concreet; de deeltjes verdeelden zich vorm afhankelijk over de doelorganen, maar wel in verschillende verhoudingen. De goud nanodeeltjes werden door macrofagen uit de lichaamsvloeistof gehaald, waarna ze via de bloedbanen naar de spijsverteringsorganen getransporteerd werden, zeer waarschijnlijk gevolgd door excretie. Het transport van de deeltjes via macrofagen geeft aan dat de deeltjes worden

verwijderd via het mononucleaire fagocytische systeem. De verschillende verhoudingen waarin de deeltjes worden verdeeld over de doelorganen, geven aan dat de deeltjesvorm het gedrag en uiteindelijk de toxiciteit van de deeltjes beïnvloedt.

Het testen van nanomaterialen kan impliceren dat er met hele kleine hoeveelheden materiaal moet worden gewerkt. Om deze deeltjes ondanks de kleine hoeveelheid materiaal toch te kunnen testen, is in **Hoofdstuk 4** een aangepaste versie van de gestandaardiseerde zebavis embryo-test voorgesteld. Met deze methode is een selectie aan nanodeeltjes getest, welke in combinatie met bestaande data gebruikt is om te bepalen wat de beste dosimetrie is om de toxiciteit van de deeltjes te beschrijven. Vervolgens werd geprobeerd translatie modellen te ontwikkelen, zodat dosis-respons voorspellingen gedaan konden worden voor nanodeeltjes die zeer weinig of geen effecten lieten zien op blootstellingsniveaus die praktisch nog haalbaar zijn om te maken. Onze modelleeractiviteiten gaven aan dat er inderdaad een invloed van deeltjesvorm op de toxiciteit is, ongeacht het kernmateriaal. De parameter die de toxiciteit het beste beschreef, was de minimale diameter van het deeltje.

Met het toenemend gebruik van meerdere nanodeeltjes in nanomaterialen is de urgentie om interactie-effecten in mengsels te onderzoeken toegenomen. De doelstelling in **Hoofdstuk 5** was om de gezamenlijke effecten van snel oplosbare nanodeeltjes met niet-reactieve nanodeeltjes te begrijpen op basis van het gedrag van de nanodeeltjes. De resultaten toonden aan dat er geen sterke interactie-effecten waren met betrekking tot het gedrag van de deeltjes (bijvoorbeeld co-agglomeratie en adsorptie van vrije ionen) wanneer stabiele nanodeeltjes toegevoegd werden.

In conclusie kan gesteld worden dat de studies in deze thesis een meer gedetailleerde kennis hebben opgeleverd over 1. Of deeltjes adsorberen danwel opname hebben, 2. Hoe ze zich door het lichaam van een zebavis bewegen en in organen ze dan komen, 3. welke kenmerken de toxiciteit van nanodeeltjes bepalen en 4. Hoe die goed te testen zijn. Deze informatie is waardevol voor het voorspellen van de lange-termijn effecten. Daarbij kan het ook zeer waardevol zijn bij het ontwikkelen van modellen voor het voorspellen van vorm gerelateerde effecten. Deze voorspellingen zijn essentieel voor de ontwikkeling van 'Safe by Design' nanodeeltjes, waarbij de planeet beschermd wordt met preventieve maatregelen.