

# DANSK CENTER FOR NANOSIKKERHED

Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden  
Projekt (20110092173-3)

Ulla B. Vogel



DET NATIONALE FORSKNINGSCENTER  
FOR ARBEJDSMILJØ



# DANSK CENTER FOR NANOSIKKERHED

Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden  
(Projekt 20110092173-3)

Ulla B. Vogel



DET NATIONALE FORSKNINGSCENTER  
FOR ARBEJDSMILJØ

## Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden

Titel	Dansk Center for Nanosikkerhed
Forfatter	Ulla B Vogel
Institution	Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)
Udgiver	Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)
Udgivet	Juni 2016
Finansiell støtte	Projektet blev støttet af Arbejdsmiljøforskningsfonden (20110092173-3)
Bedes citeret	Vogel UB. Dansk Center for Nanosikkerhed. Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden. Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, 2016
ISBN	978-87-7904-312-1
Internetudgave	<a href="http://www.at.dk">www.at.dk</a> – Arbejdsmiljøforskningsfonden: se under `Afsluttede projekter`

### **Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø**

Lersø Parkallé 105

2100 København Ø

Tlf.: 39165200

Fax: 39165201

e-post: [nfa@arbejdsmiljoforskning.dk](mailto:nfa@arbejdsmiljoforskning.dk)

Hjemmeside: [www.arbejdsmiljoforskning.dk](http://www.arbejdsmiljoforskning.dk)

## SAMMENFATNING

Dansk Center for Nanosikkerhed blev støttet med 30 mio. kr. fra Arbejds miljø forskningsfonden 1. maj 2012 - 30. april 2016. Projektet havde til formål at hjælpe Danmark til at kunne håndtere nanomaterialer sikkert i arbejdsmiljøet gennem

- bedre vurderinger af eksponeringer
- bedre toksikologiske undersøgelser
- bedre kendskab til de grundlæggende mekanismer
- bedre modeller til at vurdere og håndtere risici i arbejdsmiljøet.

Dansk Center for Nanosikkerhed bestod af forskere fra

- Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø
- Danmarks Tekniske Universitet (DTU) Food
- DTU Miljø
- DTU Nanotech
- Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet (KU)
- Institut for Fysik, Kemi og Farmaci, Syddansk Universitet (SDU)
- Teknologisk Institut (TI).

Dansk Center for Nanosikkerhed havde en national følgegruppe, som bestod af repræsentanter for

- Arbejdstilsynet
- Miljøstyrelsen
- LO
- DA
- BAR Bygge & Anlæg
- BAR Industri.

Derudover havde Dansk Center for Nanosikkerhed et 'International Advisory Board', som bestod af

- Professor Anna Shvedova, NIOSH, USA
- Professor Kai Savolainen, FIOH, Finland
- Professor Michael Riediker, IOM, Singapore.

Forskning fra Dansk Center for Nanosikkerhed og international forskning har påvist, at indånding af nanomaterialer er farligere end at indånde større partikler med samme kemiske sammensætning. Dansk Center for Nanosikkerhed har ydermere påvist, at der er eksponering for nanomateriale på danske arbejdspladser. Eksponeringerne ligger under gældende grænseværdier, men over de niveauer, der anses for at være sikre.

På baggrund af dette har Arbejds miljø rådet udarbejdet en rapport med 23 anbefalinger til sikker håndtering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet.

Resultaterne af Dansk Center for Nanosikkerheds forskning er indtil videre beskrevet i 61 videnskabelige artikler (vi lovede 49), som er udgivet i internationale videnskabelige tidsskrifter med peer review.

Derudover har Dansk Center for Nanosikkerhed bidraget til uddannelse af 5 ph.d.-studerende og 4 specialestuderende. Forskere i Dansk Center for Nanosikkerhed har også bidraget til undervisning i nanosikkerhed på danske og udenlandske universiteter og på kurser udbudt af NIVA.

Dansk Center for Nanosikkerhed har ligeledes gennemført en omfattende formidling af viden om nanosikkerhed til interessenter, arbejdsmiljørådgivere, myndigheder og virksomheder. Formidlingen omfatter

- over 60 nyheder offentliggjort på NFA's hjemmeside og udsendt med NFA's nyhedsbrev til over 4.300 abonnenter – en del af nyhederne er også offentliggjort på Videncenter for Arbejdsmiljø's hjemmeside og sendt ud med nyhedsbrev til over 20.000 abonnenter. Alle nyhederne er også blevet offentliggjort på NFA's sociale mediekonti på Facebook, LinkedIn og Twitter
- ca. 50 foredrag i diverse organisationer og virksomheder (40)
- 8 formidlingsmøder
- 6 faktaark
- 12 populærvidenskabelige artikler
- ca. 20 interviews til medierne.

Derudover har Dansk Center for Nanosikkerhed medvirket til et tema om nano i Magasinet Arbejdsmiljø.

Ultimo 2015 blev Dansk Center for Nanosikkerhed forlænget til udgangen af 2018 via en bevilling på 30 mio. kr. på Finansloven.

## SUMMARY

Danish Centre for Nanosafety was supported by the Working Environment Research Foundation with DKK 30m from May 1st 2012 to April 30, 2016. The aim of the project was to aid Denmark to safe handling of nanomaterials in the working environment by

- improved exposure assessments
- improved hazard assessments
- improved knowledge of the mechanisms of action underlying the hazardous effects
- improved models for risk assessment and risk management.

Danish Centre for Nanosafety consisted of researchers from

- The National Research Centre for the Working Environment
- Danish Technical University (DTU) Food
- DTU Environment
- DTU Nanotech
- Institute of Public Health, University of Copenhagen (KU)
- Institute for Physics, Chemistry and Pharmacy, University of Southern Denmark (SDU)
- Technological Institute (TI).

Danish Centre for Nanosafety had a National Advisory Board consisting of representatives from

- The Working Environment Authority
- The Danish Environment Protection Agency
- The Danish Confederation of Trade Unions (LO)
- The Confederation of Danish Industry (DI)
- The Working Environment Councils for Industry and for Building.

In addition, Danish Centre for Nanosafety had an International Advisory Board consisting of

- Professor Anna Shvedova, NIOSH, USA
- Professor Kai Savolainen, FIOH, Finland
- Professor Michael Riediker, IOM, Singapore.

In short, research from Danish Centre for Nanosafety and international research have shown that inhalation of nanoparticles is more hazardous compared to inhalation of larger particles with the same chemical composition. Danish Centre for Nanosafety has furthermore shown that there is exposure to nanomaterials in the Danish working environment. Exposure levels were below existing occupational exposure limits but above newly suggested nano-specific occupational threshold limits.

This prompted the Working Environment Council to publish 23 recommendations that will promote safe handling of nanomaterials in the workplace.

Danish Centre for Nanosafety contributed to the recommendations that were passed on to the Danish Minister of Employment.

Danish Centre for Nanosafety has published 61 papers in scientific journals with peer-review (we promised 49).

Danish Centre for Nanosafety has contributed to education since 5 researchers have obtained their PhD degree and 4 Master's students have graduated from the Centre. Researchers from Danish Centre for Nanosafety have furthermore contributed to teaching in nanosafety at Danish universities and abroad, and via NIVA courses.

Danish Centre for Nanosafety has disseminated extensively on knowledge on safe use of nanomaterial to various stakeholders. By now, it has added up to

- more than 60 news articles on the NRCWE web page also send out by newsletter to more than 4,300 receivers - some of them were also posted on the website of the Danish Working Environment Information Centre (VFA) and send out by newsletter to more than 20,000 receivers. All news articles have also been posted at the NRCWE social media accounts: Facebook, LinkedIn and Twitter
- app. 50 oral presentations for occupational health professionals
- 8 NRCWE dissemination meetings
- 6 fact-sheets
- 12 popular scientific articles
- app. 20 interviews in different media.

Danish Centre for Nanosafety has received additional DKK 30m on the financial law and has been prolonged until the end of 2018.



# INDHOLD

Sammenfatning .....	3
Summary .....	5
Formålet med Dansk Center for Nanosikkerhed .....	9
Forskning i nanosikkerhed .....	9
Hjemtagning af den nyeste internationale viden om nanosikkerhed .....	9
Konkrete brugerrettede risikovurderinger .....	9
Opbygning af Dansk Center for Nanosikkerhed .....	10
Resultater fra Dansk Center for Nanosikkerhed .....	13
Tema 1. Eksponering og partikelkarakterisering: .....	13
Delprojekt 1.1. Udvikling af metoder til måling af nanopartikler i luft (ph.d.-projekt) .....	13
Delprojekt 1.2. Eksponerings- og emissionsmålinger af nanopartikler .....	14
Delprojekt 1.3. Fysisk/kemisk karakterisering af nanopartikler .....	15
Tema 2. Toksiske effekter af nanopartikler: .....	16
Delprojekt 2.1. Screening af toksiske effekter af nanopartikler .....	16
Delprojekt 2.2. Kulstofnanorør: Genotoksiske effekter og kræft .....	17
Delprojekt 2.3. Accelereret åreforkalkning ved eksponering for nanopartikler (ph.d.-projekt) .....	19
Delprojekt 2.4. Effekter af nanopartikler på graviditet og fosterudvikling .....	20
Om nanopartikler og hunlig fertilitet .....	20
Graviditet og effekter i afkommet .....	21
Delprojekt 2.5. Deponeringsmodel for nanopartikler luftveje på mus .....	22
Tema 3. Mekanismestudier: .....	23
Delprojekt 3.1. Indirekte eller direkte toksiske effekter af akkumulering af nanopartikler i leveren (ph.d.-projekt) .....	23
Delprojekt 3.2. Interaktion mellem nanopartikler og lungesurfaktanter (ph.d.-projekt) .....	24
Delprojekt 3.3. In vitro og in vivo effekter af interaktion mellem nanopartikler og lungesurfaktanter .....	25
Delprojekt 3.4. Eksponering for nanopartikler og global genekspression .....	26
Tema 4. Risikovurdering og -håndtering: .....	29
Delprojekt 4.1. Risikovurdering og -håndtering .....	29
Delprojekt 4.2. Udvikling og validering af kvalitative til kvantitative metoder til risikovurdering af nanomaterialer (ph.d.-projekt) .....	34
Samlet oversigt over udgivelser fra Dansk Center for Nanosikkerhed .....	35
Publikationer med peer-review .....	35
Bogkapitler .....	40

Oversigt over bred formidling fra Dansk Center for Nanosikkerhed .....	43
Nyheder på NFA's hjemmeside .....	43
Faglige præsentationer .....	43
Formidlingsmøder/temamøder/kursus .....	44
Kursus i NanoSafer .....	45
Faktaark .....	45
Populærfaglige artikler .....	47
Interviews til journalister .....	49
Undervisning .....	49
Samlet liste over nyheder fra Dansk Center for Nanosikkerhed, som er offentliggjort på NFA's hjemmeside .....	50
Dansk Center for Nanosikkerheds bidrag til et forbedret arbejdsmiljø .....	55

# FORMÅLET MED DANSK CENTER FOR NANOSIKKERHED

## **Forskning i nanosikkerhed**

Formålet med Dansk Center for Nanosikkerhed var at bidrage med detaljeret viden om, hvordan arbejderes helbred påvirkes af eksponeringer for teknisk fremstillede nanopartikler og nanomaterialer. Centrets forskning skulle bidrage til alle led af en fuldgyltig risikovurdering:

- Karakterisering af partikler
- Måling og modellering af eksponeringer
- Undersøgelser af toksiske egenskaber af indåandede nanopartikler - herunder udforskning af de grundlæggende virkningsmekanismer
- Udvikling af metoder til vurdering og håndtering af risici, og anvendelse af disse på forskellige, konkrete eksponeringsscenerier.

Endvidere skulle centret bidrage til udvikling af strukturaktivitetsmodeller, der gør det muligt at forudse de toksiske egenskaber af nye typer af nanopartikler baseret på deres fysisk-kemiske egenskaber og viden om grundlæggende toksikologiske virkningsmekanismer. Endeligt skulle centret udvikle risikohåndteringsværktøj, der bl.a. kan forudsige effektiviteten af personlige værnemidler og ventilation.

## **Hjemtagning af den nyeste internationale viden om nanosikkerhed**

Centret skulle være en faglig stærk platform for dansk deltagelse i internationale forskningssamarbejder og ekspertgrupper om nanosikkerhed. Herved ville centret medvirke til at skabe det nødvendige grundlag for meget tidligt at kunne hjemtage den nyeste viden på området.

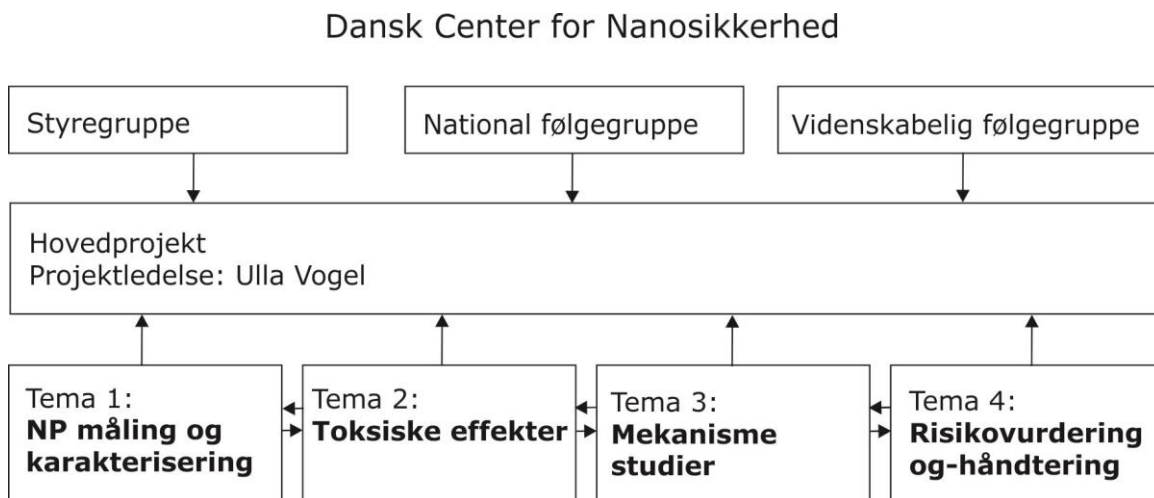
## **Konkrete brugerrettede risikovurderinger**

Centret skulle anvende den nyeste viden fra egen og international forskning i konkrete, brugerrettede risikovurderinger. Centret skulle sikre, at danske virksomheder fik let adgang til at integrere en omfattende "state of the science" vurdering af nanosikkerhedsrisici allerede i planlægningen af deres anvendelse af nanopartikler i produkter og fremstillingsprocesser.

Endelig skulle centret formidle viden om nanosikkerhed til myndigheder, virksomheder, interessegrupper og bredt til den danske befolkning, og derved medvirke til at skabe tillid til sikkerheden af dansk nanoteknologi blandt arbejdstagere og forbrugere.

## Opbygning af Dansk Center for Nanosikkerhed

Dansk Center for Nanosikkerhed var opbygget som beskrevet i denne figur:



**Figur 1.** Figuren skitserer organiseringen af Dansk Center for Nanosikkerhed.

Centret blev ledet af professor Ulla Vogel, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA). Centerledelsen fik støtte fra en styregruppe, der omfattede delprojektledere og nøgleforskere. Styregruppen blev indkaldt ad hoc af centerlederen, og der blev afholdt ordinære møder 3-4 gange årligt for at sikre fremdriften i projektet og diskutere eventuelle problemer og deres løsninger. Styregruppen blev en gang årligt udvidet med repræsentanter for de udenlandske forskningsinstitutioner, der deltager i centrets delprojekter.

For at sikre bedst mulig praktisk anvendelse og formidling af centrets forskning og videnshjemtagning havde Dansk Center for Nanosikkerhed en national følgegruppe, som bestod af repræsentanter for arbejdsmarkedets parter og relevante myndigheder. Følgegruppen mødtes med centerlederen og styregruppen 2 gange årligt kombineret med et offentligt temamøde. Følgende blev tilbudt repræsentation i den nationale følgegruppe:

- LO
- DI
- BAR industri
- BAR Bygge & Anlæg
- Arbejdstilsynet
- Miljøstyrelsen.

Endelig havde centret et internationalt "Scientific Advisory Board" tilknyttet. Det bestod af 3 internationale eksperter indenfor nanosikkerhedsforskning:

- Professor Anne Shvedova, NIOSH
- Professor Michael Riediker, IOM
- Professor Kai Savolainen, FIOH.

Scientific Advisory Board mødtes med projektets forskere en gang årligt (2012, 2013, 2014, 2015) og diskuterede planer og resultater. Dette for at sikre den højst mulige videnskabelige kvalitet i projektet.



# RESULTATER FRA DANSK CENTER FOR NANOSIKKERHED

Dansk Center for Nanosikkerhed har med stor succes opnået sine formål. Her følger en beskrivelse af resultater fra de enkelte underprojekter (bemærk venligst, at beskrivelsen af resultaterne fra delprojekt 1.1, 1.2 og 4.2 er på engelsk, da projektdeltagerne ikke skriver dansk):

## **Tema 1. Eksponering og partikelkarakterisering: Delprojekt 1.1. Udvikling af metoder til måling af nanopartikler i luft (ph.d.-projekt)**

The subproject had three main goals:

- to determine the effect of particle agglomeration and morphology on the use of real-time measuring devices in the working environment.
- to identify principles of measurements that produce the most reliable detection and quantification of particle number concentration, size distribution, surface area and the respective exposure potential to workers.
- to validate the methods of measurement through use of well-defined particle types.

The out coming of the project was a PhD-thesis entitled 'Influence of instrument performance and material properties on exposure assessment of airborne engineered nanomaterials', which included the four published peer-reviewed articles from the project:

- Levin M, Koponen IK and Jensen KA. Exposure assessment of four pharmaceutical powders based on dustiness and evaluation of damaged HEPA filters. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 2014;11(3):165-77.

This study looked into the use of powder dustiness for assessing the potential exposure in an occupational setting and to what extent airborne particles will penetrate through damaged filtration systems.

- Levin M, Rojas E, Vanhala E, Vippola E, Liguori B, Kling KI, Koponen IK, Mølhav K, Tuomi T, Gregurec D, Moya S and Jensen KA. Influence of relative humidity and physical load during storage on dustiness of inorganic nanomaterials: implications for testing and risk assessment. *Journal of Nanoparticle Research* 2015;17:337.

This study investigated the role of storage conditions such as pressure and relative humidity and how it affects the powder dustiness. Furthermore it looked into what uncertainties such effects could have on exposure models which only use a single measurement condition.

- Levin M, Gudmundsson A, Pagels JH, Fierz M, Møhlhave K, Löndahl J, Jensen KA and Koponen IK. Limitations in the use of unipolar charging for electrical mobility sizing instruments: A Study of the fast mobility particle sizer. *Aerosol Science and Technology* 2015;49(8):556-565.

In this study, three commonly used particle sizing instruments were compared for well-defined particles over a range of sizes. The outcome showed that one of the instruments suffers from a fundamental problem which may lead to severe errors in exposure assessments.

- Levin M, Witschger O, Bau S, Jankowska E, Koponen IK, Koivisto AJ, Clausen PA, Jensen AC, Møhlhave K, Asbach C and Jensen KA. Can we trust real time measurements of lung deposited surface area concentrations in dust from powder nanomaterials? *Aerosol and Air Quality Research* 2015;16(1): 1105–1117.

This study compared several different methods for measurement of airborne particle lung-deposited surface area. It showed that large uncertainties still remain and that the techniques are not comparable enough to be used for a standard for exposure measurement to be based on the metric.

## **Delprojekt 1.2. Eksponerings- og emissionsmålinger af nanopartikler**

In the WP 1.2, workplace measurements and source emission measurements were done. Workplace measurements were conducted in two different locations. Our investigations were focusing on the emissions from reworking composites and powder handling.

In both cases, measurements were used to achieve the goals promised in the application such as influence of the local ventilation to the emissions and applying measured data to the near field, far field modelling.

Papers published during Nano Safety Centre I concerning WP 1.2:

- Gómez V, Levin M, Saber AT, Irusta S, Dal Maso M, Hanoi R, Santamaría JM, Jensen KA, Wallin H and Koponen IK. Comparison of dust release from epoxy and paint nanocomposites and conventional products during sanding and sawing. *Annals of Occupational Hygiene* 2014;58(8):983-94.
- Koivisto AJ, Jensen ACØ, Levin M, Kling KI, Dal Maso M, Nielsen SH, Jensen KA and Koponen IK. Testing a near field/far field model performance for prediction of particulate matter emissions in a paint factory. *Environmental Sciences: Process Impacts* 2015;17(1):62-73.
- Koivisto AJ, Palomäki JE, Viitanen A-K, Siivola KM, Koponen IK, Mingzhou Y, Kanerva T, Norppa H, Alenius HT, Hussein T, Savolainen KM and Hämeri K. Range-finding risk assessment of inhalation exposure to nanodiamonds in a laboratory environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2015;11:5382-5402.



- Koponen IK, Koivisto AJ and Jensen KA. Worker exposure and high time-resolution analyses of process-related dust concentrations at mixing stations in two paint factories. *Annals of Occupational Hygiene* 2015;59(6):749-763.
- Koivisto AJ, Aromaa M, Koponen IK, Fransman W, Jensen KA, Mäkelä JM and Hämeri KJ. Workplace performance of a loose-fitting powered air purifying respirator during nanoparticle synthesis. *Journal of Nanoparticle Research* 2015;17(4):177.
- Jensen ACØ, Levin M, Koivisto AJ, Kling KI, Saber AT and Koponen IK. Exposure assessment of particulate matter from abrasive treatment of carbon and glass fibre-reinforced epoxy-composites – Two case studies. *Aerosol and Air Quality Research* 2015;15(5):1906-1916.
- Kling KI, Levin M, Jensen ACØ, Jensen KA and Koponen IK. 2015. Size-resolved characterization of particles and fibers released during abrasion of fiber-reinforced composite in a workplace influenced by ambient background sources. *Aerosol and Air Quality Research* 2016;16(1):11-24.

### **Delprojekt 1.3. Fysisk/kemisk karakterisering af nanopartikler**

Formålet med delprojektet var især at bestemme de fysisk-kemiske karakteristika og egenskaber af de nanomaterialer, der indgår i de toksikologiske undersøgelser. Fokus har især været på fysisk/kemisk karakterisering af kulstofnanorør. Det har krævet fortsat udvikling af analysemetoder og protokoller. Dette har blandt andet medført etablering af forskellige metoder til at identificere og kvantificere kemisk overfladefunktionalisering af CNT og kvantifikation af syre-base grupper.

Hovedresultaterne indgår i følgende publikationer:

Videnskabelige artikler:

- Jackson P, Kling K, Jensen KA, Clausen PA, Madsen AM, Wallin H and Vogel U. Characterization of genotoxic response to fifteen MultiWalled Carbon NanoTubes (MWCNT) with variable physicochemical properties including surface functionalizations in the FE1-Muta(TM) Mouse Lung Epithelial Cell Line. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015;56(2):183-203.
- Halappanavar S, Saber AT, Decan N, Jensen KA, Wu D, Jacobsen NR, Guo C, Rogowski J, Koponen I, Levin M, Madsen AM, Atluri R, Snitka V, Birkedal RK, Rickerby D, Williams A, Wallin H, Yauk CL and Vogel U. Transcriptional profiling identifies physico-chemical properties of nanomaterials that are determinants of the in vivo pulmonary response. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015;56(2):245-64.
- Catalán J, Siivola KM, Nymark P, Lindberg HK, Suhonen S, Järventaus H, Koivisto AJ, Moreno C, Vanhala E, Wolff H, Kling KI, Jensen KA, Savolainen KM and Norppa H. In vitro and in vivo genotoxic effects of straight versus tangled multi-walled carbon nanotubes. *Nanotoxicology* 2016;10(6):794-806.
- Poulsen SS, Jackson P, Kling K, Knudsen KB, Skaug V, Kyjovska ZO, Thomsen BL, Clausen PA, Atluri R, Berthing T, Bengtson S, Wolff H, Jensen KA, Wallin H and Vogel U. Multi-walled carbon nanotube physicochemical properties predict pulmonary inflammation and genotoxicity. *Nanotoxicology* 2016. [Epub].

Derudover har associeret ph.d.-studerende Carsten Købler gennemført en række studier om visualisering af kulstofnanorør i lungevæv på mus. Her vises det, at kulstofnanorør giver anledning til en række metodologiske artefakter fordi de ikke kan skæres over med diamantknive, som man normalt skærer væv med i elektronmikroskopiske undersøgelser.

- Købler C, Saber AT, Jacobsen NR, Wallin H, Vogel U, Qvortrup K and Mølhav K. FIB-SEM imaging of carbon nanotubes in the mouse lung. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2014;406(16):3863-73.
- Købler C, Poulsen SS, Saber AT, Jacobsen NR, Wallin H, Yauk CL, Halappanavar S, Vogel U, Qvortrup K and Mølhav K. Time-dependent subcellular distribution and effects of carbon nanotubes in lungs of mice. *Plos One* 2015;10(1):e0116481.

Endelig har delprojektet bidraget med et bogkapitel, som reviewer de primære fysisk-kemiske karakteristika og karakteriseringsmetoder som anvendes til nanomaterialer. Disse karakteristika anvendes til registrering, klassificering og risikovurdering af nanomaterialer. Metoderne er case-by-case understøttet med eksempler.

Bogkapitel:

- Atluri R and Jensen KA. Engineered Nanomaterials – Their physicochemical characterization and how to measure them. In Tran L (Ed.) *Modelling Toxicity of Nanoparticles*. Springer.[Accepted].

## **Tema 2. Toksiske effekter af nanopartikler:**

### **Delprojekt 2.1. Screening af toksiske effekter af nanopartikler**

Formålet med delprojektet var at undersøge toksiske effekter efter lungeeksponering for nanomaterialer i mus. Mus blev eksponeret for nanomaterialer ved at placere nanomaterialet i lungen under bedøvelse. Mus blev eksponeret for 3 doser og fulgt til 3 tidspunkter. Biomarkører for lungeinflammation, akutfase respons (biomarkør for hjertekarsygdom) og DNA strengbrud (markør for kræftisiko) undersøges. Undersøgelserne resulterede i følgende videnskabelige artikler:

- Kyjovska ZO, Jacobsen NR, Saber AT, Bengtson S, Jackson P, Wallin H and Vogel U. DNA damage following pulmonary exposure by instillation to low doses of carbon black (Printex 90) nanoparticles in mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015;56(1):41-9.
- Kyjovska ZO, Jacobsen NR, Saber AT, Bengtson S, Jackson P, Wallin H and Vogel U. DNA strand breaks, acute phase response and inflammation following pulmonary exposure by instillation to the diesel exhaust particle NIST1650b in mice. *Mutagenesis* 2015;30(4):499-507.

I disse to artikler sammenlignes toxiciteten af rene kulpartikler (carbon black) og dieseludstødningspartikler. Vi viser, at carbon black giver anledning til dannelse af DNA strengbrud ved lungedeponering af meget små doser, og at carbon black og dieseludstødningspartikler har meget sammenlignelig toxicitet ved lungedeponering.

Derudover har vi indsendt følgende manuskript:

- Håkan W, Kyjovska ZO, Poulsen SS, Jacobsen NR, Saber AT, Bengtson S, Jackson P and Vogel U. Little effect of TiO<sub>2</sub> nanoparticles surface modification on genotoxicity and inflammation following pulmonary exposure by instillation in mice. [Submitted for publication].

I delprojektet har vi derudover fremsat en ny mekanisme for partikelinduceret akutfase respons som mulig mekaniske for partikelinduceret hjertekarsygdom, beskrevet i 2 videnskabelige artikler:

- Saber AT, Lamson JS, Jacobsen NR, Ravn-Haren G, Hougaard KS, Nyendi AN, Wahlberg P, Madsen AM, Jackson P, Wallin H and Vogel U. Particle-induced pulmonary acute phase response correlates with neutrophil influx linking inhaled particles and cardiovascular risk. *PlosOne* 2013;8(7):e69020.
- Saber AT, Jacobsen NR, Jackson P, Poulsen SS, Kyjovska ZO, Halappanavar S, Yauk CL, Wallin H and Vogel U. Particle-induced pulmonary acute phase response may be the causal link between particle inhalation and cardiovascular disease. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology* 2014;6(6):517-31.

Hypotesen om sammenhæng mellem indånding af støv og akutfase respons blev testet i gartneriarbejdere:

- Madsen AM, Thilasing T, Bælum J, Garde AH and Vogel U. Occupational exposure levels of bioaerosol components are associated with serum levels of the acute phase protein Serum Amyloid A in greenhouse workers. *Environmental Health* 2015;15(1):9.

Derudover udviklede vi et assay til specifik detektion af nanocellulose i biologiske væv i samarbejde med bl.a. Biologisk Institut, Københavns Universitet og Finnish Institute of Occupational Health:

- Knudsen KB, Kofoed C, Espersen R, Højgaard C, Winther JR, Willemoës M, Wedin I, Nuopponen M, Vilske S, Aimonen K, Weydahl IE, Alenius H, Norppa H, Wolff H, Wallin H and Vogel U. Visualization of nanofibrillar cellulose in biological tissues using a biotinylated carbohydrate binding module of  $\beta$ -1,4-Glycanase. *Chemical Research in Toxicology* 2015;28(8):1627-35.

## **Delprojekt 2.2. Kulstofnanorør: Genotoksiske effekter og kræft**

En del af dette projekt involverede opstart og indførelse af et nyt system til automatisk scoring af DNA strengbrud vha. Comet teknikken (IMSTAR). Tidligere blev denne tidskrævende del af analysen udført manuelt af teknikkere, hvor de opholdte sig dagevis i et mørkt rum. Med det automatiske system går scoring væsentlig hurtigere, og der kan derfor genereres større mængder data uden at det nedsætter kvaliteten. IMSTAR blev brugt i alle underprojekterne i dette delprojekt.

I dette delprojekt var der stærk synergi med delprojekt 1.3, hvori delprojekt 2.2's kulstofnanorør blev karakteriseret på en lang række vigtige fysisk-kemiske parametre. Med baggrund i denne karakterisering, IMSTAR scoringsteknikken og celletællings-analyser har vi formået at sammenkoble de fysisk-kemiske egenskaber ved kulstof-

nanorør sammen med potentielt farlige outcomes både efter celleeksponering og efter eksponering i mus.

En kort opsummering af de vigtigste resultater fra de publicerede artikler fra dette delprojekt er beskrevet nedenfor.

Peer-reviewed publicerede artikler:

- Jackson P, Pedersen LM, Kyjovska ZO, Jacobsen NR, Saber AT, Hougaard KS, Vogel U and Wallin H. Validation of freezing tissues and cells for analysis of DNA strand break levels by comet assay. *Mutagenesis* 2013;28(6):699-707.

Der har generelt været konsensus i litteraturen om, at man skulle måle DNA strengbrud med Comet teknikken på nyligt høstet, frisk væv, men i dette studie viste vi, at resultaterne fra frisk og froset væv var meget sammenlignelige. Det betyder, at man i fremtiden kan bruge froset væv til at undersøge genotox, hvilket vil gøre det muligt at lave større og mere komplicerede dyreforsøg.

- Jackson P, Kling K, Jensen KA, Clausen PA, Madsen AM, Wallin H and Vogel U. Characterization of genotoxic response to fifteen MultiWalled Carbon NanoTubes (MWCNT) with variable physicochemical properties including surface functionalizations in the FE1-Muta(TM) Mouse Lung Epithelial Cell Line. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015;56(2):183-203.

Forøgelse i celledød og DNA strengbrud blev undersøgt i murine lunge epithelceller efter eksponering for 15 forskellige kulstofnanorør. Før forsøget blev disse kulstofnanorørs fysiske-kemiske parametre karakteriseret grundigt. Generelt udløste eksponering for de udvalgte kulstofnanorør ikke øget celledød, og de øgede kun svagt antallet af DNA strengbrud i cellerne.

- Brunborg G, Jackson P, Shaposhnikov S, Dahl H, Azqueta A, Collins AR and Gutzkow KB. 2014. High throughput sample processing and automated scoring. *Frontiers in Genetics* 2014;5:373.

I dette review blev nye teknikker, der øger hastigheden og datagenereringen ved brug af Comet assayet, gennemgået. Dette inkluderer bl.a. brugen af den automatiske scoringsteknik (IMSTAR) og brug af froset væv.

- Poulsen SS, Jackson P, Kling K, Knudsen KB, Skaug V, Kyjovska ZO, Thomsen BL, Clausen PA, Atluri R, Berthing T, Bengtson S, Wolff H, Jensen KA, Wallin H and Vogel U. Multi-walled carbon nanotube physicochemical properties predict pulmonary inflammation and genotoxicity. *Nanotoxicology* 2016. [Epub].

Sammenhængen mellem eksponering for 10 meget velkarakteriserede kulstofnanorør i mus og potentielt farlige outcomes som inflammation og forøgelse i DNA strengbrud i lungerne blev undersøgt. Vi fandt, at kulstofnanorørernes overfladeareal var af stor betydning for inflammation i lungerne, således at større

overfladeareal udløste større inflammatorisk respons. Derimod var en større diameter associeret med flere DNA strengbrud.

### **Delprojekt 2.3. Accelereret åreforkalkning ved eksponering for nanopartikler (ph.d.-projekt)**

Der er øget fokus på kardiovaskulære helbredseffekter efter udsættelse for nanomaterialer (NM). Specielt kulstofholdige partikler er forbundet med betændelsesreaktioner (inflammation) og oxidativt stress (flere frie radikaler end antioxidant i kroppens celler), som begge menes at være vigtige faktorer for åreforkalkning om end de underliggende mekanismer stadig er ukendte [1]. Hovedformålet med dette ph.d.-projekt var at undersøge, hvordan længere tids udsættelse for kulstofholdige NM påvirker udviklingen af åreforkalkning i mus disponeret til at udvikle åreforkalkning. De primære undersøgelser omfattede åreforkalkning, inflammation og oxidativt stress. Derudover blev det undersøgt, hvilken rolle akutfaseproteinet serum amyloid A (SAA) har for åreforkalkning i mus, som er udsat for NM.

I studie 1 blev det undersøgt om lungeinflammation forværrer åreforkalkning forårsaget af carbon black (CB). Lungeinflammationen blev fremkaldt ved at udsætte musene for bakterielt lipopolysaccharid (LPS). Gentagne udsættelser for LPS og CB forårsagede en kraftig lungeinflammation, uden dog at forværre åreforkalkningen i aorta og den første sideforgrening. Det blev dog observeret, at plasma fra CB udsatte mus kunne forårsage kontraktion af aorta fra ikke-eksponerede mus [2].

I studie 2 blev det undersøgt om oral eller lunge udsættelse for kulstofnanorør (MWCNT) medførte forværring af åreforkalkning og om dette var knyttet til ændringer i tarmfloraen, inflammation eller oxidativt stress. Udsættelse for MWCNT i mave-tarmkanalen eller lungerne forårsagede ingen lungeinflammation eller åreforkalkning i aorta og den første sideforgrening. Derimod skete en fortykkelse af den indre kar-væg i aortabuen, samt et øget niveau af DNA skader i lungen. Oral udsættelse havde ingen effekt på sammensætningen af tarmfloraen [3].

I studie 3 blev det undersøgt om SAA niveauet i lungerne har betydning for åreforkalkning i aorta. Gentagne udsættelser i lungerne for SAA medførte lungeinflammation og forværring af åreforkalkning i aorta. SAA eksponeringerne medførte øget oxidativt stress, akut fase respons i lungen, SAA3 niveauer i plasma. Derudover medførte SAA eksponering et fald i kolesterolniveauet i plasma [4].

Hovedkonklusionerne er, at gentagne udsættelser for CB og MWCNT ikke forværrede åreforkalkning i de mus disponeret for åreforkalkning. Derimod var der indikationer på, at udsættelse i lungerne med CB og MWCNT fører til forandringer af karvægen. Gentagne udsættelser for SAA i lungerne forårsagede lungeinflammation, systemisk oxidativt stress samt forværrede åreforkalkningen.

- Møller P, Christophersen DV, Jacobsen NR, et al. Atherosclerosis and vasomotor dysfunction in arteries of animals after exposure to combustion-derived particulate matter or nanomaterials. *Critical Reviews in Toxicology* 2016;46(5):437-476.

- Christophersen DV, Jacobsen NR, Walin H et al. Inflammation and vascular effects after repeated intratracheal instillations of carbon black and lipopolysaccharide. [Submitted manuscript].
- Christophersen DV, Jacobsen NR, Andersen MHG et al. Cardiovascular health effects of oral and pulmonary exposure to multi-walled carbon nanotubes in ApoE-deficient mice. [Manuscript in preparation]
- Christophersen DV, Møller P, Thomsen MB et al. Accelerated atherosclerosis and pulmonary inflammation caused by repeated i.t. instillations with Serum Amyloid A. [Submitted manuscript].

## **Delprojekt 2.4. Effekter af nanopartikler på graviditet og fosterudvikling**

Delprojektets formål var at undersøge om udsættelse for nanopartikler via luftvejene kan påvirke opnåelse af graviditet, graviditetens forløb og afkommets fysiologiske funktion senere i livet, i dyremodeller. Projektet involverede derfor både undersøgelser af hunlig fertilitet og graviditet. Vi har desuden gennemgået al litteratur på området i to omfattende reviews og et bogkapitel.

- Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmerc P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S, Park MVDZ, de Jong WH, Wolterink G, Piersma AH, Ross BL, Hutchison GR, Hansen JS, Vogel U, Jackson P, Slama R, Pietroiusti A and Cassee FR. A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reproductive Toxicology* 2015;56:118-40
- Ema M, Hougaard KS, Kishimoto A and Honda K. Reproductive and developmental toxicity of carbon-based nanomaterials: A literature review. *Nanotoxicology* 2016;16:1-22.
- Hougaard KS and Campagnolo L. Fertility and embryotoxicity. In Fadeel B, Pietroiusti A, Shvedova A (Eds.) *Adverse Effects of Engineered Nanoparticles*. Academic Press, Amsterdam, 2012. 225-242.

### **Om nanopartikler og hunlig fertilitet**

Der er foretaget ganske, ganske få undersøgelser af nanopartiklers potentielle indvirkning på hunlig fertilitet. Vi ønskede derfor at øge videngrundlaget herfor, for at sikre viden om nanosikkerhed også for kvindelige arbejdstagere. Vi undersøgte derfor evnen til at opnå drægtighed hos hunmus, der blev udsat for en enkelt dosis af flervæggede kulstofnanorør i luftvejene lige inden de enkeltvis blev sat sammen med en han. Resultaterne viste, at drægtighedsperioden var lidt forsinket hos hunmus, der havde været udsat for kulstofnanorør.

- Hougaard KS, Jackson P, Kyjovska ZO, Birkedal RK, de Temmerman P-J, Brunelli A, Verleysen E, Madsen AM, Saber AT, Pojana G, Mast J, Marcomini A, Jensen KA, Wallin H, Szarek J, Mortensen A and Vogel U. Effects of lung exposure to carbon nanotubes on female fertility and pregnancy. A study in mice. *Reproductive Toxicology* 2013;41:86-97.

Dette indikerede, at kulstofnanorør måske kan påvirke hunlig fertilitet. For at undersøge dette nærmere eksponerede vi igen hunmus via luftvejene for kulstofnanorør, og dagen derpå blev de sat sammen med en (ueksponeret) hanmus. Vi registrerede derefter, hvor lang tid der gik før hunnerne blev drægtige. Vi benyttede 3 dosisniveauer for at se, om dosis har betydning for effekten. Resultaterne er præsenteret ved flere videnskabelige konferencer, og den videnskabelige artikel forventes indsendt i løbet af sommeren.

- Johansson KLH, Lund SP, Kyjovska ZO, Jackson P, Wallin H, Vogel U and Hougaard KS. Estrous cycle is changed by lung exposure to MultiWalled Carbon NanoTubes in mice (Præsenteret ved Nanotoxicology, Antalya, Tyrkiet, April 2014). 2014.
- Johansson KLH, Lund SP, Kyjovska ZO, Jackson P, Wallin H, Vogel U and Hougaard KS. Lung exposure to MultiWalled Carbon NanoTubes: Effects on estrous cyclicity in mice. (Poster v. European Teratology Society Conference, Italien, September, 2013). Reproductive Toxicology 2013;41:27.
- Johansson KLH, Lund SP, Kyjovska ZO, Jackson P, Wallin H, Vogel U and Hougaard KS. Estrous cyclicity is altered following lung exposure to MultiWalled Carbon NanoTubes in mice. (Poster ved US Teratology Society Conference, San Antonio, USA, September, 2016). 2016.

### **Graviditet og effekter i afkommet**

Fostertilstanden antages generelt at udgøre et meget følsomt tidsvindue for moderens udsættelse for kemikalier, men området er stadig meget lidt undersøgt, og publicerede studier er primært af hypotesegenererende karakter. Dette underprojekt havde derfor også til formål at undersøge nanopartiklers effekt på graviditet og funktionen af ungerens organer senere i livet, især adfærd, hanlig reproduktion og nedarvning af genskader. I forsøget beskrevet ovenfor undersøgte vi også effekterne af kulstofnanorør på selve drægtighedens forløb. Vi fandt i begge studier, at kuldets størrelse og ungerens vægt og adfærd ikke var påvirket af, om hunmusene havde været udsat for kulstofnanorør.

- Hougaard KS, Jackson P, Kyjovska ZO, Birkedal RK, de Temmerman P-J, Brunelli A, Verleysen E, Madsen AM, Saber AT, Pojana G, Mast J, Marcomini A, Jensen KA, Wallin H, Szarek J, Mortensen A and Vogel U. Effects of lung exposure to carbon nanotubes on female fertility and pregnancy. A study in mice. Reproductive Toxicology 2013;41:86-97.

For at undersøge effekter på hanlig reproduktion var vi først nødsaget til at etablere og validere en metode herfor. Metoden undersøger, hvor mange sædceller der dagligt produceres hos kønsmodne hanmus. Dernæst brugte vi metoden til at undersøge, om moderens udsættelse for forskellige nanopartikler påvirkede sædproduktionen hos eksponerede unger, når de var blevet voksne. For flervæggede kulstofnanorør fandt vi ingen effekt på sæd kvaliteten hos det voksne afkom, mens titanium dioxid nanopartikler påvirkede sædproduktionen hos det voksne afkom marginalt. Carbon black nanopartikler påvirkede ikke sæd kvaliteten hos de voksne afkom – men, overraskende, var sædproduktionen nedsat hos den næste generation, altså den eksponerede huns "børnebørn".

- Hougaard KS, Jackson P, Kyjovska ZO, Birkedal RK, de Temmerman P-J, Brunelli A, Verleysen E, Madsen AM, Saber AT, Pojana G, Mast J, Marcomini A, Jensen KA, Wallin H, Szarek J, Mortensen A and Vogel U. Effects of lung exposure to carbon nanotubes on female fertility and pregnancy. A study in mice. *Reproductive Toxicology* 2013;41:86-97.
- Kyjovska ZO, Boisen AMZ, Jackson P, Wallin H, Vogel U and Hougaard KS. Daily sperm production: method and application in studies of prenatal exposure to nanoparticles in mice. *Reproductive Toxicology* 2013;36:88-97.

Sidst undersøgte vi om moderens eksponering i drægtighedsperioden kunne inducere skader i fostrenes arvemateriale (DNA), som så kunne nedarves til de næste generationer. Dette har vi nemlig tidligere vist for partikler fra dieseludstødning. Vi var specielt interesserede i om partikler (carbon black af titanium dioxid) kunne inducere skader i de hunlige fostres ægceller. Vores studier viste, at hvis drægtige mus blev eksponeret for disse partikler i luftvejene, så blev der ikke induceret skader i ægcellerne, som blev ført videre til den næste generation ("børnebørnene").

- Boisen AMZ, Shipley T, Jackson P, Hougaard KS, Wallin H, Yauk CL and Vogel U. NanoTiO<sub>2</sub> (UV-Titan) does not induce ESTR mutations in the germline of prenatally exposed female mice. *Particle and Fibre Toxicology* 2012;9(1):19.
- Boisen AMZ, Shipley T, Jackson P, Wallin H, Nellemann C, Vogel U, Yauk CL and Hougaard KS. In utero exposure to nanosized carbon black (Printex90) does not induce tandem repeat mutations in female murine germ cells. *Reproductive Toxicology* 2013;41:45-8.

## **Delprojekt 2.5. Deponeringsmodel for nanopartikler luftveje på mus**

Hovedformålet med dette projekt var at bestemme, hvor effektivt nanopartikler (aggregater og sfæriske partikler) deponeres i muselunger under inhalation. Resultatet skal bruges til at gøre det nemmere at estimere partikeldosis i muselunger efter inhalationsforsøg. Et sekundært mål var at etablere et visuelt overblik over den kemiske fordeling i muselunger ved "elemental mapping" af tværsnit og lokalt ved højopløselig elektronmikroskopi.

Forsøget blev succesfuldt gennemført i samarbejde med forskere fra Lunds Tekniska Högskola, Sverige. Metoder til kvantificering af guld i væv vha. WD-XRF blev etableret, men det viste sig, at både dosis og deponeringen i lungerne var lavere end forventet. Derfor har FOOD-DTU kvantificeret guldkoncentrationerne i alle vævsprøver (trachea, lungelober, kranium og mave-tarm) vha. ICP-MS. For visuel karakterisering af partikeldeponeringen, er det lykkedes at opsætte en præparationsprotokol og metode til kvalitativ analyse med HAADF-BF TEM og HAADF-STEM. De første resultater antyder, at nanopartikler bliver deponeret i de nederste, sidste generations luftveje, fremfor i de øvre luftveje. Det lykkedes ikke at lave kvantitativt elemental mapping med elektronmikroskopiske metoder, men initiale forsøg med MALDI-TOF på NFA viser lovende resultater, og analyser på udvalgte prøver færdiggøres efter projektets afslutning. Der arbejdes videre med elektronmikroskopisk analyse i fortsættelsen af Dansk Center for Nanosikkerhed.



Peer-reviewed artikel under udarbejdelse:

- Kling KI, Hansen JS, Koponen IK, Hougaard KS, Lund SP, Jensen AC, Larsen ST, Rissler J, Ludvigsson L, Tågerud S, Messing MW, Löschner K, Rasmussen RR and Jensen KA. Deposition efficiency of Au ultra-fine particles in the airways of mice. [In preparation].

I denne artikel beskrives eksponeringsforsøget og deponeringseffektiviteten af sfæriske og aggregerede guldpartikler i forsøgsmus. Resultaterne anvendes til at efterprøve en nyligt lanceret matematisk deponeringsmodel.

### **Tema 3. Mekanismestudier:**

#### **Delprojekt 3.1. Indirekte eller direkte toksiske effekter af akkumulering af nanopartikler i leveren (ph.d.-projekt)**

Ved indånding af partikelholdig luft vil en del af de indåndede partikler blive transporteret op i svælget, hvorefter disse synkes og herved eksponerer mave-tarm kanalen. Desuden kan nanopartikler i mindre grad vandre fra lungen over i blodbanen og videre til leveren.

Når nanopartikler translokerer fra lungen over i blodbanen, vil de akkumuleres i Kupffer cellerne i leveren, hvorfra de fjernes igen meget langsomt. Det er endnu ukendt, hvilke konsekvenser denne akkumulering af nanopartikler har.

Formålet med ph.d.-projektet er at undersøge

- de mulige toksikologiske effekter af akkumulering af nanopartikler i leveren
- om de genotoksiske effekter, der tidligere er observeret i levervæv efter instillation af reaktive nanopartikler, skyldes direkte partikeleffekter eller indirekte effekter af lungemedieret inflammation og akutfaserespons.

For at undersøge levereffekter af nanopartikler er mus blevet eksponeret på 3 forskellige måder (intravenøs injektion, oral gavage, intratracheal instillation) for 3 forskellige typer nanopartikler i samme størrelse (carbon black, titaniumdioxid, ceriumoxid). Eksponeringstiden har været hhv. 24 timer, 28 dage og 180 dage.

For at vurdere fordelingen af partikler i kroppen, er indholdet af nanopartikler i dyrenes organer blevet målt kvantitativt med moderne uorganisk massespektrometri (ICP-MS). Der er blevet målt DNA skade (Comet assayet) i lunge- og levervæv og foretaget karakterisering af inflammatoriske celler i lungerne. For at undersøge leverens tilstand er musenes leverfunktion målt ved at måle på almindelige klinisk-kemiske parametre relateret til leverfunktion og specifikke enzymer i blodet (ALT, AST). Der foretages histologisk undersøgelse af levervæv, og der er planlagt målinger af mRNA eksplosion af akutfaseproteiner i leveren og lungerne.

Dette projekt er endnu ikke afsluttet, eftersom den ph.d.-studerende har været på barsels- og sygeorlov undervejs i forløbet. Ph.d.-projektet genoptages i august 2016 og forventes afsluttet ultimo juni 2017. I denne periode vil de resterende analyser samt artikelskrivning finde sted.

Det forventes, at resultaterne vil blive publiceret i 3 artikler.

### **Delprojekt 3.2. Interaktion mellem nanopartikler og lungesurfaktanter (ph.d.-projekt)**

Formål: At studere interaktioner mellem nanopartikler (NP) og lungesurfaktant (LS) med særligt fokus på at identificere de fysiske-kemiske egenskaber ved NP, der potentielt kan føre til en funktionel inaktivering af LS.

Forløb og udbytte: Det viste sig at være væsentligt mere kompliceret end forventet at få etableret en brugbar og kvantitativ analysemetode. Det skyldes til en vis grad, at det ofte kun er en relativ lille mængde LS-komponent, der adsorberes til partikeloverfladen. Den meget lille mængde stof stiller store krav til metodernes følsomhed. Især proteiner som er adsorberet til en partikeloverflade var vanskelige at måle på. Efter en målrettet indsats lykkedes det dog at få etableret en metode som kvantitativt kan analysere LS-komponenter adsorberet til en overflade. Analysemetoden er blevet publiceret:

- Chhoden T, Clausen PA, Larsen ST, Nørgaard AW and Lauritsen FR. Interactions between nanoparticles and lung surfactant investigated by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2015;29:1080-1086.

Projektet blev endvidere præsenteret i en publikation i Dansk Kemi:

- Sørli JB, Chhoden T, Clausen PA, Hansen JS, Nørgaard AW, Lauritsen FR and Larsen ST. Nanopartiklers interaktion med lungesurfaktant. *Dansk Kemi* 2014;95:14-15.

og på en konference med en poster:

- Chhoden T, Lauritsen FR, Larsen ST, Sørensen VK, Nørgaard AW and Clausen PA. Interaction of phospholipid pulmonary surfactants with nanoparticles studied in liquid media by LC-MS and MALDI-TOF-MS. Abstract and Poster number ThPS38-06 presented at the 20th International Conference on Mass Spectrometry, Geneva, Schweiz, August 2014.

Den ph.d.-studerende var på studieophold i udlandet i 2 måneder for at dygtiggøre sig indenfor analytiske teknikker til brug for overfladeanalyser. Det foregik på det farmaceutiske fakultet, Helsinki Universitet, Finland, under vejledning af Dr. Tiina Kauppila.

### **Delprojekt 3.3. In vitro og in vivo effekter af interaktion mellem nanopartikler og lungesurfaktanter**

Overordnet set har projektet været en succes. Vi har nået projektets mål og vi har bidraget til udvikling af 2 nye metoder.

Formål: Et formål med projektet var at udvikle et in vitro screeningsværktøj, der kan bruges til at vurdere nye nanomaterialers effekt på lungesurfaktant.

Outcome: Det lykkedes os at udvikle en metode, hvor en lungesurfaktantfilm kan eksponeres for luftbårne nanopartikler. Systemet efterligner den dynamik, der er i en lunge under vejrtrækning, dvs skiftevis kompression og ekspansion af lungesurfaktantfilmen. Den deponerede dosis kan estimeres kontinuerligt ved brug af en kvartkrystal mikrovægt.

Metoden er publiceret:

- Sørli JB, Da Silva E, Backman P, Levin M, Thomsen BL, Koponen IK and Larsen ST. A proposed in vitro method to assess effects of inhaled particles on lung surfactant function. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 2016;54(3):306-311.

Formål: Et andet formål med projektet var validering af in vitro screeningsværktøjet ved at sammenholde data med data fra dyreforsøg, hvor klinisk relevante lungefysiologiske parametre, som fx tidalvolumen (den mængde luft musene ånder ind og ud) som mål for graden af lungekollaps analyseres.

Outcome: Vi har vist, at der er en klar sammenhæng mellem en hæmning af lungesurfaktantfunktionen in vitro og en akut lungetoksisk effekt in vivo. Sammenhængen er bedst dokumenteret for nanofilm imprægneringsprodukter (manuskript under udarbejdelse), men har også vist at gælde for metaloxid nanopartikler.

- Larsen ST, Dallot C, Larsen SW, Rose F, Poulsen SS, Nørgaard AW, Hansen JS, Sørli JS, Nielsen GD and Foged C. Mechanism of action of lung damage caused by a nanofilm spray product. Toxicological Sciences 2014;140:436-444.

Formål: Et formål, som ikke er beskrevet i den oprindelige ansøgning har været at undersøge om sammensætning af fosfolipider (som er hovedbestanddelen i lungesurfaktant) kan bruges som kemisk markør for graden af inflammation og makrofagers aktiveringsniveau. I undersøgelsen indgik både hjernevæv og lungevæv.

Outcome: Det blev vist, at et særligt fosfolipid, BMP, kan bruges som markør for makrofagers aktiveringsniveau.

Metoden er beskrevet i et submitted manuskript.

### **Delprojekt 3.4. Eksponering for nanopartikler og global genekspression**

Vi har formået at udnytte vores samarbejde med Sabina Halappanavars gruppe i Health Canada til at skabe en god synergi i delprojektet. Vi har stillet lunge-, lever-, og hjertevæv fra mus eksponeret for nano-TiO<sub>2</sub>, kulstofnanorør og nano-carbon black (Printex 90) i tidligere udførte forsøg til rådighed for Health Canada, hvor de med deres ekspertise indenfor området har undersøgt den globale genekspression med microarray teknikken. Da vævet fra de eksponerede mus var fra tidligere studier, og da Health Canada betalte for de dyre microarray analyser, så har omkostningerne i projektet været holdt meget nede. I artikler med en førsteforfatter fra Nanocenter har vi udført analyser af endpoints relaterede til resultaterne af genekspressionsanalysen. En kort opsummering af de vigtigste resultater fra de publicerede artikler fra dette delprojekt er beskrevet nedenfor. Med mindre, at det er specificeret anderledes, så er det eksperimentelle setup ens for alle studier: Intratracheal instillation i mus af en type af nanomateriale ved doserne 18, 54 og 162 µg, hvorefter musene blev aflivet 1, 3 eller 28 dage efter.

Peer-reviewed publicerede artikler:

- Bourdon J, Williams A, Kuo B, Moffat I, White P, Halappanavar S, Vogel U, Wallin H and Yauk C. Gene expression profiling to identify potentially relevant disease outcomes and support human health risk assessment for carbon black Nanoparticle Exposure. *Toxicology* 2013;303C:83-93.

Brugbarheden af globale genekspressionsanalyser indenfor toksikologi blev undersøgt ved at bruge mus eksponeret for nano-carbon black som model. Vi demonstrerede, at profilering af ændringer i genekspressionen efter eksponering for nanomaterialer kan bruges til humane risikovurderinger og kan være et vigtigt skridt mod etablering af genkendelige endpoints relateret til ændringer i genekspressionen.

- Husain M, Saber AT, Guo C, Jacobsen NR, Jensen KA, Yauk CL, Williams A, Vogel U, Wallin H and Halappanavar S. Pulmonary instillation of low doses of titanium dioxide nanoparticles in mice leads to particle retention and gene expression changes in the absence of inflammation. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2013;269(3):250-262.

Genekspression, proteinsyntese og tilbageholdelsen af nano-TiO<sub>2</sub> i lungerne fra mus efter eksponering viste, at selvom der på den lave dosis (18 µg) ikke var øget neutrofil influx, så var gener og proteiner relateret til inflammation reguleret. Samtidig blev nano-TiO<sub>2</sub> identificeret mikroskopisk i lungen 28 dage efter eksponering.

- Bourdon JA, Saber AT, Jacobsen NR, Williams A, Vogel U, Wallin H, Halappanavar S and Yauk CL. Carbon black nanoparticle intratracheal instillation does not alter cardiac gene expression. *Cardiovascular Toxicology* 2013;13:406–412.

Genekspressionen i hjertevæv fra mus eksponeret for Printex 90 var ikke anderledes end i hjertevæv fra kontrolmus. Dette på trods af store genændringer i lunge og lever. Plasmaproteiner associeret med hjertekarsygdom var opreguleret indtil dag 3. Alt i alt viste studiet, at selvom Printex 90 eksponeringen medfører øget risiko for hjertekarsygdom, så kan dette ikke ses på genændringer i hjertevævet.

- Poulsen SS, Jacobsen NR, Labib S, Wu D, Husain M, Williams A, Bøgelund JP, Andersen O, Købler C, Mølhav K, Kyjiovka ZO, Saber AT, Wallin H, Yauk CL, Vogel U and Halappanavar S. Transcriptomic analysis reveals novel mechanistic insight into murine biological responses to multi-walled carbon nanotubes in lungs and cultured lung epithelial cells. *Plos One* 2013;8(11):e80452.

En sammenligning af genekspressionen i væv fra mus og i celler efter eksponering for den samme slags kulstofnanorør viste, at genændringerne var markant forskellige mellem de to forsøgssystemer. Derfor bør man være forsigtig med at erstatte dyreforsøg med celleforsøg.

- Halappanavar S, Saber AT, Decan N, Jensen KA, Wu D, Jacobsen NR, Guo C, Rogowski J, Koponen IK, Levin M, Madsen AM, Atluri R, Snitka V, Birkedal RK, Rickerby D, Williams A, Wallin H, Yauk CL and Vogel U. Transcriptional profiling identifies physico-chemical properties of nanomaterials that are determinants of the in vivo pulmonary response. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015;56(2):245-64.

Eksponering i mus for fem forskellige nano-TiO<sub>2</sub> typer, samt 3 slags malingsstøv med nano-TiO<sub>2</sub> i doser: 54, 162 og 486 µg viste, at de vigtigste faktorer for ændringer i genekspressionen i lungerne var: lille diameter, stort overfladeareal og om partiklerne var amideret. Derudover blev der generelt observeret et mindre antal gener med ændret ekspression efter eksponering for malingsstøv med nano-TiO<sub>2</sub> sammenlignet med rene nano-TiO<sub>2</sub> partikler.

- Husain M, Wu D, Saber AT, Decan N, Jacobsen NR, Williams A, Yauk CL, Wallin H, Vogel U and Halappanavar S. Intratracheally instilled titanium dioxide nanoparticles translocate to heart and liver, and activate complement cascade in the heart of C57BL/6 mice. *Nanotoxicology* 2015;9(8):1013-22.

Ved hjælp af hyperspektral mikroskopi undersøgte vi fordelingen af nano-TiO<sub>2</sub> partikler i væv og blod efter lungeeksponering i mus. Samtidig blev genekspressionen undersøgt til sammenligning. Translokation af nano-TiO<sub>2</sub> til hjerte, lever og blod blev observeret, i sammenhæng med ændringer i genekspression associeret med inflammation og complement aktivering. Dette viser, at nano-TiO<sub>2</sub> resulterer i både direkte og muligvis også indirekte systemiske ændringer.

- Poulsen SS, Saber AT, Williams A, Andersen O, Købler C, Atluri R, Pozzebon ME, Mucelli SP, Simion M, Rickerby D, Mortensen A, Jackson P, Kyjiovka ZO, Mølhav K, Jacobsen NR, Jensen KA, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S and Vogel U.

MWCNT of different physicochemical properties cause similar inflammatory response, but differences in transcriptional and histological markers of fibrosis in mouse lungs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2015;284(1):16-32.

Reguleringen af gener i lungerne fra mus eksponeret for henholdsvis en lille og en stor type kulstofnanorør var meget ens på trods af store fysisk-kemiske forskelle mellem de to slags kulstofnanorør. Det mest regulerede gen for begge typer kulstofnanorør var Saa3 og inflammation og akutfaserespons var de mest regulerede processer.

- Poulsen SS, Saber AT, Mortensen A, Szarek J, Wu D, Williams A, Andersen O, Jacobsen NR, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S and Vogel U. Changes in cholesterol homeostasis and acute phase response link pulmonary exposure to multiwalled carbon nanotubes to risk of cardiovascular disease. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2015;283(3):210-22.

Eksponering for to typer kulstofnanorør med meget forskellige fysisk-kemiske egenskaber udløste meget ensartede ændringer i SAA3- og lipid-balancen i plasma hos de eksponerede mus. Ligeledes sås lignede ændringer i genekspressionen i leveren. Disse resultater indikerer, at udsættelse for kulstofnanorør øger risikoen for udviklingen af hjertekarsygdom.

- Husain M, Kyjovska ZO, Bourdon-Lacombe J, Saber AT, Jensen KA, Jacobsen NR, Williams A, Wallin H, Halappanavar S, Vogel U and Yauk CL. Carbon black nanoparticles induce biphasic gene expression changes associated with inflammatory responses in the lungs of C57BL/6 mice following a single intratracheal instillation. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2015;289(3):573-88.

Med det formål at undersøge tidsforløbet for Printex 90 eksponering, blev mus eksponeret for 162 µg Printex 90 og genekspressionen blev undersøgt 3 timer, og 1, 2, 3, 4, 5, 14 og 42 dage efter eksponering. Ændringer associeret med inflammation fulgte et bifasisk mønster: Akutte ændringer blev observeret 3 timer efter eksponering, men var tilbage til kontrolniveau på dag 3, hvorefter de igen var forøgede 14 og 42 dage efter eksponering.

- Labib S, Williams A, Yauk CL, Nikota J, Wallin H, Vogel U and Halappanavar S. Nano-risk Science: application of toxicogenomics in an adverse outcome pathway framework for risk assessment of multi-walled carbon nanotubes. *Particle and Fibre Toxicology* 2016;13(1):15.

Med baggrund i 3 kulstofnanorør med forskellige fysisk-kemiske egenskaber og undersøgelser af den globale genekspression blev der udarbejdet en Adverse outcome pathway (AOP) med kulstofnanorørseksponering som den begyndende begivenhed og fibrose som afsluttende resultat.

## **Tema 4. Risikovurdering og -håndtering:**

### **Delprojekt 4.1. Risikovurdering og -håndtering**

Hovedformålene med dette projekt var at etablere et bredt anvendeligt værktøj til kvalitativ til kvantitativ vurdering og håndtering af potentielle risici ved produktion og håndtering af nanomaterialer og produktbearbejdning i givne eksponeringsscenarier, opbygge specifik viden til risikovurdering af nanomaterialer og produkter, samt identificere danske virksomheder, der anvender nanomaterialer og nye trends til en specifik udvalgt indsats, som her blev CNT og 3D-print. Der er især arbejdet sammen med delprojekterne 1.1, 1.2, og 1.3, samt 2.1 og 4.2, som vil bidrage til yderligere modeludvikling efter den officielle projektafslutning. Projektet blev indledt med en analyse af eksisterende control-banding og risikovurderingsmodeller (dels sammen med delprojekt 4.2) samt behovet for en videreudvikling af NanoSafer; samt pålideligheden af støvningsindekset som mål for kildestyrke i pulverhåndtering vha. eksperimentelle og case-studie modeltest i samarbejde med delprojekt 1.1 og 1.2. Den prædiktive toksikologiske model i NanoSafer 1.0 kunne ikke efterprøves indenfor tidsrammen af projektet, men blev opdateret til at modsvare GHS.

Hovedprodukterne af delprojektet er Nanosafer 1.1 ([www.nanosafer.org](http://www.nanosafer.org)) control-banding og risikohåndteringsværktøj, som gør det nemmere at gennemføre Arbejdstilsynets nanospecifikke kemiske APV, test af muligheder og begrænsninger i anvendelsen af støvningsindeks som kildestyrke til modellering, udvikling af en informationspjece og -video som vejledning til at arbejde med 3D print, opbygning af viden til udførsel af specifikke risikovurderinger, som bl.a. er udmyntet i projekter udført under Miljøstyrelsens indsats: Styr på Nano, og deltagelsen i det kommissorium, som har identificeret de næste fokusbehov i dansk forskning i nanosikkerhed.

En kort opsummering af de vigtigste resultater fra de publicerede artikler fra dette delprojekt er beskrevet nedenfor.

Peer-reviewed publicerede artikler:

- Hansen SF, Jensen KA and Baun A. NanoRiskCategorization – NanoRiskCat – A conceptual tool for categorization and communication of exposure potentials and hazards of nanomaterials in consumer products. *Journal of Nanoparticle Research* 2014;16:2195.

Udvikling af en kvalitativ risikokategoriseringsmodel, som især er rettet mod forbrugerprodukter og down-stream professionelle brugere. Metoden baserer sig på viden om analoge materialer til nanomaterialer og eventuelle resultater fra eksperimentelle studier. Metoden er implementeret i innovation risk-management systemet LICARA nanoscan (<https://diamonds.tno.nl/licara/>).

- Levin M, Koponen IK and Jensen KA. Release and exposure assessment of four pharmaceutical powders based on dustiness and evaluation of damaged HEPA filters. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 2014;11(3):165-177. [Samarbejde med Delprojekt 1.1].

Dette studie demonstrerer anvendelsen af støvningsindeks og eksponeringsmodelling til at vurdere pulverkarakteristik og udvælge det materiale med lavest potentiel eksponeringsrisiko blandt forskellige kandidatmaterialer i en farmaceutisk produktion. Artiklen omhandler også test af hele og skadede filtre ved brug af støvtrømlen som alternativ til at vurdere risiciene for støvtransport og krydskontaminering i virksomheden. Proceduren følger substitutionsprincippet med udvælgelse af det stof, der medfører den laveste vurderede risiko.

- Koivisto AJ, Jensen ACØ, Levin M, Kling KI, Dal Maso M, Nielsen SH, Jensen KA and Koponen IK, 2015. Testing a Near Field/Far Field model performance for prediction of particulate matter emissions in a paint factory. *Environmental Science: Processes and Impacts* 2015;17(1):62-73. [Samarbejde med Delprojekt 1.2]

Der findes flere forskellige modeller til risiko- eller eksponeringsvurdering, men ingen af dem er validerede eller kalibrerede. I denne artikel sammenlignede vi målte og modellerede koncentrationer af støv under en virkelig arbejdssituation, hvor målte støvningsindeks blev anvendt som kildestyrke. Undersøgelsen viste, at der er behov for yderligere viden om styrken af de faktorer, der anvendes til at justere kildestyrken alt efter arbejdsproces. Eksponeringerne blev overestimeret flere gange, men modellerne viser deres styrke som præventive værktøjer, idet det er målet ikke at underestimere graden af udsættelse.

- Levin M Rojas E, Vanhala E, Vippola M, Liguori B, Kling KI, Koponen IK, Mølhav K, Tuomi T, De Moya S and Jensen KA. Influence of relative humidity and physical load during storage on dustiness of inorganic nanomaterials - Implications for testing and risk assessment. *Journal of Nanoparticle Research* 2015;17:337:1-13. [Samarbejde med Delprojekt 1.1 og 4.2]

Pulvere kan være følsomme overfor de fysiske belastninger og luftfugtigheden under lagring. Der er dog ringe dokumentation for, hvor stor den forskel kan være og hvilke pulvere, der er mest følsomme. Dette studie viser, at forskellene varierer dramatisk fra den ene type pulver til den anden, og at luftfugtigheden spiller en større rolle end normalt forventet maksimal trykbelastning. Den største ændring i støvningsindeks blev observeret for HNO<sub>3</sub> stabiliseret TiO<sub>2</sub> pulver. Derfor kan der være visse begrænsninger i anvendelsen af standardiserede støvningsindeks som kildestyrke til estimering af eksponeringer. Forsøget viser, at man bør teste støvning under relevante betingelser, og tage den relative luftfugtighed med i betragtning, når man laver modelbaserede beregninger.

- Koivisto AJ, Aromaa M, Koponen IK, Fransman W, Jensen KA, Mäkelä JM and Hämeri KJ. Workplace performance of a loose-fitting powered air purifying respirator during nanoparticle synthesis. *Journal of Nanoparticle Research* 2015;17:177. [Samarbejde med Delprojekt 1.2]

Der er stadig general usikkerhed om værnemidlers effektivitet over for luftbårne nanopartikler. I dette studie blev det undersøgt i hvor høj grad en ansigtsskærm med mekanisk recirkulering af filtreret luft kan beskytte mod eksponering for



luftbårne nanopartikler i en reel arbejdssituation. Undersøgelsen blev foretaget under flammesyntese coating med TiO<sub>2</sub> og CuOx nanopartikler. Forsøget viste, at den undersøgte type åndedrætsværn havde en beskyttelsesgrad på mere end 1 million og derfor i høj grad beskytter arbejderen. Studiet understøtter anbefalingerne i NanoSafer 1.1, hvor det antages at høj-effektive åndedrætsværn beskytter effektivt mod luftbårne nanopartikler.

- Liguori B, Hansen SF, Baun A and Jensen KA. Control banding tools for occupational exposure assessment of nanomaterials – Ready for use in a regulatory context?. NanoImpact 2016;2:1-17. [Samarbejde med Delprojekt 4.2]

Denne artikel er ledet af Delprojekt 4.2 og er et review med sammenligning af 6 vigtige control-banding værktøjer. I artiklen undersøges, hvilke parametre, der efterspørges og anvendes i de forskellige værktøjer og deres tilgængelighed, samt deres formål, og formen af resultaterne. Informationskrav vurderes ud fra minimumskravene for eksponeringsvurdering i REACH og en avanceret kilde-til-receptor model. Det viser sig, at modellerne anvender forskellige koncepter og planlagte anvendelser og derfor har forskellige resultatformidlinger. Derfor kan de eksisterende modeller ikke direkte kobles sammen i et netværk af systemer. Undersøgelsen har været anvendt som inspiration til videreudvikling af NanoSafer.

- Jensen KA, Saber AT, Kristensen HV, Liguori B, Jensen ACØ, Koponen IK and Wallin H. NanoSafer version 1.1: A web-based precautionary risk assessment and management tool for manufactured nanomaterials using first order modeling. 2016. [Manuscript in preparation] [Samarbejde med Delprojekt 4.2]

Denne artikel beskriver og dokumenterer NanoSafer 1.1 Control Banding og risikohåndteringsværktøj og det fuldstændigt reviderede web-tool ([www.nanosafer.org](http://www.nanosafer.org)). To-boks-modellen til eksponeringsvurdering er blevet yderligere raffineret og farevurderingsmodellen er blevet opdateret til at inkludere GSH systemet. Der indgår også flere parametre end i version 1.0. Dette har krævet en revision af modellen. Artiklen viser desuden en række eksempler på anvendelser, der viser, at NanoSafer er et dynamisk værktøj, der både kan håndtere skalaen af anvendelse, akut og daglig eksponering, og de mange forskellige typer nanomaterialer.

## Bogkapitler:

- Jensen KA and Saber AT. Chapter 19. Case study scenario: Paints and lacquers with silica nanoparticles. In Wohlleben W, Kuhlbusch T, Lehr C-M and Schnekenburger J (Eds.) Safety of Nanomaterials along their Lifecycle: Release, Exposure and Human Hazards,. Taylor & Francis, 2015. ISBN 978-1-46-656786-3. [delprojekt 4.1]

I dette bogkapitel gives et indblik i, hvilke nano-silica nanomaterialer, der anvendes og testes for potentiel anvendelse indenfor farve-lak området samt for eksponering og observerede toksikologiske effekter af både nanomaterialer og slibestøv. Man ser en udvikling fra anvendelse af simple rene nano-silica (silika-røg og precipiteret silica) til også at inkludere anvendelse af kolloid silica samt meso- eller nanoporøs silica, som kan være kemisk modificeret ved doping, pore-udfyldning og/eller kemisk overflademodifikation – også med biocider. Toksiciteten af de nyere og kemisk komplekse nano-silica varianter er ikke velundersøgt. Enkelte studier antyder, at der kan være en særlig biologisk effekt, hvorfor eksponeringer for visse nano-silica kan være for høj. Toksiciteten af det totalt generede slibestøv har vist at være på samme niveau uanset om materialerne indeholder nanomaterialer eller ej. Nanomaterialer kan dog i nogle tilfælde frigives fra matrix og effekterne kan afhænge af eksponeringsmetoderne.

- Jensen KA, Levin M and Witschger O. Chapter 10. Methods for Testing Dustiness. In Tantra R (Ed.) Characterization of Nanomaterials: An introduction. Wiley & Sons, 2016. 209-230. [delprojekt 4.1]

Der findes forskellige måder at udføre støvningstest. Dette kapitel giver et overblik over fire metoder, der på nuværende tidspunkt er under standardisering i CEN samt hvilke resultater man får. Metoderne omfatter EN15052 metoderne "rotating drum" og "continous drop" samt de nye metoder "Small Rotating Drum" og "Vortex Shaker". Der gives et eksempel på, hvordan man kan anvende støvningsindeks til modellering og støvningskarakteristika til at udvælge pulverkandidater med relevant laveste eksponeringspotentiale.

- Aschberger K, Christensen FM, Rasmussen K and Jensen KA. Chapter 9 Part III: Feasibility and challenges of human health risk assessment for engineered nanomaterials. In Xing B, Vecitis C, and Senesi N (Eds.) Engineered Nanoparticles in the Environment: Biophysical Processes and Toxicity. Wiley-IUPAC. [Accepted][Expected published in summer 2016] [delprojekt 4.1]

I dette kapitel diskuteres reguleringen af nanomaterialer og metoder til risikovurdering for nanomaterialer. Metoderne omfatter både toksikologiske test, eksponeringsvurdering og -målinger samt prædiktive fare- og eksponeringsmodeller og integrerede prædiktive risikovurderingsmodeller. Det fremhæves, at det er vigtigt at tage nanomaterialernes transformation (vugge-til-grav) med i betragtning, når man skal risikovurdere nanomaterialer. Det fremhæves også, at det er nødvendigt at etablere prædiktive metoder til farevurdering ved at kunne anvende matematiske modeller og resultater fra cellestudier til at kunne gruppere nanomaterialer i fareklasser. Denne tankegang er på vej ind i regulering, men mangler validering. Risikovurderingen er i dag generelt udfordret pga. manglende data. Det er nødvendigt at kunne håndtere datamangler, indtil de etableres. Dette kan gøres ved brug af control-banding modeller, som anvender forsigtighedsprincipper til at håndtere risici. Inkorporering af "safety-by-design" i produktudvikling er en anden måde, hvor virksomheder proaktivt kan reducere umiddelbar fare eller eksponering.

#### Rapporter og pamflet:

1. Bro M og Nørskov E-C. Kortlægning af danske nanovirksomheder. Intern Rapport. Teknologisk Institut, Høje Taastrup, 2015. 23 sider.

Denne rapport indeholder en kortlægning af danske virksomheder som potentielt producerer eller anvender nanomaterialer. Kortlægningen er baseret på rapporter om patenter, virksomhedernes egne informationer og viden fra virksomhedsbesøg. Kortlægningen er basis for det videre arbejde i Dansk Center for Nanosikkerhed 2.

2. Koivisto AJ, Jensen KA, Villadsen J, Byskov JS og Nørskov, E-C. Under revision. 3D-printing. Introduction to the technology, use of (nano)materials, and occupational safety aspects. Teknologisk Institut & Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø. 12 p.

Denne pamflet giver en introduktion til 3D print og hvilke faktorer man skal tage i betragtning for at undgå unødig eksponering. Pamfletten er tænkt som materiale til information om 3D print metoden og risici for eksponering samt risikohåndtering. Pamfletten skal fungere sammen med streamingvideoen '3D print og Arbejdsmiljø', som giver en introduktion til 3D print og hvilke faktorer man skal tage i betragtning for at undgå unødig eksponering.

[https://share.iogates.com/show/67328/56b99574c16c7/4790fdac7ba1c4ba8a1370531c0e8594/dir/541396/541396/0/0/0#\\_list0](https://share.iogates.com/show/67328/56b99574c16c7/4790fdac7ba1c4ba8a1370531c0e8594/dir/541396/541396/0/0/0#_list0)

#### Digitale værktøjer:

- 1. Webtool: NanoSafer 1.1 beta tilgængelig. [www.nanosafer.org](http://www.nanosafer.org)

NanoSafer 1.1 Control Banding og risikohåndteringsværktøj er udviklet især til at hjælpe virksomheder og tilsynsførende med at vurdere og håndtere risikoen ved produktion og håndtering af nanomaterialer og bearbejdning af kompositmaterialer indeholdende nanomaterialer. Værktøjet er tænkt til at understøtte

udførelse af den nanospecifikke kemiske APV. Der er indgået mundtlig aftale med kollegaer ved Arbejdstilsynet om at harmonisere værktøjet og anbefalingerne med Arbejdstilsynets holdninger.

## **Delprojekt 4.2. Udvikling og validering af kvalitative til kvantitative metoder til risikovurdering af nanomaterialer (ph.d.-projekt)**

The main goals of the Theme 4.2 consisted in:

- Evaluation of existing REACH-Based and Control Banding Nanotools for risk assessment.
- Develop and validate models for occupational exposure assessment of nanomaterials.
- Develop and validate a qualitative REACH-based risk assessment model.

These goals have been addressed and presented in a doctoral thesis entitled: "Occupational Exposure Assessment of Nanomaterials using Control Banding Tools".

Two published papers and two journal manuscripts relevant to this thesis were prepared during this project:

- Liguori B, Hansen SF, Baun A and Jensen KA. Control banding tools for occupational exposure assessment of nanomaterials – Ready for use in a regulatory context? *NanoImpact* 2016;2:1-17.
- Liguori B, Jensen ACØ, Hansen SF, Baun A and Jensen KA. Sensitivity Analysis of NanoSafer Control Banding Web-Tool Version 1.1: Ranking of determining parameters and uncertainty. 2016. [Manuscript].
- Jensen KA, Saber AT, Kristensen HV, Liguori B, Jensen ACØ, Koponen IK and Wallin H. 2016. NanoSafer version 1.1: A web-based precautionary risk assessment and management tool for manufactured nanomaterials using first order modeling. [Manuscript].
- Levin M, Rojas E, Vanhala E, Vippola M, Liguori B, Kling KI, Koponen IK, Michael K, Tuomi T, Gregurec D, Moya S and Jensen KA. Influence of relative humidity and physical load during storage on dustiness of inorganic nanomaterials: implications for testing and risk assessment. *Journal of Nanoparticle Research* 2015;17(8):337.

# SAMLET OVERSIGT OVER UDGIVELSER FRA DANSK CENTER FOR NANOSIKKERHED

## Publikationer med peer-review

1. Boisen AMZ, Shipley T, Jackson P, Hougaard KS, Wallin H, Yauk CL and Vogel U. NanoTiO<sub>2</sub> (UV-Titan) does not induce ESTR mutations in the germline of prenatally exposed female mice. *Particle and Fibre Toxicology* 2012;9(1):19.
2. Bourdon J, Williams A, Kuo B, Moffat I, White P, Halappanavar S, Vogel U, Wallin H and Yauk CL. Gene expression profiling to identify potentially relevant disease outcomes and support human health risk assessment for carbon black nanoparticle exposure. *Toxicology* 2013;303C:83-93.
3. Kyjovska ZO, Boisen AMZ, Jackson P, Wallin H, Vogel U and Hougaard KS. Daily sperm production: method and application in studies of prenatal exposure to nanoparticles in mice. *Reproductive Toxicology* 2013;36:88-97.
4. Husain M, Saber AT, Guo C, Jacobsen NR, Jensen KA, Yauk CL, Williams A, Vogel U, Wallin H and Halappanavar S. Pulmonary instillation of low doses of titanium dioxide nanoparticles in mice leads to particle retention and gene expression changes in the absence of inflammation. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2013;269(3):250-262.
5. Hougaard KS, Jackson P, Kyjovska ZO, Birkedal RK, De Temmerman P-J, Brunelli A, Verleysen E, Madsen AM, Saber AT, Pojana G, Mast J, Marcomini A, Jensen KA, Wallin H, Szarek J, Mortensen A and Vogel U. Effects of lung exposure to carbon nanotubes on female fertility and pregnancy. A study in mice. *Reproductive Toxicology* 2013;41:86-97.
6. Saber AT, Lamson JS, Jacobsen NR, Ravn-Haren G, Hougaard KS, Nyendi AN, Wahlberg P, Madsen AM, Jackson P, Wallin H and Vogel U. Particle-induced pulmonary acute phase response correlates with neutrophil influx linking inhaled particles and cardiovascular risk. *PlosOne* 2013;8(7):e69020.
7. Boisen AMZ, Shipley T, Jackson P, Wallin H, Nellesmann C, Vogel U, Yauk CL and Hougaard KS. In utero exposure to nanosized carbon black (Printex90) does not induce tandem repeat mutations in female murine germ cells. *Reproductive Toxicology* 2013;41:45-8.
8. Høgsberg T, Jacobsen NR, Clausen PA, Serup J. Black tattoo inks induce reactive oxygen species production correlating with aggregation of pigment nanoparticles and product brand but not with the polycyclic aromatic hydrocarbon content. *Experimental Dermatology* 2013;22(7):464-9.
9. Jackson P, Pedersen LM, Kyjovska ZO, Jacobsen NR, Saber AT, Hougaard KS, Vogel U and Wallin H. Validation of freezing tissues and cells for analysis of DNA strand break levels by comet assay. *Mutagenesis* 2013;28(6):699-707.
10. Bourdon JA, Saber AT, Jacobsen NR, Williams A, Vogel U, Wallin H, Halappanavar S and Yauk CL. Carbon black nanoparticle intratracheal instillation does not alter cardiac gene expression. *Cardiovascular Toxicology* 2013;13:406-412.

11. Levin M, Koponen IK and Jensen KA. Exposure assessment of four pharmaceutical powders based on dustiness and evaluation of damaged HEPA filters. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 2014;11(3):165-77.
12. Poulsen SS, Jacobsen NR, Labib S, Wu D, Husain M, Williams A, Bøgelund JP, Andersen O, Købler C, Mølhav K, Kyjovska ZO, Saber AT, Wallin H, Yauk CL, Vogel U and Halappanavar S. Transcriptomic analysis reveals novel mechanistic insight into murine biological responses to multi-walled carbon nanotubes in lungs and cultured lung epithelial cells. *Plos One* 2013;8(11):e80452.
13. Alberg T, Hansen JS, Lovik M and Nygaard UC. Particles influence allergic responses in mice – role of sex and particle size. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2014;77(5):281-92.
14. Hansen SF, Jensen KA and Baun A. NanoRiskCat – A conceptual tool for categorization and communication of exposure potentials and hazards of nanomaterials in consumer products. *Journal of Nanoparticle Research* 2014;16;1; UNSP1295.
15. Købler C, Saber AT, Jacobsen NR, Wallin H, Vogel U, Qvortrup K and Mølhav K. FIB-SEM imaging of carbon nanotubes in the mouse lung. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2014;406(16):3863-73.
16. Duch P, Nørgaard AW, Hansen JS, Sørli JB, Jacobsen P, Lynggard F, Levin M, Nielsen GD, Wolkoff P, Ebbehøj NE and Larsen ST. Pulmonary toxicity following exposure to a tile coating product containing alkylsiloxanes. A clinical and toxicological evaluation. *Clinical Toxicology* 2014;52:498–505.
17. Gómez V, Levin M, Saber AT, Irusta S, Dal Maso M, Hanoi R, Santamaría JM, Jensen KA, Wallin H and Koponen IK. Comparison of dust release from epoxy and paint nanocomposites and conventional products during sanding and sawing. *Annals of Occupational Hygiene* 2014;58(8):983-94.
18. Saber AT, Jacobsen NR, Jackson P, Poulsen SS, Kyjovska ZO, Halappanavar S, Yauk CL, Wallin H and Vogel U. Particle-induced pulmonary acute phase response may be the causal link between particle inhalation and cardiovascular disease. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology* 2014;6(6):517-31.
19. Kyjovska ZO, Jacobsen NR, Saber AT, Bengtson S, Jackson P, Wallin H and Vogel U. DNA damage following pulmonary exposure by instillation to low doses of carbon black (Printex 90) nanoparticles in mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015;56(1):41-9.
20. Møller P, Jensen DM, Christophersen DV, Kermanizadeh A, Jacobsen NR, Hemmingsen JG, Danielsen PH, Karottki D, Roursgaard M, Cao Y, Jantzen K, Klingberg H, Hersoug L-G and Loft S. Measurement of oxidative damage to DNA in nanomaterial exposed cells and animals. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2014;56(2):97-110.
21. Møller P, Christophersen DV, Jensen DM, Kermanizadeh A, Roursgaard M, Jacobsen NR, Hemmingsen JG, Danielsen PH, Cao Y, Jantzen K, Klingberg H, Hersoug LG and Loft S. Role of oxidative stress in carbon nanotube-generated health effects. *Archives of Toxicology* 2014;88(11):1939-64.
22. Geraets L, Oomen AG, Krystek P, Jacobsen NR, Wallin H, Laurentie M, Verharen HW, Brandon EF, de Jong WH. Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats. *Particle and Fibre Toxicology* 2014;11:30.

23. Jackson P, Kling K, Jensen KA, Clausen PA, Madsen AM, Wallin H and Vogel U. Characterization of genotoxic response to fifteen Multiwalled Carbon Nanotubes (MWCNT) with variable physicochemical properties including surface functionalizations in the FE1-Muta(TM) Mouse Lung Epithelial Cell Line. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015;56(2):183-203.
24. Møller P, Dusinska M and Vogel U. Lessons learned from research on air pollution and other particles in the toxicology of nanomaterials and vice versa. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015;56(2):77-81.
25. Koivisto AJ, Jensen ACØ, Levin M, Kling KI, Dal Maso M, Nielsen SH, Jensen KA and Koponen IK. Testing a Near Field/Far Field model performance for prediction of particulate matter emissions in a paint factory. *Environmental Science: Processes Impacts* 2015;17(1):62-73.
26. Fonseca AS, Viitanen AK, Koivisto AJ, Kangas A, Huhtiniemi M, Hussein T, Vanhala E, Viana M, Querol X and Hämeri K. Characterization of exposure to carbon nanotubes in an industrial setting. *Annals of Occupational Hygiene* 2015;59(5):586-99.
27. Koivisto AJ, Palomäki JE, Viitanen A-K, Siivola KM, Koponen IK, Mingzhou Y, Kanerva T, Norppa H, Alenius HT, Hussein T, Savolainen KM and Hämeri K. Range-finding risk assessment of inhalation exposure to nanodiamonds in a laboratory environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2015;11:5382-5402.
28. Halappanavar S, Saber AT, Decan N, Jensen KA, Wu D, Jacobsen NR, Guo C, Rogowski J, Koponen IK, Levin M, Madsen AM, Atluri R, Snitka V, Birkedal RK, Rickerby D, Williams A, Wallin H, Yauk CL and Vogel U. Transcriptional profiling identifies physico-chemical properties of nanomaterials that are determinants of the in vivo pulmonary response. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2015;56(2):245-64.
29. Husain M, Wu D, Saber AT, Decan N, Jacobsen NR, Williams A, Yauk CL, Wallin H, Vogel U and Halappanavar S. Intratracheally instilled titanium dioxide nanoparticles translocate to heart and liver, and activate complement cascade in the heart of C57BL/6 mice. *Nanotoxicology* 2015;9(8):1013-22.
30. Købler C, Poulsen SS, Saber AT, Jacobsen NR, Wallin H, Yauk CL, Halappanavar S, Vogel U, Qvortrup K and Mølhøve K. Time-dependent subcellular distribution and effects of carbon nanotubes in lungs of mice. *Plos One* 2015;10(1):e0116481.
31. Poulsen SS, Saber AT, Williams A, Andersen O, Købler C, Atluri R, Pozzebon ME, Mucelli SP, Simion M, Rickerby D, Mortensen A, Jackson P, Kyjovska ZO, Mølhøve K, Jacobsen NR, Jensen KA, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S and Vogel U. MWCNT of different physicochemical properties cause similar inflammatory response, but differences in transcriptional and histological markers of fibrosis in mouse lungs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2015;284(1):16-32.
32. Poulsen SS, Saber AT, Mortensen A, Szarek J, Wu D, Williams A, Andersen O, Jacobsen NR, Yauk CL, Wallin H, Halappanavar S and Vogel U. Changes in cholesterol homeostasis and acute phase response link pulmonary exposure to multiwalled carbon nanotubes to risk of cardiovascular disease. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2015;283(3):210-22.

33. Kyjovska ZO, Jacobsen NR, Saber AT, Bengtson S, Jackson P, Wallin H and Vogel U. DNA strand breaks, acute phase response and inflammation following pulmonary exposure by instillation to the diesel exhaust particle NIST1650b in mice. *Mutagenesis* 2015;30(4):499-507.
34. Brunborg G, Jackson P, Shaposhnikov S, Dahl H, Azqueta A, Collins AR and Gutzkow KB. High throughput sample processing and automated scoring. *Frontiers in Genetics* 2014;28;5:373.
35. Koponen IK, Koivisto AJ and Jensen KA. Worker exposure and high time-resolution analyses of process-related dust concentrations at mixing stations in two paint factories. *Annals of Occupational Hygiene* 2015;59(6):749-763.
36. Chhoden T, Clausen PA, Larsen ST, Nørgaard AW and Lauritsen FR. Interactions between nanoparticles and lung surfactant investigated by MALDI-TOF-MS. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2015;29(11):1080-6.
37. Koivisto AJ, Aromaa M, Koponen IK, Fransman W, Jensen KA, Mäkelä JM and Hämeri KJ. Workplace performance of a loose-fitting powered air purifying respirator during nanoparticle synthesis. *Journal of Nanoparticle Research* 2015;17:177.
38. Mølgaard B, Viitanen A-K, Kangas A, Huhtiniemi M, Larsen ST, Vanhala E, Hussein T, Boor BE, Hämeri K and Koivisto AJ. Exposure to airborne particles and volatile organic compounds from polyurethane molding, spray painting, lacquering, and gluing in a workshop. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2015;12(4):3756-73.
39. Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmerc P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S, Park MVDZ, de Jong WH, Wolterink G, Piersma AH, Ross BL, Hutchison GR, Hansen JS, Vogel U, Jackson U, Slama R, Pietroiusti A and Cassee FR. A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reproductive Toxicology* 2015;56:118-40.
40. Jensen ACØ, Levin M, Koivisto AJ, Kling KI, Saber AT and Koponen IK. Exposure assessment of particulate matter from abrasive treatment of carbon and glass fibre-reinforced epoxy-composites – Two case studies. *Aerosol and Air Quality Research* 2015;15:1906–1916.
41. Gosens I, Keramanizadeh A, Jacobsen NR, Lenz AG, Bokkers B, de Jong WH, Krystek P, Tran L, Stone V, Wallin H, Stoeger T and Cassee FR. Comparative hazard identification by a single dose lung exposure of zinc oxide and silver nanomaterials in mice. *PLoS One* 2015;10(5):e0126934.
42. Levin M, Gudmundsson A, Pagels JH, Fierz M, Møhlave K, Löndahl J, Jensen KA and Koponen IK. Limitations in the use of unipolar charging for electrical mobility sizing instruments: A study of the fast mobility particle sizer. *Aerosol Science and Technology* 2015;49(8): 556-565.
43. Sørli JB, Hansen JS, Nørgaard AW, Levin M and Larsen ST. An in vitro method for predicting inhalation toxicity of impregnation spray products. *ALTEX* 2015;32(2):101-11.
44. Ema M, Hougaard KS, Kishimoto A and Honda K. Reproductive and developmental toxicity of carbon-based nanomaterials: A literature review. *Nanotoxicology* 2016;10(4):391-412.



45. Knudsen KB, Kofoed C, Espersen R, Højgaard C, Winther JR, Willemoës M, Wedin I, Nuopponen M, Vilske S, Aimonen K, Weydahl IE, Alenus H, Norppa H, Wolff H, Wallin H and Vogel U. Visualization of nanofibrillar cellulose in biological tissues using a biotinylated carbohydrate binding module of  $\beta$ -1,4-Glycanase. *Chemical Research in Toxicology* 2015;28(8):1627-35.
46. Cao Y, Jacobsen NR, Danielsen PH, Lenz AG, Stoeger T, Loft S, Wallin H, Roursgaard M, Mikkelsen L and Møller P. Vascular effects of multiwalled carbon nanotubes in dyslipidemic ApoE<sup>-/-</sup> mice and cultured endothelial cells. *Toxicological Sciences* 2014;138(1):104-16.
47. Jacobsen NR, Stoeger T, van den Brule S, Saber AT, Beyerle A, Vietti G, Mortensen A, Szarek J, Budtz HC, Kermanizadeh A, Banerjee A, Ercal N, Vogel U, Wallin H and Møller P. Acute and subacute pulmonary toxicity and mortality in mice after intratracheal instillation of ZnO nanoparticles in three laboratories. *Food and Chemical Toxicology* 2015;85:84-95.
48. Kling KI, Levin M, Jensen ACØ, Jensen KA and Koponen IK. Size-resolved characterization of particles and fibers released during abrasion of fiber-reinforced composite in a workplace influenced by ambient background sources. *Aerosol and Air Quality Research* 2016;16:11-24.
49. Levin M, Rojas E, Vanhala E, Vippola M, Liguori B, Kling KI, Koponen IK, Mølhav K, Tuomi T, Gregurec D, Moya S and Jensen KA. Influence of relative humidity and physical load during storage on dustiness of inorganic nanomaterials: implications for testing and risk assessment. *Journal of Nanoparticle Research* 2015;17:337.
50. Cao Y, Roursgaard M, Jacobsen NR, Møller P and Loft S. Monocyte adhesion induced by multi-walled carbon nanotubes and palmitic acid in endothelial cells and alveolar-endothelial co-cultures. *Nanotoxicology* 2016;10(2):235-44.
51. Jacobsen NR and Clausen PA. Carbon black nanoparticles and other problematic constituents of black ink and their potential to harm tattooed humans. *Current Problems in Dermatology* 2015;48:170-5.
52. Husain M, Kyjovska ZO, Bourdon-Lacombe J, Saber AT, Jensen KA, Jacobsen NR, Williams A, Wallin H, Halappanavar S, Vogel U and Yauk CL. Carbon black nanoparticles induce biphasic gene expression changes associated with inflammatory responses in the lungs of C57BL/6 mice following a single intratracheal instillation. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2015;289(3):573-88.
53. Madsen AM, Thilising T, Bælum J, Garde AH and Vogel U. Occupational exposure levels of bioaerosol components are associated with serum levels of the acute phase protein Serum Amyloid A in greenhouse workers. *Environmental Health* 2015;15(1):9.
54. Catalán J, Siivola KM, Nymark P, Lindberg HK, Suhonen S, Järventaus H, Koivisto AJ, Moreno C, Vanhala E, Wolff H, Kling KI, Jensen KA, Savolainen KM and Norppa H. In vitro and in vivo genotoxic effects of straight versus tangled multi-walled carbon nanotubes. *Nanotoxicology* 2016;10:6.
55. Labib S, Williams A, Yauk CL, Nikota J, Wallin H, Vogel U and Halappanavar S. Nano-risk Science: application of toxicogenomics in an adverse outcome pathway framework for risk assessment of multi-walled carbon nanotubes. *Particle and Fibre Toxicology* 2016;13(1):15.

56. Liguori B, Hansen SF, Baun A and Jensen KA. Control banding tools for occupational exposure assessment of nanomaterials – Ready for use in a regulatory context? *Nanoimpact* 2016;2:1-17.
57. Poulsen SS, Jackson P, Kling K, Knudsen KB, Skaug V, Kyjovska ZO, Thomsen BL, Clausen PA, Atluri R, Berthing T, Bengtson S, Wolff H, Jensen KA, Wallin H and Vogel U. Multi-walled carbon nanotube physicochemical properties predict pulmonary inflammation and genotoxicity. *Nanotoxicology* 2016. [Epub].
58. Saber AT, Mortensen A, Szarek J, Koponen IK, Levin M, Jacobsen NR, Pozzebon ME, Mucelli SP, Rickerby DG, Kling K, Atluri R, Madsen AM, Jackson P, Kyjovska ZO, Vogel U, Jensen KA and Wallin H. Epoxy composite dusts with and without carbon nanotubes cause similar pulmonary responses, but differences in liver histology in mice following pulmonary deposition. *Particle and Fibre Toxicology* 2016. [In press].
59. Nikota J, Williams A, Yauk C, Wallin H, Vogel U and Halappanavar S. Meta-analysis of transcriptomic responses as means to predict pulmonary disease outcomes and potencies for nanomaterials. *Particle and Fibre Toxicology* 2016. [In press].
60. Møller P, Christophersen DV, Jacobsen NR, Skovmand A, Gouveia ACD, Andersen MGH, Kermanizadeh A, Jensen DM, Danielsen PH, Roursgaard M, Jantzen K and Loft S. Atherosclerosis and vasomotor dysfunction in arteries of animals after exposure to combustion-derived particulate matter or nanomaterials. *Critical Reviews in Toxicology* 2016;46(5):437-476.
61. Larsen ST, Jackson P, Poulsen SS, Levin M, Jensen KA, Wallin H, Nielsen GD and Koponen IK. Airway irritation, inflammation and toxicity in mice following inhalation of metal oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*. [In press].

## Bogkapter

1. Hougaard KS and Campagnolo L. Fertility and Embryotoxicity. In Fadeel B, Pietroiusti A, Shvedova A (Eds.) *Adverse Effects of Engineered Nanoparticles*. Academic Press, Amsterdam, 2012. 225-242.
2. Hougaard KS, Campagnolo L, Fadeel B, Gulumian M, Kagan VE, Møller P, Jacobsen NR and Savolainen KM. Developmental toxicity of engineered nanomaterials. In Gupta RC (Ed.) *Reproductive and Developmental Toxicology*, 2nd Ed. Elsevier, Amsterdam. [In Press].
3. Campagnolo L and Hougaard KS. Fertility and Pregnancy. In Fadeel B, Pietroiusti A, Shvedova A (Eds.) *Adverse Effects of Engineered Nanoparticles*, 2nd Ed. Academic Press, Amsterdam. [In Press].
4. Jensen, KA, Pojana G and Bilanicova, D. Chapter 4: Characterization of manufactured nanomaterials, dispersion and exposure characterization for toxicological testing. In Monteiro-Riviere NA and Tran CL (Eds.) *Nanotoxicology: Progress Towards Nanomedicine*. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida, USA, 2014. 45-73.
5. Jensen KA and Saber AT. Chapter 19. Case study scenario: Paints and lacquers with silica nanoparticles. In Wohlleben W, Kuhlbusch T, Lehr C-M, and Schnekenburger J (Eds.) *Safety of Nanomaterials along their Lifecycle: Release, Exposure and Human Hazards*. Taylor & Francis, 2015. ISBN 978-1-46-656786-3.

6. Jensen KA, Levin M and Witschger O. Chapter 10. Methods for testing dustiness. In Tantra R (Ed.) *Characterization of nanomaterials: An introduction* Wiley & Sons, 2016. 209-230.
7. Aschberger K, Christensen FM, Rasmussen K and Jensen KA. Chapter 9 Part III: Feasibility and challenges of human health risk assessment for engineered nanomaterials. In Xing B, Vecitis C and Senesi N (Eds.) *Engineered Nanoparticles in the Environment: Biophysical Processes and Toxicity*. Wiley-IUPAC. [Expected published in summer 2016].
8. Atluri R and Jensen KA. Engineered nanomaterials – Their physicochemical characterization and how to measure them. In Tran L (Ed.) *Modelling Toxicity of Nanoparticles*. Springer. [Accepted].



# OVERSIGT OVER BRED FORMIDLING FRA DANSK CENTER FOR NANOSIKKERHED

NB - Links er markeret med rød tekst

Dansk Center for Nanosikkerhed har en væsentlig rolle som formidler af viden om nanomaterialer og arbejdsmiljø til det omgivende samfund.

Den primære målgruppe for denne del af centrets formidling er relevante arbejdsmiljøprofessionelle i Danmark, herunder:

- Beslutningstagere
- Arbejdsgiver- og arbejdstagernes faglige organisationer
- Arbejdstilsynet
- Arbejdsmiljørådgivere
- Branchearbejdsmiljøråd
- Brancheorganisationer
- Virksomhedernes arbejdsmiljøorganisation.

Formidlingen af viden om nanomaterialer og arbejdsmiljø er foregået gennem en vifte af 'kanaler' som fx formidlingsmøder, faglige præsentationer, faktaark, nyheder og populærfaglige artikler.

## **Nyheder på NFA's hjemmeside**

Centret har offentliggjort 66 nyheder med omtale af nye forskningsresultater, annonceringer af formidlings-/temamøder, ph.d.-forsvar m.m. på NFA's hjemmeside. Nyhederne er sendt ud med NFA's nyhedsbrev til godt 4.300 abonnenter, nogle af dem er omtalt på Videncenter for Arbejdsmiljø (VFA's) hjemmeside og sendt ud med VFA's nyhedsbrev til godt 20.000 abonnenter. Endelig omtales nyhederne på NFA's sociale mediekonti på Facebook, LinkedIn og Twitter.

Der er en samlet liste over nyhederne i bilag 1 sidst i dette dokument.

## **Faglige præsentationer**

Forskere fra centret har gennemført ca. 50 faglige præsentationer i offentlige og private organisationer - fx DA, FOA, 3F, Alectia, Tivoli, Dansk Metal, Tryk Forsikring, Roskilde Sygehus, Folkeuniversitetet, Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Miljø og Sundhed, Dansk Selskab for Arbejdsmiljø, Arbejdsmiljøkonferencen, Det Norske Forskningsråd, Dansk Center for Arkitektur, Scanlab, Danske Bioanalytikere, Miljøstyrelsens Nanonetværk, AMK Bispebjerg, Göteborgs Universitet, Videncenter for Frisører, virksomheden 3M og Innovationsfondsprojektet NIAGRA.

## Formidlingsmøder/temamøder/kursus

Centret har afholdt 8 møder - alle med fri adgang for interesserede. De tre sidste møder er optaget på video, som er frit tilgængelige på YouTube:

- **Temamøde: Virker EU's regulering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet?**  
EU's kemikalielovgivning, REACH skal blandt andet sikre medarbejderne mod eventuelle sundhedsskadelige effekter af nanomaterialer. Men virker REACH efter hensigten? Det kan du høre mere om på et temamøde den 28. november 2012 arrangeret af Dansk Center for Nanosikkerhed.
- **Temamøde: Er udsættelse for nanomaterialer i arbejdsmiljøet et problem?**  
Bliver medarbejdere på danske virksomheder udsat for skadelige nanomaterialer i arbejdsmiljøet? Og findes der en strategi og det rette udstyr til at måle og vurdere det? Det kan du høre mere om på et temamøde fredag den 3. maj 2013 arrangeret af Dansk Center for Nanosikkerhed.
- **Temamøde om mulige effekter af nanomaterialer på helbredet**  
Nanomaterialer kan muligvis skade vores helbred, hvis vi får dem ned i lungerne. Det sandsynliggør forskning på dyremodeller. Hvordan og hvilken effekt det kan have på helbredet, kan du høre mere om på Dansk Center for Nanosikkerheds næste temamøde i København fredag den 22. november 2013.
- **Formidlingsmøde om asbest og nanomaterialer**  
Skader asbest i lave koncentrationer helbredet? Og påvirker udsættelse for kulstofnanorør helbredet? Det kan du høre mere om på to formidlingsmøder, som Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling på Odense Universitetshospital og Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø afholder i henholdsvis Aarhus og København i november måned. Afholdt i Aarhus den 21. november og København den 26. november 2013.
- **Temamøde om mulige helbredseffekter af nanofilmprodukter**  
Nanofilmprodukter til overfladebehandling af fx gulve og fliser kan give alvorlige skader i lungerne, hvis de indåndes. Det viser resultater fra blandt andet NFA's forskning og arbejdsulykker flere steder i verden. Kom og hør mere om emnet på Dansk Center for Nanosikkerheds temamøde i København den 15. maj 2014.
- **Temamøde om nanomaterialer og reproduktionsskader**  
Indånding af nanopartikler kan påvirke reproduktionen. Det viser forsøg med mus som forskere fra blandt andet NFA har gennemført. Kom og hør mere om dette på et temamøde, som Dansk Center for Nanosikkerhed holder på NFA den 26. november 2014.

- **Temamøde om udfordringer ved karakterisering og regulering af tekniske nanomaterialer**

Tekniske (producerede) nanomaterialer falder ind under EU's kemikalie-lovgivning, REACH, men langt fra alle nanomaterialer skal registreres, og der er stadig udfordringer med at karakterisere og indberette nanomaterialerne korrekt. Hør mere om dette på Dansk Center for Nanosikkerheds temamøde på NFA, mandag den 8. juni 2015.

- **Temamøde om risikovurdering og risikohåndtering af nanomaterialer**

Mangel på viden og pålidelige metoder er nogle af de udfordringer, der er i forhold til at sikre arbejdsmiljøet, når virksomheder anvender nanomaterialer. Hør mere om udfordringerne og nogle mulige løsninger på dem på temamøde på NFA den 11. januar 2016.

## **Kursus i NanoSafer**

Dansk Center for Nanosikkerhed har afholdt et kursus i brug af NanoSafer – et webbaseret program, som virksomheder, arbejdsmiljørådgivere og andre kan anvende til at

- afklare, om de anvender et nanomateriale
- foretage risikovurderinger af konkrete arbejdsprocesser
- få anbefalinger om, hvordan de bedst kan håndtere eventuelle risici.

Godt 20 personer deltog i kurset.

## **Faktaark**

Centret har offentliggjort 6 faktaark:

- **Nanopartikler påvirker ikke de sundhedsskadelige effekter af slibestøv fra maling, lak og spartelmasse** – faktaark nr. 58

Slibestøv fra maling, lak og spartelmasse, som er tilsat nanopartikler, giver ikke flere DNA-skader end slibestøv fra tilsvarende produkter uden nanopartikler tilsat. Det viser resultaterne fra en undersøgelse af de sundhedsskadelige effekter af nanopartikler i maling, lak og spartelmasse.

- **Nanopartikler støver, men ændrer ikke slibestøvet fra maling, lak og spartelmasse** – faktaark nr. 59

Risikoen for at medarbejdere i farve- og lakindustrien kan blive udsat for nanopartikler varierer meget alt efter, hvilken type af nanopulver de håndterer i produktionen. Tilsætning af nanopartikler til maling, lak og spartelmasse kan ændre mængden af støvpartikler, når håndværkere eller private fx sliber på malede eller lakerede overflader. Men størrelsesfordelingen af partiklerne ændrer sig sjældent.

- **Indånding af små partikler øger risiko for hjertekarsygdom mere end større partikler** – faktaark nr. 60

Forsøg med dyremodeller viser, at indånding af partikler udløser et akutfaserespons i lungerne. Akutfaserespons videregives 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.
- **Sprayprodukter til overfladebehandling og imprægnering kan give lungeskader, men der er stor forskel på, hvor giftige produkterne er** – faktaark nr. 61

Sprayprodukter til imprægnering af fx sko, tøj, gulve, glas, fliser og vinduer bør håndteres med forsigtighed. Nogle af produkterne er nemlig giftige at indånde. Man skal især være forsigtig, når man anvender sprayprodukterne indendørs i dårligt ventilerede lokaler. Her kan der dannes høje koncentrationer af aerosoler, og det kan medføre alvorlige lungeskader ved indånding af aerosolerne. Hvert år rapporteres flere tilfælde af forgiftninger i Danmark. Ny forskning fra NFA viser, at produkternes giftighed varierer meget, og at den er betinget af flere faktorer.
- **Indånding af nanopartikler kan muligvis påvirke graviditet og foster** – faktaark nr. 62

Forsøg med dyremodeller viser, at indånding af partikler kan påvirke både drægtighed og fostre hos mus. Selvom der er meget stor forskel på mus og mennesker, er der også mange biologiske ligheder. Resultaterne fra forsøgene antyder, at graviditeten og fostrets udvikling hos mennesker kan blive påvirket, hvis moderen indånder nanopartikler – fx i arbejdsmiljøet.
- **Nano-terminologi: Nanomaterialer og Nano-objekter** – faktaark nr. 63

Europakommissionen og den Internationale Standardiseringsorganisation ISO har hhv. lavet en regulatorisk og teknisk definition af, hvad et nanomateriale er. Men definitionerne, terminologierne og kriterierne i definitionerne stemmer ikke helt overens. Dette kan skabe forvirring. Her er en oversigt over de vigtigste definitioner af tekniske nanomaterialer.



## Populærfaglige artikler

Forskere fra centret har udarbejdet 12 artikler og 1 leder, som er udgivet i de populærfaglige tidsskrifter Dansk Kemi, Miljø & Sundhed og Magasinet Arbejds miljø:

### Dansk Kemi

- **Volume 97, nr. 4, 2016**  
**Kulstofnanorør påvirker lunger og blodbaner** – side 14-16  
Kulstofnanorør er et nyt nanoteknologisk materiale med attraktive tekniske egenskaber. Men brugen af kulstofnanorør giver også anledning til bekymring, fordi de lange, uopløselige fibre kan spredes i luften og indåndes. Et nyt ph.d.-studie viser, at forskellige typer af kulstofnanorør udløser samme respons, som kan øge risikoen for udvikling af hjertekarsygdomme.
- **Volume 97, nr. 3, 2016**  
**Status over forskning i nanosikkerhed - Hvad ved vi efter 25 år med nanoteknologi i Danmark?** – side 8-11  
Nanoteknologi er et strategisk vækstområde for Danmark. Udfordringen er at sikre, at den teknologiske og industrielle udvikling går hånd i hånd med et sikkert miljø og ikke mindst et sikkert arbejdsmiljø. Her gives en status over den nuværende viden om nanosikkerhed.
- **Volume 96, nr. 1 / 2, 2015**  
**Nanopartikler i arbejdsmiljøet - en risiko for mandlig frugtbarhed?** – side 12-14  
Ufrivillig barnløshed rammer 15 % af alle danske par, og i omkring halvdelen af tilfældene skal årsagen findes i mandlige faktorer. Årsagerne, herunder risikofaktorer i arbejdsmiljøet, er dårligt belyst. Ny forskning viser, at indånding af nanopartikler kan påvirke sædkvalitet. Påvirkningen kan finde sted i voksenlivet og i fostertilstanden.
- **Toksiske effekter af imprægneringssprayprodukter - Mekanismer og forebyggelse af forgiftninger** – side 15-17  
Sprayprodukter til imprægnering kan være giftige at indånde, men der er stor forskel på de forskellige produkters toksicitet. Et netop afsluttet projekt har undersøgt de bagvedliggende mekanismer og med udgangspunkt i disse taget første skridt mod at udvikle en dyrefri metode til at undersøge produkternes toksikologi.
- **Volume 95, nr. 1 / 2, 2014**  
**Indånding af nanomaterialer øger risikoen for hjertekarsygdom** – side 12-13  
Vi har opdaget, at indånding af nanomaterialer udløser et akutfaserespons i lungerne. Det er vigtig viden, fordi akutfaserespons øger risikoen for hjertekarsygdom. Nanomaterialernes samlede overfladeareal forudsiger niveauet af akutfaserespons.
- **Nanopartiklers interaktion med lungesurfaktant** – side 14-15  
I forbindelse med indånding af visse nanopartikler kan naturlige overfladeaktive stoffer, lungesurfaktant, i lungens væskefilm påvirkes.

## Miljø og sundhed

- **Volume 21, nr. 3, 2015**

### **Hvor langt er vi nået? Status over forskning i nanosikkerhed – side 3-12**

Nanoteknologi blev skudt i gang i starten af 1990'erne, og nanotoksikologien fulgte efter i 00'erne. Her 15 år senere er vi blevet meget klogere. Vi ved, det er farligere at indånde partikler i nanostørrelse sammenlignet med større partikler med samme kemiske sammensætning pr. masseenhed. Således udgør de frie partikler det største problem, og de findes hovedsagligt i produktion af de produkter, som indeholder nanomaterialerne. Vi har ingen sikker viden om udbredelse af nanomaterialer i dansk produktion. Fra arbejdspladsmålinger ved vi, at der håndteres nanomaterialer på danske arbejdspladser, og at danske arbejdstagere eksponeres for nanomaterialer. Det danske arbejdsmarkedssystem er i gang med at håndtere udfordringen, ikke mindst på basis af resultaterne fra Dansk Center for Nanosikkerhed.

- **Volume 21, nr. 2, 2015**

### **Nanopartikler i arbejdsmiljøet – en risiko for mandlig frugtbarhed? – side 15-22**

Ufrivillig barnløshed bunder i mange tilfælde i mandlige faktorer. Årsagerne, herunder risikofaktorer i arbejdsmiljøet, er imidlertid dårligt belyst. Ny forskning viser, at indånding af nanopartikler kan påvirke sædkvalitet. Påvirkningen kan finde sted, både når eksponeringen sker i voksenlivet og i fostertilstanden.

- **Kroppens reaktion på lungeeksponering for forskellige typer af kulstofnanorør - et studie i mus – side 31-38**

Indånding af kulstofnanorør udløser et langvarigt inflammatorisk respons i lungerne viser forskningen. Men forårsager forskellige typer af kulstofnanorør det samme biologiske respons? Og hvad er effekten, når inflammatoriske signalmolekyler sendes rundt i hele kroppen? Det var hovedspørgsmålene i et nyligt afsluttet ph.d.-studie fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø og Roskilde Universitet.

- **Volume 21, nr. 1, 2015**

Lederen: Godt nyt – side 2

- **Volume 19, nr. 3, 2013**

### **Akutfaserespons i lungerne – en mulig mekanistisk forklaring på partikelforårsaget hjerte-kar-sygdom – side 3-11**

Akutfaserespons i lungerne kan være en af årsagerne til, at indånding af partikler øger risikoen for hjerte-kar-sygdom. Det konkluderer vi på baggrund af en undersøgelse af akutfaserespons hos mus efter udsættelse for forskellige former for partikler i lungerne.

- **Volume 19, nr. 1, 2013**

**Øger indånding af (nano)partikler risikoen for hjertekar-sygdom?** – side 3-7

Vi rapporterer, at lungedeponering af nanopartikler inducerer et langvarigt akutfaserespons i lungen, som også medfører forøgede mængder af serum Amyloid A protein i blodet, forøgede mængder af LDL og nedsatte mængder af HDL hos mus. Både høj LDL, lav HDL og akutfaserespons er hver for sig associeret med forøget risiko for hjerte-kar-sygdom, og det tyder på, at indånding af nanopartikler kan forøge risikoen for hjerte-kar-sygdom.

- **Volume 18, nr. 2, 2012**

**Dansk Center for Nanosikkerhed** – side 30-38

Vi ved nu, at nanopartikler er farligere end større partikler med samme kemiske sammensætning. Vi giver her en status over eksisterende viden og præsenterer det nye center for nanosikkerhed.

### **Magasinet Arbejdsmiljø**

- **Nr. 11, 2015**

**Tema om nano:**

Nanoteknologien buldrer frem på arbejdspladserne – side 20-24.

### **Interviews til journalister**

Forskere fra centret har givet ca. 20 interviews til journalister – hovedsageligt fra danske medier.

### **Undervisning**

Forskere fra centret har undervist studerende i nanosikkerhed (30 sessioner/undervisningsforløb) – bl.a. på Danmarks Tekniske Universitet (DTU), Københavns Universitet (KU), Aarhus Universitet (Aau), Lund Universitet i Sverige og University of Surrey i England, for Arbejdstilsynet og på NIVA-kurser.

Derudover har centrets forskere løbende vejledt danske ph.d.-, bachelor- og specialestuderende.

Følgende specialestuderende har gennemført deres speciale i Dansk Center for Nanosikkerhed:

- Hanna KL Johansson: Effects of Carbon Nanotubes on Female Reproductive Parameters. A Study in Mice
- Ingrid EK Weydahl: A study of the pulmonary and hepatic acute phase response after pulmonary exposure to carbon nanotubes in mice
- Emilie Da Silva, first thesis: Lung surfactant as a target for zinc oxide nanoparticle toxicity.
- Emilie Da Silva, second thesis: 'Development of an innovative in vitro method for the study of pulmonary toxicity metal oxide nanoparticles: correlation with an inhalation model in vivo'.
- Yishi Huang: The Constrained Drop Surfactometer as a tool for toxicological assessment of impregnation spray products".

Følgende ph.d.-studerende har forsvaret deres ph.d.-grad i Dansk Center for Nanosikkerhed:

- Tashi Chhoden: Interaction Between Nanoparticles and Lung Surfactant Investigated Using MALDI-TOF-MS, SDU
- Carsten Købler: Imaging of Nanostructures in Cells, DTU Nanotech
- Sarah Søs Poulsen: A toxicogenomic approach for toxicity assessment of pulmonary MWCNT exposure, RUC
- Marcus Levin: Influence of instrument performance and material properties on exposure assessment of airborne engineered nanomaterials, DTU Nanotech
- Daniel Vest Christophersen: Mechanisms of accelerated atherosclerosis by exposure to carbon-based nanomaterials, University of Copenhagen (forsvares d. 16. juni 2016).

## **Samlet liste over nyheder fra Dansk Center for Nanosikkerhed, som er offentliggjort på NFA's hjemmeside**

### **2016 – 4 nyheder**

- 10-03-2016 [Afslutning på Dansk Center for Nanosikkerhed I](#)
- 16-02-2016 [Kunstig lunge velegnet til test af sprayprodukter](#)
- 21-01-2016 [Startskud for Dansk Center for Nanosikkerhed II](#)
- 20-01-2016 [Nanopartikler på danske arbejdspladser](#)

### **2015 – 26 nyheder**

- 21-12-2015 [Pålidelige metoder til at måle luftbårne partiklers overfladeareal efterlyses](#)
- 18-12-2015 [Luftfugtighed har stor betydning for, hvor meget nanomaterialer støver](#)
- 17-12-2015 [Temamøde om risikovurdering og risikohåndtering af nanomaterialer](#)
- 14-12-2015 [Langvarig inflammation efter udsættelse for carbon black nanopartikler](#)
- 01-12-2015 ['Telt' beskytter effektivt mod spredning af partikler i nanostørrelse i arbejdsmiljøet](#)
- 25-11-2015 [Dieselpartikler og carbon black nanopartikler er nogenlunde lige farlige at indånde](#)
- 19-11-2015 [Åndedrætsværn med filtreret luftforsyning kan beskytte mod nanomaterialer i arbejdsmiljøet](#)
- 12-11-2015 [TiO<sub>2</sub> nanopartikler spredes fra lungerne til lever og hjerte](#)
- 09-11-2015 [Kulstofbaserede nanomaterialer kan muligvis skade graviditet og foster](#)
- 03-11-2015 [Ph.d.-forsvar om metode til at undersøge samspillet mellem nanopartikler og væskefilm i lungerne](#)
- 02-11-2015 [Nanopartiklers påvirkning af moder og foster bør undersøges](#)

- 14-10-2015 Model kan muligvis forudsige udsættelse for nanomaterialer i arbejdsmiljøet
- 21-09-2015 Ph.d.-forsvar om måling af nanopartikler i luften og brug af modeller
- 14-09-2015 Flere måder at begrænse partikler i luften ved produktion af maling
- 24-08-2015 Lange, lige nanorør udfordrer kroppens forsvarssystem
- 12-08-2015 Kulstofnanorør, der er meget forskellige, har næsten samme effekter på mus
- 21-05-2015 Ph.d.-forsvar om toksikologisk vurdering af kulstofnanorørs effekt på helbredet
- 19-05-2015 Temamøde om udfordringer ved karakterisering og regulering af tekniske nanomaterialer
- 09-03-2015 TiO<sub>2</sub>-nanopartiklers størrelse og samlede overfladeareal afgørende for lungerespons
- 02-03-2015 15 typer kulstofnanorør screenet for mulige effekter på helbredet
- 25-02-2015 Fremtidig evaluering af helbredsmæssige effekter af nanomaterialer
- 17-02-2015 Lave koncentrationer af carbon black nanopartikler giver DNA-skader i muselunger
- 12-02-2015 Alternativ metode til at screene lungetoksiske stoffer i sprayprodukter
- 12-02-2015 Kulstofnanorør på WHO's liste over mulige kræftfremkaldende stoffer
- 09-02-2015 Nanopartikler i arbejdsmiljøet påvirker muligvis mænds sædkvalitet
- 14-01-2015 Kun små mængder af titaniumdioxid nanopartikler optages fra tarmen

#### **2014 – 11 nyheder**

- 03-11-2014 NFA-professor ny formand for rådgivende udvalg under Sundhedsstyrelsen
- 30-10-2014 Temamøde om nanomaterialer og reproduktionsskader
- 29-10-2014 Industrielt fremstillede nanomaterialer (ENM) frigives sandsynligvis ikke fra kompositter som frie partikler
- 22-10-2014 Ny fælles europæisk forskningsstrategi for udvikling af tests til vurdering af helbredsrisici ved nanomaterialer
- 04-09-2014 Mekanismen bag lungeskader fra sprayprodukt afdækket
- 24-06-2014 NIVA-kursus om reproduktion og risikofaktorer i arbejdsmiljøet
- 12-06-2014 Ny lungemodel skal give vigtig viden om partiklers effekt
- 11-04-2014 Temamøde om mulige helbredseffekter af nanofilmprodukter
- 11-04-2014 Internationale nanoforskere holder oplæg på NFA

- 17-02-2014 Ny engelsksproget håndbog om nanosikkerhed
- 13-01-2014 Ny viden om sammenhængen mellem partikler og risiko for hjertekarsygdom

### 2013 – 11 nyheder

- 07-11-2013 Imprægneringsprodukters skadelighed ser ud til også at afhænge af opløsningsmidlet
- 29-10-2013 Temamøde om mulige effekter af nanomaterialer på helbredet
- 14-10-2013 Formidlingsmøder om asbest og nanomaterialer
- 09-10-2013 Bedre data og nye metoder til risikovurdering skal sikre europæisk nanoteknologi
- 25-09-2013 Flervæggede kulstofnanorør påvirker muligvis reproduktionen
- 07-05-2013 Nanoprojekt blev en succeshistorie
- 30-04-2013 Formidlingsmøder om arbejdsmiljøets påvirkning af graviditet og fosterudvikling
- 15-04-2013 Temamøde: Er udsættelse for nanomaterialer i arbejdsmiljøet et problem?
- 12-02-2013 Inflammation i lunger øger muligvis ikke risiko for hjertekarsygdom
- 08-02-2013 Program for internationalt symposium om toksiske påvirkninger i arbejdsmiljøet
- 24-01-2013 Internationalt symposium om toksiske påvirkninger i arbejdsmiljøet

### 2012 – 14 nyheder

- 14-12-2012 Kræftfremkaldende effekt af kulstofnanorør påvist af japanske forskere
- 02-11-2012 Temamøde: Virker EU's regulering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet?
- 19-09-2012 Klar kommunikation om risici ved nanomaterialer i arbejdsmiljøet nødvendig
- 29-08-2012 Nanopartiklen UV-Titan øger ikke mutationer i ægceller
- 27-08-2012 Slibestøv fra maling med og uden nanopartikler påvirker humane celler mindre end frie nanopartikler
- 15-08-2012 Oversigt over helbredsmæssige effekter af menneskeskabte nanomaterialer
- 13-08-2012 Sikker anvendelse af nanomaterialer er målet for nyt EU-projekt
- 21-06-2012 Carbon black nanopartikler øger sandsynligvis risikoen for hjertesygdom
- 01-06-2012 Ph.d.-forsvar om effekten af nanopartikler på ægceller når de dannes
- 22-05-2012 Indånding af nanopartikler kan påvirke afkom negativt

- 16-05-2012 DNA-skader i lunger og lever af carbon black nanopartikler
- 15-05-2012 Nanopartikler i slibestøv fra maling er mindre skadelige end i fri form
- 08-05-2012 Nanomaterialers form har betydning for deres helbredsmæssige effekt
- 01-05-2012 Nyt Dansk Center for Nanosikkerhed vil forbedre risikovurdering af nanopartikler





## DANSK CENTER FOR NANOSIKKERHEDS BIDRAG TIL ET FORBEDRET ARBEJDSMILJØ

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) har haft nanosikkerhed som strategisk forskningsområde siden 2005, og Dansk Center for Nanosikkerhed har bidraget betydeligt til, at NFA har etableret ekspertise indenfor nanosikkerhed på højeste internationale niveau. Dette ses bl.a. af de mange videnskabelige publikationer i de bedste tidsskrifter indenfor toksikologi og nanotoksikologi. Forskergruppens internationale gennemslagskraft fremgår også af de 18 EU-projekter gruppen har deltaget i og af, at

- professor Håkan Wallin er editor-in-chief på Nanotoxicology (et top-tidsskrift indenfor toksikologi)
- professor Ulla Vogel er co-chair på 'Risk Management and Control' i EU-US koordineringen af nanosikkerhedsforskning
- seniorforsker Keld A Jensen er koordinator på EU-projektet CaLIBRAte.

Dansk Center for Nanosikkerhed har gennem sin omfattende formidlingsstrategi formidlet egen og international viden til danske arbejdsmiljøaktører og myndigheder om nanosikkerhed, og dermed bidraget til at fremme sikker håndtering af nanomaterialer på danske arbejdspladser.

Forskning fra Dansk Center for Nanosikkerhed og hjemtagning af international viden har dokumenteret at

- indånding af nanopartikler er farligere end indånding af større partikler med samme kemiske sammensætning
- der er eksponering for nanomaterialer på danske arbejdspladser
- eksponeringsniveauerne er under gældende grænseværdier, men over de nanospecifikke grænseværdier, der har været foreslået.

Det betyder, at udsættelse for nanomaterialer på danske arbejdspladser udgør en potentiel helbredsrisiko. Samtidig viser forskning, at det hovedsagligt er de frie nanomaterialer, der er farlige, og dermed, at det er fremstilling og anvendelse af frie nanomaterialer, der udgør en helbredsrisiko og ikke brugsfasen. Derfor er udsættelse for nanomaterialer hovedsagligt et arbejdsmiljøproblem.

Dansk Center for Nanosikkerhed præsenterede nanoproblematikken for Arbejdsmiljørådet i september 2014. På baggrund af dette møde nedsatte Arbejdsmiljørådet en arbejdsgruppe, som har udarbejdet 23 anbefalinger til fremme af sikker håndtering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet ([www.amr.dk/nano.aspx](http://www.amr.dk/nano.aspx)).

Som følge af Beskæftigelsesministerens tilslutning til hovedparten af Arbejdsmiljørådets anbefalinger har Arbejdstilsynet bedt NFA om at udarbejde dokumentation for grænseværdier for 2 højtonnage nanomaterialer, sort og hvidt pigment (carbon black og titanium dioxid) samt et meget giftigt nanomateriale (kulstofnanorør). Derudover blev der afsat 30 mio. kr. på finansloven 2016 til at fortsætte Dansk Center for Nanosikkerhed til og med 2018.

Dansk Center for Nanosikkerhed har videreudviklet et redskab til risikovurdering og risikohåndtering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet indtil der forhåbentligt kommer grænseværdier for nanomaterialer; NanoSafer (<http://nanosafer.i-bar.dk/>), som er et gratis web-baseret redskab til control banding.



