

*Joan Isern Cabrero*

*Jordi Monferrer Marzá*

RELACIÓ ENTRE L'EXPOSICIÓ A NANOTUBS DE  
CARBONI I LA FIBROSI PULMONAR:  
REVISIÓ SISTEMÀTICA

TREBALL DE FI DE GRAU

Dirigit pel *Dr. Joan Inglés Torruella* i la *Dra. Anna Teixidó Bruguera*

Grau de Medicina



UNIVERSITAT  
ROVIRA i VIRGILI

Reus

2023

## Abstract

**Background:** Nanomaterials (NM) are objects of nanometric size, that have one or more dimensions that measure 100 nanometres (nm) or less. This smaller size gets them some new and different physicochemical properties. Carbon nanotubes (CNT) are one of the most used nanomaterials, and they came on the market since the decade of 2000s. However, CNT have been associated with respiratory diseases, such as granulomatous inflammation and lung fibrosis.

**Hypothesis:** In patients with lung fibrotic diseases without well-known cause, exposure to CNT may be connected with their disease.

### **Objectives:**

- 1) To know the exposure sources to CNT, and the routes of exposure.
- 2) To investigate if CNT exposure is related with lung fibrosis.
- 3) To evaluate how the variability on toxicokinetics, physicochemical properties, the dose and the time of exposure change the toxic effects.
- 4) To prepare a survey model to interrogate patients with lung fibrotic diseases without proven aetiology, in order to assess if the disease could be caused by CNT exposure.

**Material and methods:** It has been performed a systematic review about the pathology of respiratory system associated with CNT exposure. It has been done a search of different keywords in Medline, and 38 studies have been included. These studies have been published between 2012 and 2023, and they talk about CNT or graphene and pathology of respiratory system.

**Results:** Exposure sources to CNT are found in job sectors of construction, production of paints and sports equipment, aerospace sector, electronics, nanomedicine and aliments industry. CNT fundamentally reach the organism through inhalation, and cause respiratory pathology based on the increased oxidative stress, inflammation, granulomatous lesions and lung fibrosis. CNT also may cause genotoxicity and neoplastic changes.

Regarding the variability on the effects depending on physicochemical properties, CNT that are long, thin, well-dispersed, with metal impurities, needle shape, poorly soluble and biopersistent cause more pulmonary toxicity. The effects have been observed in a dose-dependent and time-dependent manner. The majority of revised studies confirm that CNT are lung fibrosis-inducing nanomaterials. They cause *in vivo* interstitial, bronchial and pleural fibrosis in animals, and they increase the *in vitro* production of inflammatory and profibrotic mediators in animal and human cells.

**Discussion:** Our revision emphasises the need of more investigation to thoroughly understand the biodistribution, dose-response relationship and long-term effects of CNT. It highlights risk assessment and security measures in industries and applications of CNT. Furthermore, it underlines that clinicians ask about lung fibrosis aetiology through questionnaires, as the composed survey.

**Conclusion:** Human studies on CNT are scant, and there are not enough data to affirm the hypothesis. Nevertheless, the little data available in humans suggest that this relationship is possible, and it is proposed to perform epidemiologic studies and to use the prepared survey model, in order to evaluate the relation between CNT exposure and lung fibrosis.

**Keywords:** Nanomaterials (NM); Carbon nanotubes (CNT); Single-walled carbon nanotubes (SWCNT); Multi-walled carbon nanotubes (MWCNT); Oxidative stress; Inflammation; Inflammatory response; Granuloma; Lung fibrosis.

## Resum

**Introducció:** Els nanomaterials (NM) són objectes de grandària nanomètrica, que tenen una o més dimensions de l'ordre de 100 nanòmetres (nm) o menys. Aquesta menor grandària els proporciona propietats fisicoquímiques noves i diferents als objectes de la no-nanoescala. Entre els diversos NM, es troben els nanotubs de carboni (CNT), que són un dels nanomaterials més utilitzats i es van començar a comercialitzar a partir de la dècada dels 2000. No obstant, s'han relacionat amb patologia respiratòria, inclosa la inflamació granulomatosa i la fibrosi pulmonar.

**Hipòtesi:** En pacients amb alteracions fibròtiques pulmonars de causa no coneguda, l'exposició a nanotubs de carboni (CNT) podria estar en relació amb la seva malaltia.

### Objectius:

- 1) Conèixer les possibles fonts d'exposició a CNT, i les vies d'arribada a l'organisme.
- 2) Investigar si existeix una relació ferma entre l'exposició a CNT i la fibrosi pulmonar.
- 3) Avaluar com les variacions en la toxicocinètica dels CNT, en les seves propietats fisicoquímiques, en la dosi i en el temps d'exposició fan canviar els seus efectes tòxics.
- 4) Elaborar un model d'enquesta a aplicar als pacients amb alteracions fibròtiques pulmonars sense etiologia demostrada, per tal de valorar si es pot atribuir a l'exposició a CNT.

**Material i mètodes:** S'ha dut a terme una revisió sistemàtica sobre els CNT i la seva relació amb la patologia respiratòria. S'ha fet una recerca de diverses paraules clau relacionades a Medline (*Pubmed*), i s'han inclòs 38 estudis a la revisió, publicats entre 2012 i 2023 (ambdós inclosos), i que parlen sobre els CNT o el grafè i a la vegada aborden la patologia respiratòria associada.

**Resultats:** Les fonts d'exposició a CNT es troben en els sectors laborals de la construcció, fabricació de pintures, sector aeroespacial, producció d'articles esportius, electrònica, nanomedicina, i alimentació. Els CNT accedeixen a l'organisme principalment a través de la inhalació, i causen patologia respiratòria a partir de l'augment de l'estrès oxidatiu, la inflamació, la formació de granulomes i la fibrosi pulmonar. També s'han relacionat amb genotoxicitat i neoplàsies malignes.

Referent a la variabilitat dels efectes segons les propietats fisicoquímiques, els CNT llargs, prims, ben dispersos, amb contaminants metàl·lics, forma d'agulla, poc solubles i biopersistents tenen major toxicitat pulmonar. Els efectes s'han observat de manera dosi-dependent i temps-dependent. La majoria dels articles revisats confirmen que els CNT són inductors de fibrosi en els pulmons, causant fibrosi intersticial, bronquial i pleural *in vivo* en animals, i motivant la producció de mediadors inflamatoris i profibròtics en mètodes *in vitro* en cèl·lules animals i humanes.

**Discussió:** La revisió remarca la necessitat de continuar investigant per comprendre plenament la biodistribució, la relació dosi-resposta i els efectes a llarg termini dels CNT. Dona importància a l'avaluació de riscos i l'adopció de mesures de seguretat a les indústries i aplicacions en què s'usen els CNT. S'insta que els clínics interroguin sobre l'etiologia de la fibrosi pulmonar per mitjà de qüestionaris, com el confeccionat en aquest estudi, que permetin fer la correlació etiològica.

**Conclusió:** Els estudis en humans són escassos, i no es disposa de prou dades per afirmar que, en pacients amb alteracions fibròtiques pulmonars de causa no coneguda, l'exposició a CNT pugui estar en relació amb la seva malaltia. Malgrat tot, les poques dades en humans apunten que aquesta associació és possible, i es proposa que es facin estudis epidemiològics o s'utilitzi el model d'enquesta proposat per avaluar la relació entre l'exposició a CNT i la fibrosi pulmonar.

**Paraules clau:** nanomaterials (NM); nanotubs de carboni (CNT); nanotubs de carboni de paret simple (SWCNT); nanotubs de carboni de paret múltiple (MWCNT); estrès oxidatiu; inflamació; resposta inflamatòria; granuloma; fibrosi pulmonar.

**E-mail de contacte:**

**Joan Isern Cabrero:** [joan.isern@estudiants.urv.cat](mailto:joan.isern@estudiants.urv.cat)

**Jordi Monferrer Marzá:** [jordi.monferrer@estudiants.urv.cat](mailto:jordi.monferrer@estudiants.urv.cat)

**Joan Inglés Torruella:** [joanmaria.ingles@salutsantjoan.cat](mailto:joanmaria.ingles@salutsantjoan.cat)

**Anna Texidó Bruguera:** [annamaria.texido@salutsantjoan.cat](mailto:annamaria.texido@salutsantjoan.cat)