

Internalisation et translocation des nanoparticules dans le poumon

Roger Marthan

► **To cite this version:**

Roger Marthan. Internalisation et translocation des nanoparticules dans le poumon : Internalisation et translocation des nanoparticules d'oxyde de silice et d'oxyde de titane. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2015, Nanomatériaux et santé, pp.28-29. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche> . anses-01753193

HAL Id: anses-01753193

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01753193>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Internalisation et translocation des nanoparticules dans le poumon

Internalisation et translocation des nanoparticules d'oxyde de silice et d'oxyde de titane

Roger MARTHAN

Mots-clés : cellule, endothélium vasculaire pulmonaire, endocytose, épithélium respiratoire, passage, perméabilité, pollution atmosphérique, propriétés de surface, silice, titane, transcytose

Des études épidémiologiques ont montré que l'inhalation, l'accumulation et la rétention dans le poumon de particules inhalées ont un impact sur le déclenchement ou l'aggravation de maladies pulmonaires ou cardiovasculaires. Toutefois, il est difficile d'expliquer comment la présence de particules dans le poumon peut entraîner des effets néfastes sur des organes à distance, comme le cœur, qui n'est pas en contact direct avec l'air inhalé. Une hypothèse, parmi d'autres, est que des particules, une fois dans le poumon, pourraient passer dans la circulation sanguine pour atteindre des organes à distance de celui-ci. On parle alors de translocation. Si cette hypothèse se révèle correcte, l'effet pourrait être encore plus important pour les particules nanométriques en raison de leur taille encore plus réduite.

La translocation des nanoparticules

De nombreux travaux ont démontré que les nanoparticules peuvent s'accumuler à l'intérieur d'une cellule après avoir traversé sa membrane. Ce passage à travers les cellules semble être la voie principale pour le passage des nanoparticules au travers des barrières physiologiques. Ces barrières sont constituées de cellules jointives. Dans le cas du poumon on parle de cellules épithéliales respiratoires (pneumocytes) pour les cellules qui tapissent les alvéoles et de cellules d'endothéliales vasculaires pour les cellules qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins.

La traversée d'une barrière se déroule selon deux étapes :

- **L'internalisation**, c'est-à-dire la pénétration d'une nanoparticule présente dans un alvéole pulmonaire dans une cellule élément de la paroi d'un vaisseau sanguin.
- **La transcytose** désigne le transport à travers les cellules de l'épithélium vers les vaisseaux sanguins.

Comment l'internalisation et la transcytose de nanoparticules ayant des propriétés physico-chimiques et des tailles différentes s'effectuent-elles dans les cellules majoritairement présentes dans l'arbre respiratoire³⁹ ? Quels sont les phénomènes de modifications mis en jeu ? Autant de questions auxquelles essaie de répondre le projet TiSiTrans.

Le projet de recherche : TiSiTrans

Une première étape a été la synthèse⁴⁰ des nanoparticules de compositions chimiques (oxyde de silice et oxyde de titane), de charges de surface et de tailles variables (15, 50 et 100 nm) afin d'étudier comment les caractéristiques physico-chimiques pouvaient influencer la pénétration des nanoparticules dans les cellules. Un produit fluorescent a été greffé à ces particules pour pouvoir les localiser à l'aide de mesures optiques. D'autre part, le comportement de ces nanoparticules a été observé dans le milieu de culture. On observe une agrégation partielle induite par les protéines et les sels présents dans ce milieu.

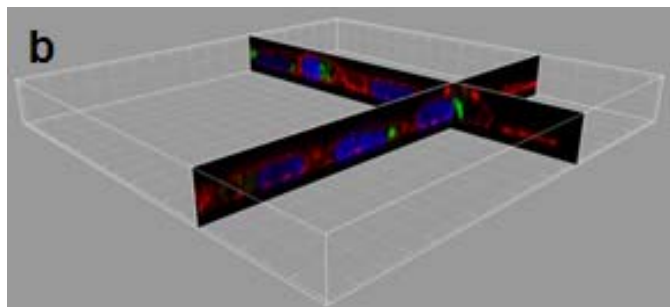
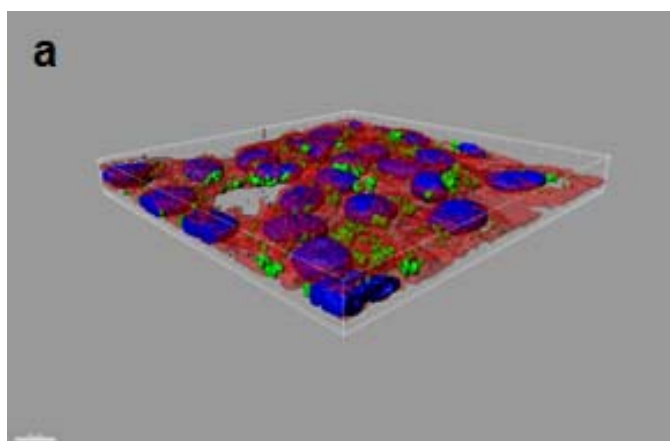
Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, Inserm U 1045, Université de Bordeaux

³⁹ Épithélium respiratoire et endothélium vasculaire pulmonaire.

⁴⁰ Par voie sol-gel en milieu hydro-alcoolique en présence d'ammoniaque utilisé comme catalyseur d'hydrolyse et de condensation du précurseur de silice, le tétraéthoxysilane (TEOS).

Les nanoparticules qui avaient tendance à s'agréger complètement n'ont pas été utilisées.

Puis, des essais d'internalisation ont été menés sur des cultures de cellules représentatives de l'épithélium respiratoire et de l'endothélium vasculaire pulmonaire⁴¹. La pénétration des nanoparticules dans les cellules a été observée, grâce à des techniques optiques en éclairant un flot de cellules qui défilent devant un laser. Excité par le laser, le produit fluorescent marque les nanoparticules. L'appareil permet d'analyser l'internalisation des nanoparticules au niveau de chaque cellule qu'il détecte.



Reconstitution tridimensionnelle (a) et coupes orthogonales (b) d'une observation en microscopie confocale de cellules épithéliales NCI-H292 exposées pendant 24 h à des NPs de SiO₂-FITC de 50 nm à 5 µg/cm²

Résultats

Le projet a mis en évidence que les nanoparticules sont non seulement capables de pénétrer dans les cellules épithéliales mais aussi dans les cellules vasculaires pulmonaires. Le mécanisme impliqué est la pinocytose : une partie de la membrane de la

cellule entoure la nanoparticule, jusqu'à ce que celle-ci soit totalement englobée dans une sorte de bulle, une vésicule. Cette vésicule pénètre ensuite dans la cellule.

Plusieurs facteurs peuvent influencer ce phénomène. Par exemple, les nanoparticules qui présentent des charges positives à leur surface pénètrent plus facilement dans les cellules (par contre elles ressortent plus difficilement ensuite). La pénétration dépend ainsi des propriétés des nanoparticules mais également de leur environnement immédiat. Par exemple, la présence de surfactant pulmonaire⁴² dans la culture de cellule étudiée diminue l'internalisation des nanoparticules.

Une fois dans les cellules, les nanoparticules sont regroupées dans des vésicules. Le projet a permis de montrer que les nanoparticules, en plus de pouvoir pénétrer dans les cellules épithéliales respiratoires, sont capables de les traverser sans induire de cytotoxicité. Par contre, les nanoparticules de silice les plus fines peuvent endommager les cellules endothéliales.

L'équipe :

Roger Marthan, Arnaud Courtois, Isabelle Baudrimont

Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, Inserm U 1045, Université de Bordeaux

Stéphane Mornet et Étienne Duguet

ICMCB-CNRS UPR 9048 (Institut de chimie de la matière condensée de Bordeaux)

Olivier Lambert

CBMN UMR 5248 (Chimie et biologie des membranes et nano-objets, Université de Bordeaux 1)

Armelle Baeza

RM CX EAC CNRS 7059 (Laboratoire des réponses moléculaires et cellulaires aux xénobiotiques)

Durée : 38 mois

Financement : 156 K€

Contacts : roger.marthan@u-bordeaux.fr

⁴¹ Deux modèles de cellules épithéliales respiratoires (cellules de la lignée NCI-H292 et cellules épithéliales humaines Calu 3) et un modèle de cellules endothéliales vasculaires.

⁴² Mélange de molécules secrétées par les cellules alvéolaires qui facilite la respiration.