



HAL
open science

L'interaction des nanoparticules avec le mucus pulmonaire

Pons Françoise

► **To cite this version:**

Pons Françoise. L'interaction des nanoparticules avec le mucus pulmonaire. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2023, 21, pp.18-20. anses-04229922

HAL Id: anses-04229922

<https://anses.hal.science/anses-04229922v1>

Submitted on 5 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

L'interaction des nanoparticules avec le mucus pulmonaire

Étude de l'interaction entre les nanoparticules et le mucus dans le poumon

Françoise PONS, UMR 7199, CNRS
Université de Strasbourg, Faculté de
Pharmacie, Illkirch

Équipes partenaires : **Luc Lebeau**, Université de
Strasbourg, CAMB-VSAT, UMR 7199 – **Frédéric
de Blay**, Hôpitaux universitaires de Strasbourg,
Service de Pneumologie

Projet de recherche (en cours depuis 2021 – Durée :
40 mois) – Financement : 195.312 € – Contact :
pons@unistra.fr

Mots-clés : pollution atmosphérique, particule
atmosphérique, nanotechnologies, nanoparticule,
poumon, épithélium pulmonaire, mucus, mucine,
toxicité, asthme, bronchopneumopathie chronique
obstructive

Nos voies respiratoires sont recouvertes d'une fine couche de mucus qui joue un rôle important de défense du poumon vis-à-vis des agressions environnementales. En effet, le mucus se comporte comme une barrière physique entre l'épithélium et les toxiques inhalés (ex. agents pathogènes, polluants chimiques, particules), et il permet l'élimination de ces agresseurs après piégeage ou solubilisation, grâce à la clairance mucociliaire¹. Le projet NanoMuc s'intéresse au mucus comme mécanisme de défense du poumon, mais également comme cible potentielle de la toxicité des nanoparticules (NPs) dans l'appareil respiratoire.

Le mucus pulmonaire

Le mucus est un gel viscoélastique complexe, constitué principalement d'eau (95%), de mucines, de sels inorganiques, de lipides, d'acides nucléiques et de débris cellulaires. Parmi ces constituants, les mucines, des

protéines glycosylées² de haut poids moléculaire, jouent un rôle déterminant dans le rôle de défense du mucus. Composées d'un squelette protéique sur lequel sont fixées des chaînes glycanes³, ces mucines sont à l'origine de la viscoélasticité du mucus qui est essentielle au fonctionnement de la clairance mucociliaire. Leurs glycanes sont responsables de la séquestration des pathogènes, afin de permettre élimination de ces derniers par le mucus.

Dans les maladies des voies respiratoires (comme l'asthme ou la BPCO), le mucus peut devenir pathologique. En effet, sa production est augmentée, si bien qu'il tend à s'accumuler dans les voies respiratoires, ce qui contribue aux difficultés respiratoires, voire au décès, des patients⁴. La composition en mucines du mucus est altérée, ce qui conduit à une augmentation de viscoélasticité de ce dernier, empêchant le bon fonctionnement de la clairance mucociliaire⁵. La glycosylation des mucines peut également changer, ce qui peut favoriser une colonisation bactérienne, et donc une infection des voies respiratoires.

Les nanoparticules et leurs effets sur le poumon

Avec l'essor des nanotechnologies, de plus en plus de NPs sont fabriquées par l'homme pour des applications dans des domaines toujours plus nombreux et variés, dont la chimie, l'alimentaire, la cosmétique, le secteur de l'automobile et la santé. Nouvelle source d'exposition aux particules, ces NPs sont pointées du doigt pour leurs effets sanitaires, notamment sur le poumon.

² Protéine liée avec un plusieurs glucide(s).

³ Chaînes de polysaccharides comprenant de 6 à 18 unités saccharides.

⁴ Des bouchons muqueux ont été décrits dans les voies respiratoires de patients décédés de crises d'asthme sévère.

⁵ Un mucus trop visqueux ou trop élastique ne peut pas être correctement éliminé par les battements ciliaires.

¹ Processus d'épuration au cours duquel le mucus remonte vers le pharynx où il est avalé ou expectoré.

Les NPs manufacturées sont toxiques *in vitro* pour les cellules épithéliales et les macrophages⁶ pulmonaires. Chez l'animal sain, leur inhalation et leur dépôt dans les voies respiratoires provoquent une inflammation du poumon. De plus, dans des modèles murins d'asthme, les NPs induisent une augmentation de la sensibilité allergénique, se traduisant par une aggravation de l'inflammation et du remodelage des voies aériennes. Des études récentes, dont le projet ICP-Nano⁷, ont montré un rôle déterminant des caractéristiques physico-chimiques (notamment, la charge et la densité de la charge) des NPs manufacturées dans la toxicité pulmonaire de ces dernières. Ces études ont aussi proposé des mécanismes à l'origine de cette toxicité.

Un rôle du mucus, protecteur ou délétère, dans la toxicité pulmonaire des NPs reste cependant peu exploré. Un piégeage des NPs manufacturées par le mucus a été décrit dans la littérature, ce qui va dans le sens d'un rôle protecteur de ce dernier. Mais, un changement des propriétés rhéologiques du mucus, susceptible de perturber la clairance mucociliaire, a également été observé sous l'effet de certaines NPs. De même, une augmentation de la production de mucus/mucines, pouvant conduire à une obstruction bronchique ou une perturbation de la fonction de barrière du mucus, a été mise en évidence dans modèles cellulaires ou animaux.

Ainsi, si le mucus pulmonaire est sans aucun doute un élément de défense important face aux NPs inhalées, des données de la littérature suggèrent que les NPs pourraient altérer les fonctions de ce mucus, et potentiellement lui conférer un rôle pathologique.

Le projet de recherche : NanoMuc

Le projet NanoMuc vise à étudier les interactions entre les NPs et le mucus dans les voies respiratoires, par des approches expérimentales *in vitro* et *in vivo*.

Les questions posées à travers ce projet sont :

1. Quel est le rôle protecteur du mucus vis-à-vis de la toxicité pulmonaire des NPs ?
2. Y a-t-il un impact négatif des NPs sur les fonctions protectrices du mucus ?
3. Quelle est l'influence des caractéristiques physicochimiques des NPs sur leurs interactions avec le mucus ?

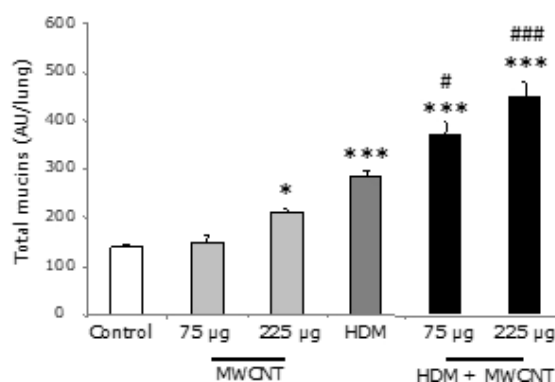


Illustration 13 : Augmentation de la production de mucus par des nanotubes de carbone « MWCNT » mise en évidence par le dosage des mucines totales dans le broyat de poumon de souris exposées ou non à des allergènes d'acariens « HDM » (Crédits : Équipe V-SAT, UMR 7199)

Méthodologie

Ce travail est réalisé sur des NP carbonées de synthèse, appelées « carbon dots » (CDs), présentant des caractéristiques physicochimiques ciblées. Les CDs ont été choisis pour plusieurs raisons :

- Ils sont facilement produits par des approches dites « top-down »⁸ ou « bottom-up »⁹ ;

⁶ Cellules immunitaires (sentinelles) capables de phagocytter les agents pathogènes et les débris cellulaires.

⁷ Projet financé par le PNR EST (2015-05).

⁸ À partir de structures macromoléculaires carbonées comme, par exemple, des nanotubes de carbone ou du graphite.

⁹ À partir de précurseurs moléculaires comme le glucose ou l'acide citrique.

- Il est possible, en faisant varier les conditions de synthèse, d'obtenir des CDs de caractéristiques physicochimiques variées ;
- Les CDs sont solubles en milieu aqueux et chimiquement stables – ce qui facilite leur étude dans les systèmes biologiques, et surtout l'interprétation des résultats obtenus.

L'interaction de ces NPs avec le mucus est étudiée dans 3 types de modèles de complexité croissante :

- Modèles de mucus acellulaires : solutions de mucines commerciales, mucus produit à partir de cultures cellulaires, expectorations de patients atteints d'asthme ou de BPCO ;
- Modèles cellulaires : lignées cellulaires Calu-3 et NCI-H292 traitées ou non par des inducteurs de mucus ou cultivées à l'interface air-liquide ;
- Modèles murins : souris saines ou exposées à des allergènes inducteurs d'asthme.

Les interactions mucus-NPs sont étudiées en recherchant :

- L'impact du mucus sur les caractéristiques physicochimiques des NPs, leur stabilité en milieu aqueux, leur internalisation cellulaire, ou leur toxicité ;
- L'impact des NPs sur la viscoélasticité du mucus, sa production, sa composition, ou ses propriétés de barrière.

Les résultats issus de ces différentes évaluations sont analysés et interprétés en fonction des caractéristiques physicochimiques des NPs.

Résultats préliminaires

Les méthodologies développées au cours du projet ICP-Nano nous ont permis d'orienter efficacement nos synthèses de CDs, et d'obtenir des NPs présentant les caractéristiques ciblées en termes de chimie de surface, charge, densité de charge, hydrophobie/hydrophilie, et état d'agrégation. L'évaluation biologique de ces CDs est en cours.

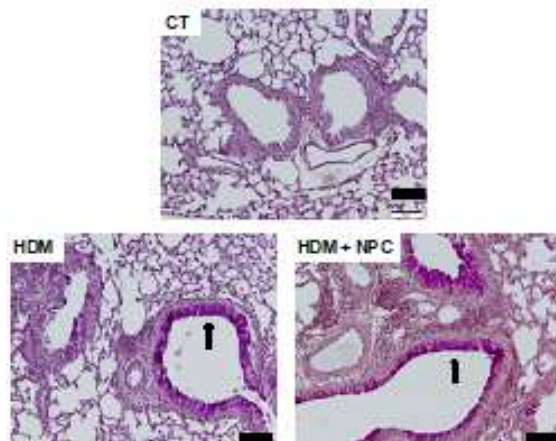


Illustration 14 : Augmentation de la production de mucus par des nanoparticules carbonées de densité de charges positives élevée « NPC » dans un modèle murin d'asthme aux allergènes acariens « HDM » mise en évidence par une coloration histologique – mucus en violet - sur des coupes de poumon (Crédits : Équipe V-SAT, UMR 7199)