



energie atomique • énergies alternatives



Saclay, le 26 octobre 2011

## Les nanoparticules de dioxyde de titane altèrent, *in vitro*, la barrière hémato-encéphalique

Des chercheurs du CEA<sup>1</sup> et de l'Université Joseph Fourier<sup>2</sup> ont mis en évidence que des nanoparticules de dioxyde de titane (nano-TiO<sub>2</sub>) altèrent une barrière physiologique essentielle pour la protection du cerveau : la barrière hémato-encéphalique (BHE). Grâce à leur modèle cellulaire, utilisé par l'industrie pharmaceutique pour tester les candidats médicaments lors d'études précliniques, les chercheurs ont montré qu'une exposition *in vitro* aux nano-TiO<sub>2</sub> entraînait leur accumulation dans les cellules endothéliales cérébrales. Elle est également responsable de la rupture de la barrière, associée à une inflammation, et d'une diminution de l'activité de la P-glycoprotéine, une protéine essentielle à l'élimination des substances toxiques dans les organes vitaux comme le cerveau. Ces résultats sont publiés par la revue *Biomaterials*, mise en ligne le 24 octobre 2011.

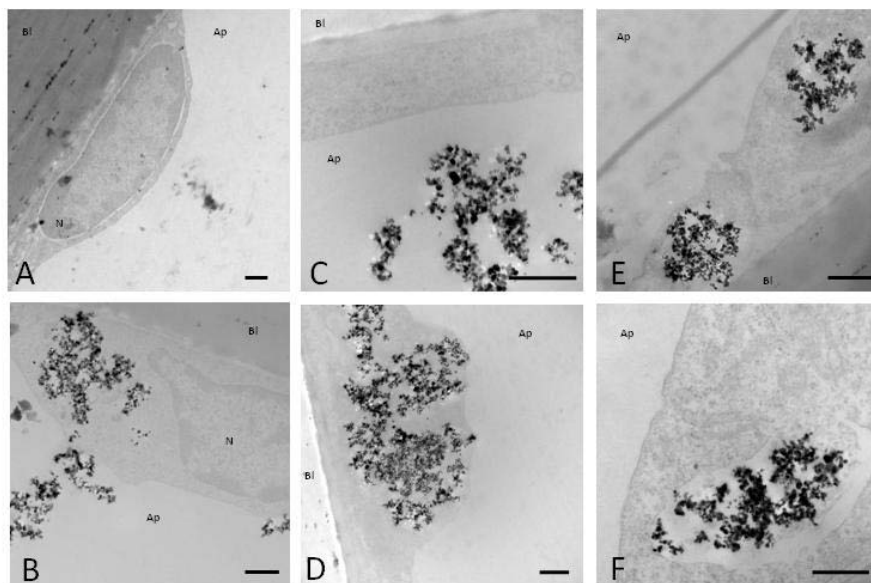
Les nano-TiO<sub>2</sub> sont produites à l'échelle industrielle et se retrouvent aussi bien dans des peintures que dans des cosmétiques (protections solaires) ou des systèmes de dépollution (revêtements autonettoyants). Si de nombreuses études *in vitro* ont décrit leurs effets sur des lignées cellulaires, peu se sont intéressées jusqu'alors au système nerveux central. Pourtant, une étude faite chez le rat a montré que suite à une instillation nasale, des nano-TiO<sub>2</sub> ont été détectées dans le cerveau, principalement dans l'hippocampe et le bulbe olfactif<sup>3</sup>.

Les chercheurs se sont alors demandés comment ces nanoparticules pouvaient se retrouver dans le cerveau, normalement protégé des éléments toxiques par une structure particulière : la barrière hémato-encéphalique (BHE). Pour répondre à cette question, des équipes du CEA et de l'UJF ont utilisé un modèle cellulaire *in vitro* qu'ils ont développé pour reproduire cette barrière protectrice. Le modèle développé par ces chercheurs reconstitue la barrière en associant deux types de cellules primaires : des cellules endothéliales (pour le système sanguin), cultivées sur une membrane semi-perméable, et des cellules gliales (pour le système nerveux). Il présente les principales caractéristiques de la BHE *in vivo*, y compris humaine<sup>4</sup>.

Grâce à ce modèle, les chercheurs ont mis en évidence que l'exposition aiguë et/ou chronique de la BHE aux nano-TiO<sub>2</sub> entraîne une accumulation de ces

nanoparticules dans les cellules endothéliales. Elle altère également sa fonction protectrice, d'une part en rompant la barrière et d'autre part en diminuant l'activité de la P-glycoprotéine, une protéine présente dans les cellules endothéliales et dont le rôle est de bloquer les toxines susceptibles de pénétrer le système nerveux central.

Ces résultats suggèrent que la présence de nano-TiO<sub>2</sub> pourrait être à l'origine d'une inflammation cérébro-vasculaire. Ils suggèrent également qu'une exposition chronique, *in vivo*, à ces nanoparticules pourrait entraîner leur accumulation dans le cerveau avec un risque de perturbation de certaines fonctions cérébrales.



Observation en microscopie électronique des cellules endothéliales cérébrales de la BHE exposées à des nanoparticules de dioxyde de titane

**A** : Cellules non exposées **B** : Exposition précoce **C-D** : Exposition aiguë **E-F** : Exposition chronique (Agrandissement : 14,000x, Echelle : 500 nm, Ap : Pôle apical, Bl : Pôle basal, N : Noyau)

## Sources

**In Vitro Evidence of Dysregulation of Blood-Brain Barrier Function after Acute and Repeated/Long-Term Exposure to TiO<sub>2</sub> Nanoparticles**, *Biomaterials*, publiée en ligne le 24/10/2011

## Contact presse

CEA – Tuline Laeser – 01 64 50 20 97 – [tuline.laeser@cea.fr](mailto:tuline.laeser@cea.fr)

<sup>1</sup> CEA, Direction des Sciences du Vivant, iBiTec-S, Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse

<sup>2</sup> CEA-UJF, Direction des Sciences de la Matière, INAC, Laboratoire Lésions des Acides Nucléiques

<sup>3</sup> Wang, 2008

<sup>4</sup> Mabondzo et al., 2010, Lacombe et al., 2011