

Rôle du stress oxydant dans la toxicité des particules
atmosphériques :
de la compréhension des mécanismes à
l'établissement d'un nouvel indicateur d'exposition.

15 mai 2019



Pr Armelle BAEZA-SQUIBAN

Université Paris Diderot

Unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative UMR CNRS 8251
Lab. des Réponses Moléculaires et Cellulaires aux Xénobiotiques



Epidémiologie de la pollution particulaire

❑ Effets sanitaires des PM à court terme et à long terme

↳ Mortalité et morbidité pour causes **respiratoires** et **cardiovasculaires**

International Agency for Research on Cancer 2013



Groupe 1: **les particules**, composante majeure de la pollution de l'air extérieur, sont **cancérogènes** pour l'homme

❑ Autres effets sanitaires :

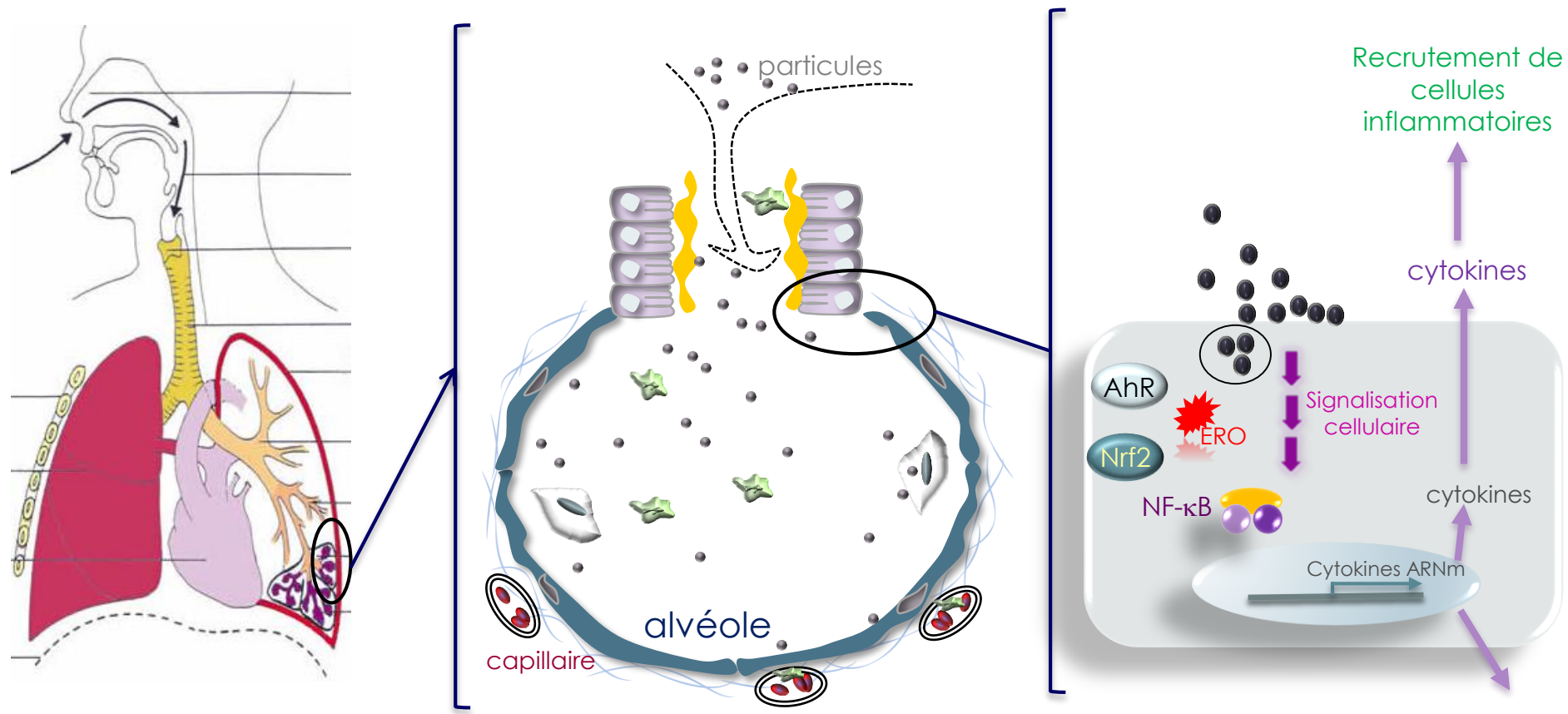
Troubles de la reproduction (*Pedersen et al., 2013*)

Neurologiques (*Jayaraj et al., 2017*)

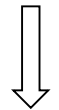
Maladies métaboliques (*Eze et al., 2015*)

↳ Lien causal à démontrer

Inflammation: principal effet à court terme de l'inhalation des particules



Infiltration par cellules immunitaires (neutrophiles)



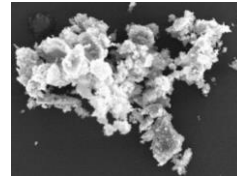
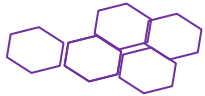
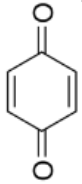
Libération de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines)

☞ Activation cellulaire est stress oxydant dépendante

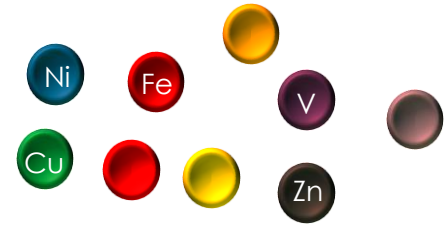
Facteurs impliqués dans la toxicité: taille, composition

Quelle fraction / métrique?

Composés organiques



métaux



Composés inorganiques

Sulfates
nitrates

PM₁₀

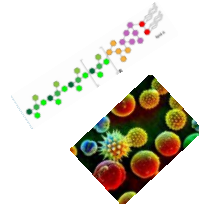


PM_{2,5}



PM_{0,1}

Composés biologiques

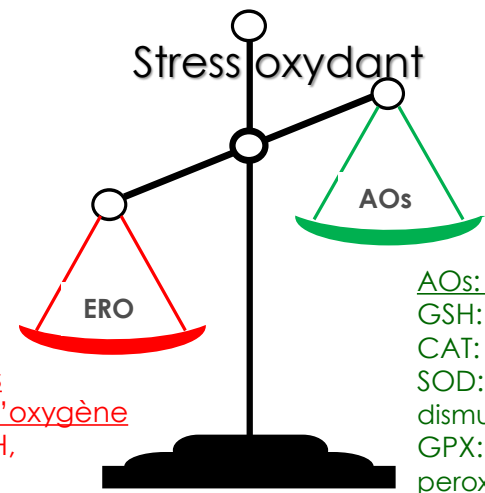


endotoxines

fragments de pollens

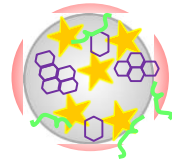
allergènes

Particules et stress oxydant



ERO: espèces réactives de l'oxygène
 $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $\cdot OH$,
 $ROOH$

AOs: anti-oxydants
GSH: glutathion
CAT: catalase
SOD: superoxyde
dismutase
GPX: GSH
peroxydase.....

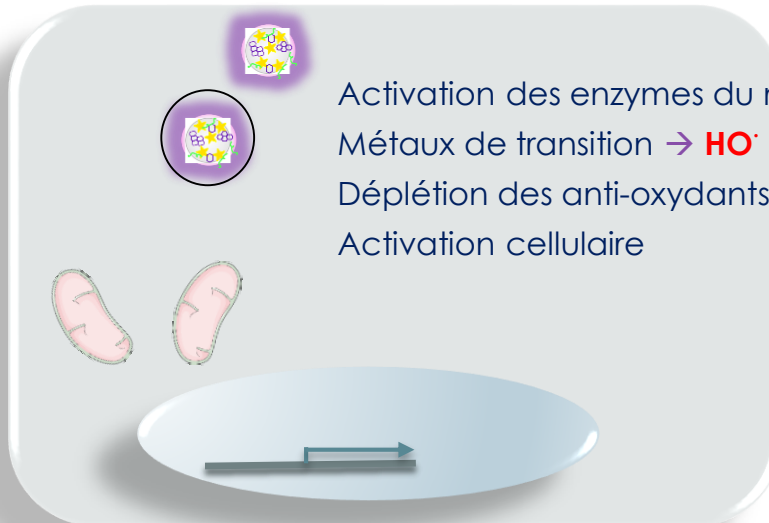


Radicaux organiques stables
quinones: cycle rédox $\rightarrow O_2^{\cdot-}$

Métaux de transition $\rightarrow HO^{\cdot}$

Déplétion des anti-oxydants extracellulaires

ERO intrinsèque



Activation des enzymes du métabolisme des xénobiotiques

Métaux de transition $\rightarrow HO^{\cdot}$

Déplétion des anti-oxydants intracellulaires

Activation cellulaire

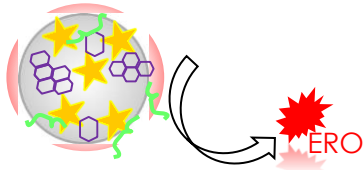
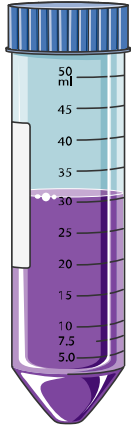
ERO intracellulaire

Comment mesurer le PO?

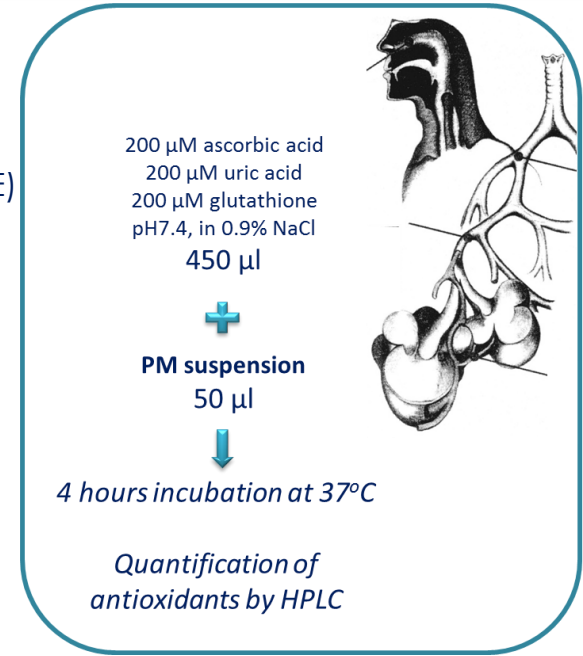
Déplétion d'antioxydants dans un fluide respiratoire synthétique

PO intrinsèque

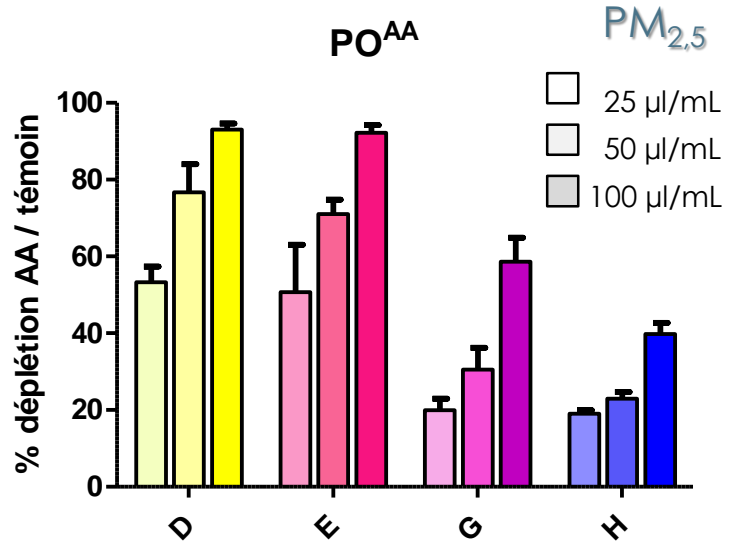
Comparaison de plusieurs méthodes



- ❑ Déplétion des AO du FRS
- ❑ détection de radicaux libres (RPE)
- ❑ Déplétion du dithiothréitol
- ❑ Oxydation de la DCF
- ❑ Induction de cassures ADN
- ❑



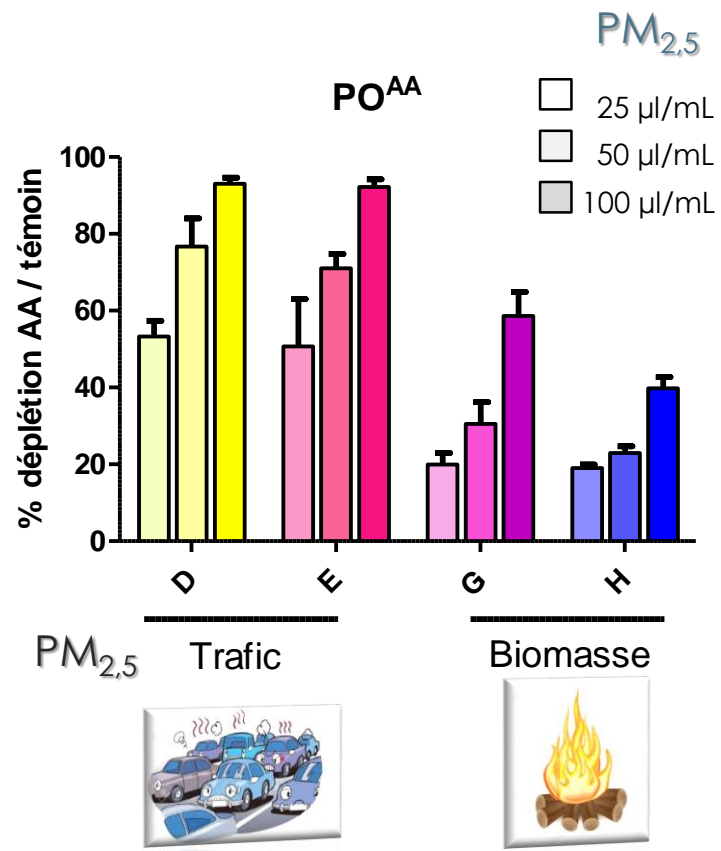
Ayres et al., *Inhal Toxicol*, 2008
Hellack et al., *Environ Sci: nano*, 2017
Crobeddu et al., *Environ Poll* 2017



Leckel (2.3m³/h)

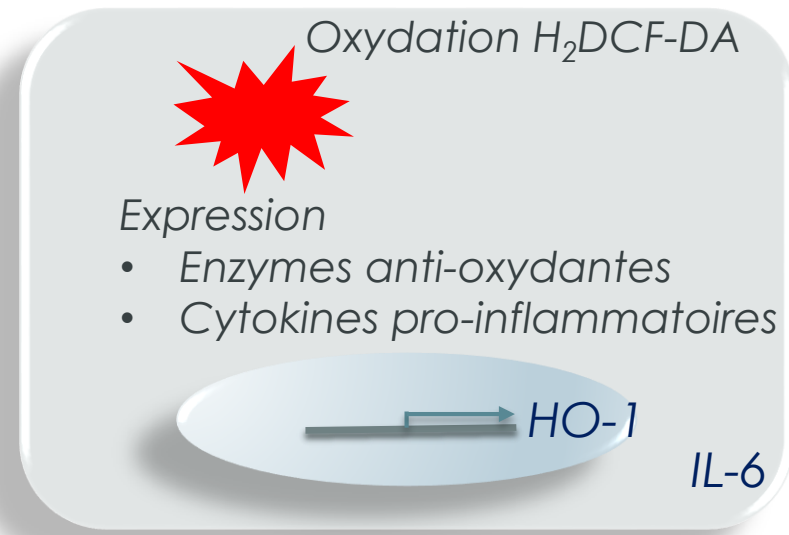


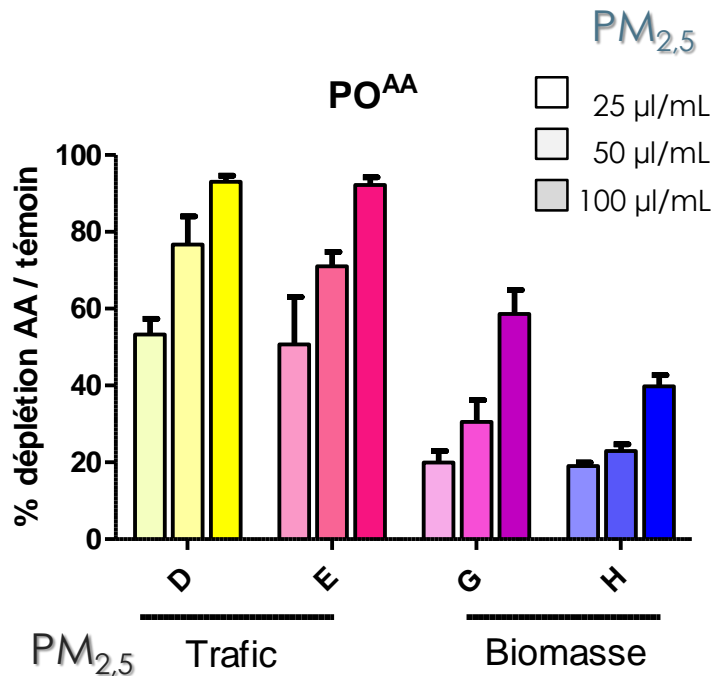
La mesure du PO est-elle prédictive des effets oxydants et inflammatoires ?



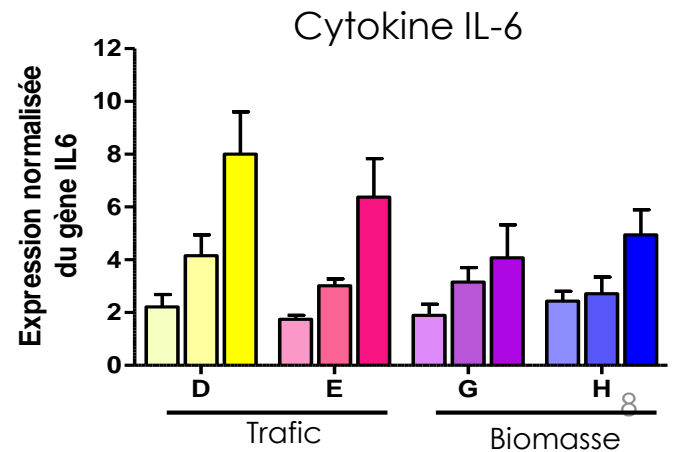
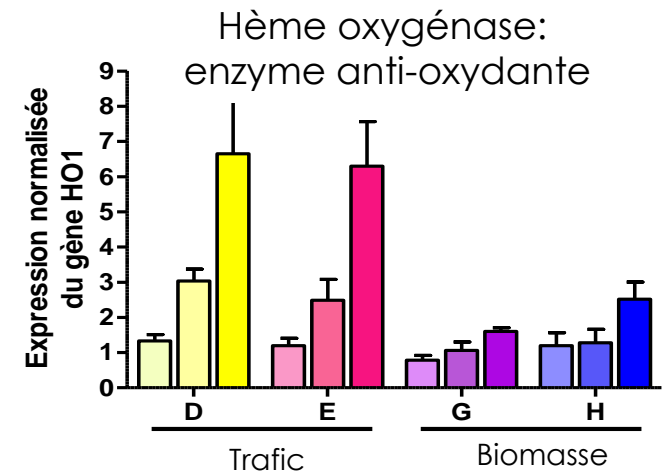
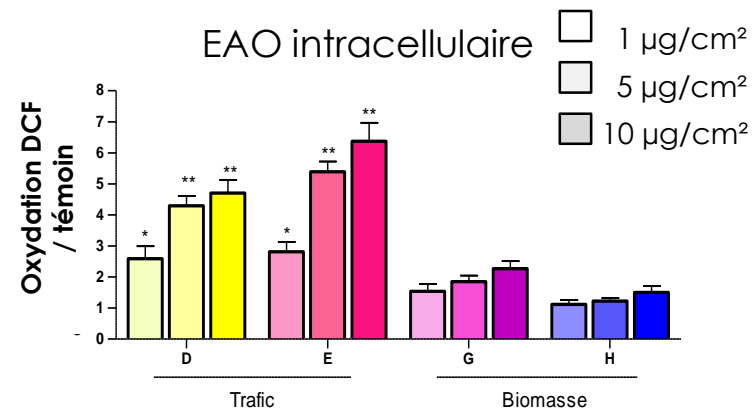
A
C
E
L
L
U
L
A
I
R
E

Cellules épithéliales bronchiques humaines





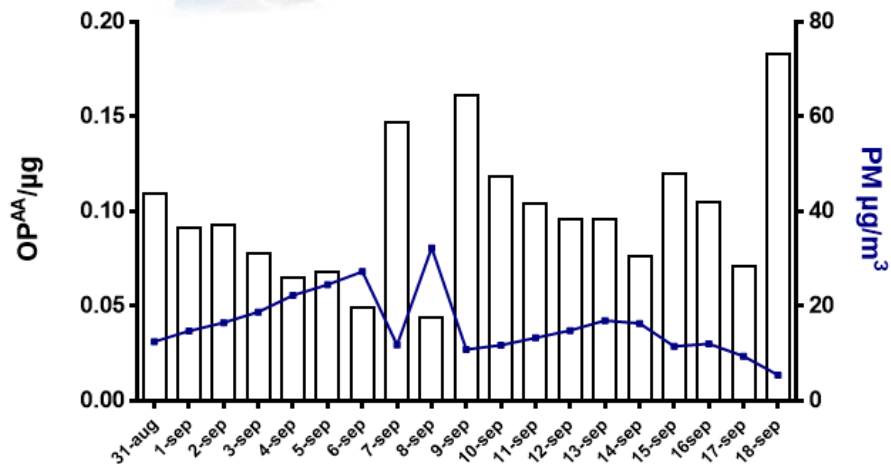
A
C
E
L
L
U
L
A
I
R
E



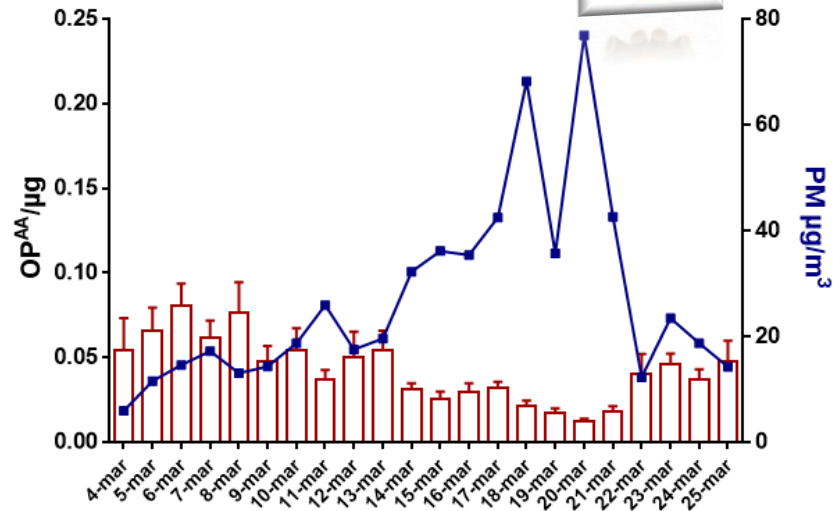
Séries temporelles



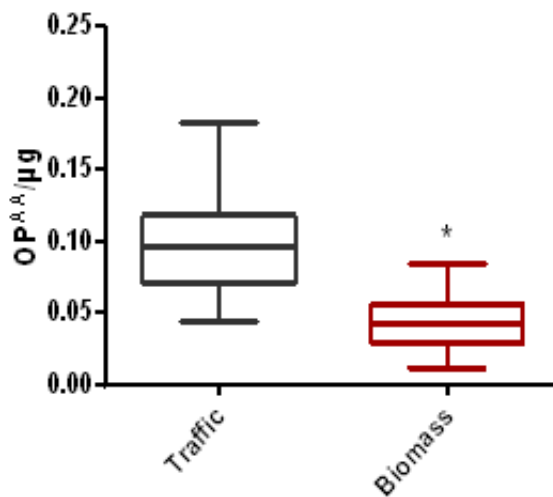
TRAFFIC



BIOMASS



OPAA/µg



Conclusions

- ❑ La production d'ERO dépendante des PM est un mécanisme clé de leur toxicité
- ❑ Corrélations du test PO antioxydants avec les réponses oxydatives et inflammatoires des cellules
 - ↳ Dans études épidémiologiques: association PO/effets sanitaires, résultats inconsistants
 - ↳ Standardisation des méthodes de mesure du PO
- ❑ La mesure du PO révèle une variabilité temporelle et spatiale

