

Les exosomes, des messagers intercellulaires naturels aux mécanismes polyvalents pour le traitement des myopathies?

[Exosomes, these multi-faceted natural intercellular messengers, as new candidates for the treatment of myopathies?]

Alexandra BAYER WILDBERGER¹, Judith LORANT², Jean-Thomas VILQUIN¹.

1 : SU - INSERM UMRS 974, Centre de Recherche en Myologie, AIM, Groupe Hospitalier Pitié-Sapêtrière, Paris, France

2 : INSERM/UEPS UMR 861, Paris Saclay Université, I-STEM, Corbeil-Essonnes, France

a.bayer@institut-myologie.org

jlorant@istem.fr

jt.vilquin@institut-myologie.org

Résumé:

L'injection d'exosomes permet d'améliorer les phénotypes pathologiques musculaires, cardiaques et squelettiques, chez la souris mdx, par plusieurs mécanismes non exclusifs. Les exosomes font partie des vésicules extracellulaires, mesurent une centaine de nanomètres et sont produits par de très nombreux types cellulaires. Leurs marqueurs de surfaces et leurs contenus sont variables en fonction des cellules productrices et des conditions environnementales. Libérés par exocytose, les exosomes sont internalisés par endocytose ou fusion membranaire. Ils présentent une action pléiotropique et jouent un rôle primordial de messagers intercellulaires en conditions normales et pathologiques. L'absence de dystrophine, chez la souris mdx, entraîne une perte de l'intégrité membranaire, un déséquilibre de l'homéostasie, la dégénérescence progressive et l'inflammation musculaire, qui se traduisent par une baisse de force, de la fatigabilité, et le développement de l'insuffisance cardiaque.

Dans une première étude [1], l'injection intrapéritonéale d'exosomes produits à partir de cellules souches mésenchymateuses humaines et murines, de cellules dendritiques immortalisées murines, de myotubes murins, ou d'extraits de sérum murin, limite l'afflux de calcium intracellulaire, diminue l'activation de protéases, stabilise les

complexes existants de protéines associées à la dystrophine (sarcoglycans, dystroglycans). En restaurant partiellement la myo-architecture et l'intégrité membranaire des cellules musculaires squelettiques des souris mdx, les exosomes bloquent l'influx de marqueurs exogènes (colorant bleu Evans) et la fuite de protéines endogènes (CK, LDH). Leur activité immunomodulatrice diminue l'infiltration leucocytaire et l'inflammation et réduit l'expansion ultérieure de la fibrose. Ces effets sur des cibles multiples se traduisent par une augmentation de la force et de l'endurance des souris.

D'autre part [2], une injection intraveineuse unique d'exosomes produits par des cellules dérivées de progéniteurs cardiaques (cardiosphères) améliore les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques chez la souris mdx. Les exosomes font régresser les lésions cardiaques, ils augmentent la fraction d'éjection, la capacité maximale et diminuent la fibrose myocardique. Ils stimulent la régénération musculaire squelettique, augmentent la prolifération des cellules satellites, diminuent les réponses inflammatoires, et augmentent finalement la force isométrique des muscles squelettiques. Les bénéfices sont liés aux modifications transcriptomiques exercées par les miR contenus dans les exosomes, en particulier miR148a, ainsi qu'aux mécanismes d'immunomodulation. Les exosomes sont aussi efficaces que les cellules productrices elles-mêmes et constituent probablement leur principal mécanisme d'action.

Discussion:

Les exosomes sont des structures sub-cellulaires dont la production à large échelle, d'une qualité utilisable en clinique, devient possible. Ces nanoparticules peuvent être caractérisées de plus en plus finement concernant leurs marqueurs phénotypiques, leurs contenus en protéines (facteurs de croissance, de différenciation, de transcription..), en acides nucléiques (ADN, ARNs régulateurs..), en lipides, et leurs fonctionnalités biologiques. Ils présentent peu, voire pas d'immunogénicité, une biodistribution large et persistante, et peuvent donc être administrés de manière répétée par voie systémique sans présenter de toxicité.

Les exosomes permettent ici de ralentir la progression de la maladie chez la souris mdx, voire d'observer un rétablissement phénotypique. Si la restauration de l'intégrité membranaire peut être considérée comme une cible primaire, des mécanismes complémentaires ou supplémentaires sont à l'oeuvre: effets trophiques médiés par des

facteurs de croissance, modulations géniques par des miR, effets indirects médiés par l'immunomodulation... Tous ces mécanismes ne sont pas exclusifs, ils perdurent et dépendent de la nature, de l'origine, de la stimulation et de l'environnement de la cellule productrice. Les exosomes pourraient finalement représenter le chaînon mécanistique manquant pour expliquer le bénéfice observé de certaines approches de thérapie cellulaire, dans lesquelles on constate une disparition rapide des cellules après leur injection : les effets seraient médiés par les exosomes libérés durant la présence transitoire des cellules.

Ces traitements ne peuvent remplacer la dystrophine, mais limitent les conséquences de son absence. Ils peuvent représenter des approches adjuvantes ou supplémentaires permettant de ralentir la progression de la maladie. Ni tout à fait une thérapie cellulaire, ni même une forme de thérapie génique contrôlée, l'utilisation des exosomes pourrait ainsi représenter un nouveau paradigme thérapeutique, une nouvelle génération de candidats médicinaux biologiques.

Références:

- [1] Leng L, Dong X, Gao X, Ran N, Geng M, Zuo B, Wu Y, Li W, Yan H, Han G, Yin H. Exosome-mediated improvement in membrane integrity and muscle function in dystrophic mice. *Mol Ther.* 2021 Apr 7;29(4):1459-1470.
- [2] Rogers RG, Fournier M, Sanchez L, Ibrahim AG, Aminzadeh MA, Lewis MI, Marbán E. Disease-modifying bioactivity of intravenous cardiosphere-derived cells and exosomes in mdx mice. *JCI Insight.* 2019 Apr 4;4(7):e125754.