



ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



Université
Paris Cité

Les vésicules extracellulaires, des biomarqueurs et vecteurs d'information dans les maladies du foie

Pierre-Emmanuel RAUTOU

Inserm U1149, Centre de recherche sur l'inflammation, Paris

Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France

pierre-emmanuel.rautou@inserm.fr



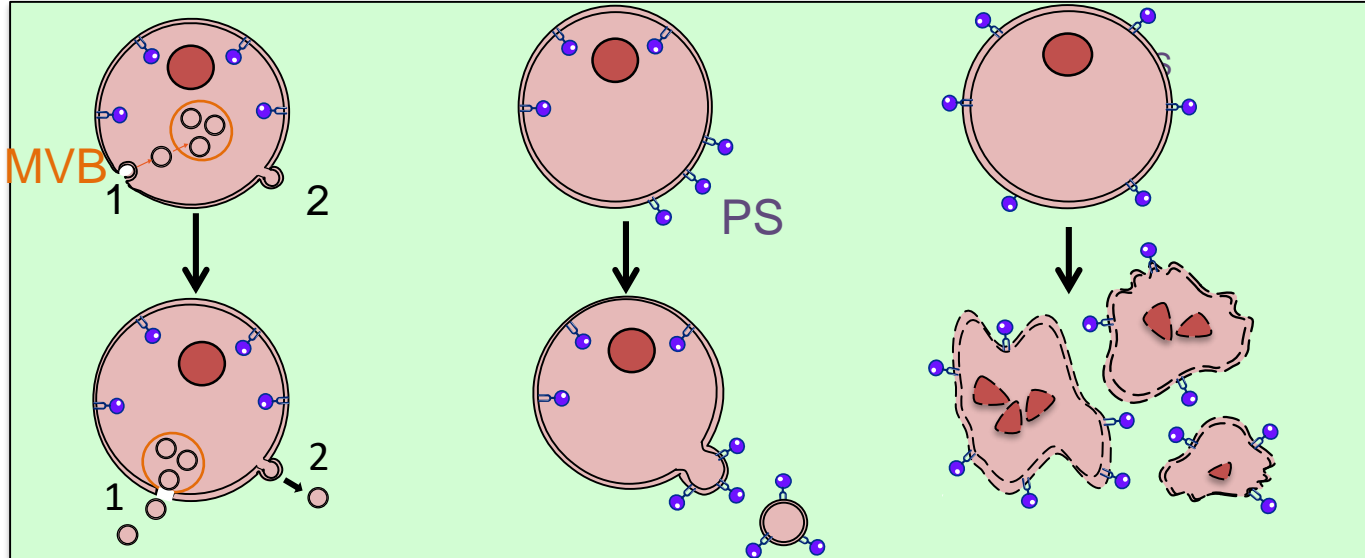
Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

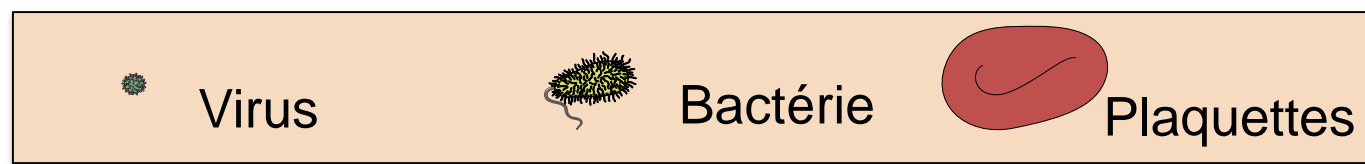




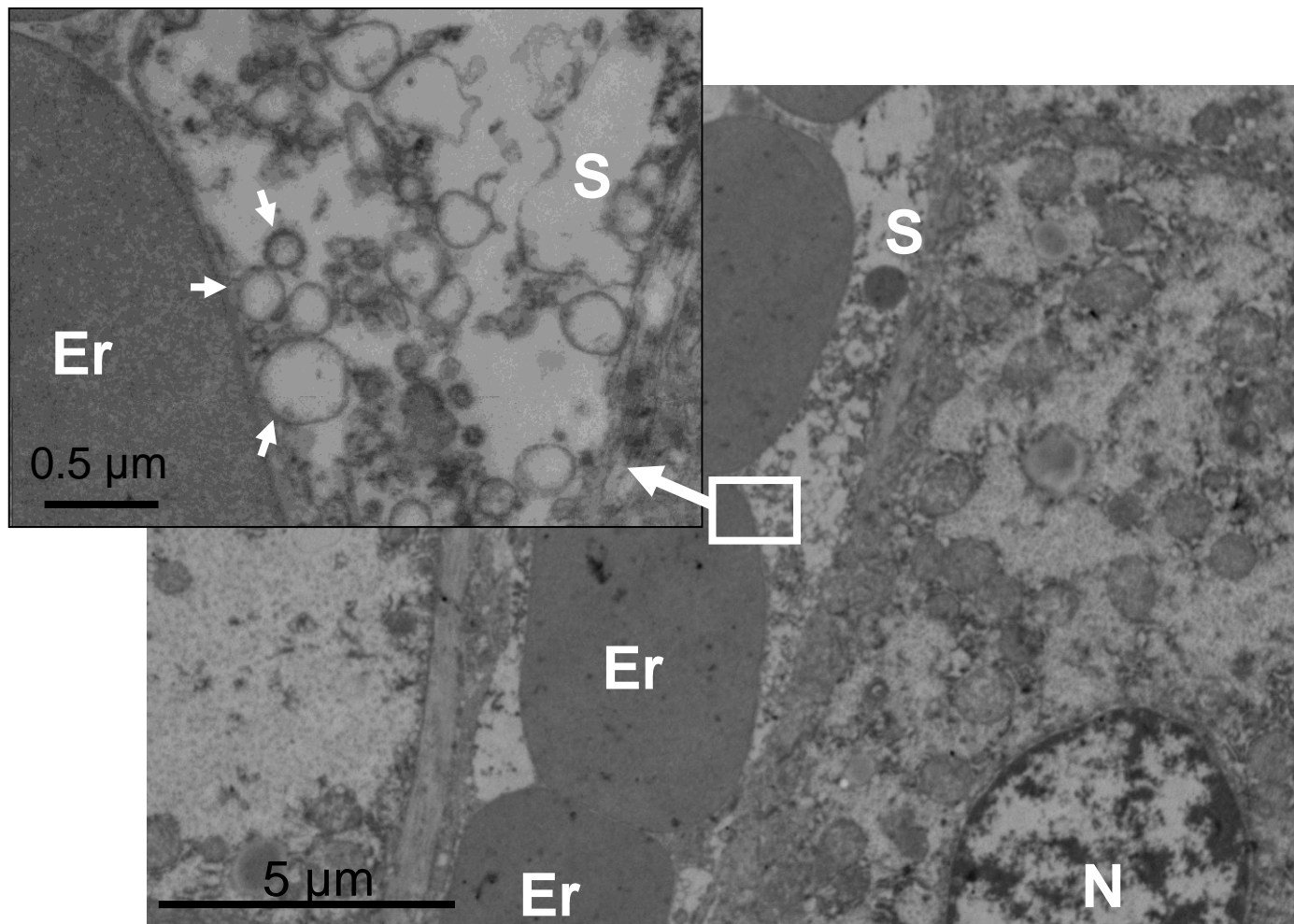
Cellules

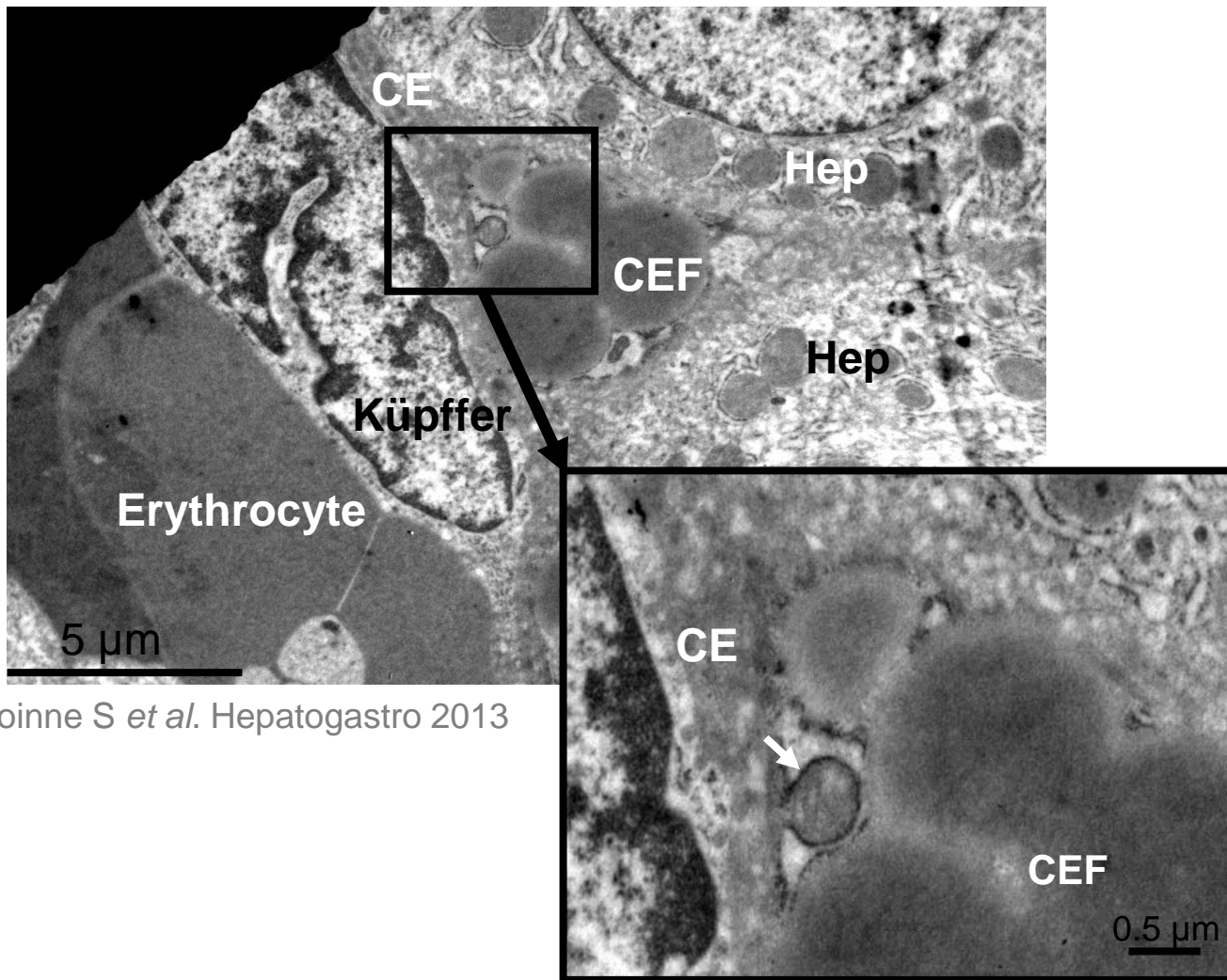
Exosome Petite VE	Microvésicule Larges VE	Corps apoptotiques
↔ 40-100 nm	↔ 0.1-1 μm	↔ 1-4 μm

Vésicules
Extracellulaires



Exemples de
taille similaire





Lemoine S *et al.* Hepatogastro 2013

Vésicules extracellulaires et maladies du foie

- **Nouveaux biomarqueurs**

Thietart & Rautou, J Hepatol 2020

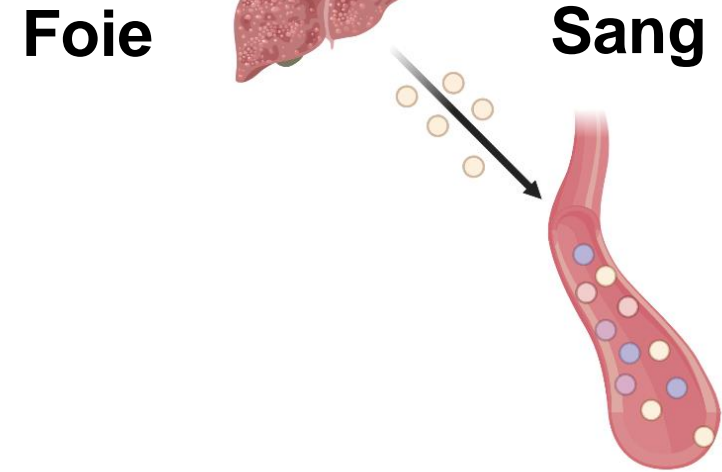
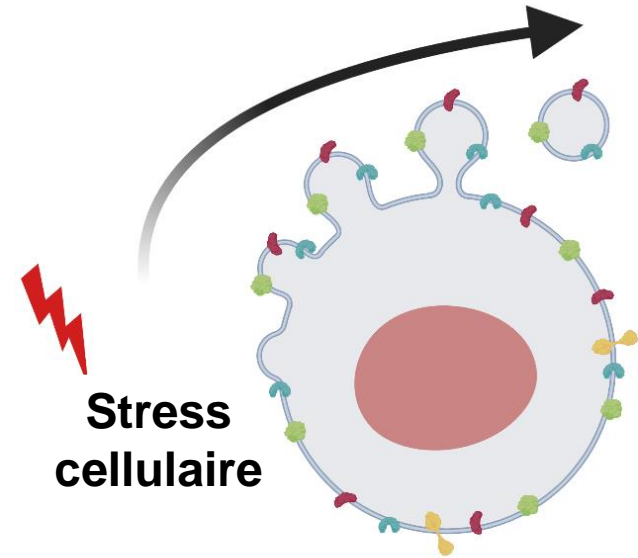
- **Vecteurs d'information intercellulaire**

Kostallari *et al.*, Adv Rev Drug Disc 2021

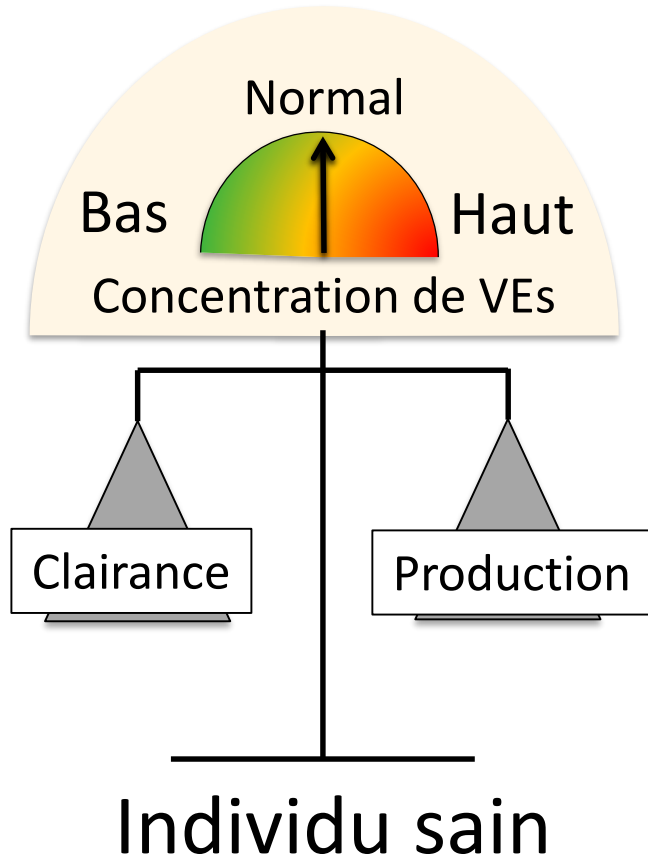
VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

- Rationnel
- Approche fondée sur des hypothèses
- Approche agnostique

VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



Concentration de VEs : résultat d'un (dés)équilibre



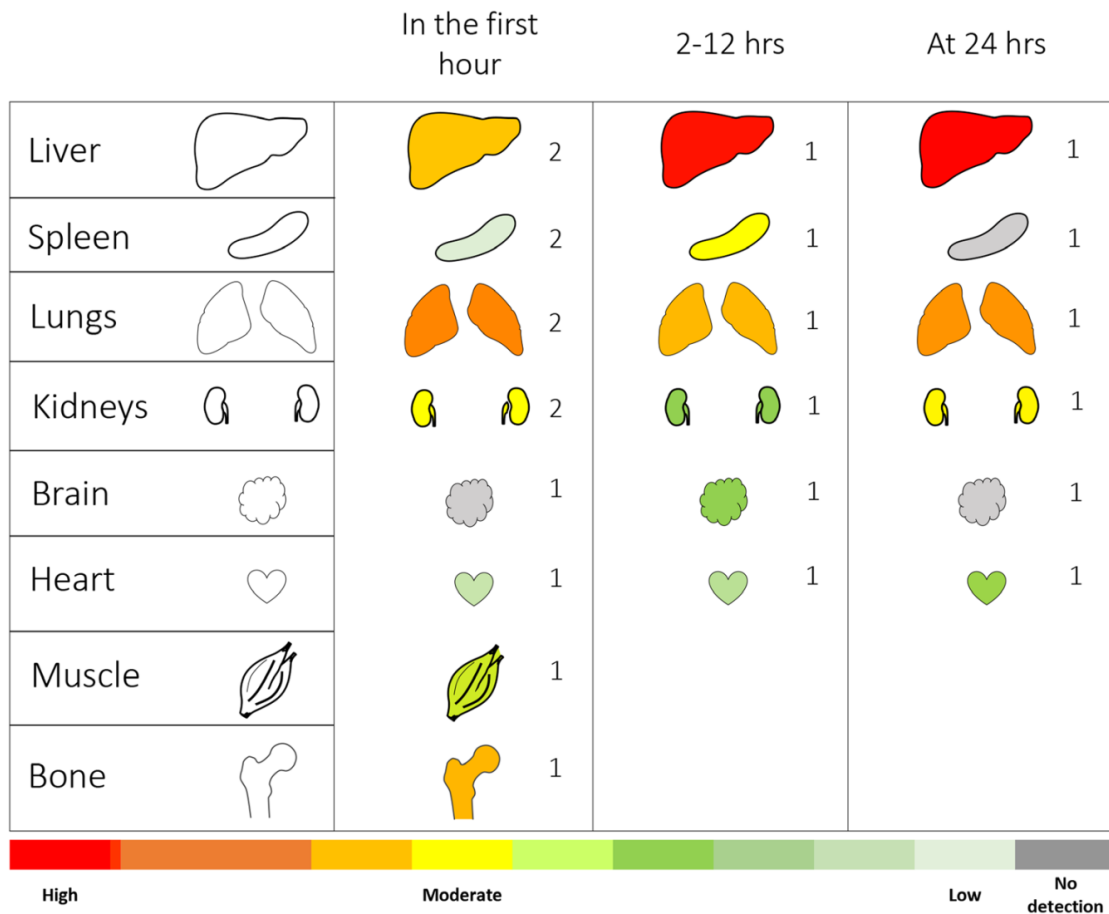
Clairance/captation des petites VEs

a



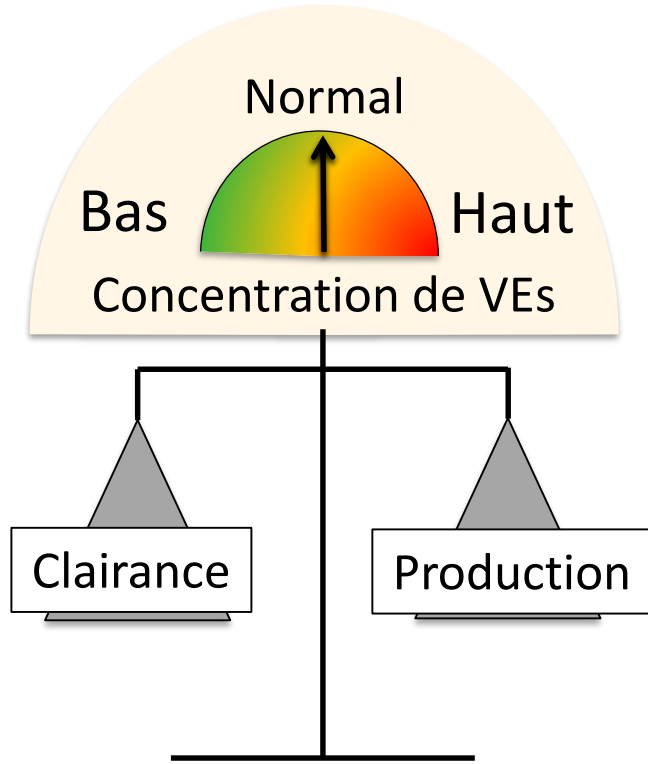
Une revue systématique de 7 études

Clairance/captation des grandes VEs

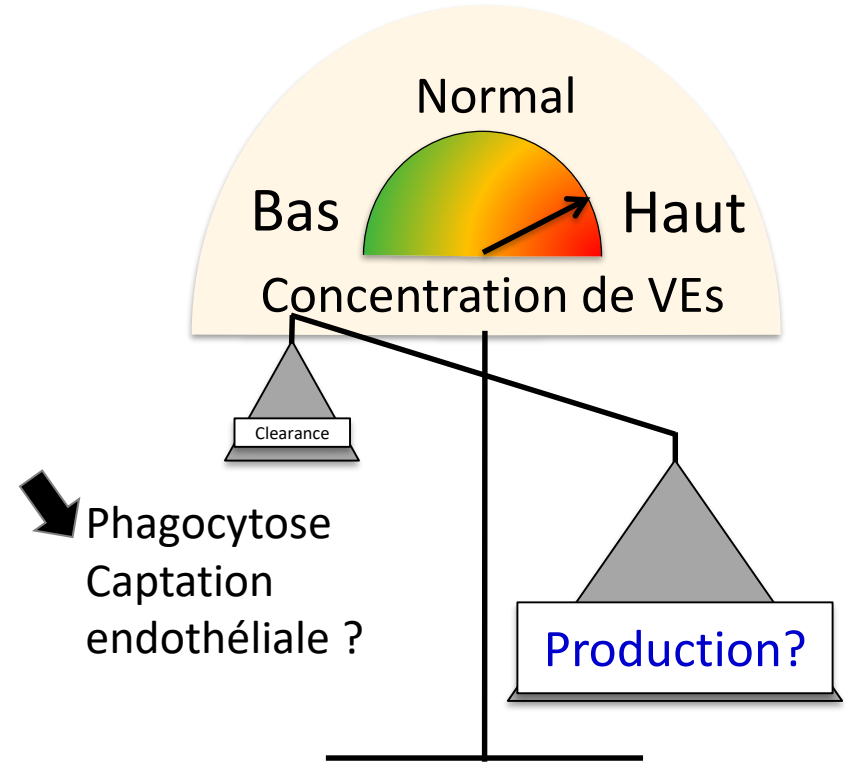


Une revue systématique
de 3 études

Concentration de VEs : résultat d'un (dés)équilibre



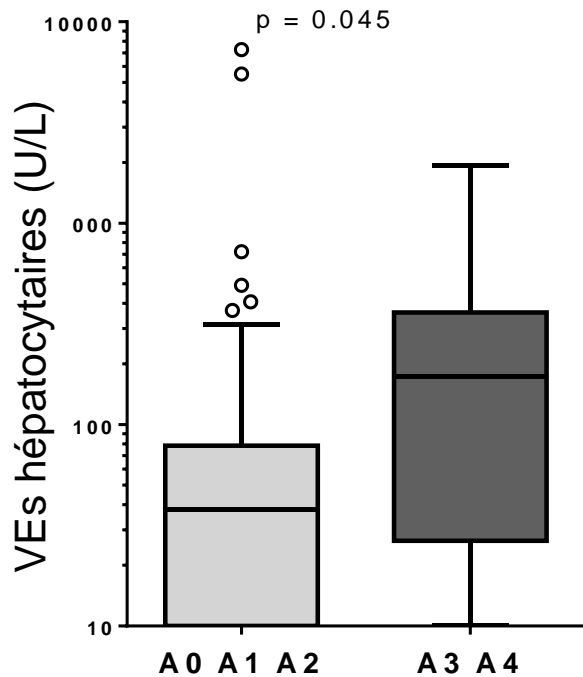
Individu sain



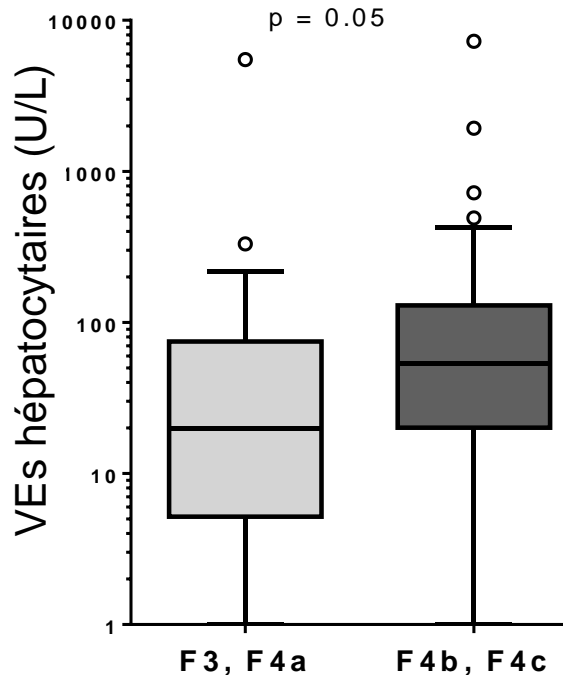
Patients avec maladie du foie

Facteurs influençant les taux de VEs hépatocytaires

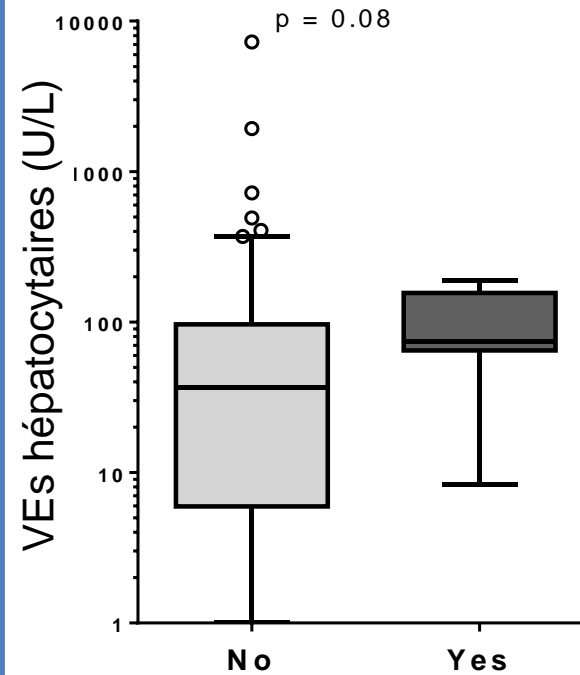
Activité histologique



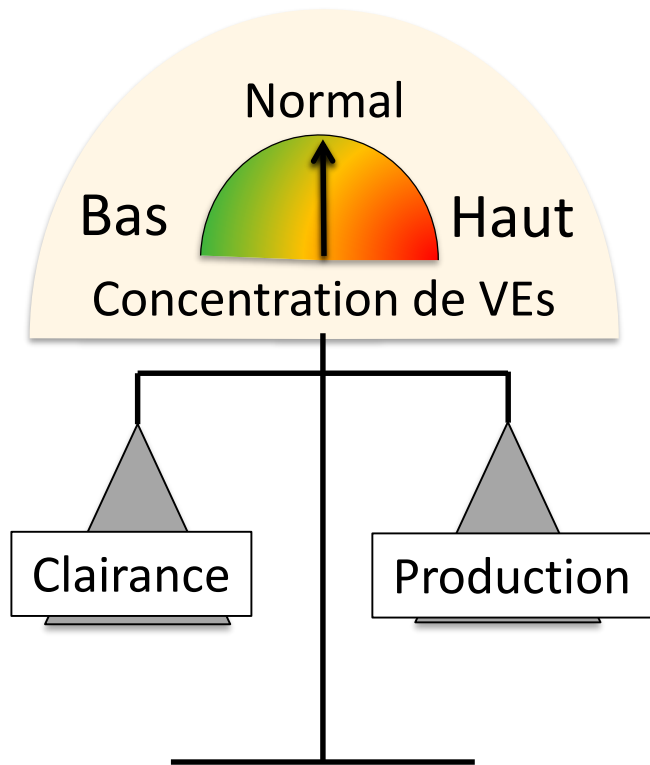
Fibrose



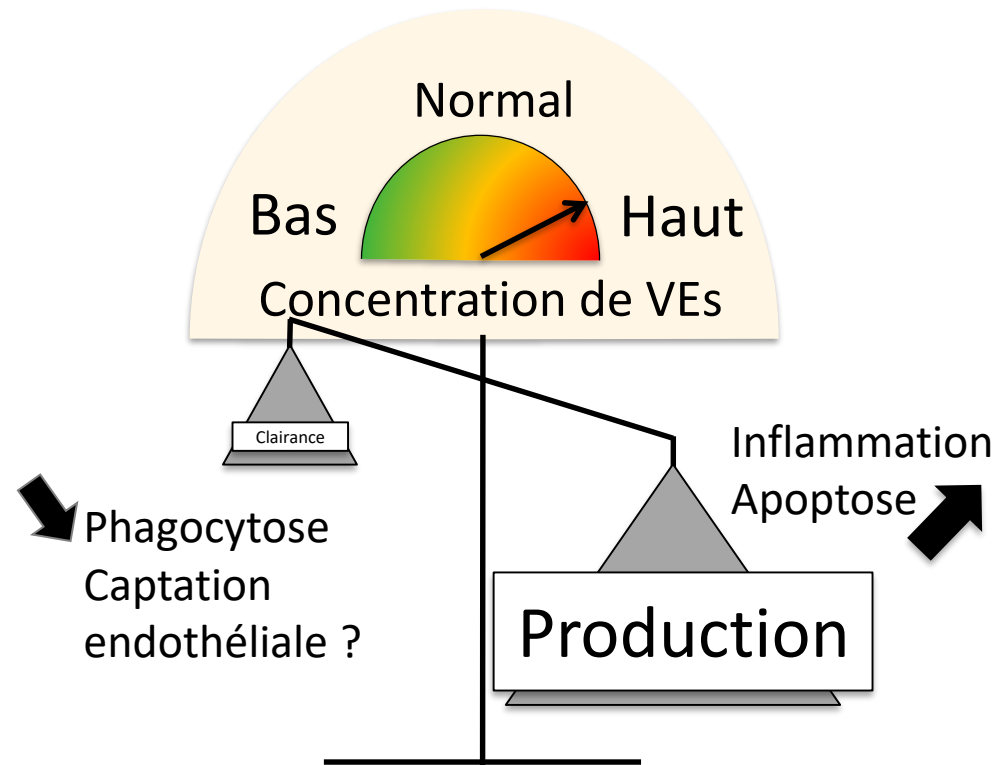
Apoptose



Concentration de VEs : résultat d'un (dés)équilibre



Individu sain

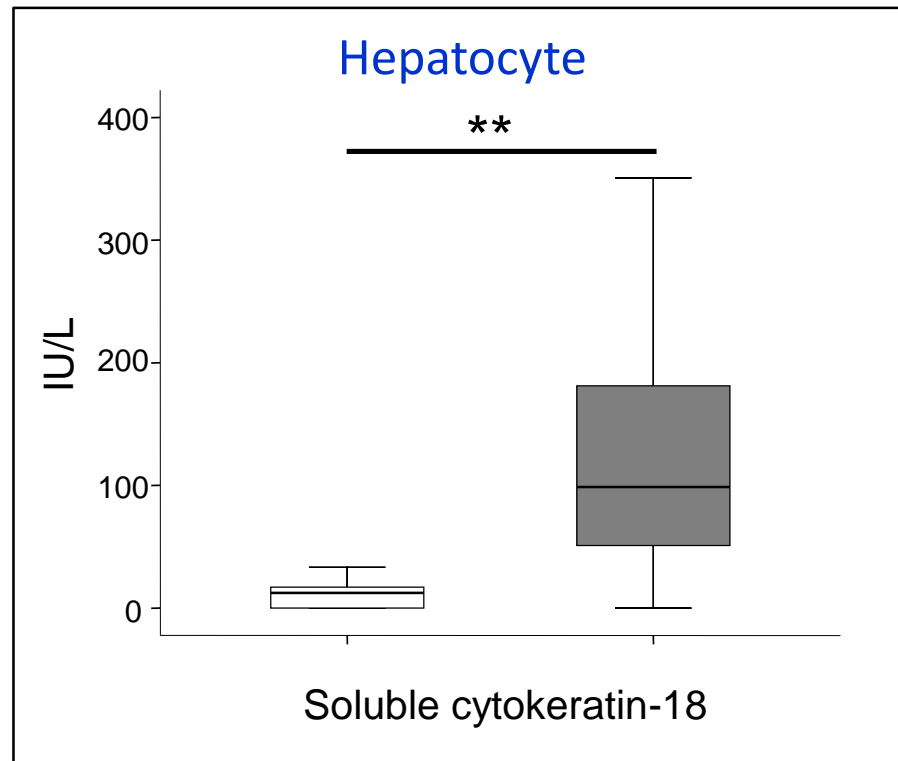
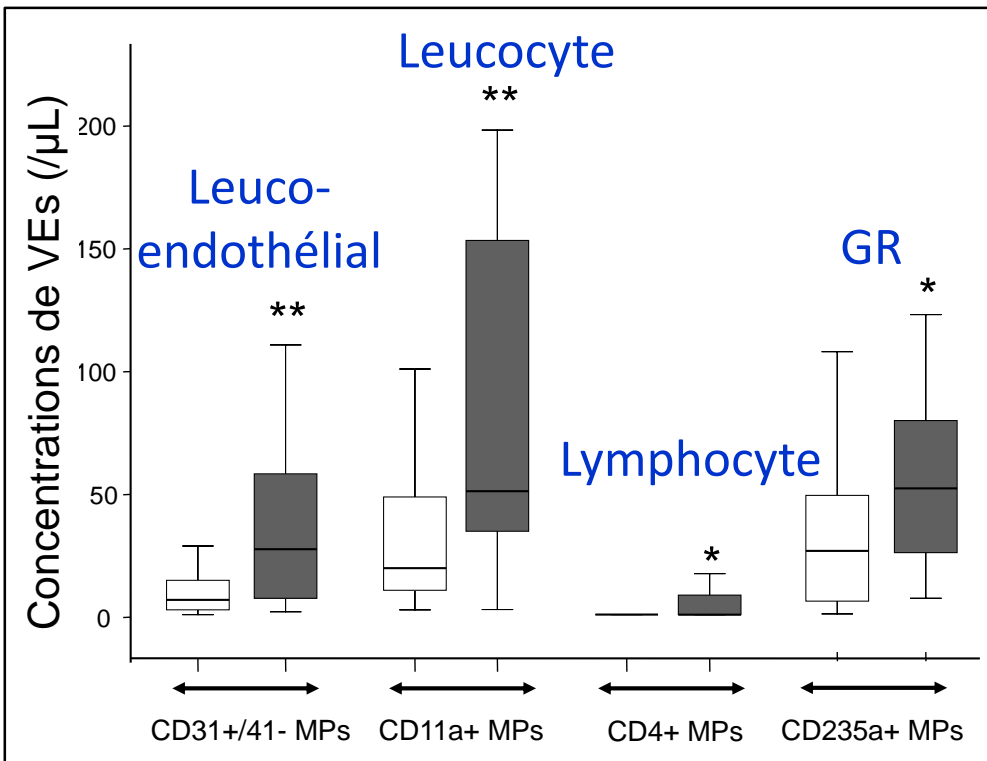


Patients avec maladie du foie

VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

- Rationnel
- Approche fondée sur des hypothèses
- Approche agnostique

↑ concentrations de sous-populations de VEs dans la cirrhose

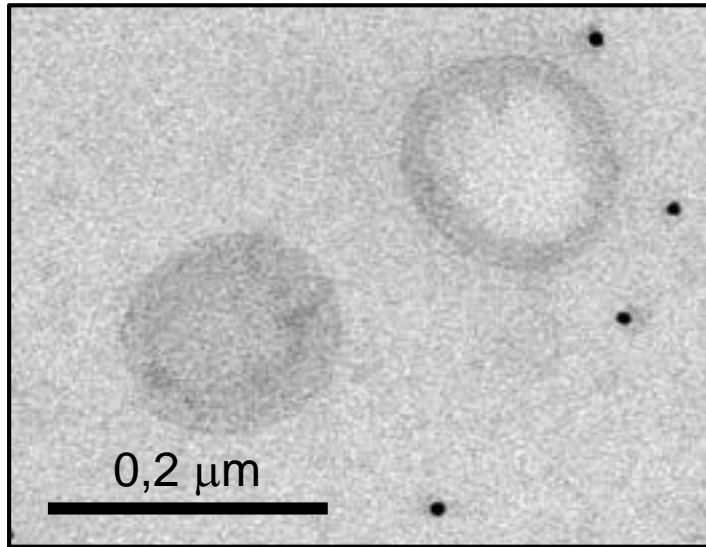


□ Témoins sains (n=30)

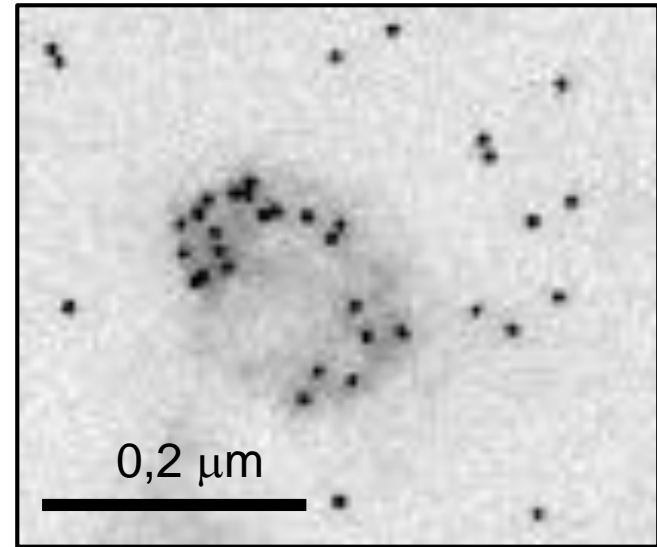
■ Patients avec cirrhose (n=91)

↑ des VE hépatocytaires plasmatiques dans la cirrhose

Individus sains

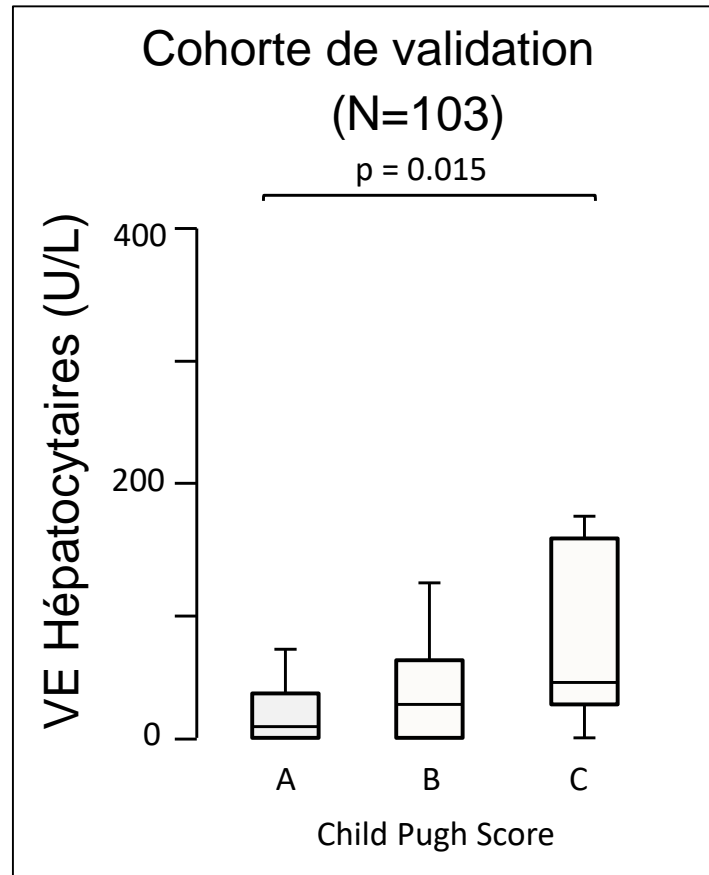
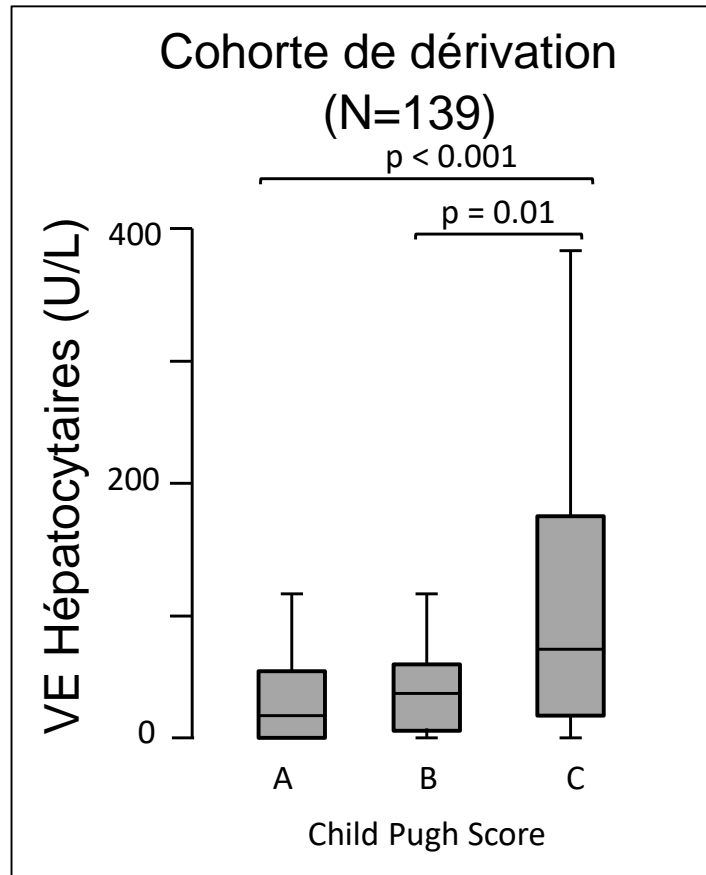


Patient avec cirrhose

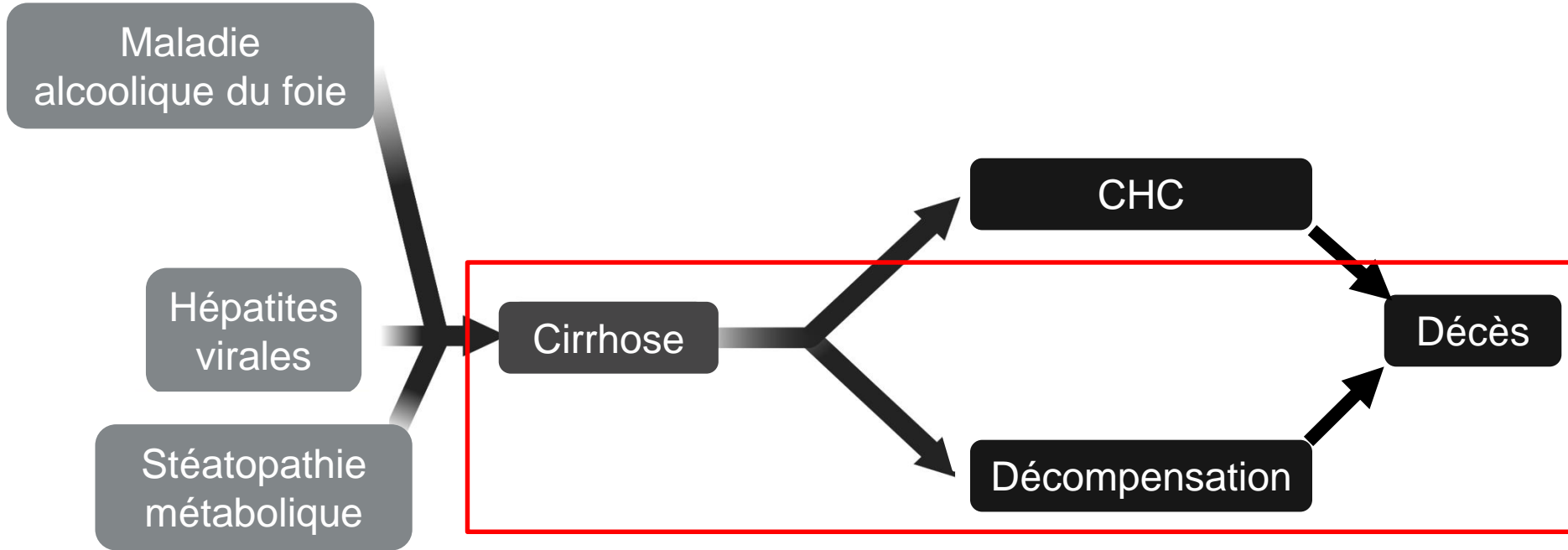


MET; marquage anti-CK18

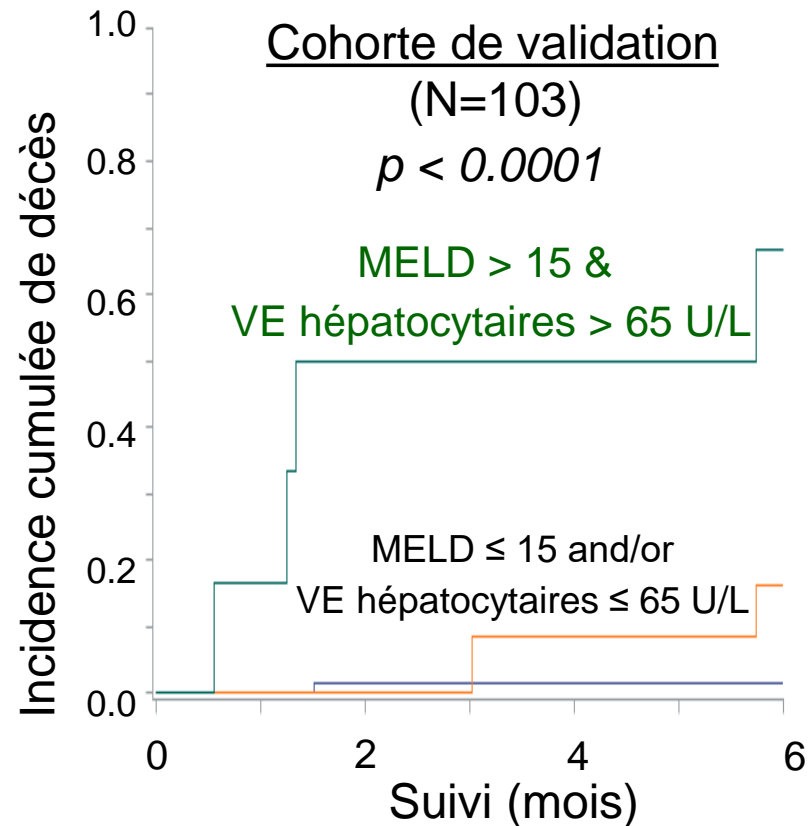
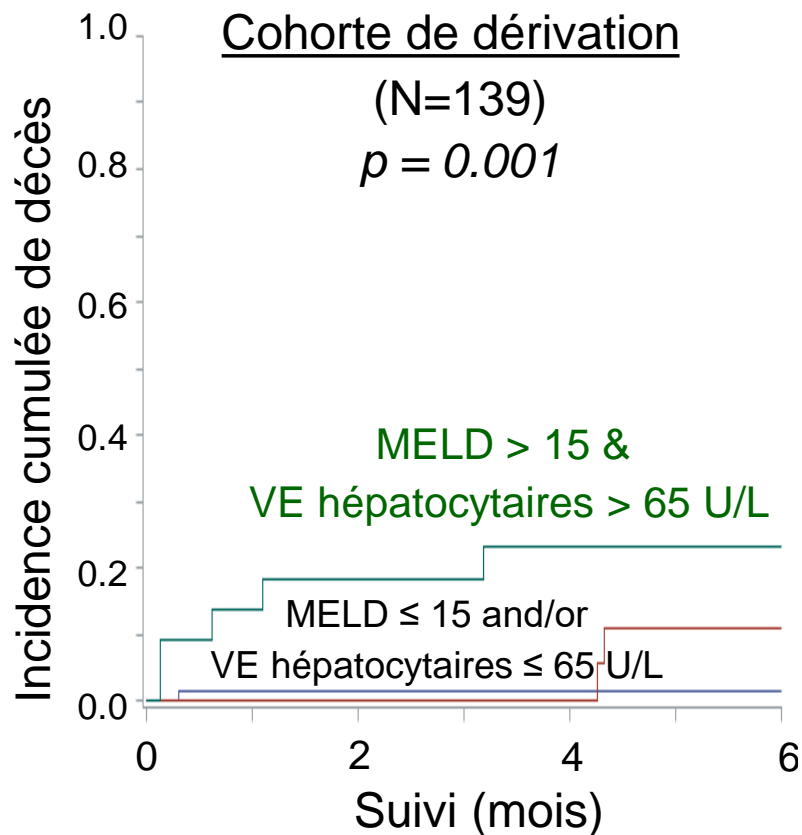
↑ des VE hépatocytaires plasmatiques dans la cirrhose



VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



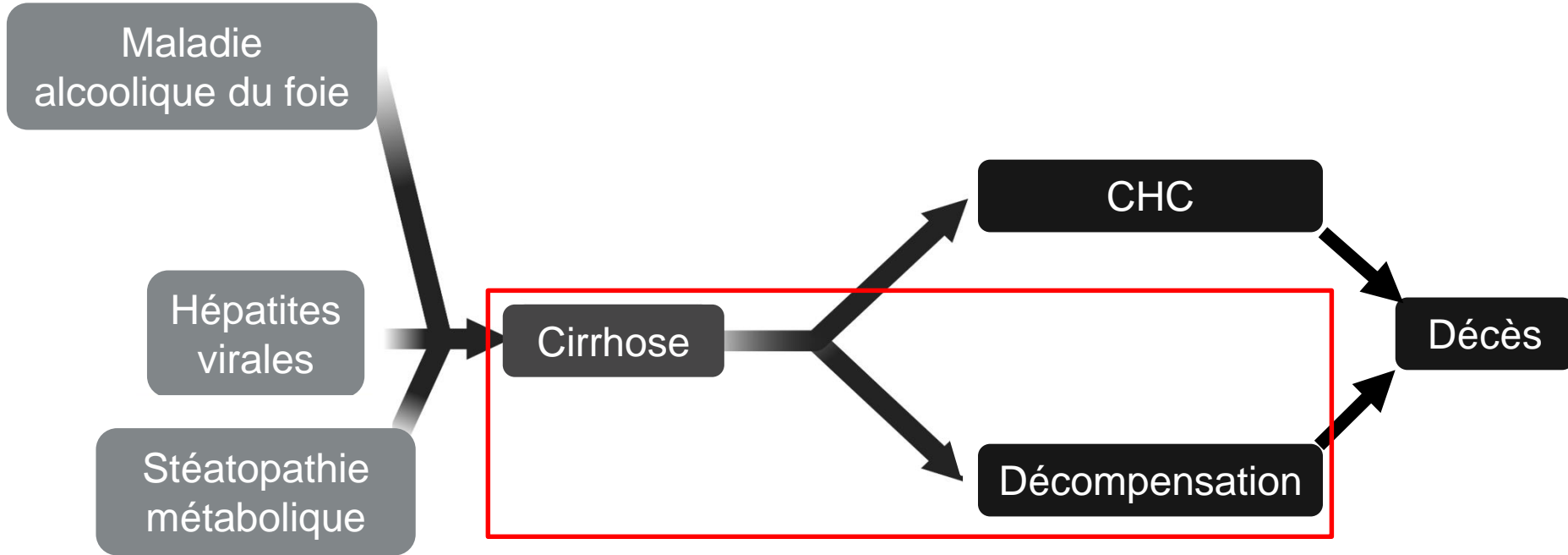
Les VEs hépatocytaires prédisent la mortalité



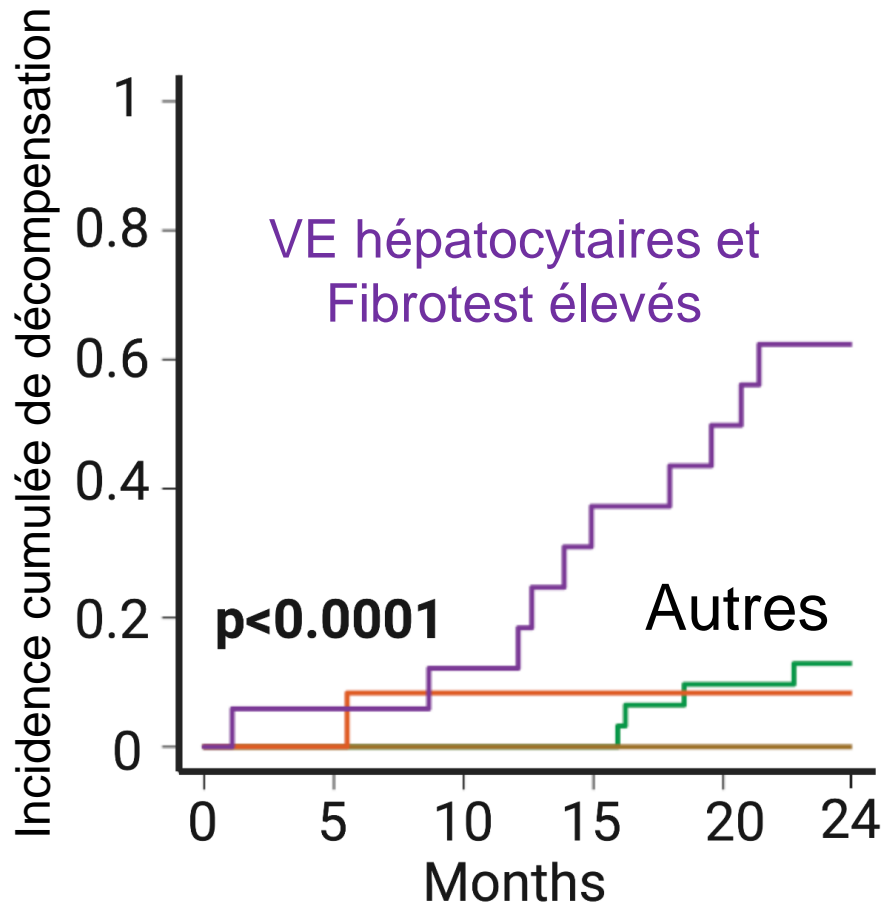
Analyses par risques compétitifs

Payancé *et al*, Hepatology 2018

VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



Les VEs hépatocytaires prédisent la décompensation

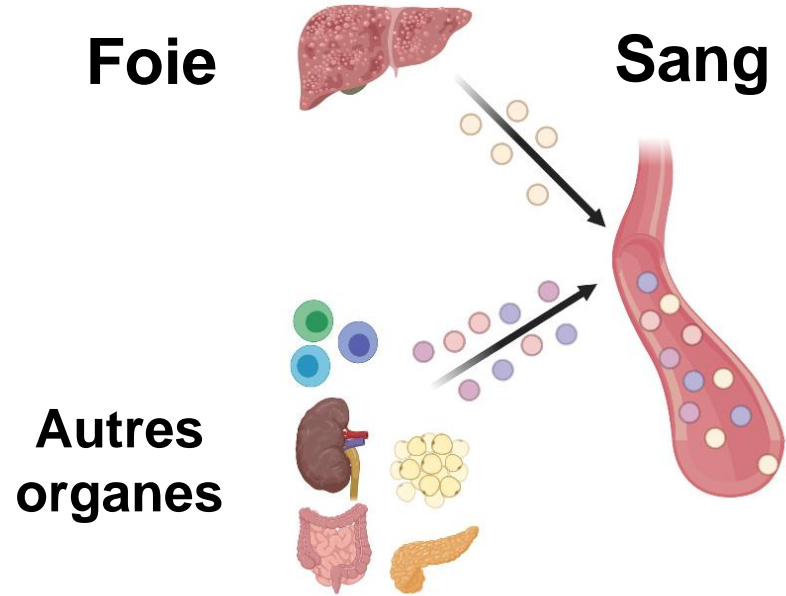
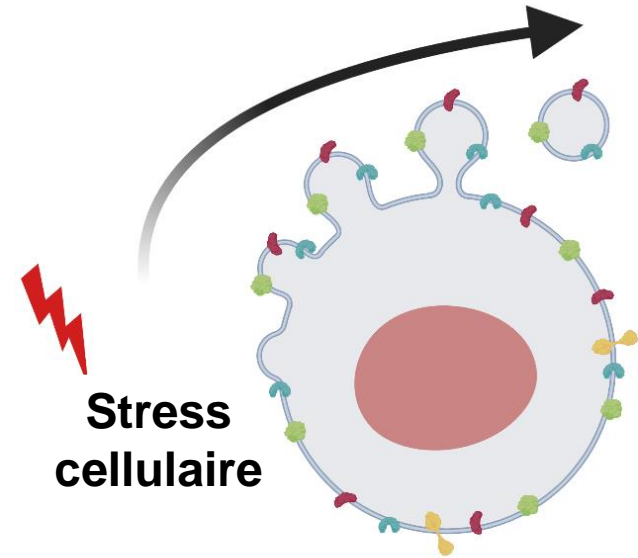


N=81 patients avec cirrhose compensée (cohorte CIRRAL)
Similaire avec VE et MELD

VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie

- Rationnel
- Approche fondée sur des hypothèses
- Approche agnostique

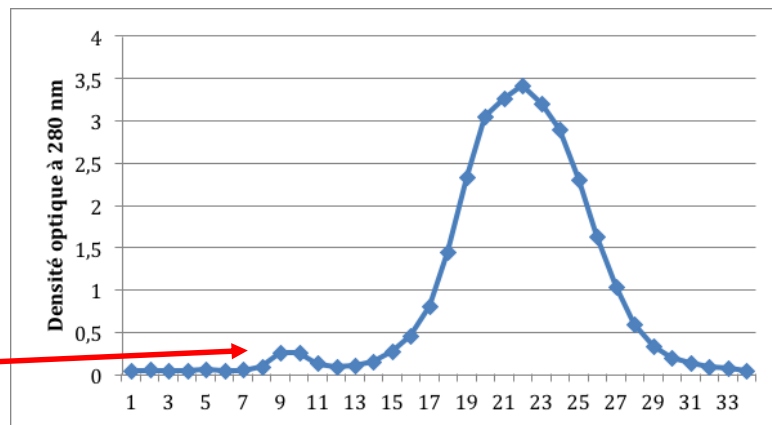
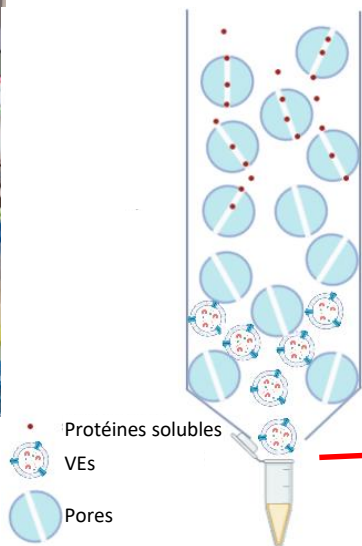
VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



Des **signatures** comprenant des sous-populations de VE pourraient être des biomarqueurs utiles

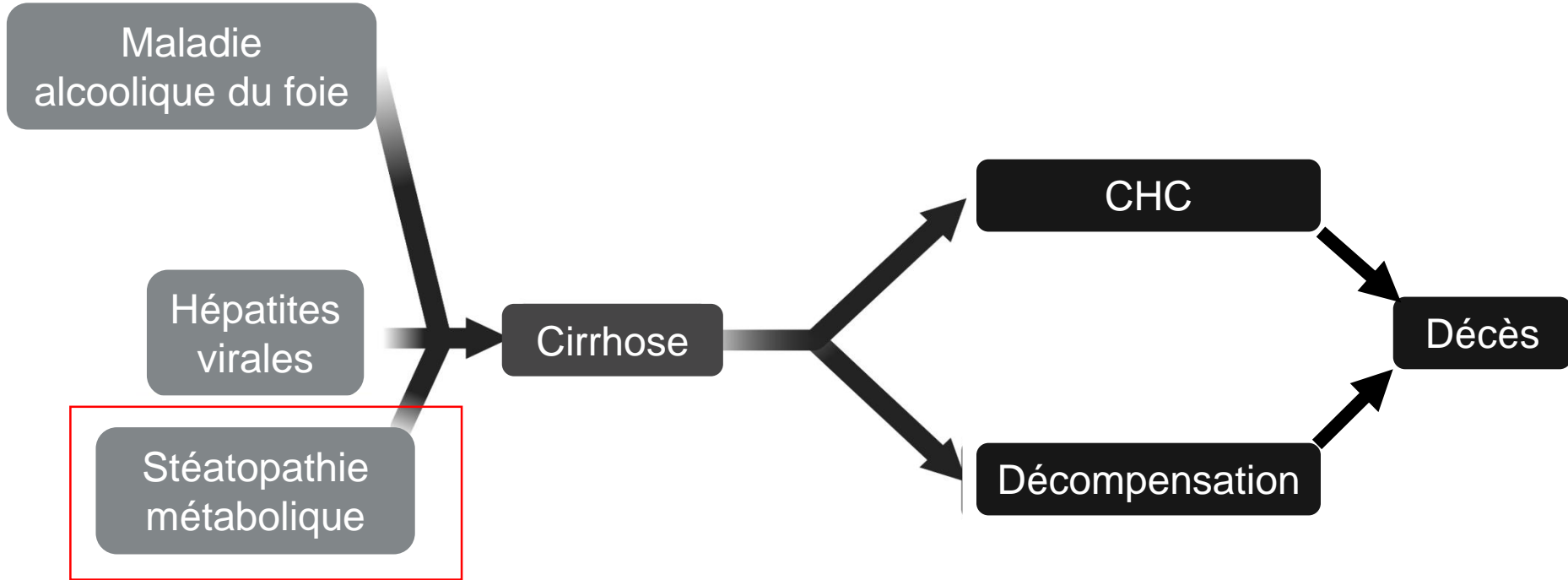
Analyse protéomique de VE plasmatisques

Plasma pauvre en plaquettes → Chromatographie par exclusion de taille → Fractions 5-11 collectées → Centrifugation 20 500g 2h → Lyse en triton

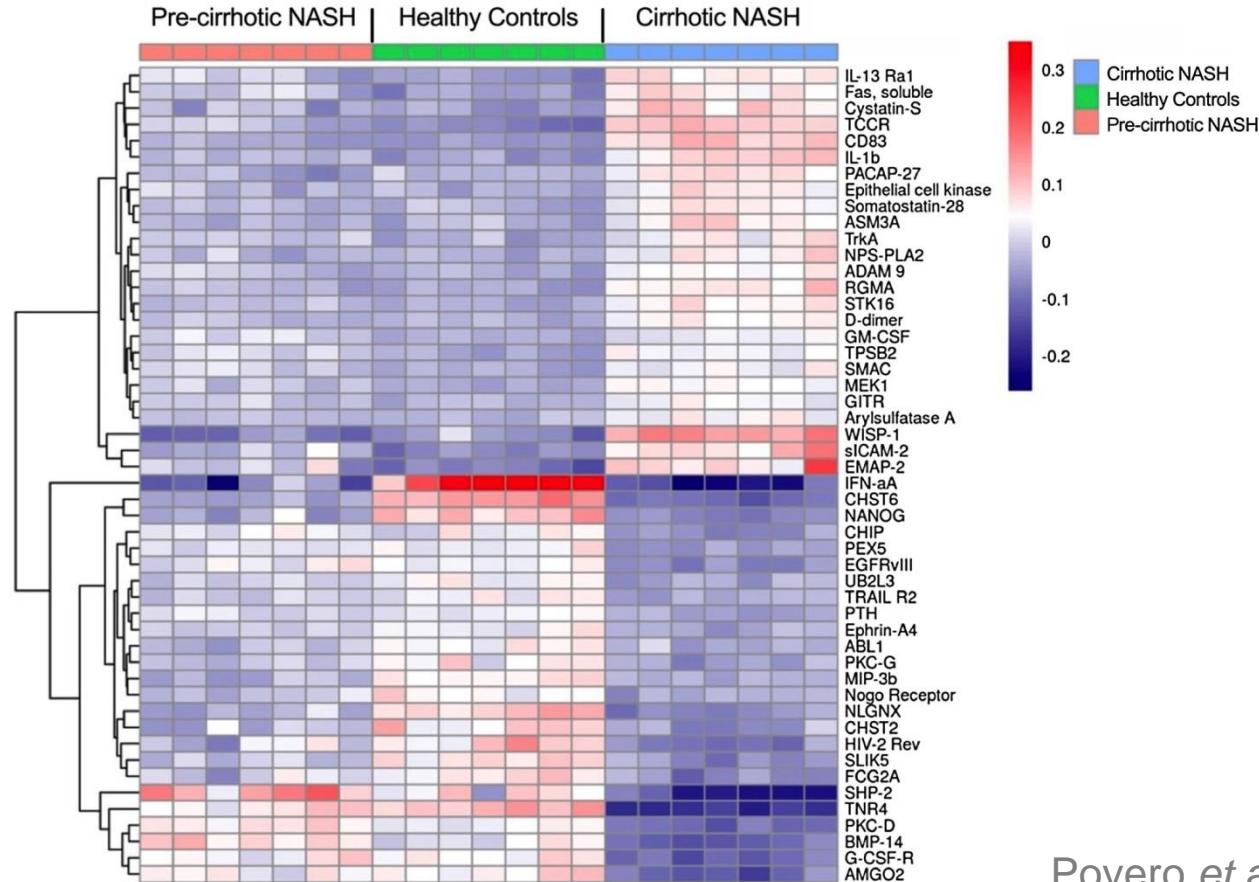


↓
Spectométrie de masse

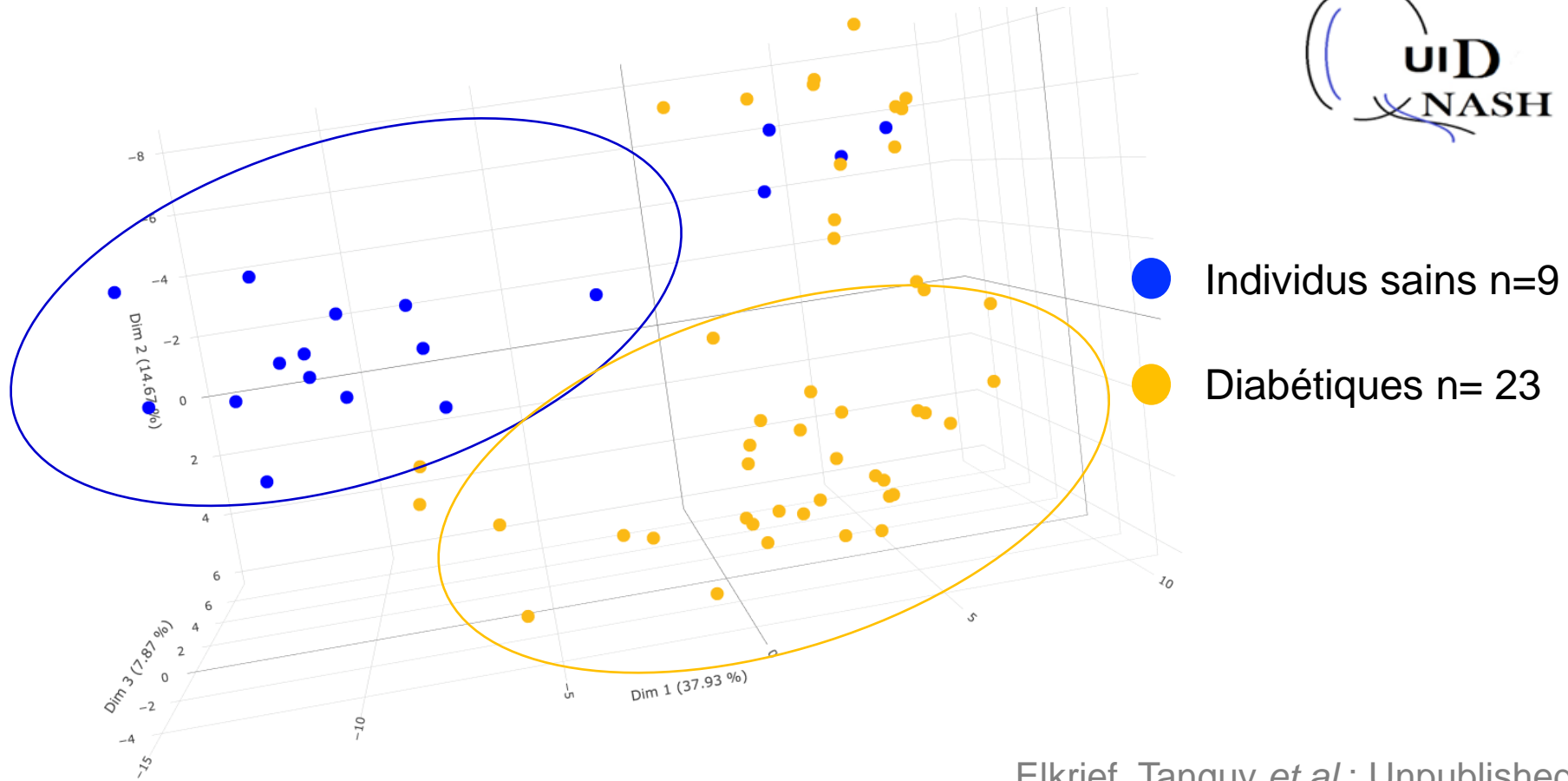
VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



Protéines vésiculaires dans la stéatopathie métabolique

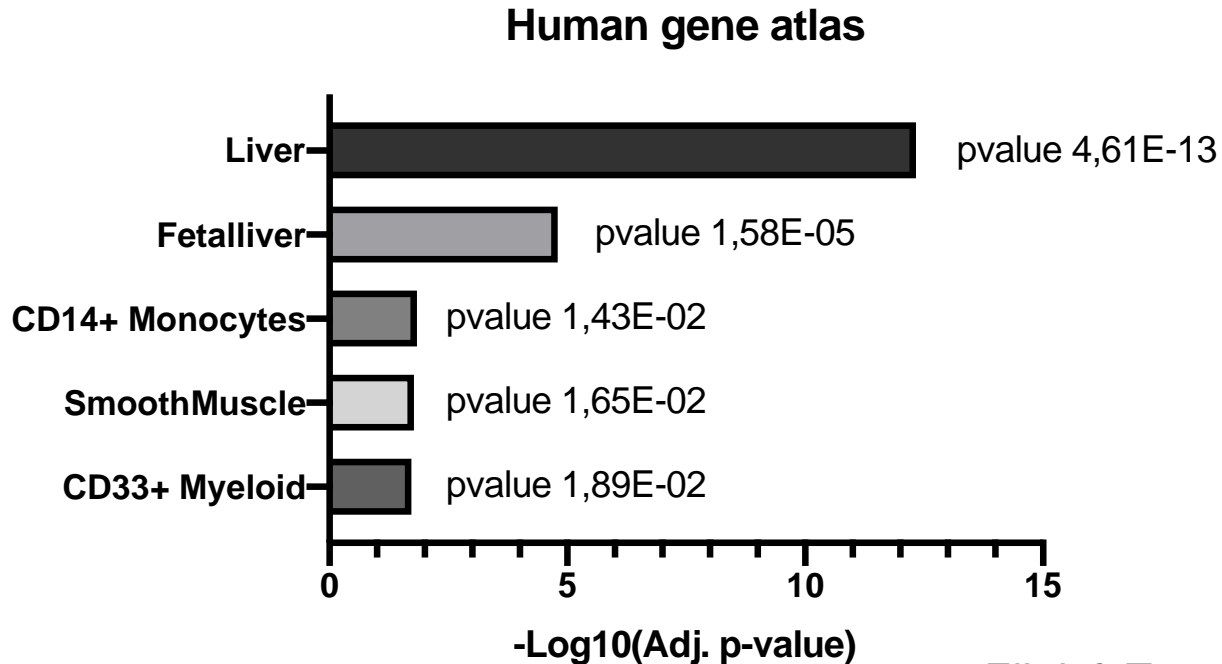


Protéines vésiculaires dans la stéatopathie métabolique

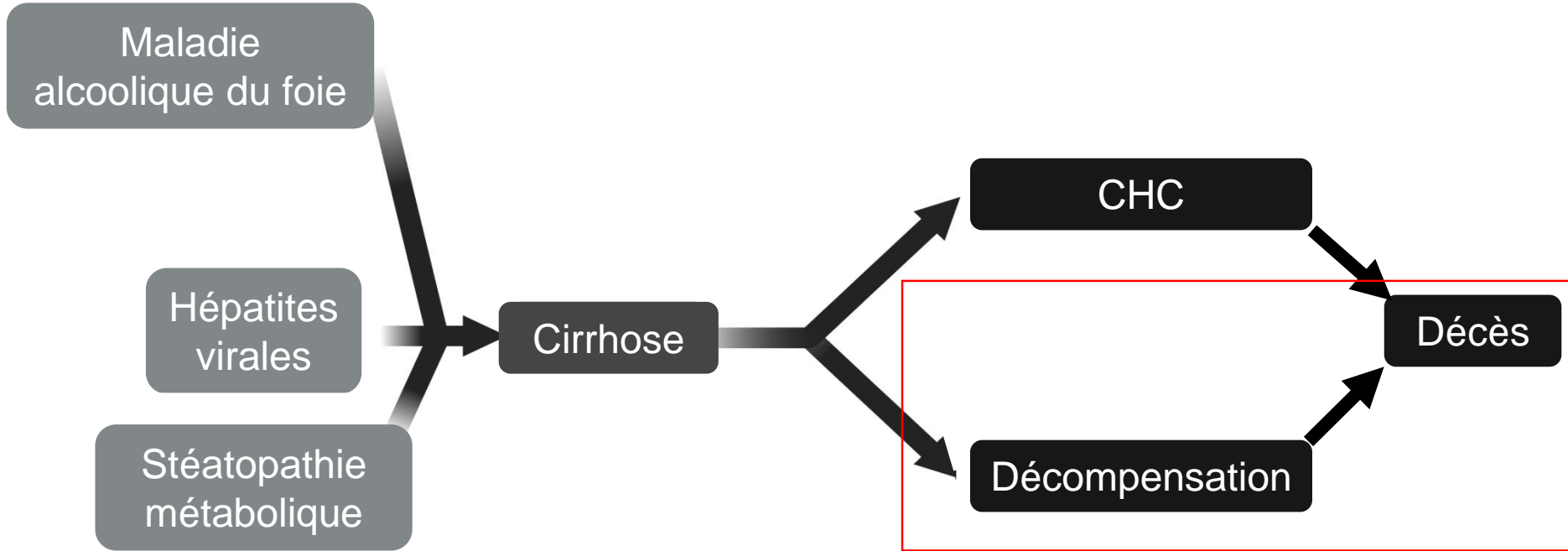


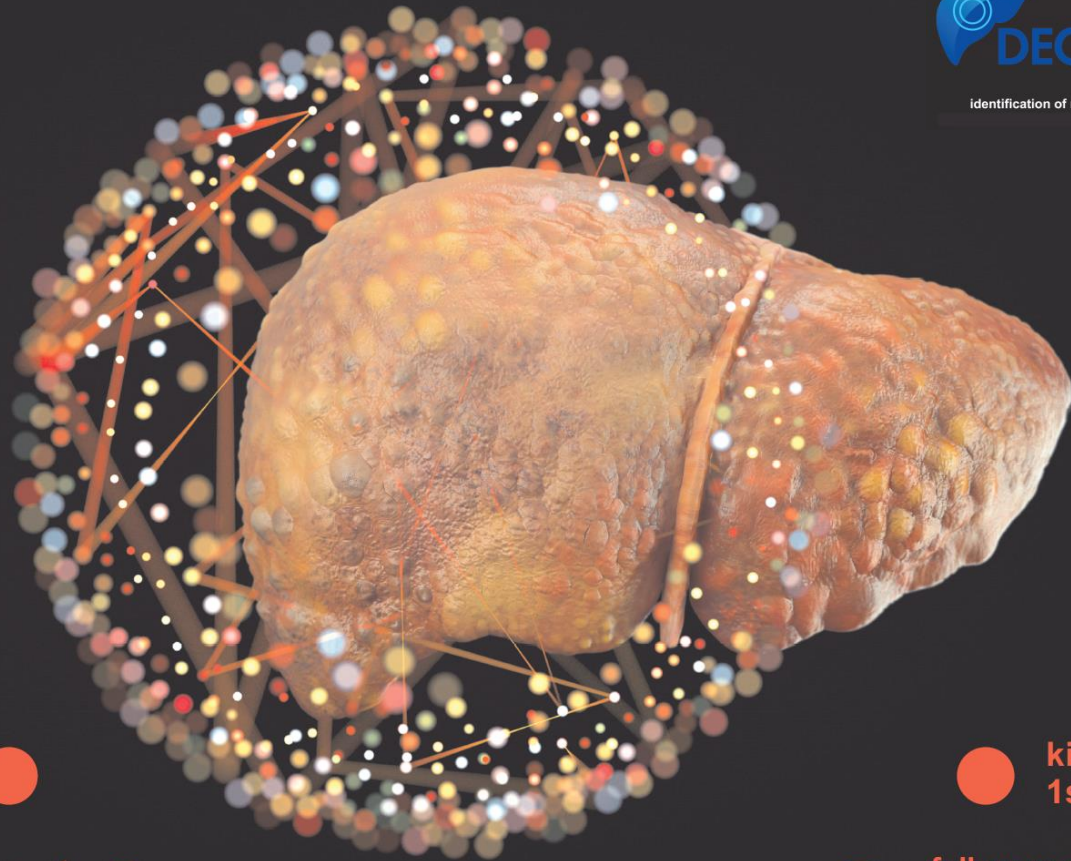
Protéines vésiculaires dans la stéatopathie métabolique

Sur 360 protéines dérégulées (ratio 1,5)



VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie





project duration
5 ½ years



grant amount
6 million €



10 countries
21 institutions



kick-off
1st April 2020



follow us on Twitter
@decision-for-liver




www.decision-for-liver.eu

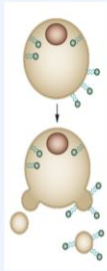
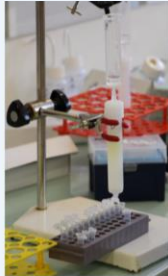


VEs et décompensation aiguë de cirrhose


PREDICT **MICROSPY**
cohort **cohort**
(n=25) **(n=14)**



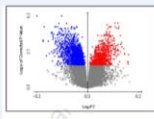
Isolation
de VEs



PREDICT **MICROSPY**
cohort **cohort**
(n=25) **(n=14)**



Protéomique
sur VEs

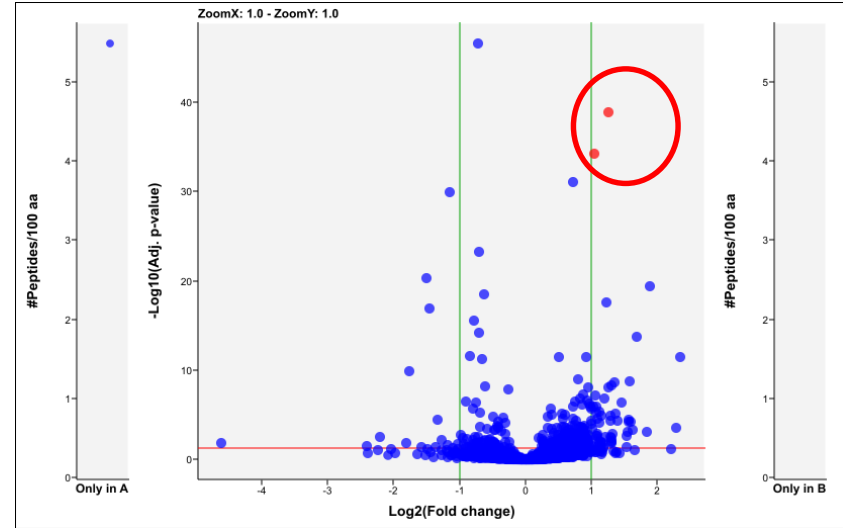
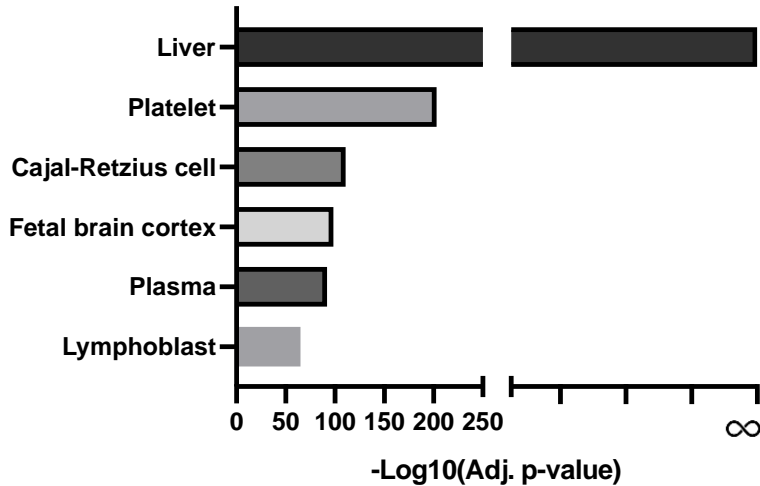


Identification de
3 candidats



Protéines de VEs dans la décompensation

UniProt Tissue DAVID



Vivant à 3 mois


Décédé à 3 mois

Valainathan, Tanguy *et al.*; Unpublished

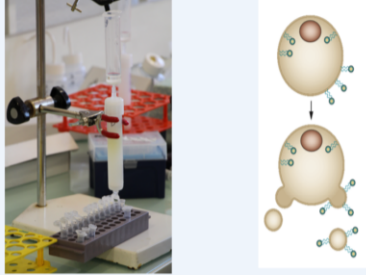


VEs et décompensation aiguë de cirrhose


PREDICT cohort (n=25) MICROSPY cohort (n=14)



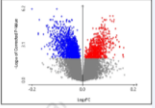
Isolation de VEs



PREDICT cohort (n=25) MICROSPY cohort (n=14)




Protéomique sur VEs

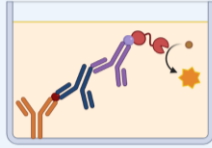


Identification de 3 candidats

PREDICT cohort (n=763) ACLARA cohort (n=580)



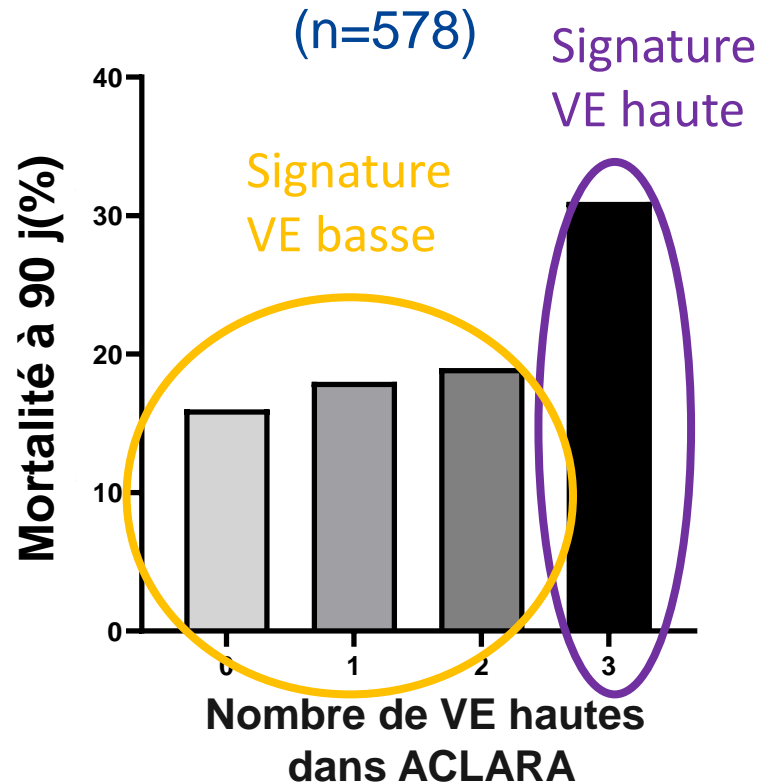
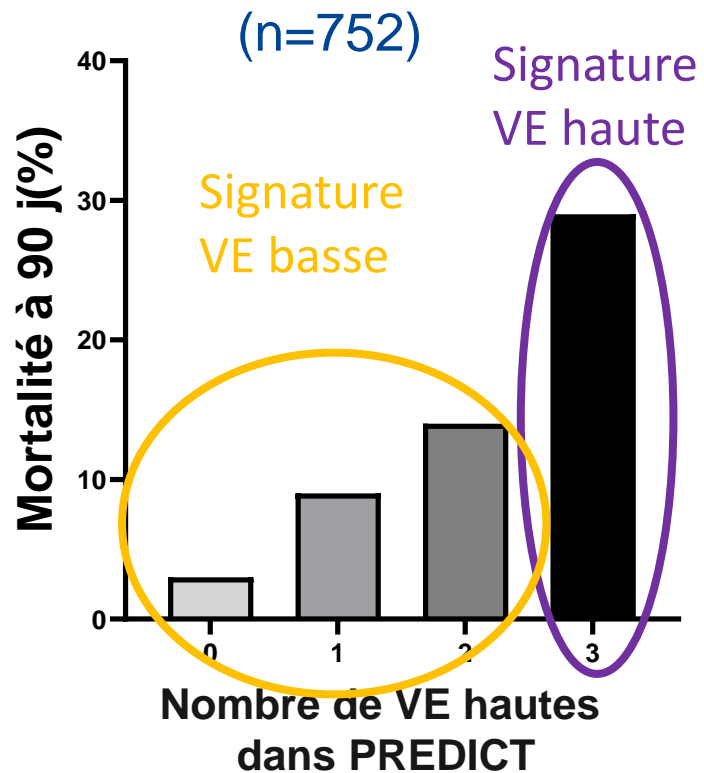
Filtration-ELISA



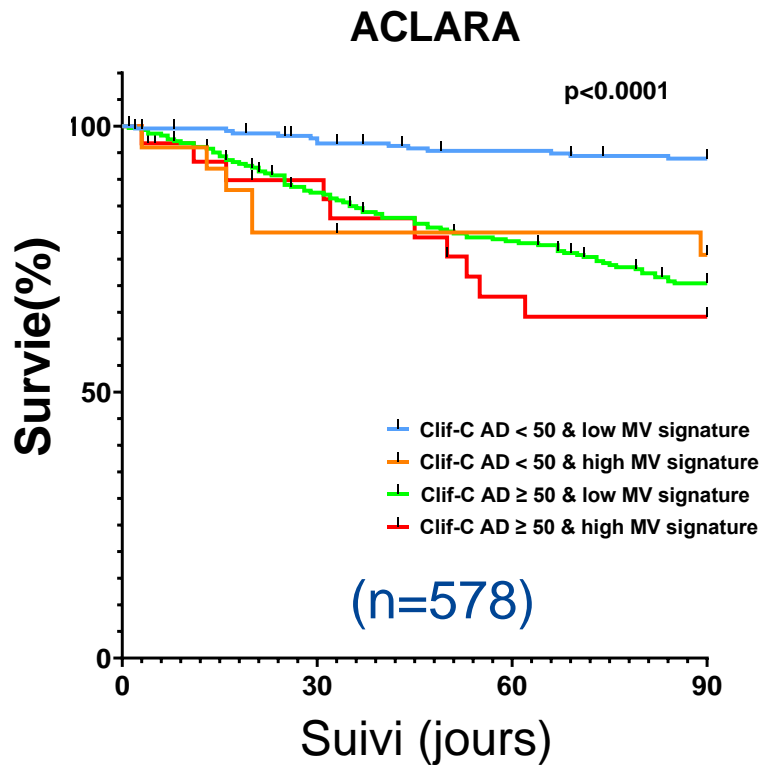
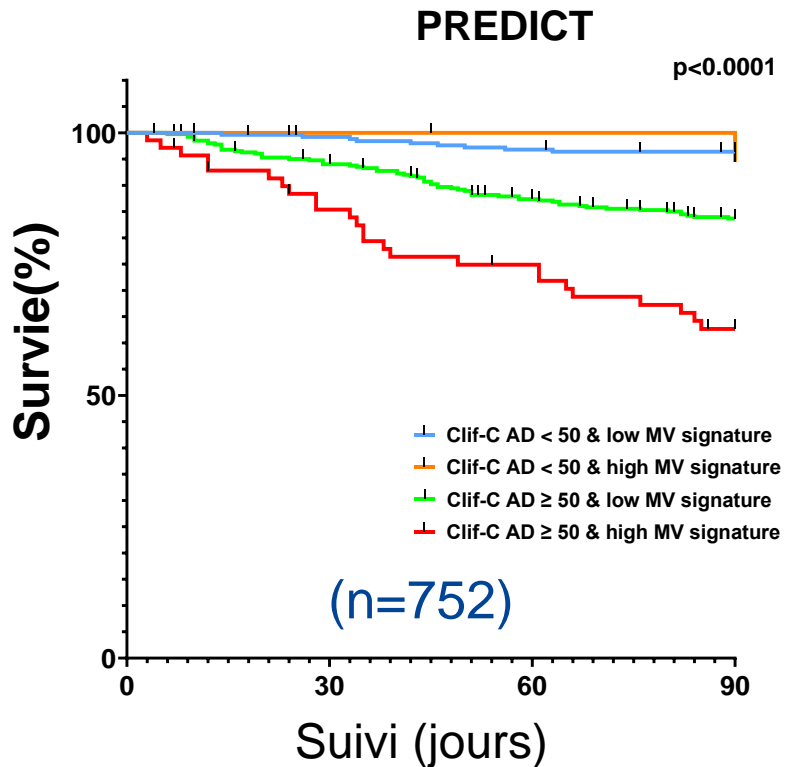
Validation des 3 candidats



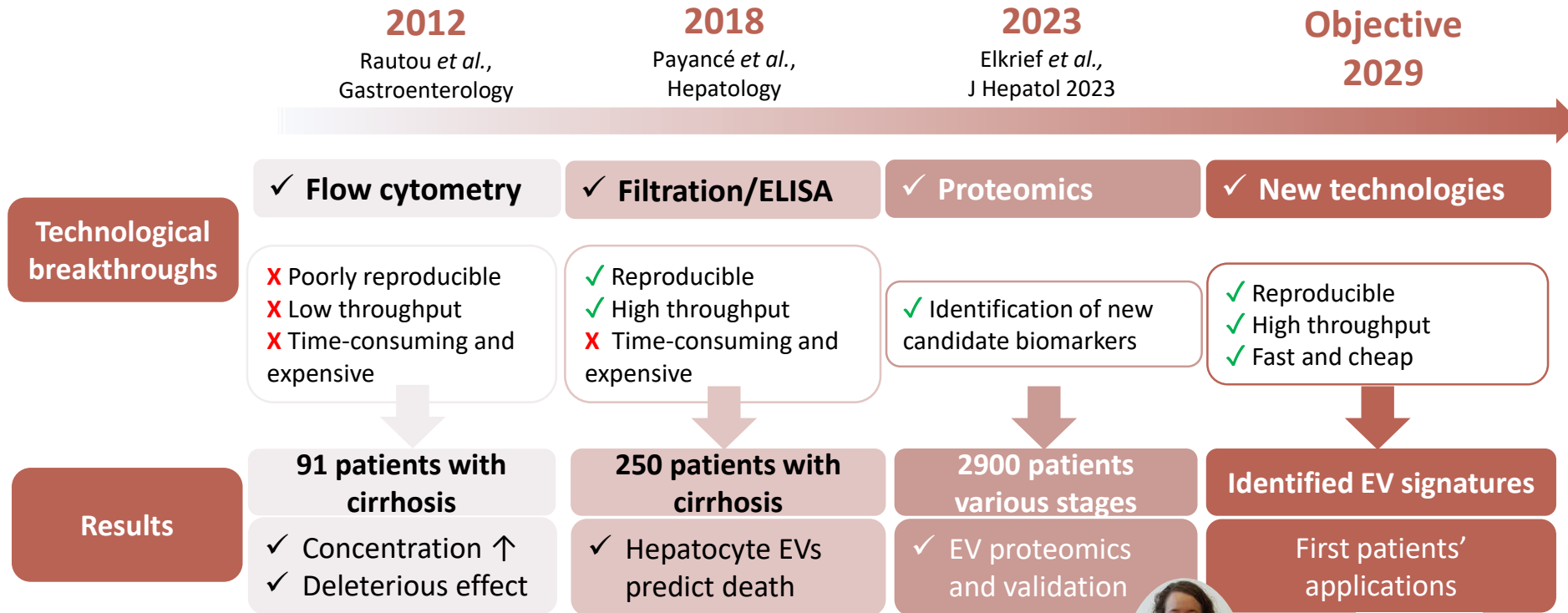
Mortalité à 90j selon le nombre de VE élevées



Les VE améliorent la prédiction de la mortalité



VEs : biomarqueurs dans les maladies du foie



Lopez Loreta
Award





RAPPROCHONS LE
FUTUR



LIVER-TRACK



9 institutions



10 M€



6507 time-points
4682 patients

HCC test



5 years



36 jobs

**Decompensation
test**

Vésicules extracellulaires et maladies du foie

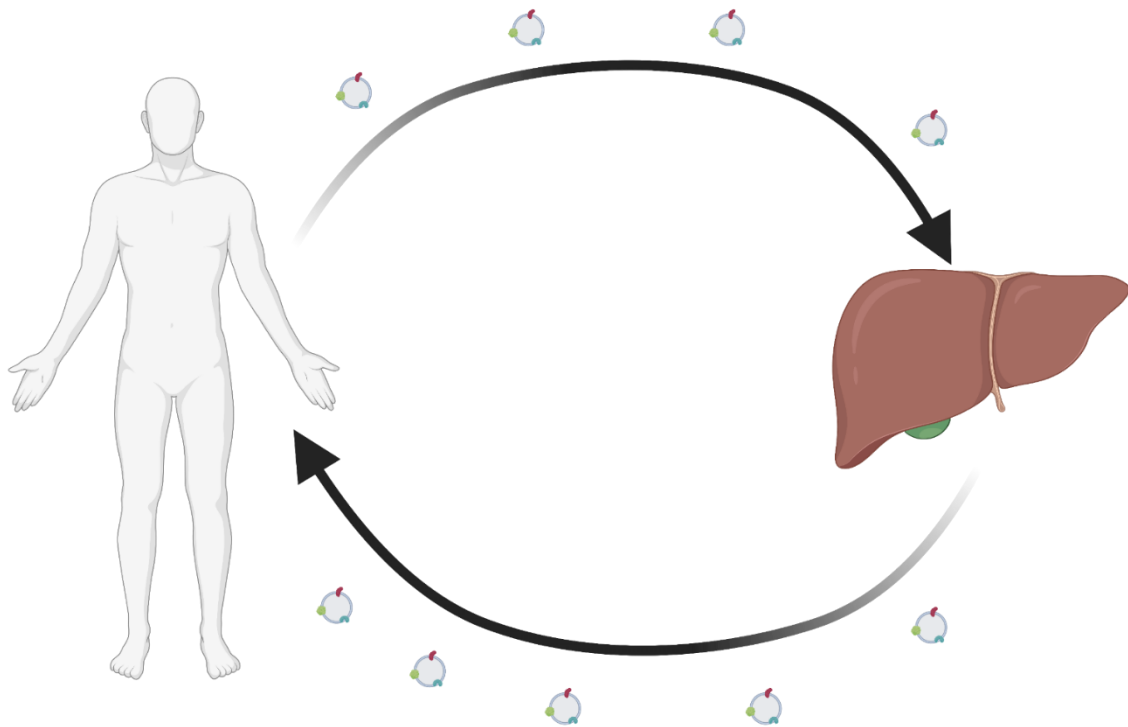
- **Nouveaux biomarqueurs**

Thietart & Rautou, J Hepatol 2020

- **Vecteurs d'information intercellulaire**

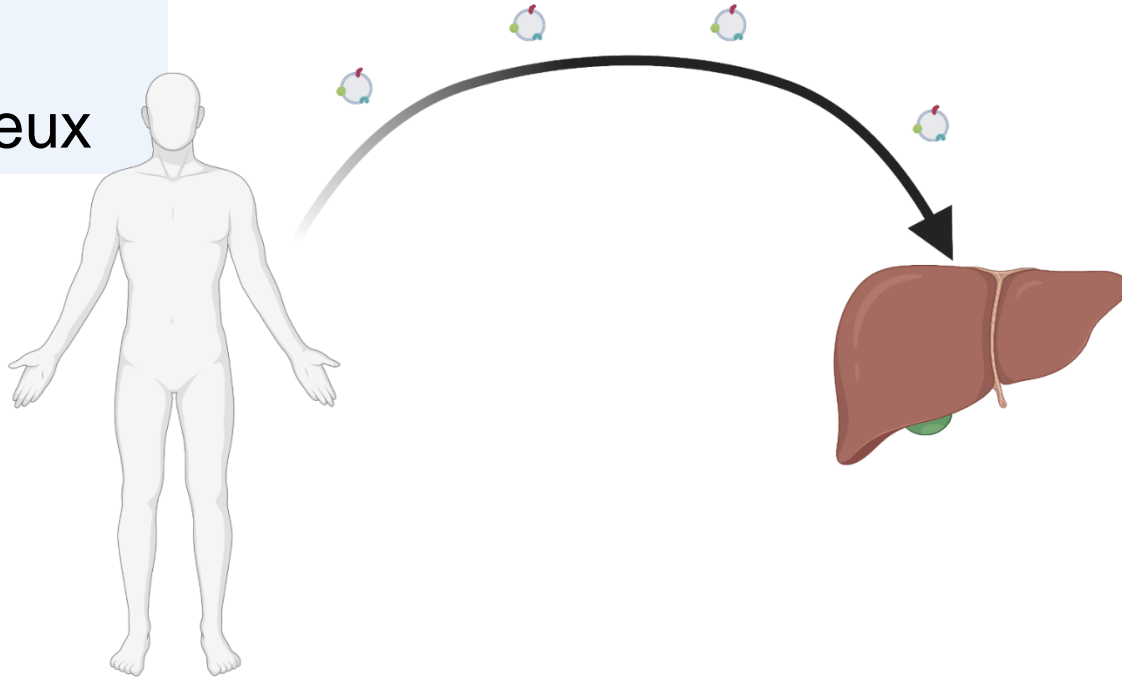
Kostallari *et al.*, Adv Rev Drug Disc 2021

Les VE : vecteurs d'information inter-organes



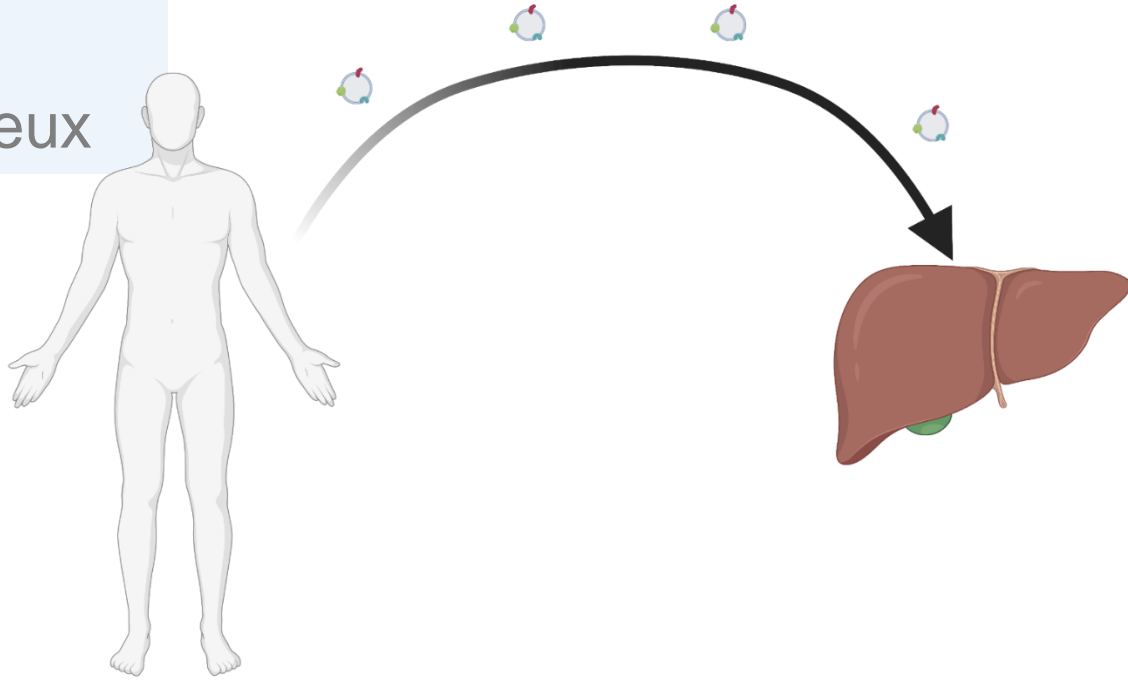
Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Tumeur
- Bactérie
- Tissu adipeux

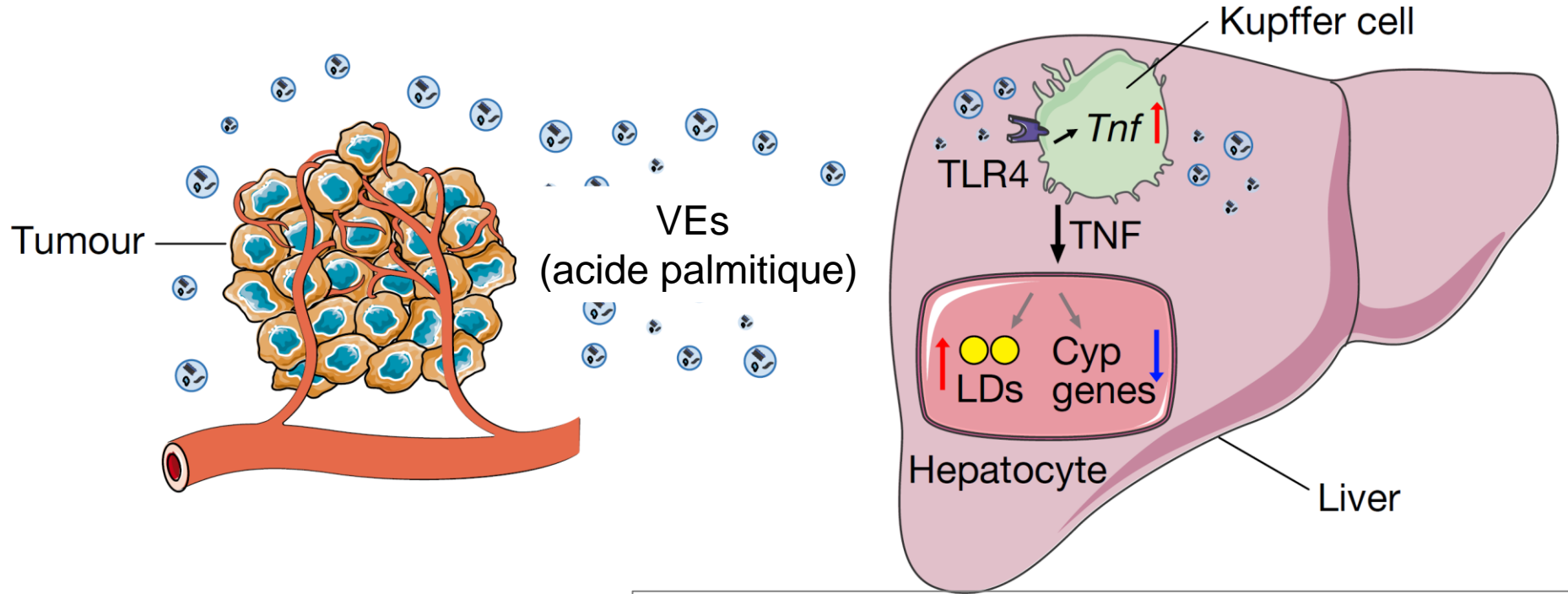


Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Tumeur
- Bactérie
- Tissu adipeux



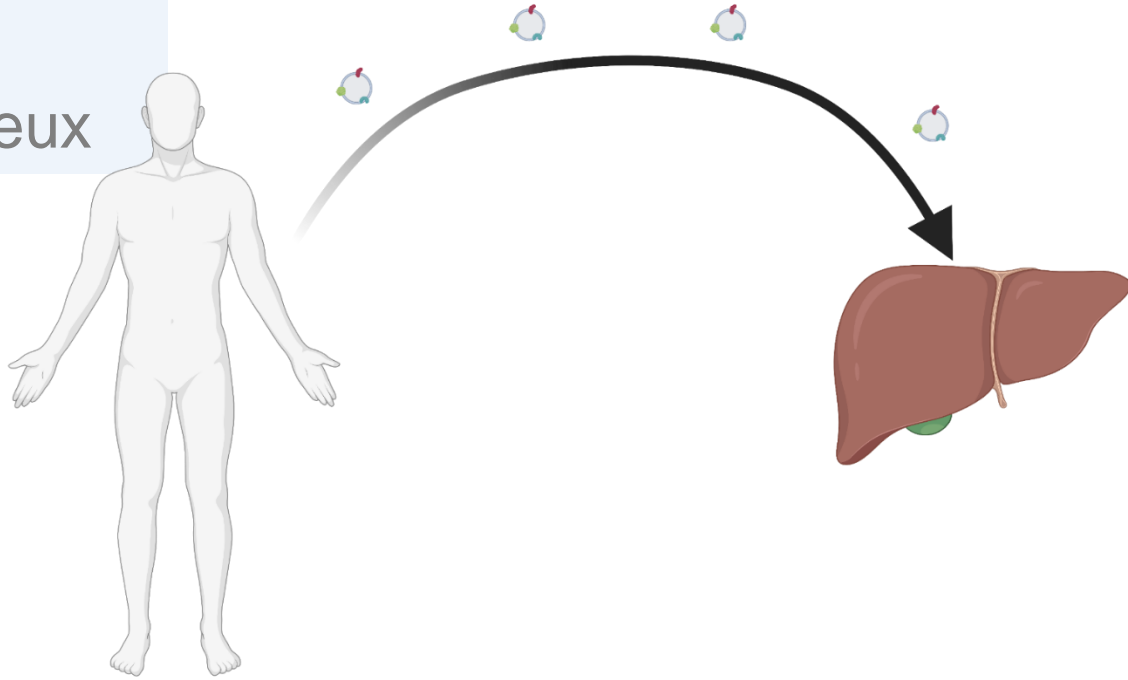
Les VE tumorales induisent une dysfonction métabolique hépatique



- Stéatose
- Effets secondaires de chimiothérapie

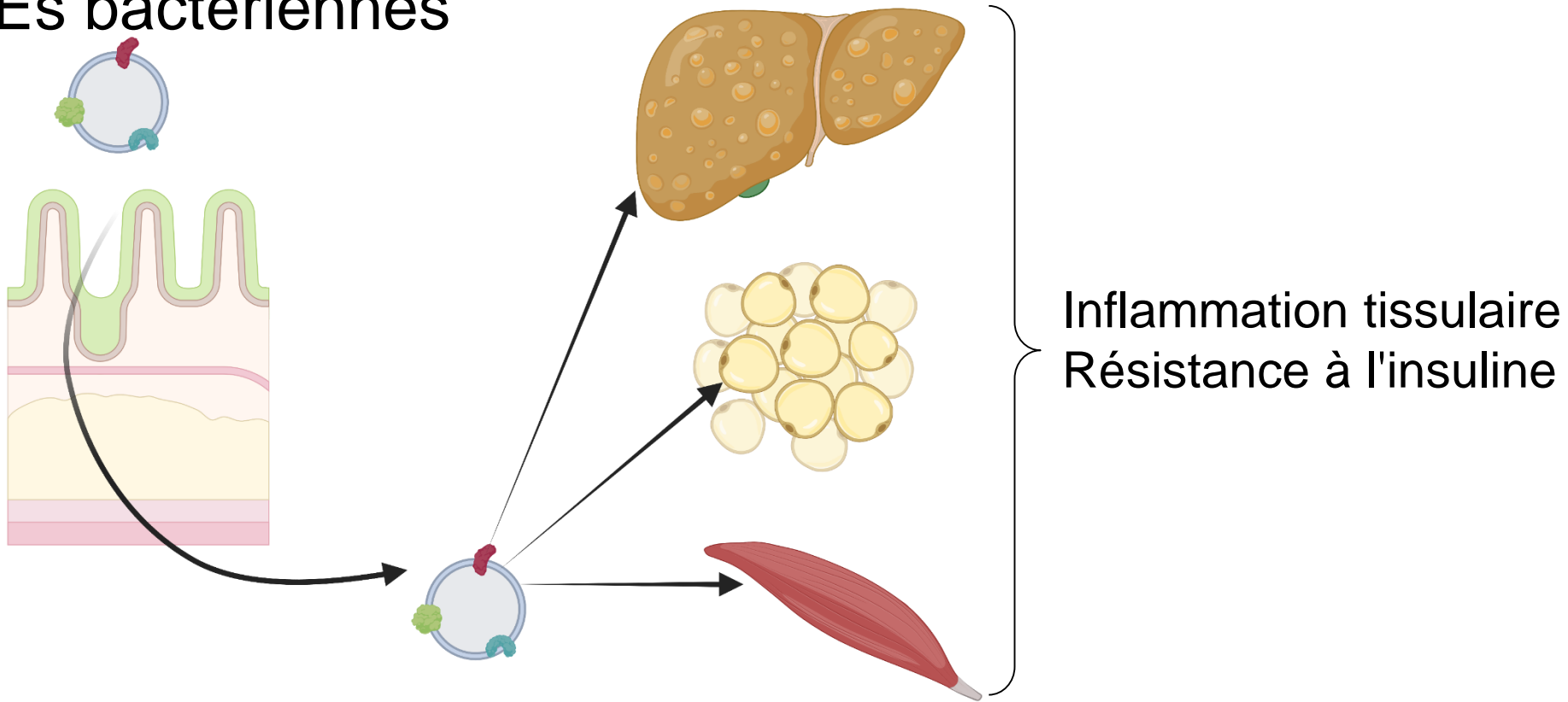
Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Tumeur
- Bactérie
- Tissu adipeux



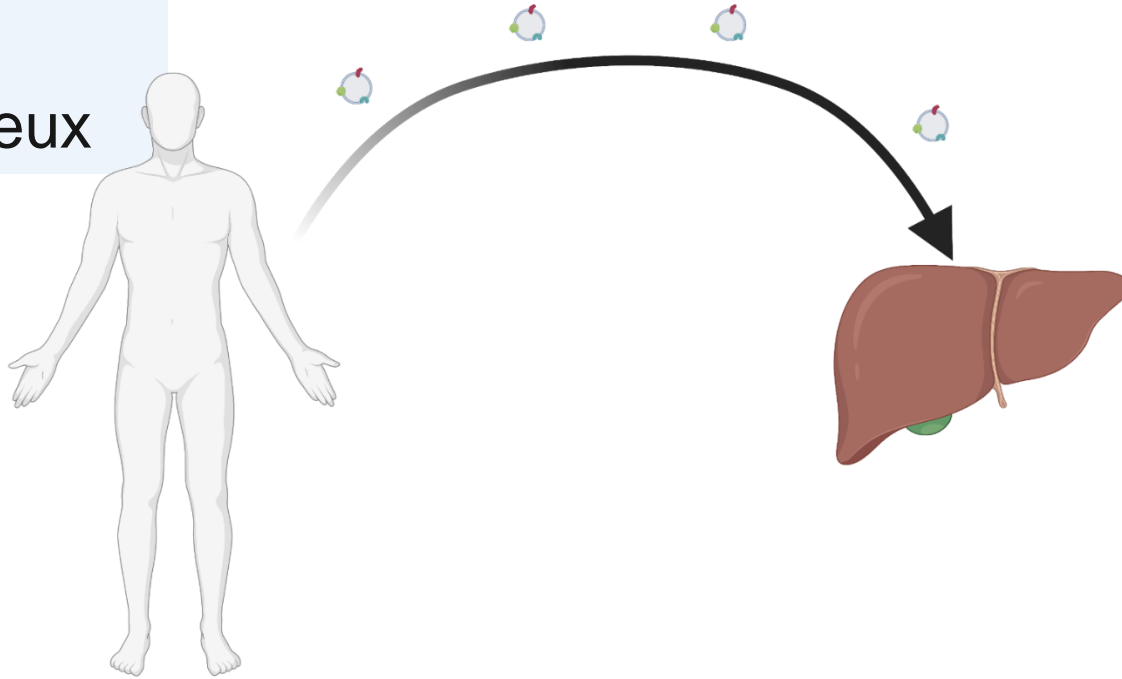
VEs de bactéries intestinales dans l'obésité

VEs bactériennes

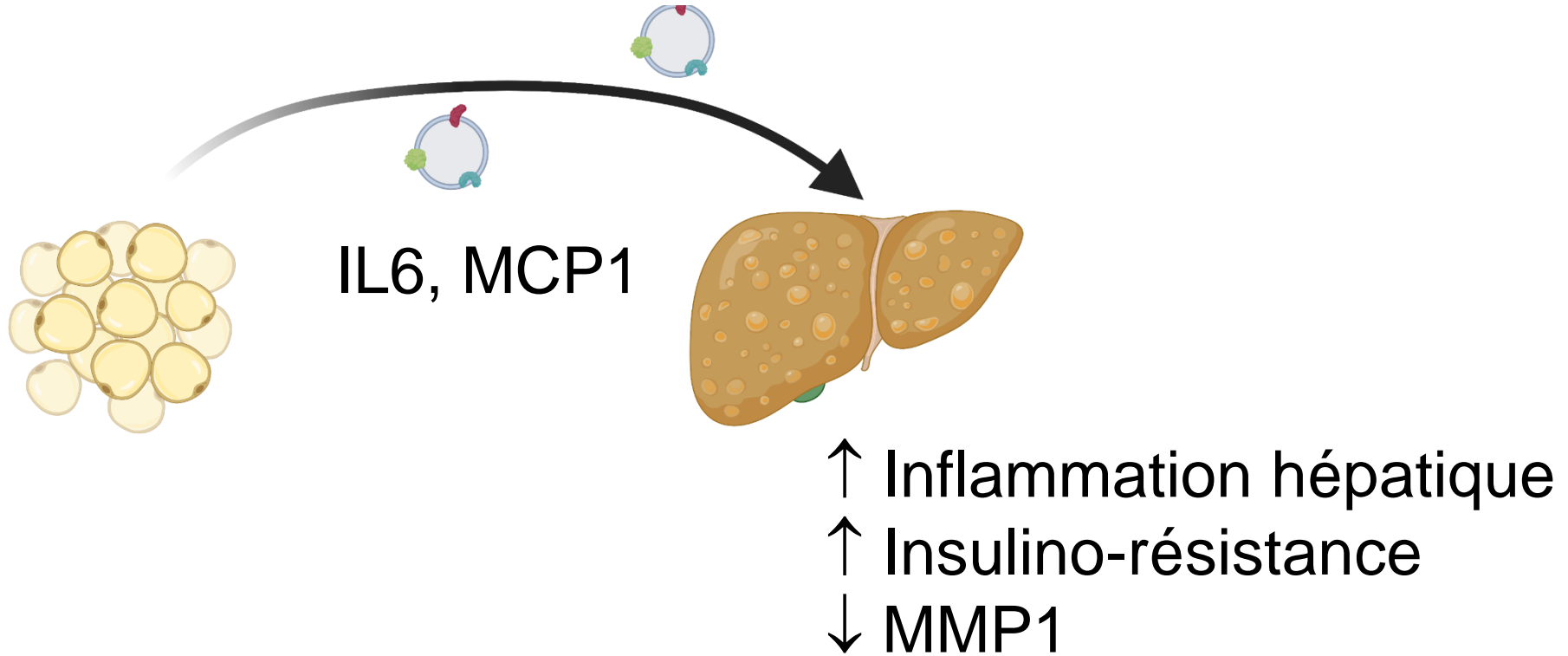


Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Tumeur
- Bactérie
- Tissu adipeux

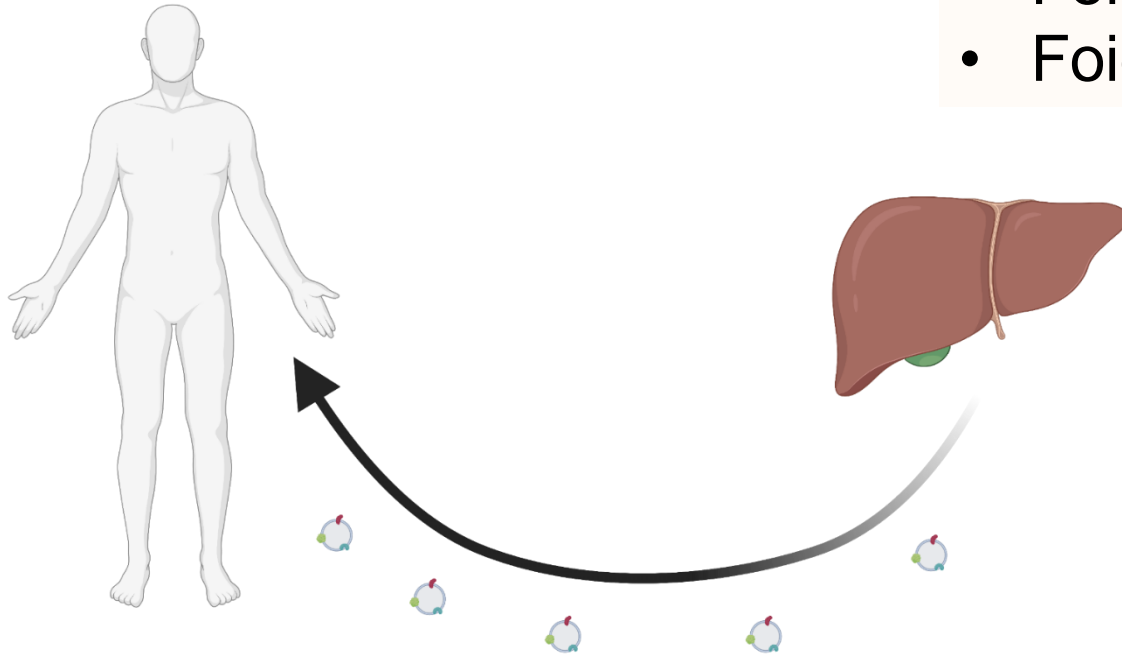


Les VE de tissu adipeux favorisent la NASH



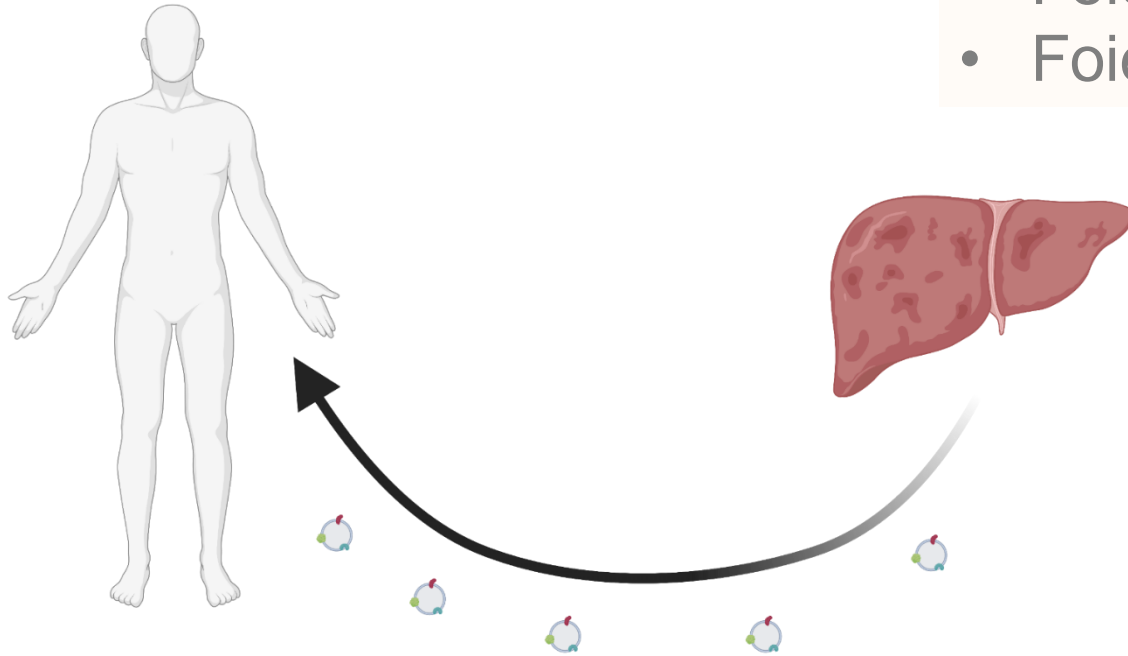
Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Foie âgé
- Foie gras
- Foie cirrhotique

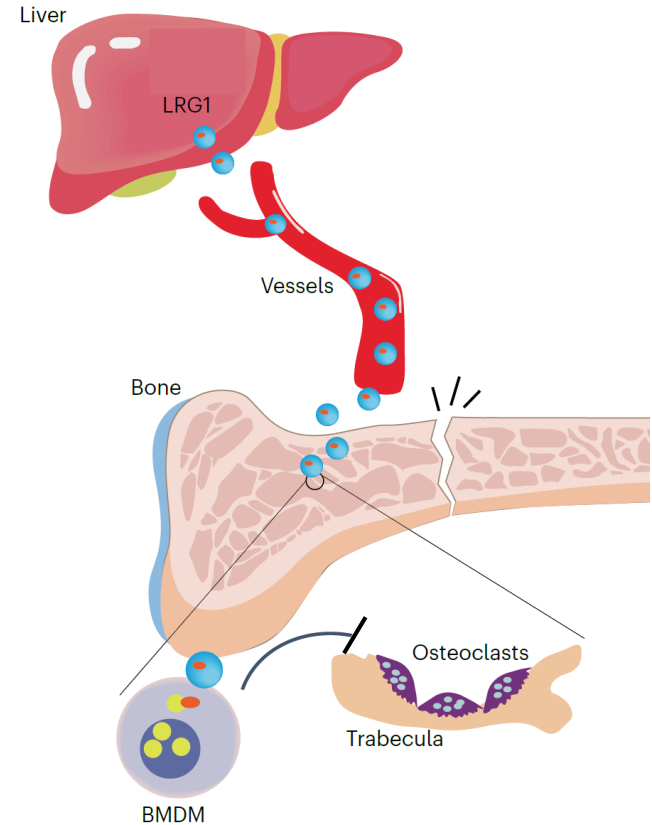


Les VE : vecteurs d'information inter-organes

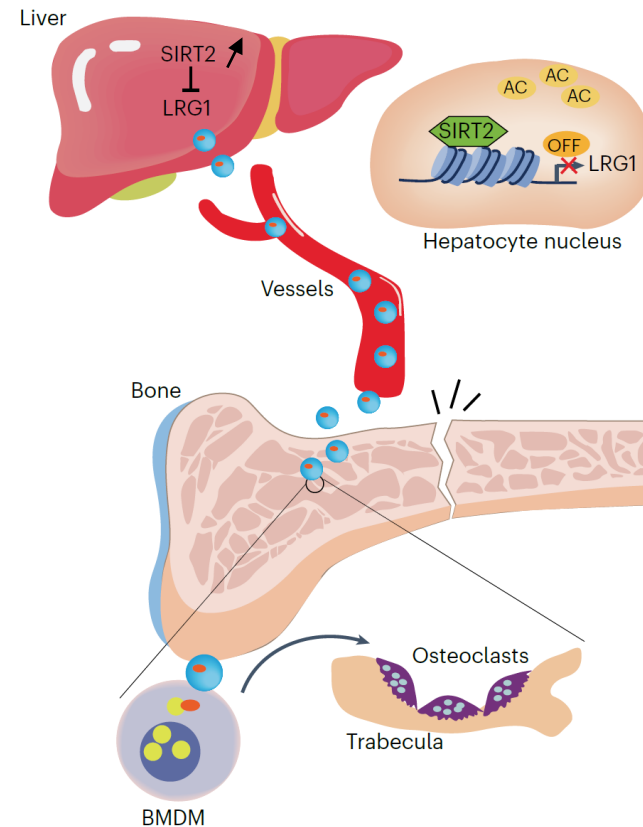
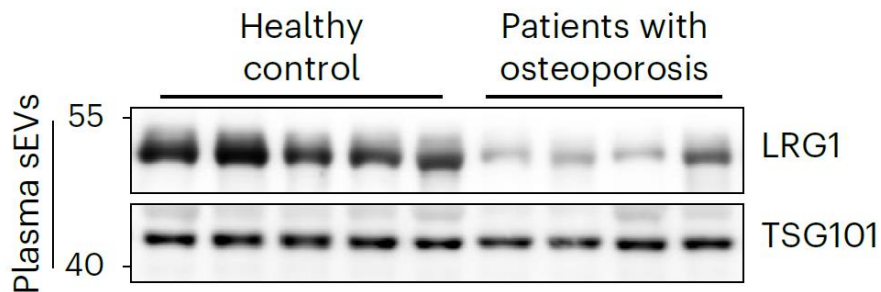
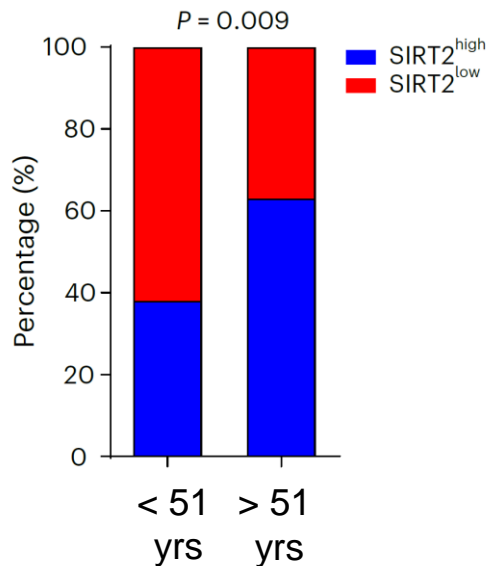
- Foie âgé
- Foie gras
- Foie cirrhotique



Le foie jeune prévient l'ostéoporose

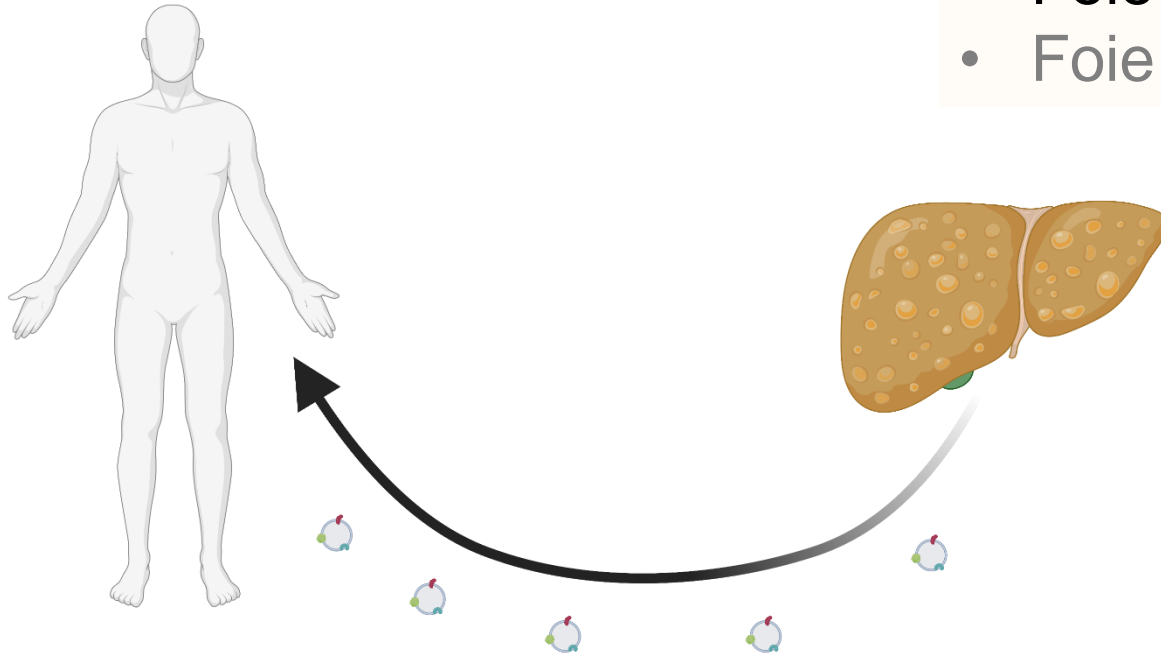


Le foie âgé favorise l'ostéoporose

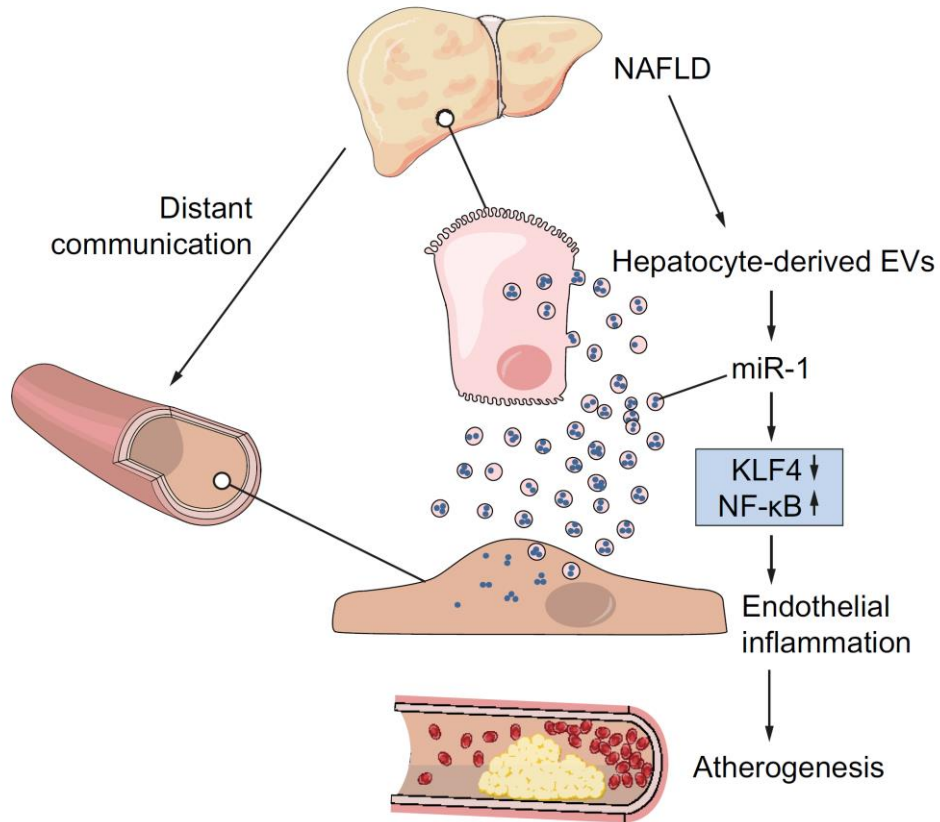


Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Foie âgé
- Foie gras
- Foie cirrhotique

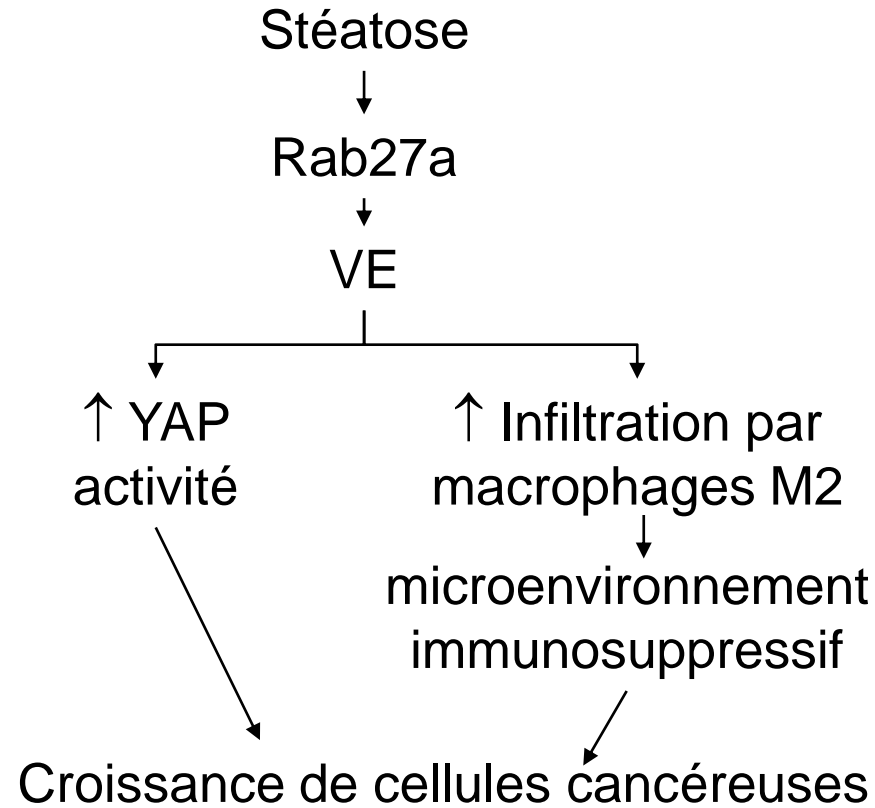
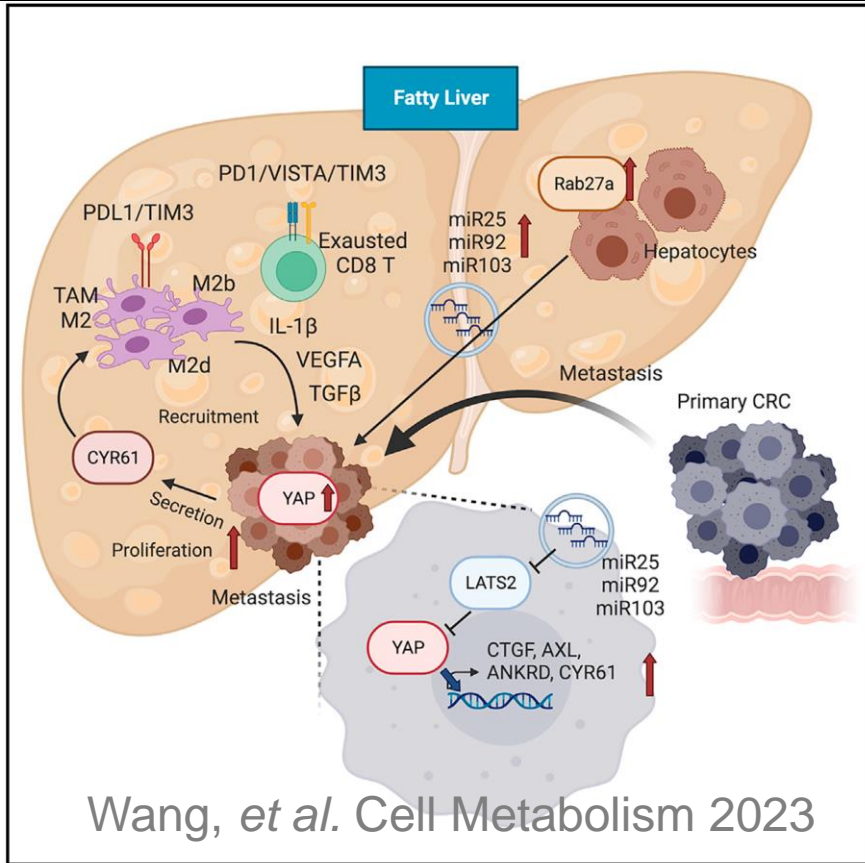


Les VE d'hépatocytes stéatosiques favorisent l'athérosclérose

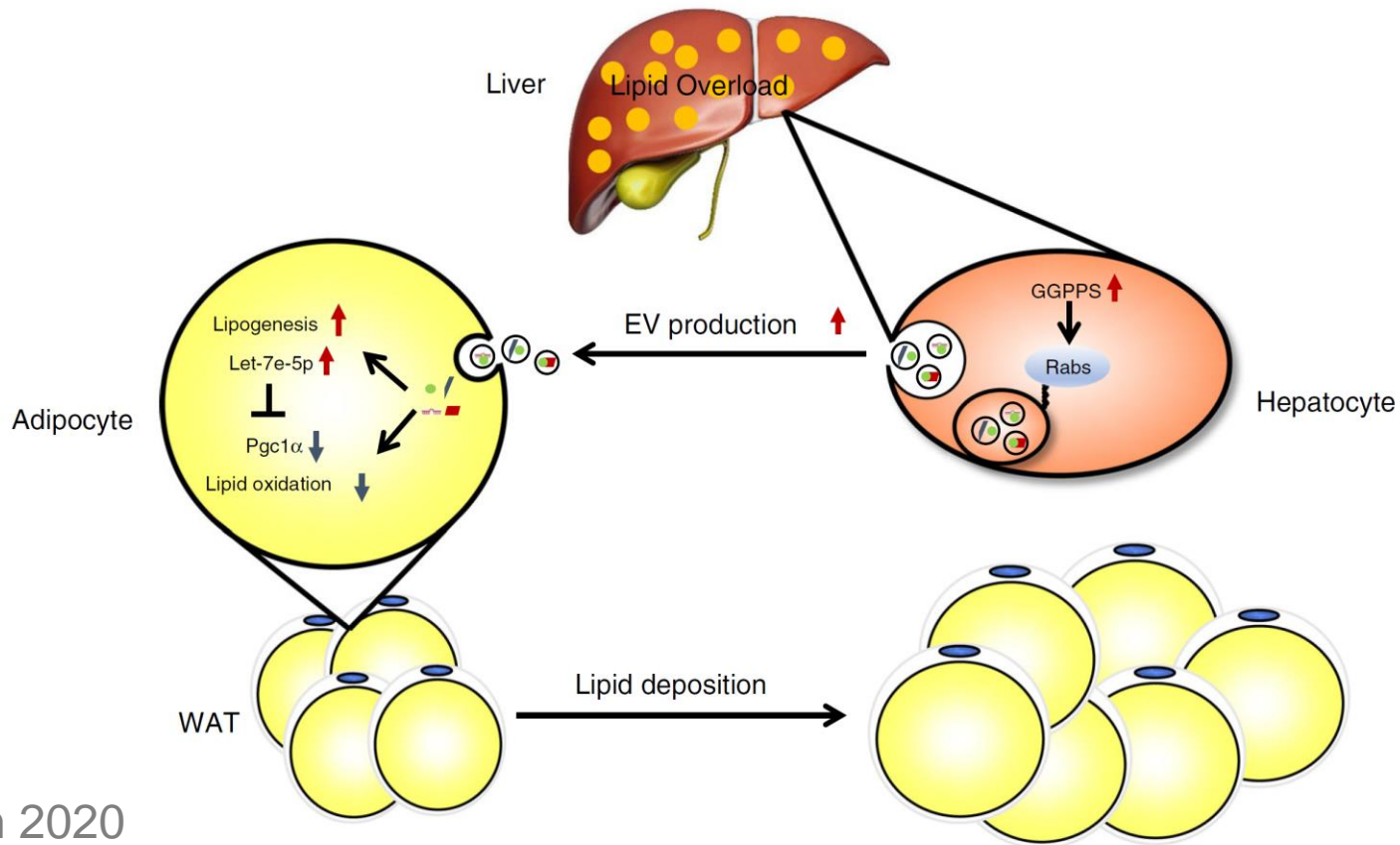


Jiang, *et al.* J Hepatol 2020
Chen S, *et al.* J Hepatol. 2023

Les VE d'hépatocytes stéatosiques favorisent les métastases

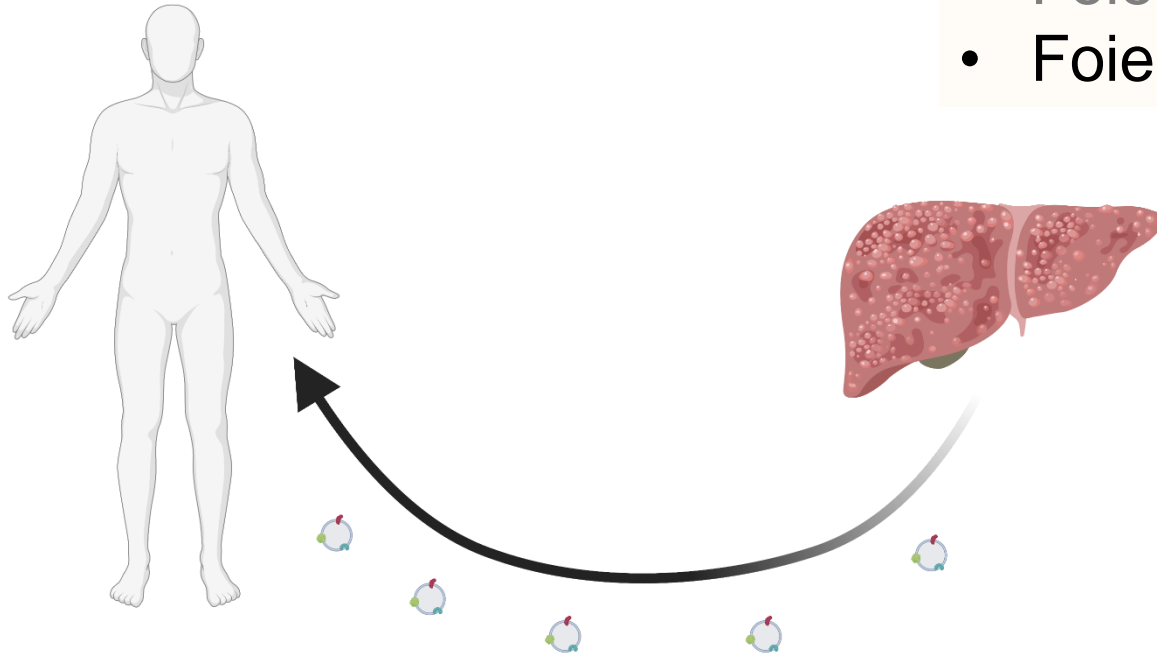


Les VE d'hépatocytes stéatosiques favorisent le remodelage du tissu adipeux

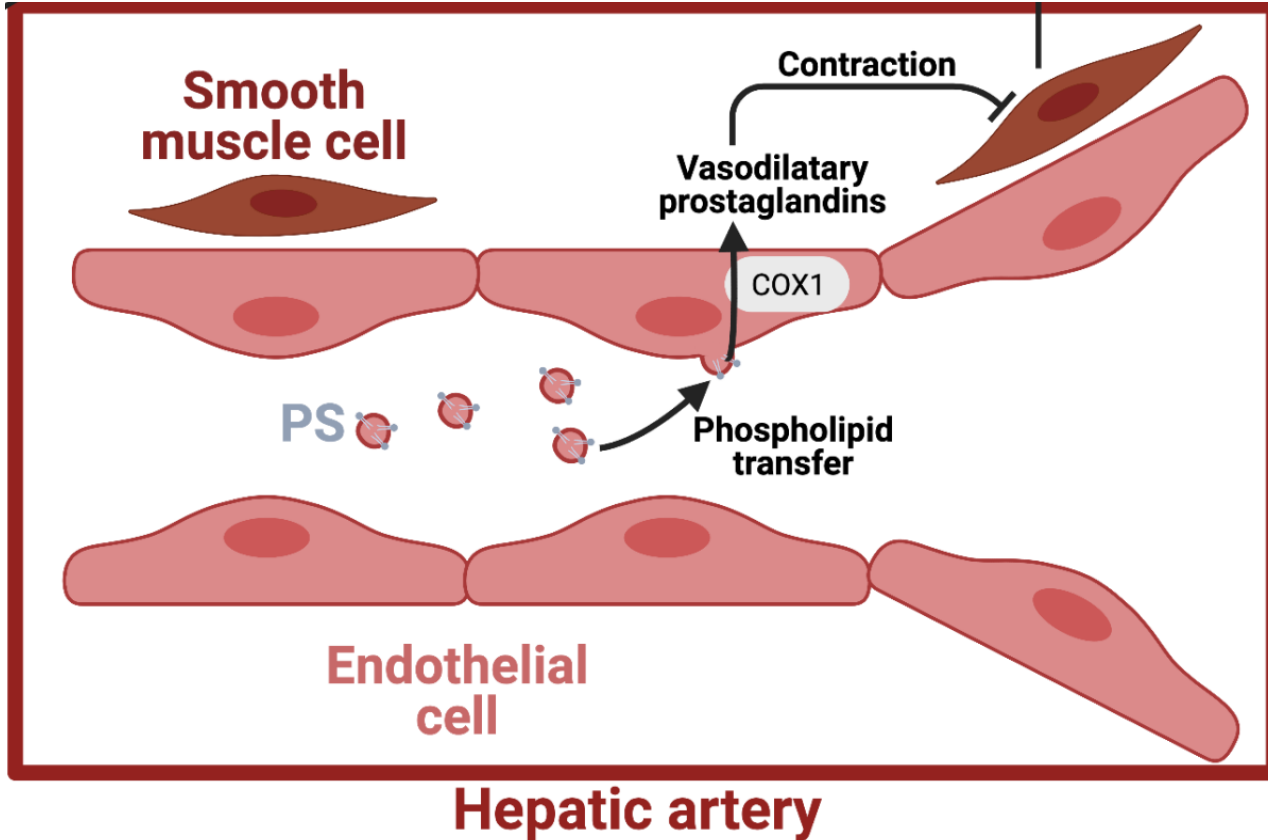


Les VE : vecteurs d'information inter-organes

- Foie âgé
- Foie gras
- Foie cirrhotique

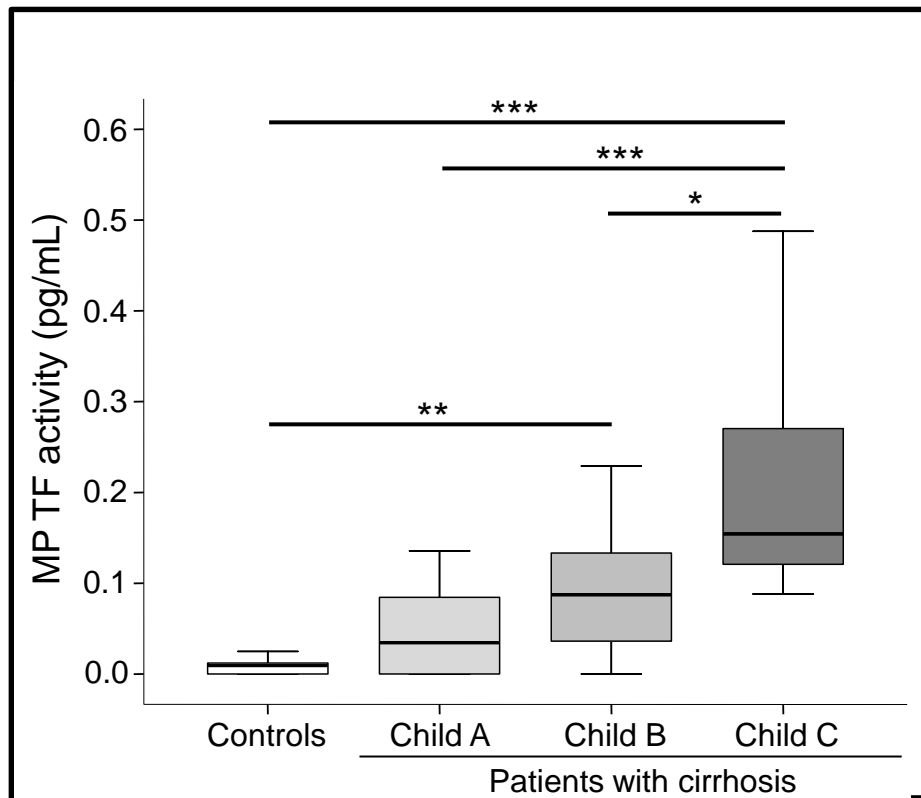
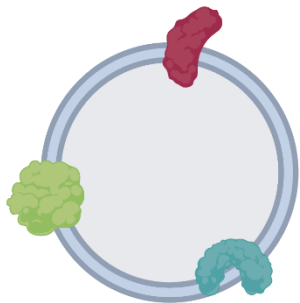


Les VE plasmatiques favorisent l'HTP



Les VE plasmatisques activent la coagulation en cas de cirrhose

Facteur tissulaire



Conclusion

- La composition des VE plasmatiques est modifiée dans les maladies du foie
- Les VE reflètent les atteintes tissulaires et peuvent prédire l'évolution des malades
- Les VE sont des acteurs clés de la communication entre les organes :
 - ✓ Tumeurs, intestin et tissus adipeux → foie
 - ✓ Foie (VE âgées, grasses, cirrhotiques)
 - artères, tissu adipeux et coagulation



Instituts
thématiques

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Université
Paris Cité

CRi
CENTRE de RECHERCHE
sur l'INFLAMMATION



Hepatology unit, Beaujon Hospital
Reference center for vascular liver diseases



Inserm U1149 – ATIP AVENIR, www.rautoulab.com/
Team “vessels in liver diseases”

anr®
agence nationale
de la recherche
EF Clif
EUROPEAN FOUNDATION
FOR THE STUDY OF
CHRONIC LIVER FAILURE

Get these slides there:



Les Programmes Hospitaliers
de Recherche Clinique
(PHRC)



Lipotoxic stress

Steatotic hepatocyte

↑ EV release

NAFLD progression

Inflammation

Tissue remodeling

Systemic insulin resistance

Altered gut microbiota

