

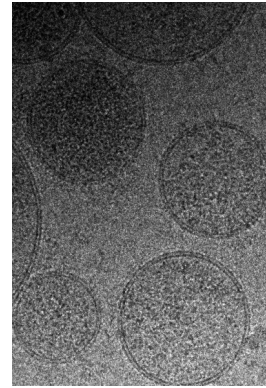
► Les maladies cardiovasculaires constituent la principale cause de décès dans le monde. Il est donc urgent de développer de nouvelles approches pour le traitement et la détection de ces maladies. Les vésicules extracellulaires (VE) ont attiré une attention considérable au vu de leur rôle dans la communication intercellulaire. Elles régulent en effet des processus clés comme l'inflammation ou l'angiogenèse, et sont donc impliquées dans de nombreux aspects de la physiopathologie cardiovasculaire. Les VE semblent avoir une action complexe qui dépend de leur origine et de leur contenu. Bien que leur présence soit parfois délétère, elles sont également considérées comme des outils diagnostiques et thérapeutiques potentiels. Cette revue résume les avancées récentes dans la compréhension du rôle des VE dans les maladies cardiovasculaires. ◀

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans le monde, provoquant 17,9 millions de morts par an (données de l'Organisation mondiale de la santé [OMS], 2018). Malgré les moyens mis en œuvre dans la prévention et le traitement de ces maladies, le taux de mortalité qu'elles engendrent représente un tiers des décès toutes causes confondues. Il s'avère donc urgent de développer de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Plusieurs molécules thérapeutiques sont en cours de développement, tels que des anticorps monoclonaux qui ciblent l'hyperlipidémie ou l'inflammation athérotrombotique [1]. Récemment, l'utilisation de vésicules extracellulaires (VE) à des fins thérapeutiques a commencé à susciter un grand intérêt. Initialement décrites comme de simples débris cellulaires sans fonction biologique, les VE apparaissent aujourd'hui comme de véritables médiateurs de la communication intercellulaire. Il s'agit de structures submicroniques, à bicouche lipidique, libérées par la

## Vésicules extracellulaires et maladies cardiovasculaires

Pierre-Michael Coly<sup>1</sup>, Xavier Loyer<sup>1</sup>



Université de Paris, Inserm UMR 970, Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (Paris-Cardiovascular Research Center), 56 rue Leblanc, F-75015 Paris, France.

[xavier.loyer@inserm.fr](mailto:xavier.loyer@inserm.fr)

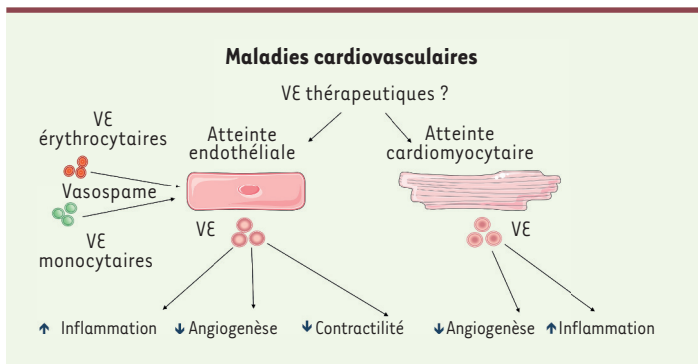
[pierre-michael.coly@inserm.fr](mailto:pierre-michael.coly@inserm.fr)

plupart des types cellulaires. Les VE sont généralement classifiées en trois sous-catégories : 1) les exosomes (30-100 nm), qui sont formés lorsque les endosomes multivésiculaires fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent leur contenu dans l'espace extracellulaire ; 2) les microvésicules (100-1 000 nm), issues d'un bourgeonnement de la membrane plasmique vers l'espace extracellulaire ; et 3) les corps apoptotiques (1-5 µm) qui, comme leur nom l'indique, sont libérés par des cellules mourantes. La Société internationale des vésicules extracellulaires (ISEV) a récemment proposé une nomenclature se fondant sur la caractérisation des VE selon leur taille, distinguant les grandes VE (ou microvésicules) et les petites VE (ou exosomes). Cette synthèse se référera au terme générique de VE.

Les recherches actuelles s'intéressent à la capacité intrinsèque des VE à transporter des composés bioactifs tels que des acides nucléiques, des lipides et des protéines. En effet, la composition des VE est le reflet de l'état physiologique de leur cellule d'origine. De plus, les VE peuvent aussi modifier le phénotype des cellules qui les incorporent, en apportant leurs constituants [2]. Ainsi, de nombreuses études ont montré un rôle des VE dans différents processus physiologiques et pathologiques [3]. Ces dernières années, des efforts considérables ont été déployés afin d'élucider le rôle des VE dans l'initiation et la progression des maladies cardiovasculaires. Ces vésicules peuvent être libérées par tous les types cellulaires qui composent le système cardiovasculaire, tels que les cellules endothéliales, les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses, ainsi que les cellules sanguines.

Cette synthèse a pour but de discuter les études récentes évaluant le rôle des VE dans les maladies cardiovasculaires, principalement dans les contextes d'athérosclérose et d'infarctus du myocarde (IM).

Vignette (© Guillaume van Niel, Aurélie di Cicco, Graça Raposo, Daniel Levy).



**Figure 1. Représentation schématique du rôle des vésicules extracellulaires (VE) dans les maladies cardiovasculaires.** Dans certains contextes, des VE circulantes de différentes origines (érythrocyte, monocyte, plaquette, etc.) contribuent au dysfonctionnement endothélial. Les VE libérées à la suite d'une atteinte endothéliale peuvent moduler l'angiogenèse, l'inflammation et la contractilité vasculaire, notamment via le transfert intercellulaire de micro-ARN, de cytokines et de protéines membranaires. En réponse à une ischémie, le tissu myocardique lésé libère des VE dans la circulation. Ces VE influencent les processus d'angiogenèse et d'inflammation en interagissant avec des cellules endothéliales ou avec des cellules inflammatoires infiltrant le tissu. Tirer parti des effets bénéfiques de certaines sous-catégories de VE pourrait permettre de nouvelles stratégies thérapeutiques de voir le jour.

## Vésicules extracellulaires et maladies vasculaires

### VE et athérosclérose

Du stade initial aux lésions plus avancées [4], les plaques d'athérosclérose contiennent des vésicules extracellulaires, suggérant que celles-ci pourraient jouer un rôle au cours du développement de la maladie. Plusieurs travaux ont montré par ailleurs que les niveaux circulants de VE dérivées de plaquettes et de cellules endothéliales étaient significativement augmentés chez des patients souffrant d'athérosclérose [5], tandis que les niveaux circulants de VE leucocytaires sont associés à des plaques plus instables chez des patients asymptomatiques [6]. Il faut souligner que la présence de VE endothéliales est plus fortement corrélée avec la progression et la sévérité de la maladie que d'autres marqueurs plus classiques de l'activation endothéliale, tels que la protéine ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) [7]. Elles apparaissent donc comme des candidats prometteurs pour prédire la survenue d'évènements cardiovasculaires chez des patients à risque [8].

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le rôle des VE au cours de la formation des plaques d'athérosclérose. Des données obtenues *in vitro* indiquent que les VE de différentes origines peuvent stimuler la libération de cytokines pro-inflammatoires par les cellules endothéliales et les leucocytes, comme les interleukines (IL) 6 et 8 [4]. Des VE d'origine endothéliale, plaquettaire ou érythrocytaire peuvent également augmenter la perméabilité de l'endothélium et favoriser l'adhérence des leucocytes (Figure 1). De plus, des cellules endothé-

liales exposées à des conditions pro-athérogènes (LDL [*low density lipoprotein*] oxydées, faibles contraintes de cisaillement, TNF- $\alpha$  [*tumor necrosis factor alpha*]) libèrent des VE transportant les micro-ARN-92 et 155, ainsi qu'un cocktail de cytokines et chimiokines (CCL [*C-C motif chemokine ligand*] 2 et 5, IL-6 et IL-8, CXCL10 [*C-X-C motif chemokine ligand 10*], TNF- $\alpha$ ) [4,9]. Une fois captées par des monocytes, ces VE sont capables de les orienter vers un phénotype pro-inflammatoire (ou type M1). Ces événements permettent alors l'infiltration des monocytes dans l'endothélium, favorisant ainsi l'initiation de la maladie. Certains de ces effets peuvent être atténués par des traitements ciblant l'hypertension ou l'hyperlipidémie. Comparées à des VE provenant de patients hypertendus ou hyperlipidémiques, des VE isolées de patients traités peuvent en effet réduire *in vitro* l'expression des protéines VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) et ICAM-1 par des cellules endothéliales en culture (cellules HUVEC, pour *human umbilical vein endothelial cells*) [10].

Différents types de VE peuvent stimuler la transformation de macrophages en cellules spumeuses en favorisant l'accumulation de lipides au sein de ces cellules. C'est le cas, par exemple, des VE dérivées de lymphocytes T, capables de stimuler l'accumulation de cholestérol [11]. Ce processus mène généralement à une apoptose de ces macrophages qui peut être accélérée par le transfert des caspases 1 et 3 via des VE provenant de cellules endothéliales, d'érythrocytes, de plaquettes, de monocytes, ou de cellules dendritiques [4]. Les cellules musculaires lisses, au sein de la plaque d'athérosclérose, peuvent également être influencées par les VE environnantes. En effet, des VE plaquettaires contenant du PDGF (*platelet-derived growth factor*) stimulent la prolifération de ces cellules [12]. À l'inverse, leur apoptose peut être activée par des VE dérivées de monocytes transportant la caspase 1 [13]. Plusieurs études soulignent un rôle des VE dans la désstabilisation de la plaque d'athérome et dans la thrombose. Une caractérisation de plaques humaines vulnérables a montré que le noyau nécrotique de ces plaques contient de grandes quantités de VE thrombogènes provenant principalement de leucocytes, d'érythrocytes et de cellules musculaires lisses [14, 15]. Cette abondance de vésicules particulières au sein de la plaque confère un haut potentiel pro-coagulant à la lésion athéroscléreuse, par rapport à des VE circulantes provenant du même patient [14]. La rupture de la chape fibreuse de la lésion expose donc ce matériel thrombogène, déclenchant ainsi une activation plaquettaire et la formation de thrombus au site de la lésion [4]. Les VE participent activement à l'initiation de la cascade de

coagulation *via* le facteur tissulaire et la phosphatidylsérine qu'elles présentent à leur surface [14, 16]. Les VE circulantes affectent également le processus de coagulation [4] et peuvent potentiellement initier celui-ci en se liant à la matrice subcellulaire à la suite d'une lésion endothéliale [17]. Alors que la plupart de ces effets ont été attribués aux microvésicules, certains types de petites VE semblent jouer un rôle anti-thrombotique. En effet, les petites VE dérivées de plaquettes ralentissent l'agrégation plaquettaire et préviennent la thrombose occlusive dans un modèle murin de lésion de l'artère carotide, en réduisant les niveaux d'expression de CD36 (ou *fatty acid transporter*, FAT) plaquettaire [18].

En plus de moduler la perméabilité de l'endothélium, les VE interviennent dans la dégradation de la matrice extracellulaire *via* les activités des métalloprotéases qu'elles abritent [19]. Des fuites peuvent ainsi être induites au sein des *vasa vasorum*<sup>1</sup> immatures, favorisant le recrutement de cellules inflammatoires qui contribueront, par la suite, à la déstabilisation de la plaque [20]. Les processus néo-angiogéniques locaux sont également influencés par les VE de la plaque elles-mêmes (Figure 1). Cet effet repose sur l'interaction entre le CD40 endothélial et son ligand (CD40L), présent à la surface des vésicules dérivées des macrophages de la plaque<sup>2</sup> [19]. L'activité fibrinolytique des VE leucocytaires et endothéliales pourrait également contribuer à ce processus angiogénique [4]. Les VE peuvent également influencer la dégradation des protéines structurelles par le biais des métalloprotéases matricielles (MMP) qu'elles peuvent exprimer à leur surface. Les VE de macrophages, générées *in vitro*, expriment en effet la MMP-14 (ou MT1-MMP pour *membrane-type matrix metalloproteinase 1*) à la suite d'une exposition à la fumée de cigarette. De même, les VE endothéliales, générées *in vivo* et *in vitro*, expriment les MMP-2, -9, -10 ou -14 et les VE dérivées de neutrophiles portent MMP-9 [4].

Un rôle potentiel de VE issues d'adipocytes a été montré dans l'athérosclérose. En effet, des VE d'origine adipocytaire favorisent l'adhérence de cellules inflammatoires aux cellules endothéliales, conduisant à la survenue d'athérosclérose [21]. Dans des modèles murins, ces VE altèrent la régulation de l'homéostasie du cholestérol des macrophages, favorisant ainsi la survenue de lésions athéromateuses. Enfin, il a été montré que ces VE issues d'adipocytes favorisaient la vulnérabilité des plaques d'athérosclérose et le développement de lésions d'athérosclérose en induisant l'angiogenèse des *vasa vasorum*, chez les souris diabétiques athéropromes [22].

### VE et altérations fonctionnelles des vaisseaux

Les VE circulantes ont un impact sur les maladies cardiovasculaires, en altérant la synthèse de monoxyde d'azote (NO) au niveau endothélial, conduisant à une dysfonction endothéliale. Cette dysfonction des cellules endothéliales est associée à une augmentation de la production de radicaux libres de l'oxygène et à un stress oxydant intense entraînant des altérations de contractilité des vaisseaux, tels que des

vasospasmes. Ces vasospasmes sont associés à la survenue d'événements cardiaques, sans obstruction des artères coronaires, dans des contextes pathologiques comme les néoplasmes myéloprolifératifs. Les néoplasmes myéloprolifératifs ont pour origine une mutation du gène qui code la kinase JAK2 (*Janus kinase 2*), la mutation JAK2 V617F conduisant à une activation constitutive du récepteur du facteur de croissance et des voies de signalisation en aval (indépendamment de ses ligands), ce qui aboutit finalement à la prolifération des cellules myéloïdes. Dans ce contexte pathologique, Poisson *et al.* ont montré un rôle des VE dérivées d'érythrocytes. En effet, les VE érythrocytaires portant la mutation JAK2 V617F sont transférées aux cellules endothéliales, où elles favorisent un stress oxydant en transmettant une enzyme, la myéloperoxydase (MPO) [23].

Un rôle des VE d'origine érythrocytaire a également été décrit dans le contexte de vasospasmes occlusifs associés à la drépanocytose. Dans ce contexte pathologique, les VE érythrocytaires de patients drépanocytaires présentent de fortes concentrations d'hème. Le transfert de l'hème aux cellules endothéliales, *via* les VE érythrocytaires, induit un stress oxydant important à l'origine d'une dysfonction endothéliale conduisant aux crises vaso-occlusives observées dans la maladie [24] (Figure 1).

### Vésicules extracellulaires (VE) et atteinte myocardique

En réponse à une ischémie, le tissu cardiaque lésé libère des VE dans la circulation. Les taux sériques de ces vésicules pro-coagulantes, de diverses origines (endothéliales ou dérivées des plaquettes), augmentent dans les heures qui suivent le début de l'ischémie myocardique. La surveillance de leurs taux chez les patients améliore ainsi les prédictions des événements cardiovasculaires indésirables majeurs [25]. L'utilisation de modèles murins d'ischémie cardiaque a révélé que les taux circulants de VE augmentent rapidement et que leur contenu est enrichi (contenu spécifique en micro-ARN d'origine cardiaque) [26]. Rodriguez *et al.* ont ainsi montré chez la souris, suite à un infarctus du myocarde, la présence dans la circulation de VE portant la connexine 43, celle-ci représentant un marqueur potentiel d'origine cardiomyocytaire [27]. Chez l'homme, une récente étude a montré que le myocarde libère en continu des VE dans le sang. Cette libération est accrue en réponse à divers stress (sténose aortique ou affection des valves cardiaques) [28]. En utilisant une approche innovante de cytométrie en flux, Anselmo *et al.* ont mis en évidence la présence de VE exprimant

<sup>1</sup> Vaisseaux de très petit calibre cheminant dans l'adventice (tunique externe de la paroi d'une artère) et irriguant la paroi artérielle.

<sup>2</sup> CD40 est un corécepteur exprimé par le macrophage, induisant sa stimulation lorsque son ligand, CD40L, le fixe.

à leur surface la protéine SIRP $\alpha$  (*signal regulatory protein  $\alpha$*  ou CD172a), un marqueur des cardiomyocytes. L'origine cardiomyocytaire de ces VE exprimant CD172a (CD172a<sup>+</sup>) a été confirmée par la présence de troponine T, une protéine impliquée dans la contraction cardiaque, et leur enrichissement spécifique en micro-ARN cardiaques. Les taux de VE CD172<sup>+</sup> constituent un marqueur de bon pronostic, un taux élevé étant associé à un pronostic favorable chez les patients. Cela est en partie dû à un transfert de VE CD172<sup>+</sup> au tissu myocardique sain, ce qui favorise la contraction cardiaque par un maintien du cycle calcique. Des VE d'origine endothéliale sont également retrouvées en grand nombre dans la circulation en réponse à un infarctus du myocarde [29]. Ces VE expriment à leur surface VCAM-1 et PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule-1* ou CD31) et sont transférées dans la rate, où elles induisent la mobilisation de cellules inflammatoires circulantes (les monocytes) vers la zone ischémique lésée. Dans le tissu ischémique, une libération intense et transitoire (dès 15 h après un infarctus du myocarde) de VE majoritairement d'origine cardiomyocytaire est observée. Ces VE vont ensuite être transférées aux cellules inflammatoires infiltrant le tissu, modulant alors la libération de cytokines pro-inflammatoires [30]. La présence de VE dans le tissu ischémique a été confirmée chez les patients. Une classe de VE spécifiques, les exophères, est libérée par les cardiomyocytes. Ces vésicules particulières contiennent des mitochondries dysfonctionnelles qui seront transférées, via un mécanisme impliquant la kinase MERTK (*myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase*), aux macrophages cardiaques, qui les élimineront, participant ainsi au maintien de l'homéostasie cardiaque [31].

### Vésicules extracellulaires (VE) et cardiomyopathie diabétique

La cardiomyopathie diabétique se définit comme un dysfonctionnement myocardique survenant chez des patients atteints de diabète, en l'absence de maladie coronarienne, d'hypertension ou de valvulopathie. Cette maladie comporte généralement un risque élevé d'insuffisance cardiaque et de mortalité [32].

De récents travaux ont montré que l'environnement diabétique est associé à des modifications significatives des niveaux de VE circulantes, ainsi que de leur composition [33]. Des études *in vivo* portant sur le rôle des VE dans l'homéostasie cardiomyocytaire ont révélé que les VE dérivées d'adipocytes diabétiques, transportant le micro-ARN-130b-3p, étaient transférées vers des cardiomyocytes lors d'une ischémie-reperfusion. En agissant sur des cibles telles que l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*)  $\alpha 1/\alpha 2$ , Birc6 (*Baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing protein 6*) et Ucp3 (*uncoupling protein 3*), ce micro-ARN entraîne une exacerbation de la lésion, comme en témoignent la moindre récupération de la fonction cardiaque, ainsi que l'augmentation de l'apoptose cardiomyocytaire et de la taille de l'infarctus [34].

Au cours de l'évolution initiale du diabète, l'hyperglycémie peut entraîner des dysfonctionnements endothéliaux à l'origine d'une raréfaction microvasculaire au sein du myocarde [35]. Il a d'ailleurs été suggéré qu'une dérégulation de l'angiogenèse myocardique serait

la cause principale des cardiomyopathies diabétiques [36]. L'exposition à de fortes concentrations de glucose conduit à une élévation dans l'endothélium des niveaux du micro-ARN-503 qui, en ciblant les transcrits de la cycline Ccne1 (*cyclin E1*) et de la phosphatase Cdc25A (*cell division cycle 25 A*), inhibe la prolifération endothéliale et l'angiogenèse [37]. Le transfert du micro-ARN-503 via des VE endothéliales altère la migration et la prolifération des péricytes, réduisant davantage l'angiogenèse post-ischémique ainsi que la perméabilité vasculaire en interférant avec la production de VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*) et d'EFNB2 (*ephrin B2*) [38] (Figure 1). Dans des conditions physiologiques, les cellules endothéliales libèrent des VE enrichies en micro-ARN-10a, qui peut être ainsi transféré aux monocytes, où il réprime plusieurs acteurs de la voie de signalisation impliquant NF- $\kappa$ B (*nuclear factor- $\kappa$ B*), participant ainsi à l'atténuation de leur activité pro-inflammatoire [39]. Ces VE contiennent par ailleurs d'importantes quantités du micro-ARN-126, qui favorise la réparation endothéliale vasculaire en ciblant SPRED1 (*sprouty-related EVH1 domain-containing 1*) [40], un régulateur négatif de la voie de signalisation du VEGF [41]. Cependant, dans des conditions d'hyperglycémie, l'expression du micro-ARN-126 est réduite dans les vésicules endothéliales, ce qui nuit à la réparation de l'endothélium vasculaire, en raison d'une diminution du ciblage de SPRED1 [40]. D'autres travaux ont révélé une expression réduite de ce micro-ARN-126 dans les VE circulantes et les VE dérivées de progéniteurs endothéliaux de patients atteints de diabète [42]. L'exposition de progéniteurs endothéliaux à ces VE diminue l'expression du récepteur du VEGF, VEGFR2, et la capacité de migration de ces progéniteurs, tout en augmentant l'apoptose et la production de radicaux libres [42].

La raréfaction microvasculaire qui résulte de la mort des cellules endothéliales et d'une angiogenèse myocardique insuffisante, est une manifestation majeure de la maladie cardiovasculaire ischémique induite par le diabète. Au début du diabète, une glycémie élevée entraîne un dysfonctionnement endothélial, favorisant alors cette raréfaction [43]. Des travaux récents ont démontré que les micro-ARN transportés au sein de VE cardiomyocytaires sont étroitement liés aux lésions myocardiques et aux défauts d'angiogenèse liés à la cardiomyopathie diabétique [44]. En utilisant des cardiomyocytes de rats Goto-Kakizaki adultes, un modèle animal couramment employé pour étudier le diabète de type II, Wang *et al.* [45] ont démontré que le micro-ARN-320 vésiculaire inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales cardiaques en réduisant

l'expression des protéines Ets2 (*ETS proto-oncogene 2*), Hsp20 (*heat shock protein 20*) et IGF-1 (*insulin growth factor 1*), ce qui provoque une insuffisance vasculaire au sein du myocarde. Inversement, Garcia *et al.* [46] ont montré que la privation de glucose conduit à la libération de petites VE cardiomyocytaires enrichies en micro-ARN pro-angiogéniques, tels que le micro-ARN-126-3p et le micro-ARN-23a.

### Potentiel thérapeutique des VE et maladies cardiovasculaires

Ces dernières années, plusieurs études ont mis en évidence la possible utilisation des VE comme vecteurs thérapeutiques dans différentes maladies, y compris les maladies cardiovasculaires [4, 47]. Des études précliniques, réalisées dans des modèles murins d'athérosclérose, ont montré une diminution de la taille des lésions athéromateuses après injection de VE dérivées de cellules endothéliales humaines [41, 48]. L'administration de corps apoptotiques endothéliaux contenant le micro-ARN-126 favorise la sécrétion locale de CXCL12 et l'incorporation de cellules progénitrices exprimant Sca-1 (*stem cells antigen-1*), ce qui améliore la stabilité de la plaque [41]. Les vésicules transportant le micro-ARN-126, en ciblant SPRED1, stimulent également la ré-endothélialisation après une lésion vasculaire [40]. Dans un modèle murin d'athérosclérose, l'incorporation, dans des cellules musculaires lisses de la plaque, de VE endothéliales enrichies en micro-ARN-143/146 réduit également les lésions athéroscléroseuses [48].

Les VE présentent également un intérêt pour les thérapies régénératives cardiaques. L'utilisation de thérapies utilisant des cellules souches mésenchymateuses, en particulier, suscite un intérêt considérable. Bien qu'il ait été suggéré que les cellules greffées exercent leur action réparatrice en remplaçant les cellules endommagées, il apparaît désormais que le sécrétome de ces cellules est en fait responsable de la majorité des bénéfices observés [49]. Cette hypothèse a été confirmée par des travaux montrant que le milieu conditionné des cellules souches, en particulier sa fraction vésiculaire, était capable de réduire la taille de l'infarctus et d'améliorer la fonction cardiaque par la réduction du stress oxydant et l'amélioration de la survie des cardiomyocytes après un infarctus du myocarde. Les petites VE des cellules progénitrices cardiaques peuvent par ailleurs orienter les monocytes/ macrophages vers un phénotype réparateur (de type M2) [50]. Les VE dérivées de cellules souches apparaissent ainsi être un substitut intéressant à la greffe de cellules en médecine régénérative après un infarctus du myocarde.

### Conclusion et futurs défis

Les VE jouent un rôle indéniable dans les maladies cardiovasculaires. Des efforts considérables de recherche ont révélé leurs rôles dans la survenue des stades initiaux de maladies telles que l'athérosclérose, ou lors de la survenue d'un infarctus du myocarde. Ces VE sont à la fois de réelles actrices mais également des biomarqueurs de ces maladies. Historiquement, le domaine du cardiovasculaire s'est attaché à étudier le rôle des grandes VE. Le prochain défi de la communauté scientifique est de définir le rôle distinct des différentes sous-populations

de VE (grandes ou petites) dans les différents contextes pathologiques. La récente mise en évidence de VE d'origine cardiomyocytaire, circulantes, pourrait également permettre d'utiliser ces VE comme biomarqueurs spécifiques des atteintes cardiaques. De nombreux travaux restent nécessaires afin d'étudier le devenir de ces VE une fois libérées dans la circulation, que ce soit au niveau de leur clairance ou du transfert fonctionnel à distance, afin de préciser leur biodistribution et leurs effets spécifiques. La mise en place de nouveaux modèles expérimentaux, comme le poisson zèbre, pourrait permettre de répondre à ces défis. Identifier et caractériser précisément dans chaque maladie, les mécanismes impliqués dans la libération des VE et dans leur devenir, devraient permettre de développer des stratégies thérapeutiques spécifiques et pertinentes. ♦

### SUMMARY

#### Extracellular vesicles and cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death globally. There is therefore a need to develop new approaches for the treatment and early detection of these ailments. In the past decades, extracellular vesicles (EVs) have attracted significant attention as their role in intercellular communication has been brought to light. They have been shown to regulate pathways such as cellular inflammation or angiogenesis, and are therefore involved in key aspects of cardiovascular pathophysiology. Interestingly, EVs appear to have a multifaceted role which depends on their origin and cargo. Though at times deleterious, they have also been proposed as promising diagnostic tools and potential therapeutics. This review highlights recent advances in the role of extracellular vesicles in cardiovascular pathologies. ♦

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis — from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* 2021 ; 20 : 589–610.
2. Niel G van, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018 ; 19 : 213–28.
3. Yáñez-Mó M, Siljander PRM, Andreu Z, *et al.* Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles* 2015 ; 4 : 1–60.
4. Boulanger CM, Loyer X, Rautou P-E, *et al.* Extracellular vesicles in coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2017 ; 14 : 259–72.
5. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, *et al.* Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001 ; 104 : 2649–52.
6. Sarlon-Bartoli G, Bennis Y, Lacroix R, *et al.* Plasmatic level of leukocyte-derived microparticles is associated with unstable plaque in asymptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : 1436–41.



## RÉFÉRENCES

7. Sinning JM, Losch J, Walenta K, et al. Circulating CD31 +/Annexin V + microparticles correlate with cardiovascular outcomes. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 2034-41.
8. Nozaki T, Sugiyama S, Koga H, et al. Significance of a Multiple Biomarkers Strategy Including Endothelial Dysfunction to Improve Risk Stratification for Cardiovascular Events in Patients at High Risk for Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : 601-8.
9. Loyer X, Potteaux S, Vion A, et al. Inhibition of MicroRNA-92a Prevents Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Mice. *Circ Res* 2014 ; 114 : 434-43.
10. Zu L, Ren C, Pan B, et al. Endothelial microparticles after antihypertensive and lipid-lowering therapy inhibit the adhesion of monocytes to endothelial cells. *Int J Cardiol* 2016 ; 202 : 756-9.
11. Zakharova L, Svetlova M, Fomina AF. T cell exosomes induce cholesterol accumulation in human monocytes via phosphatidylserine receptor. *J Cell Physiol* 2007 ; 212 : 174-81.
12. Pakala R. Serotonin and thromboxane A2 stimulate platelet-derived microparticle-induced smooth muscle cell proliferation. *Cardiovasc Radiat Med* 2004 ; 5 : 20-6.
13. Sarkar A, Mitra S, Mehta S, et al. Monocyte derived microvesicles deliver a cell death message via encapsulated caspase-1. *PLoS One* 2009 ; 4 .
14. Leroyer AS, Isobe H, Lesèche G, et al. Cellular Origins and Thrombogenic Activity of Microparticles Isolated From Human Atherosclerotic Plaques. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 772-7.
15. Mayr M, Grainger D, Mayr U, et al. Proteomics, metabolomics, and immunomics on microparticles derived from human atherosclerotic plaques. *Circ Cardiovasc Genet* 2009 ; 2 : 379-88.
16. Tripisciano C, Weiss R, Eichhorn T, et al. Different Potential of Extracellular Vesicles to Support Thrombin Generation: Contributions of Phosphatidylserine, Tissue Factor, and Cellular Origin. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 1-11.
17. Merten M, Pakala R, Thiagarajan P, et al. Platelet microparticles promote platelet interaction with subendothelial matrix in a glycoprotein IIb/IIIa-dependent mechanism. *Circulation* 1999 ; 99 : 2577-82.
18. Srikanthan S, Li W, Silverstein RL, et al. Exosome poly-ubiquitin inhibits platelet activation, downregulates CD36 and inhibits pro-atherothrombotic cellular functions. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12 : 1906-17.
19. Leroyer AS, Rautou PE, Silvestre JS, et al. CD40 Ligand+ Microparticles From Human Atherosclerotic Plaques Stimulate Endothelial Proliferation and Angiogenesis. A Potential Mechanism for Intraplaque Neovascularization. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 1302-11.
20. Michel JB, Virmani R, Arbustini E, et al. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *Eur Heart J* 2011 ; 32 .
21. Wadey RM, Connolly KD, Mathew D, et al. Inflammatory adipocyte-derived extracellular vesicles promote leukocyte attachment to vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2019 ; 283 : 19-27.
22. Wang F, Chen F, Shang Y, et al. Insulin resistance adipocyte-derived exosomes aggravate atherosclerosis by increasing vasa vasorum angiogenesis in diabetic ApoE -/- mice. *Int J Cardiol* 2018 ; 265 : 181-7.
23. Poisson J, Tanguy M, Davy H, et al. Erythrocyte-derived microvesicles induce arterial spasms in JAK2V617F myeloproliferative neoplasm. *J Clin Invest* 2020 ; 130 : 2630-43.
24. Camus SM, Moraes JA De, Bonnin P, et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoconstrictions in sickle cell disease. *Blood* 2015 ; 125 : 3805-14.
25. Sinning JM, Losch J, Walenta K, et al. Circulating CD31 +/Annexin V + microparticles correlate with cardiovascular outcomes. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 2034-41.
26. Deddens JC, Vrijzen KR, Colijn JM, et al. Circulating Extracellular Vesicles Contain miRNAs and are Released as Early Biomarkers for Cardiac Injury. *J Cardiovasc Transl Res* 2016 ; 9 : 291-301.
27. Rodríguez JA, Orbe J, Saenz-Pipaón G, et al. Selective increase of cardiomyocyte derived extracellular vesicles after experimental myocardial infarction and functional effects on the endothelium. *Thromb Res* 2018 ; 170 : 1-9.
28. Anselmo A, Frank D, Papa L, et al. Myocardial hypoxic stress mediates functional cardiac extracellular vesicle release. *Eur Heart J* 2021 ; 42 : 2780-92.
29. Akbar N, Digby JE, Cahill TJ, et al. Endothelium-derived extracellular vesicles promote splenic monocyte mobilization in myocardial infarction. *JCI insight* 2017 ; 2 .
30. Loyer X, Zlatanova I, Devue C, et al. Intra-cardiac release of extracellular vesicles shapes inflammation following myocardial infarction short communication. *Circ Res* 2018 ; 123 : 100-6.
31. Nicolás-Ávila JA, Lechuga-Vieco A V., Esteban-Martínez L, et al. A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart. *Cell* 2020 ; 183 : 94-109.e23.
32. Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H. Heart Failure: a Major Cardiovascular Complication of Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2016 ; 16 : 116.
33. Freeman DW, Noren Hooten N, Eitan E, et al. Altered Extracellular Vesicle Concentration, Cargo, and Function in Diabetes. *Diabetes* 2018 ; 67 : 2377-88.
34. Gan L, Xie D, Liu J, et al. Small Extracellular Microvesicles Mediated Pathological Communications Between Dysfunctional Adipocytes and Cardiomyocytes as a Novel Mechanism Exacerbating Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Mice. *Circulation* 2020 ; 141 : 968-83.
35. Carli MF Di, Janisse J, Ager J, et al. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 1387-93.
36. Chen J-X, Zeng H, Reese J, et al. Overexpression of angiotensin-2 impairs myocardial angiogenesis and exacerbates cardiac fibrosis in the diabetic db/db mouse model. *Am J Physiol Circ Physiol* 2012 ; 302 : H1003-12.
37. Caporali A, Meloni M, Völlenkle C, et al. Deregulation of microRNA-503 Contributes to Diabetes Mellitus-Induced Impairment of Endothelial Function and Reparative Angiogenesis After Limb Ischemia. *Circulation* 2011 ; 123 : 282-91.
38. Caporali A, Meloni M, Nailor A, et al. p75NTR-dependent activation of NF-κB regulates microRNA-503 transcription and pericyte-endothelial crosstalk in diabetes after limb ischaemia. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 8024.
39. Njock MS, Cheng HS, Dang LT, et al. Endothelial cells suppress monocyte activation through secretion of extracellular vesicles containing anti-inflammatory microRNAs. *Blood* 2015 ; 125 : 3202-12.
40. Jansen F, Yang X, Hoelscher M, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of microRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via spred1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles. *Circulation* 2013 ; 128 : 2026-38.
41. Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci Signal* 2009 ; 2 .
42. Wu K, Yang Y, Zhong Y, et al. The effects of microvesicles on endothelial progenitor cells are compromised in type 2 diabetic patients via downregulation of the miR-126/VEGFR2 pathway. *Am J Physiol Metab* 2016 ; 310 : E828-37.
43. Nakagami H, Kaneda Y, Ogihara T, et al. Endothelial Dysfunction in Hyperglycemia as a Trigger of Atherosclerosis. *Curr Diabetes Rev* 2005 ; 1 : 59-63.
44. Nandi SS, Mishra PK. Targeting miRNA for Therapy of Juvenile and Adult Diabetic Cardiomyopathy. *Advances in experimental medicine and biology. Adv Exp Med Biol* 2018 : 47-59.
45. Wang X, Huang W, Liu G, et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2014 ; 74 : 139-50.
46. Garcia NA, Ontoria-Oviedo I, González-King H, et al. Glucose Starvation in Cardiomyocytes Enhances Exosome Secretion and Promotes Angiogenesis in Endothelial Cells. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0138849.
47. Wiklander OPB, Brennan M, Lötvall J, et al. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles. *Sci Transl Med* 2019 ; 11 : 8521.
48. Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol* 2012 ; 14 : 249-56.
49. Lai RC, Chen TS, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosome: A novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease. *Regen Med* 2011 ; 6 : 481-92.
50. Pezzana C, Agnely F, Bochet A, et al. Extracellular Vesicles and Biomaterial Design: New Therapies for Cardiac Repair. *Trends Mol Med* 2021 ; 27 : 231-47.

### TIRÉS À PART

X. Loyer

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la Société Française de Myologie  
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS  
www.filmemus.fr

