

L'analyse de la biologie des exosomes permet des solutions de diagnostic révolutionnaires

<https://lnkd.in/eR3WASWA>



Nous avons établi [précédemment](#) que l'analyse de la cargaison des exosomes peut transformer de manière significative la gestion des soins. Aujourd'hui, nous nous concentrons sur les applications diagnostiques de la biologie des exosomes.

Nous expliquons comment l'analyse de la biologie des exosomes conduit à de nouvelles façons de diagnostiquer une maladie. Nous

identifications ensuite les trois défis d'ingénierie qui y sont associés. Enfin, nous discutons de la manière dont ces défis sont surmontables par de nouvelles technologies telles que la plate-forme de Mursla.

L'analyse des exosomes et de leur biologie peut transformer le diagnostic des maladies

Pour rappel, les exosomes sont des nanovésicules lipidiques (« bulles ») sécrétées par les cellules de notre corps. Ils transportent des cargaisons biologiques telles que de l'ADN, de l'ARN et des protéines, et peuvent voyager sur de longues distances pour des raisons diverses. Les exosomes peuvent être trouvés dans tous les biofluides tels que le sang, l'urine, la sueur et la salive.

Nos cellules sécrètent constamment une multitude d'exosomes. Leurs contenus reflètent le statut biologique de leurs cellules d'origine : saines ou malades. Ces informations peuvent être consultées via une prise de sang pour une analyse biomédicale. C'est ce qu'on appelle une biopsie liquide, un terme inventé par opposition à la biopsie de tissu. Bien que les biopsies tissulaires soient actuellement l'étalon-or pour le diagnostic des maladies, elles sont invasives et peu pratiques si on souhaite prélever une collection de cellules du corps pour analyse. En comparaison, une biopsie liquide est non invasive et permet [de nombreuses nouvelles applications passionnantes](#) telles que le dépistage de routine du cancer. A ce jour, 90% des cancers ne sont toujours pas dépistés. Il est largement admis que le dépistage précoce du cancer et son

diagnostic, à eux seuls, pourraient sauver des millions de vies chaque année.

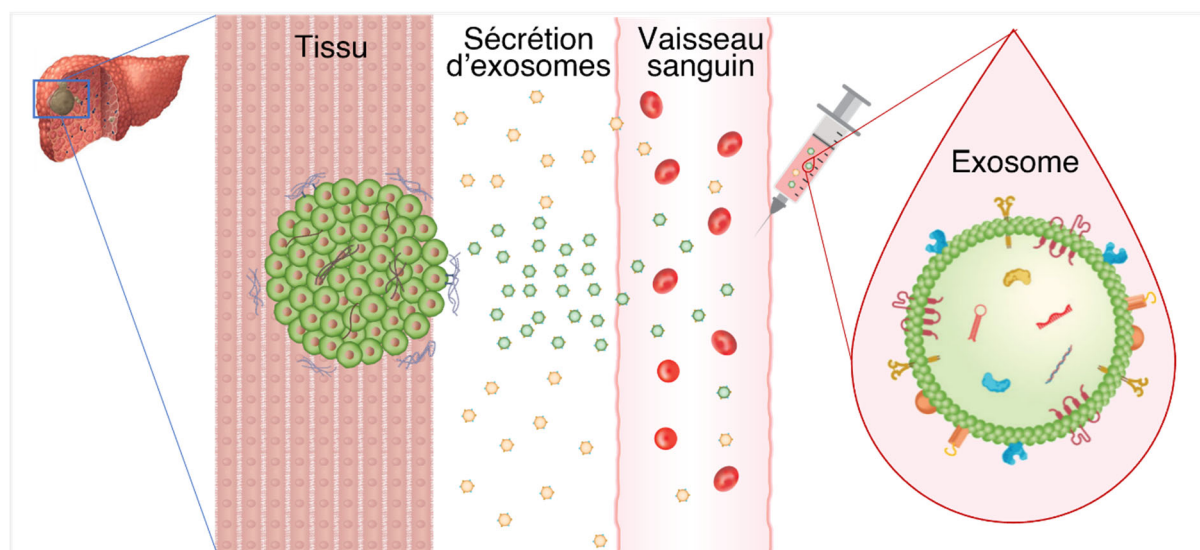


Illustration d'une biopsie liquide à base d'exosomes pour le cancer du foie

Au cours de la dernière décennie, la première génération de tests de biopsie liquide pour la détection du cancer a été rendu possible grâce à la propagation de technologies rapides de séquençage d'ADN. Ces tests sont basés sur l'analyse sanguine d'informations provenant de cellules cancéreuses mourantes appelées ADN libre circulant (cfDNA en anglais). Une petite proportion de cfDNA dans le sang peut présenter des mutations spécifiques ou des patterns de méthylation/fragmentation, permettant la détection du cancer chez les patients.

Bien que ces tests présentent un grand potentiel, ils ont fait face à plusieurs [contrevenues](#) qui ont empêché leur adoption généralisée dans les cliniques. Par exemple, il y a une faible probabilité que les patients avec un résultat de test positif aient réellement la maladie. C'est ce qu'on appelle une valeur prédictive positive faible (certains

d'entre vous peuvent apprécier l'importance de cette mesure après la pandémie de COVID-19). Les chercheurs, les cliniciens et les patients sont désormais à la recherche de la prochaine génération de tests.

L'analyse de la biologie des exosomes offre de nombreux avantages supplémentaires, permettant une meilleure prédiction des maladies :

(i) En plus de l'ADN du noyau cellulaire, les exosomes ont d'autres matériaux biologiques bien conservés de leur cellule d'origine tels que des protéines, de l'ARN, des lipides et des métabolites ;

(ii) Les exosomes contiennent des marqueurs du tissu d'origine qui indiquent aux scientifiques d'où ils viennent. Par exemple, des marqueurs protéiques spécifiques montrent qu'ils ont été «fabriqués dans le foie»;

(iii) Les exosomes sont continuellement sécrétés par les cellules vivantes, ainsi qu'au stade précoce de la maladie, et pas seulement par celles qui meurent.

Qu'est-ce qui empêche la mise en place dans les cliniques de tests basés sur les exosomes ¹ ?

Il existe trois principaux défis techniques associés à l'exploitation de la biologie des exosomes pour la biopsie liquide : (1) la purification efficace des exosomes liés à la maladie ; (2) la caractérisation de la cargaison d'exosomes avec une précision et une confiance

suffisantes ; (3) la capacité des outils à s'adapter à une utilisation clinique.

(1) La purification efficace des exosomes liés à la maladie

Le sang est extrêmement complexe. En tant que telles, les techniques de détection actuelles ne peuvent être utilisées que si l'échantillon de sang est davantage purifié. Idéalement, cela implique de retirer autant de particules que possible qui ne sont pas des exosomes liés à la maladie ("contaminants") tout en préservant l'intégrité des exosomes. Diverses techniques peuvent être utilisées, seules ou en combinaison, pour isoler le matériel biologique par taille, densité, type d'antigène ou charge électrique.

Cependant, en pratique, les techniques ci-dessus ne sont pas suffisantes pour purifier les exosomes d'intérêt. Ceci pour un certain nombre de raisons : premièrement, la majorité des exosomes initiaux sont détruits ou jetés avec les contaminants au cours du processus. De plus, l'échantillon purifié contiendra un grand nombre de contaminants non exosomaux, tels que les lipoprotéines, qui ont une taille et une densité similaires mais qui sont 1000 fois plus abondantes. Enfin, la préparation se compose de plus de 99% d'exosomes provenant de tissus sains et ne sont donc pas révélateurs d'un état pathologique.

(2) La caractérisation de la cargaison d'exosomes avec une précision et une confiance suffisantes

Grâce à la purification de l'échantillon de sang initial, la cargaison d'exosomes liée à la maladie peut être plus facilement caractérisée. Chaque morceau de cargaison est un candidat pour devenir un biomarqueur potentiel. Il existe plusieurs techniques permettant d'analyser les acides nucléiques (tels que l'ADN et l'ARN), les protéines, les lipides ou les métabolites. Cela peut être fait de manière ciblée (par exemple PCR, [ELISA](#)) ou non ciblée (par exemple [NGS](#), [spectrométrie de masse](#)).

Malheureusement, aucune de ces méthodes ne peut garantir qu'elles analysent la cargaison d'exosomes liée à la maladie. Cela vient du fait que ces outils ne sont peut-être pas assez sensibles, ou lorsqu'ils le sont, ils sont susceptibles de regarder les mauvaises particules par inadvertance.

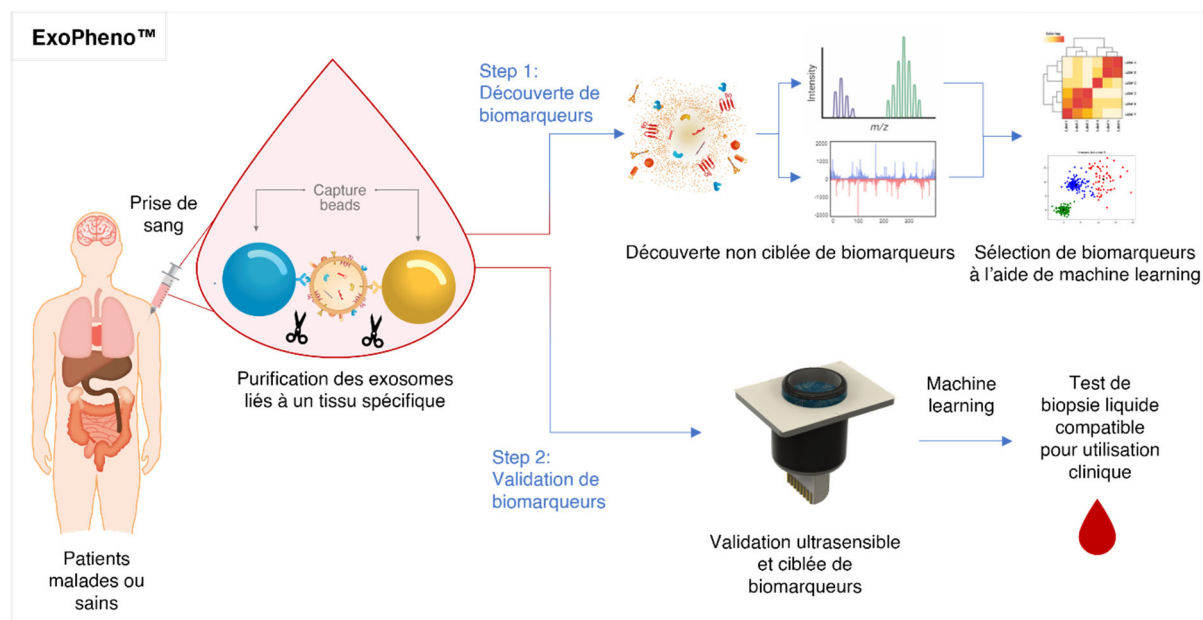
(3) La capacité des outils à s'adapter à une utilisation clinique

La caractérisation non ciblée présente une grande variabilité, est très coûteuse et lente. En revanche, la caractérisation ciblée est plus précise et plus rentable, mais nécessite la connaissance préalable du biomarqueur ciblé (ce qui a été peu exploré par le domaine jusqu'à présent). De plus, les systèmes de ciblage avancés ont un débit relativement faible. Enfin, la purification et la caractérisation d'exosomes spécifiques nécessitent généralement un personnel hautement qualifié et d'équipements très pointus donc coûteux.

De nouvelles technologies basées sur les exosomes rendent possible la création de tests de biopsie liquide de nouvelle génération

Pour relever les défis ci-dessus pour créer des tests à base d'exosomes, des efforts dans divers groupes de recherche, publics et privés, sont en cours pour améliorer la purification, la caractérisation et / ou la capacité des outils à s'adapter à une utilisation clinique.

Par exemple, Mursla travaille depuis 2019 au développement de nouvelles technologies pour surmonter ces défis d'ingénierie. Sa [nouvelle plate-forme technologique](#) appelée ExoPheno™ offre une purification améliorée des exosomes liés à la maladie, de nouveaux systèmes de caractérisation ultrasensibles et est conçue pour être adaptée à une utilisation clinique.



Flux de travail ExoPheno™ : de l'analyse de la biologie des exosomes au développement d'un test de biopsie liquide de nouvelle génération

Pour l'optimisation de la purification des exosomes liés à la maladie, Mursla a validé des marqueurs exclusifs de tissus d'origine facilitant l'élimination de la plupart des exosomes des organes sains et d'autres contaminants. Afin de parvenir à une caractérisation ultrasensible, la société en biotechnologie a développé deux systèmes : (i) un flux de travail de séquençage multi-omique propriétaire pour la découverte de biomarqueurs non ciblés et (ii) un nouveau système breveté pour la validation ultrasensible de biomarqueurs ciblés. Enfin, pour être adaptable à une utilisation clinique, Mursla a développé un flux de travail qui peut être utilisé dans des formats de plaques à 96 puits, qui sont standard dans n'importe quel laboratoire. Ces flux de travail sont soutenus par des [méthodologies innovantes de machine learning](#) pour manipuler de grandes quantités de données et améliorer la prédiction des tests.

Pour résumer, nous avons exploré comment l'analyse de la biologie des exosomes peut conduire à des solutions de biopsie liquide de nouvelle génération. Nous avons discuté des raisons pour lesquelles les technologies existantes ne peuvent pas actuellement analyser les exosomes avec l'efficacité appropriée. Enfin, nous avons démontré comment de nouvelles plateformes telles que les technologies de Mursla peuvent enfin apporter en clinique des outils de diagnostics s'appuyant sur les exosomes.

En conclusion, je pense que cette décennie apportera des solutions de diagnostic révolutionnaires et transformera la gestion des maladies chroniques telles que le cancer ou les maladies neurodégénératives. Mon prochain article discutera des étapes

cliniques nécessaires pour que cela devienne disponible à grande échelle.

PS : Mursla publiera plus de détails sur sa technologie brevetée et sa stratégie clinique dans les semaines à venir. Restez à l'écoute!

À propos de moi

Je suis un entrepreneur en biotechnologie, inventeur et fondateur et PDG de Mursla, une société basée à Cambridge qui se concentre sur les applications biomédicales des exosomes. J'ai été formé en biophysique à l'Université de Cambridge (Cavendish Laboratory) après une carrière internationale en tant que banquier d'affaires en biotech chez JP Morgan et un Master of Science in Management à HEC Paris.

¹ Malgré les limitations technologiques décrites ci-dessus, il existe actuellement un tests commercialisé qui repose en partie sur la cargaison d'ARN des exosomes provenant des urines. Ce test consiste à évaluer si les hommes, dont la concentration de PSA dans le sang est limite, devraient envisager une biopsie de la prostate.