

Les vésicules extracellulaires des Cellules Souches Mésoenchymateuses dans la cicatrisation des Brûlures

Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stromal Cells in Burn Wound Healing

Marine DE TADDEO

Résumé

Les brûlures cutanées graves entraînent des perturbations immunitaires, métaboliques et de cicatrisation, avec des conséquences locales et systémiques majeures. Malgré les progrès de la prise en charge chirurgicale, le pronostic reste souvent insatisfaisant, marqué par une prise de greffe incertaine, des délais de cicatrisation prolongés et la survenue fréquente de cicatrices pathologiques. Les cellules souches mésoenchymateuses (CSM) ont suscité un intérêt majeur dans ce contexte, principalement en raison de leurs effets paracrines immunomodulateurs et pro-régénératifs. Toutefois, leur utilisation clinique demeure limitée par des contraintes de sécurité, de variabilité biologique et de mise en œuvre. Dans cette optique, une approche acellulaire basée sur les vésicules extracellulaires (VE) dérivées de CSM, considérées comme des médiateurs clés de leurs effets paracrines, a été développée. Ainsi un procédé de production de ces produits de sécrétion enrichis en VE, seules ou associées à des facteurs solubles, a été développé en intégrant les contraintes réglementaires de la fabrication d'un médicament biologique. Les produits obtenus ont été caractérisés, puis évalués dans des modèles expérimentaux de brûlure. L'activité biologique a été étudiée *in vitro* sur des modèles cellulaires cutanés et immunitaires pertinents de la cicatrisation post-brûlure, permettant d'analyser la modulation de l'inflammation, la prolifération cellulaire et la migration. Ces résultats ont été complétés par des études *in vivo* dans un modèle murin de plaie cutanée en contexte inflammatoire, avec une évaluation de la fermeture de la plaie, de la qualité du tissu réparé et de la réponse inflammatoire locale.

Mots clés

- Vésicules extracellulaires
- Cellules stromales mésoenchymateuses
- Cicatrisation des brûlures

Abstract

Severe cutaneous burns induce profound immune, metabolic and wound healing disturbances, leading to major local and systemic consequences. Despite advances in surgical management, clinical outcomes remain frequently unsatisfactory, characterized by uncertain graft take, prolonged healing times and the frequent development of pathological scarring. In this context, mesenchymal stromal cells (MSCs) have attracted considerable interest, primarily due to their paracrine immunomodulatory and pro regenerative effects. However, their clinical application remains limited by safety concerns, biological variability and implementation constraints. To address these limitations, an acellular therapeutic strategy based on extracellular vesicles (EVs) derived from MSCs, considered key mediators of their paracrine activity, has been developed. Accordingly, a manufacturing process for EV enriched secretome products, used either alone or in combination with soluble factors, was established while integrating regulatory constraints associated with the production of biological medicinal products. The resulting products were characterized and subsequently evaluated in experimental burn models. Biological activity was investigated *in vitro* using relevant cutaneous and immune cell models of post burn wound healing, enabling the assessment of inflammation modulation, cellular proliferation and migration. These findings were complemented by *in vivo* studies in a murine model of cutaneous injury under inflammatory conditions, with evaluation of wound closure, the quality of repaired tissue and the local inflammatory response.

Keywords

- Extracellular vesicles
- Mesenchymal stromal cells

- Burn wound healing