

## Rôle des adipocytes mammaires dans la progression tumorale et impact de l'obésité



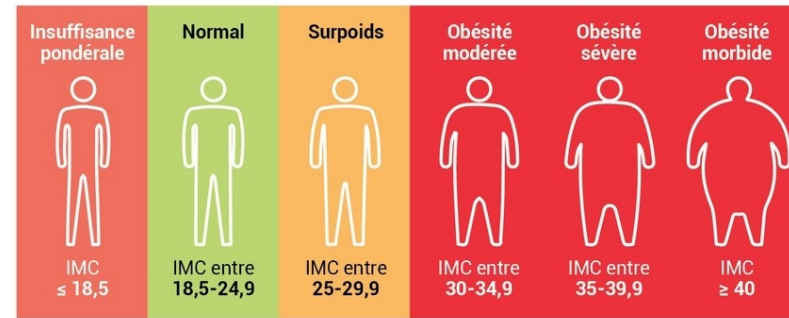
**Pr Catherine MULLER-STAU MONT**  
Groupe "Microenvironnement, Cancer et Adipocytes"  
Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale  
Contact : [muller@ipbs.fr](mailto:muller@ipbs.fr)

# Deux étapes du cancer du sein sont affectées : la survenue et l'évolution



## L'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC correspond au poids divisé par la taille au carré.  
On parle d'obésité lorsqu'il est supérieur à 30.



Source : OMS



## L'obésité augmente la survenue du cancer du sein après la ménopause

**Table 2.** Strength of the Evidence for a Cancer-Preventive Effect of the Absence of Excess Body Fatness, According to Cancer Site or Type.\*

Cancer Site or Type	Strength of the Evidence in Humans <sup>†</sup>	Relative Risk of the Highest BMI Category Evaluated versus Normal BMI (95% CI) <sup>‡</sup>
Esophagus: adenocarcinoma	Sufficient	4.8 (3.0–7.7)
Gastric cardia	Sufficient	1.8 (1.3–2.5)
Colon and rectum	Sufficient	1.3 (1.3–1.4)
Liver	Sufficient	1.8 (1.6–2.1)
Gallbladder	Sufficient	1.3 (1.2–1.4)
Pancreas	Sufficient	1.5 (1.2–1.8)
Breast: postmenopausal	Sufficient	1.1 (1.1–1.2) <sup>§</sup>
Corpus uteri	Sufficient	7.1 (6.3–8.1)
Ovary	Sufficient	1.1 (1.1–1.2)
Kidney: renal-cell	Sufficient	1.8 (1.7–1.9)
Meningioma	Sufficient	1.5 (1.3–1.8)
Thyroid	Sufficient	1.1 (1.0–1.1) <sup>§</sup>
Multiple myeloma	Sufficient	1.5 (1.2–2.0)

*Rapport de l'IARC – New England Journal of Medicine 2016*

# Deux étapes du cancer sont affectées : la survenue et l'évolution

- Aggrave le pronostic **du cancer du sein** (indépendamment de la ménopause) – montré principalement pour tumeurs ER +
- Augmentation de la récurrence à distance
- **Augmente la mortalité globale et spécifique de 18% pour chaque augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC**

Ewertz et al, JCO 2011

Chan, Annal Oncol, 2014

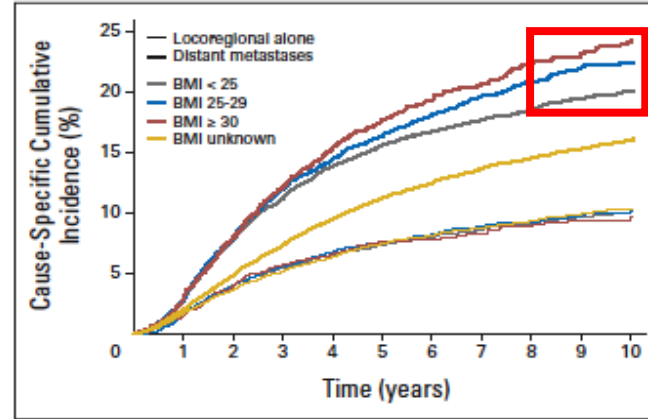
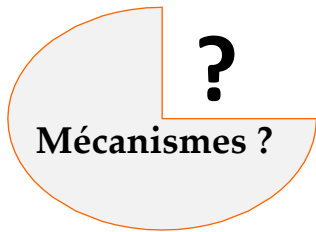
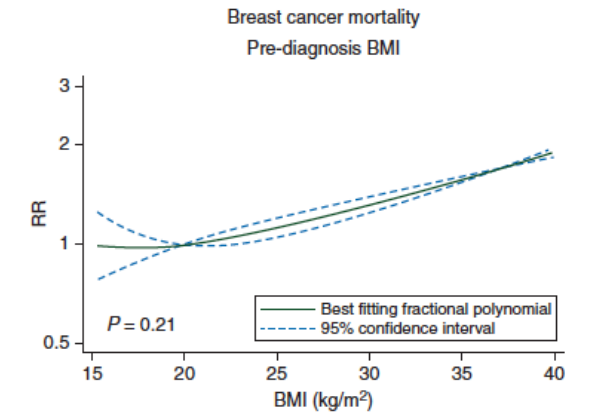
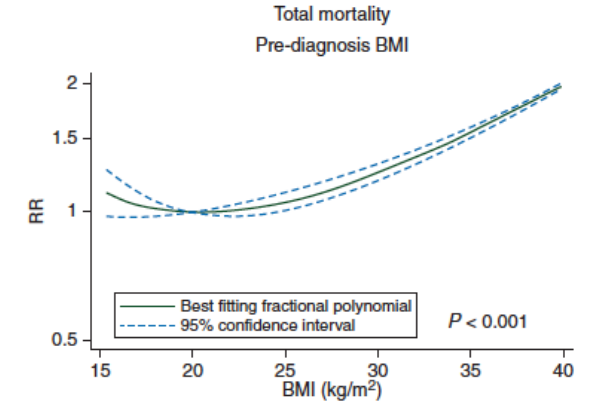


Fig 1. Cumulative incidence of first events (locoregional recurrences and distant metastases) in relation to body mass index (BMI) among 53,816 patients with early-stage breast cancer in Denmark, 1977 to 2006.

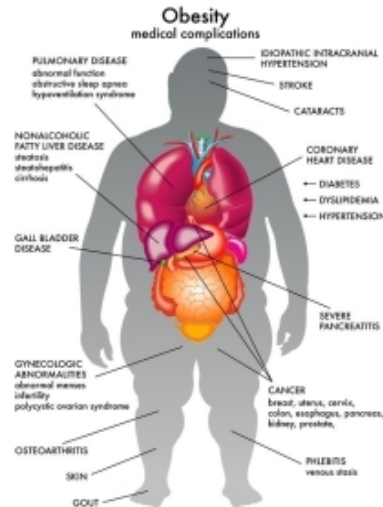


Mécanismes ?

## Complications ou traitements inappropriés

- Augmentation de la morbi/mortalité chirurgicale
- Doses inadéquates de radiothérapie
- Doses inadéquates de chimiothérapie

Retard au diagnostic

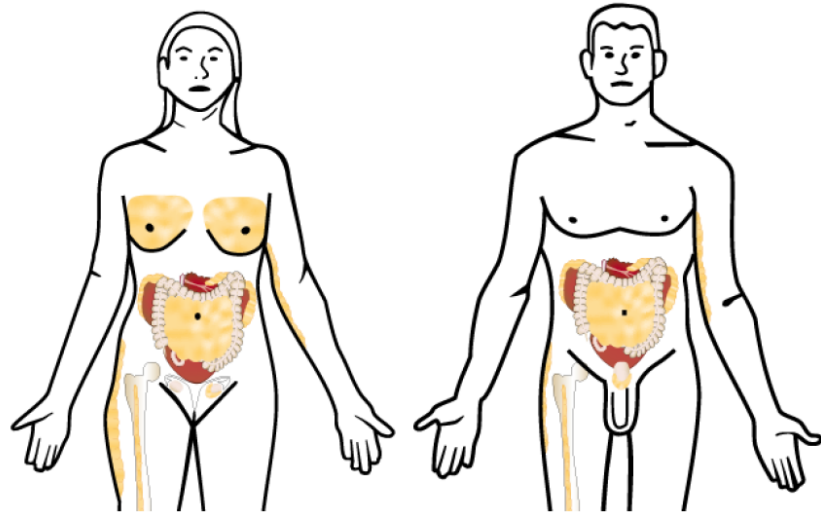


**Tumeurs plus agressives**  
**Lié à l'hôte ++++++**  
**Rôle du tissu adipeux**

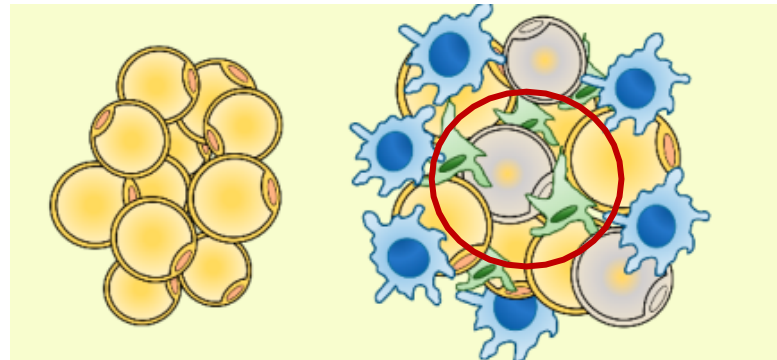
*Comprendre ce lien est l'objectif  
 De l'équipe*

# L'obésité est définie par une augmentation de l'accumulation des tissus gras

Ces tissus gras sont  multiples

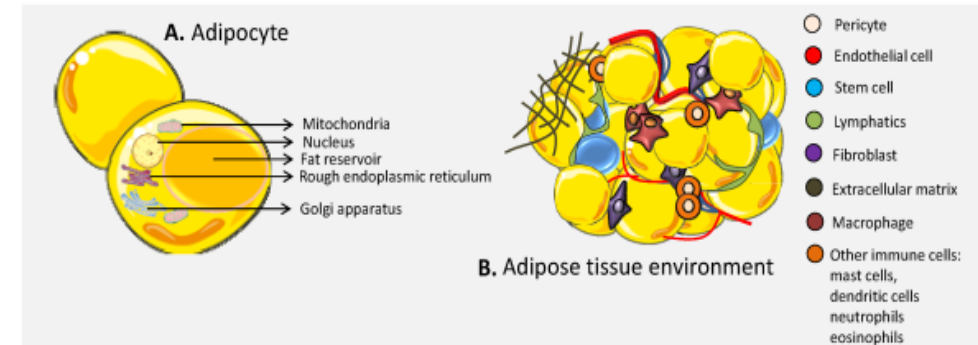


Un tissu adipeux  dysfonctionnel  en obésité



Adipocytes hypertrophiques et dysfonctions métaboliques  
Recrutement de cellules inflammatoires – Crown like Structures (CLS)  
Modification des sécrétions - état sub-inflammatoire/ fibrose  
**Surtout décrit pour le tissu adipeux sous-cutané et viscéral**

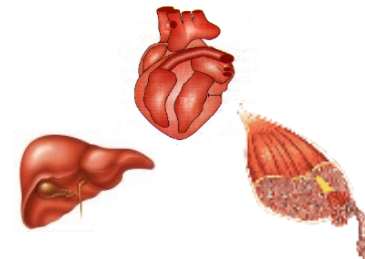
## Fonction des tissus adipeux



### Fonction métabolique

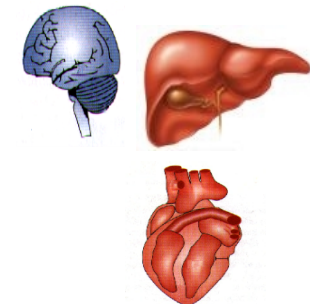


Acides Gras



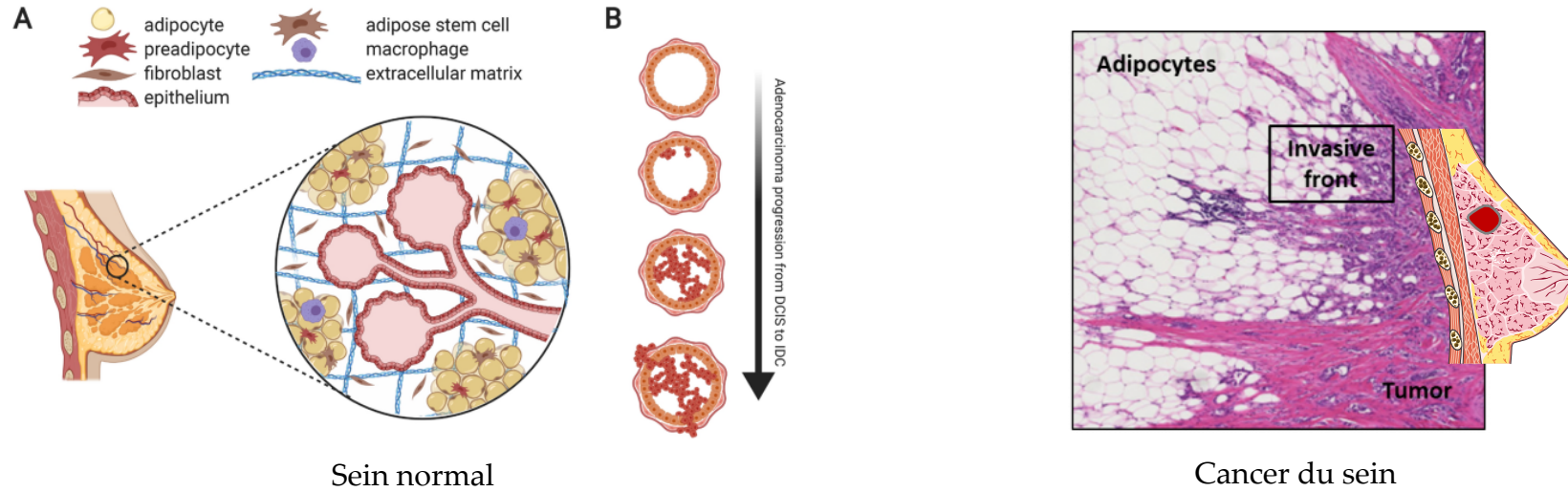
### Fonction endocrine/paracrine

**Facteurs solubles**  
Leptine/adiponectine  
Cytokines Pro-inflammatoires  
Chimiokines  
Facteurs angiogeniques

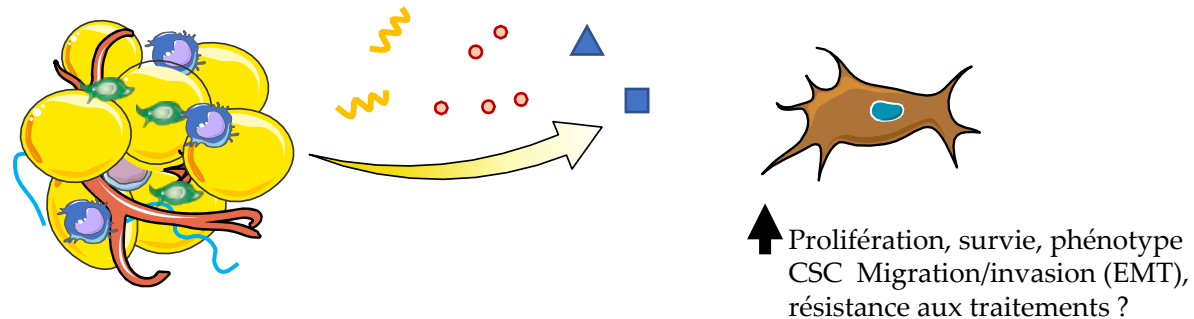


# Rôle de l'obésité dans la progression tumorale : hypothèse «paracrine»

## Présence d'un tissu adipeux à proximité des tumeurs mammaires

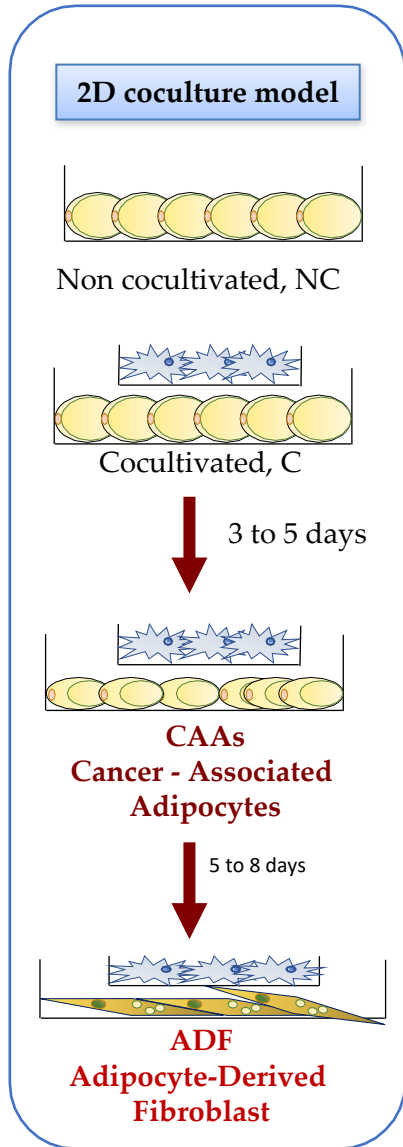


## Effet de la proximité d'un tissu adipeux mammaire obèse (reprogrammation cellulaire et métabolique)

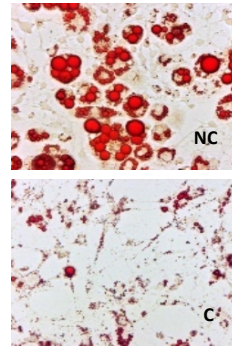


Est-ce que les adipocytes participent à la progression tumorale ?

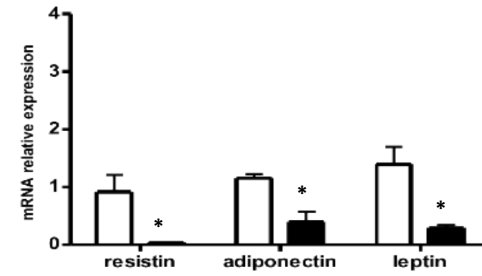
# Interaction avec les cellules cancéreuses : le phénotype des « Cancer –Associated Adipocytes »



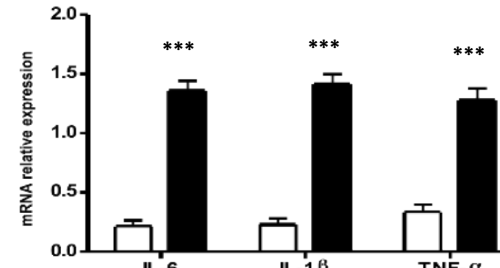
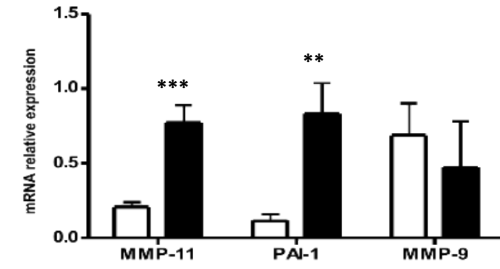
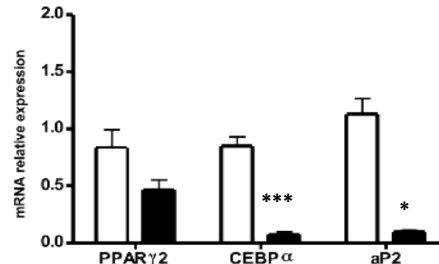
*In vitro*



**Delipidation**



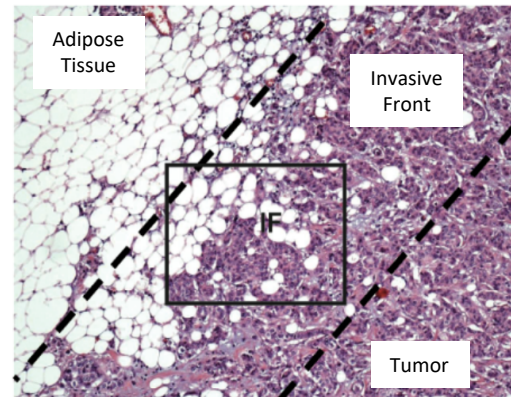
**Decrease in late adipose markers**



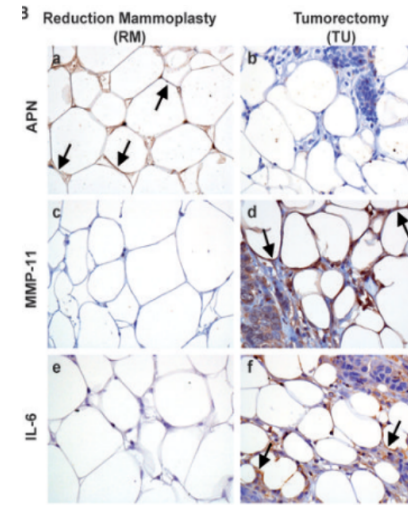
**« Activated » phenotype**

*Dirat et al, Cancer Research 2011*  
*Highlighted as key landmarks in cancer*  
*Bouche and Quail, Cancer Research 2023*

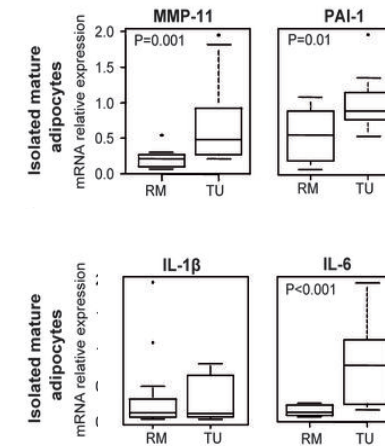
*In vivo (human tumors)*



**H&E staining**



**Immunohistochemistry**

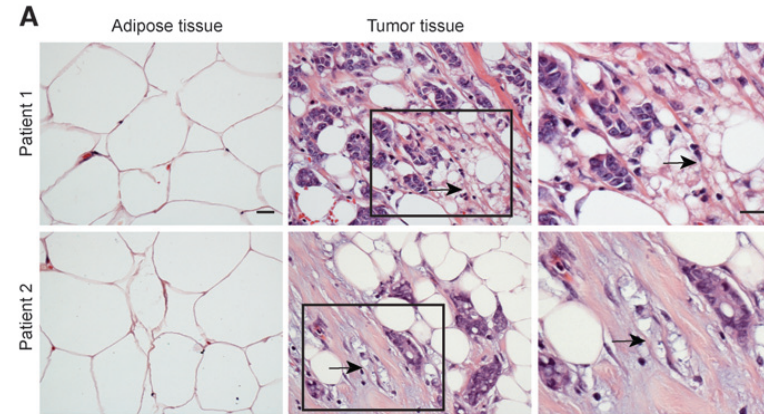
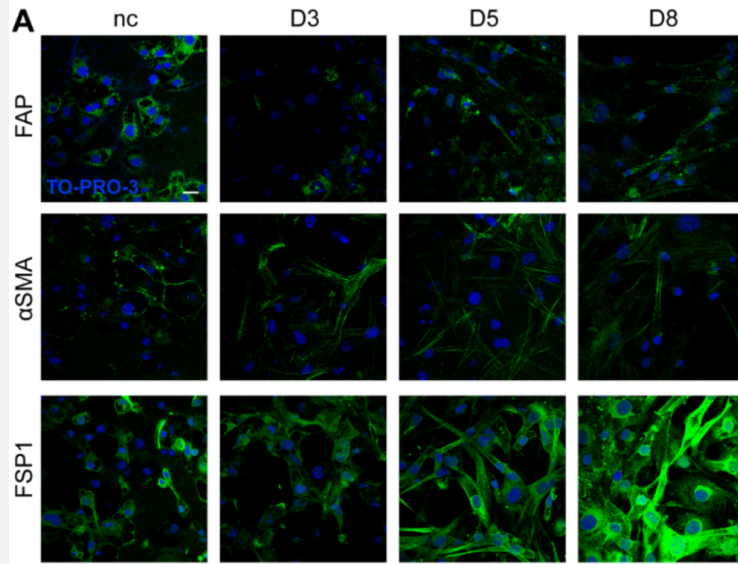


**qPCR (series of 32 patients)**

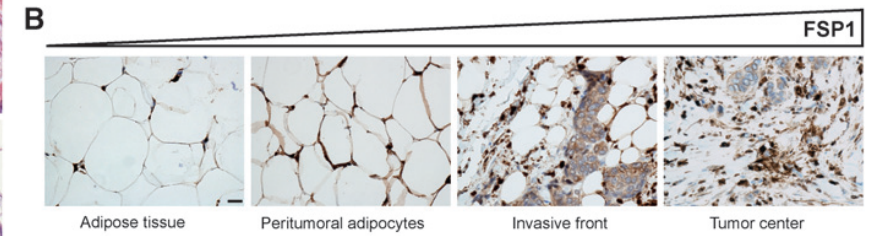
# Trans-différentiation des adipocytes en fibroblastes : un nouveau composant du tissu adipeux péri-tumoral

Bochet et al, *Cancer Research* 2013  
Zhu et al, *Cell reports* 2022

Apparition de cellules fibroblastiques activées

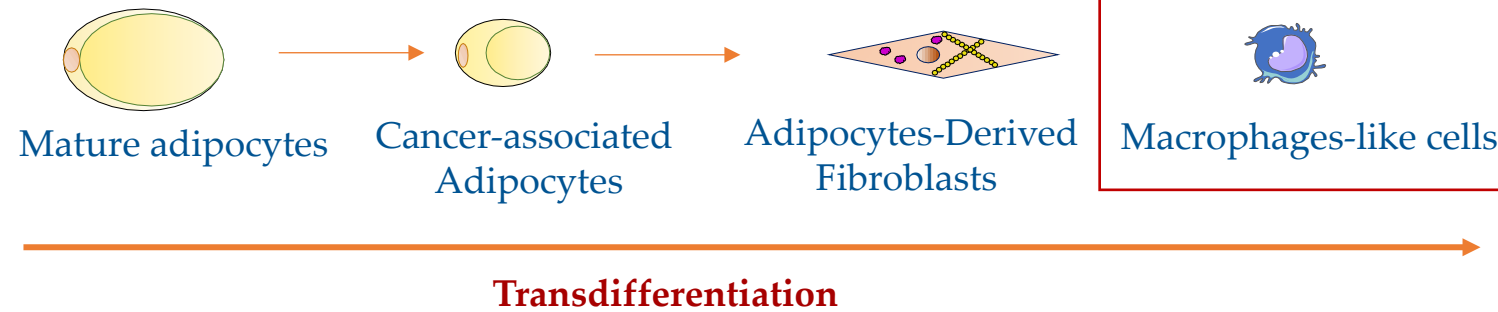
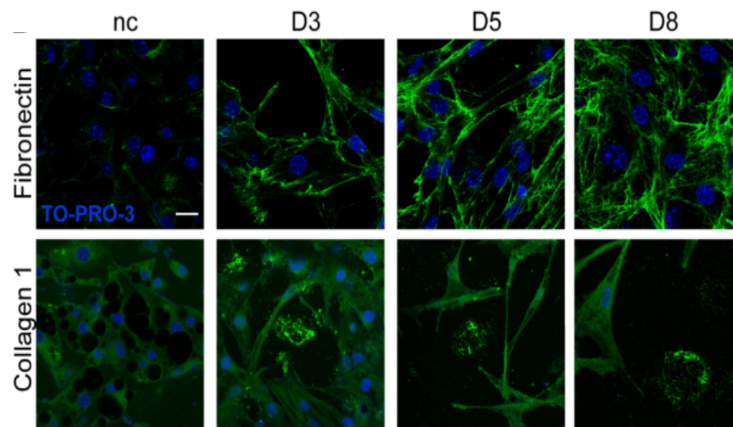


Cellules fibroblastiques contenant des lipides



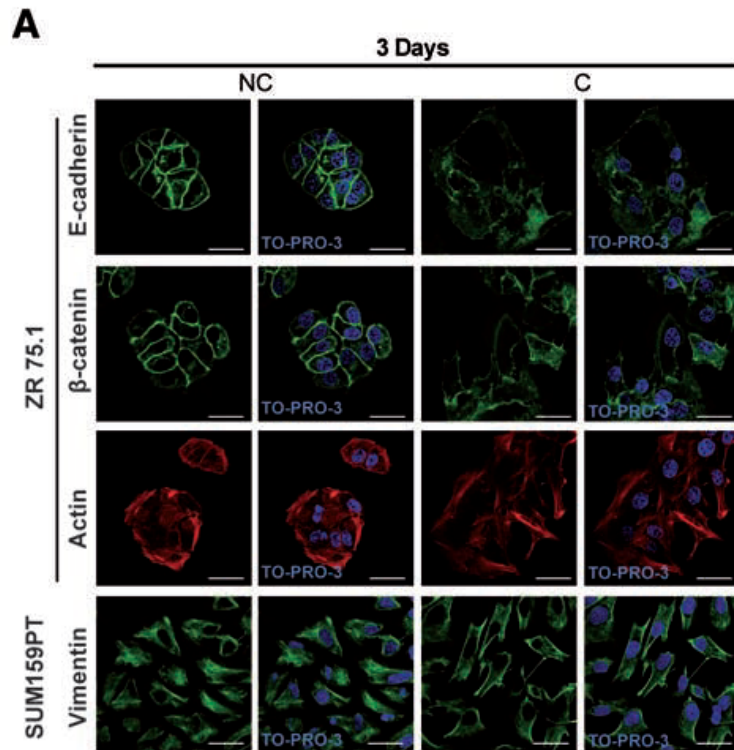
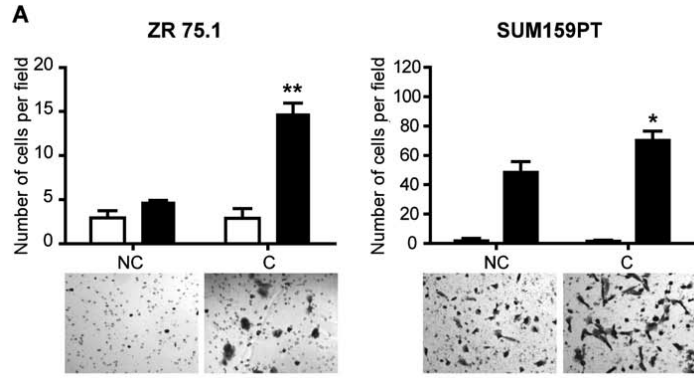
Présence d'une population FSP1+

Surexpression ECM

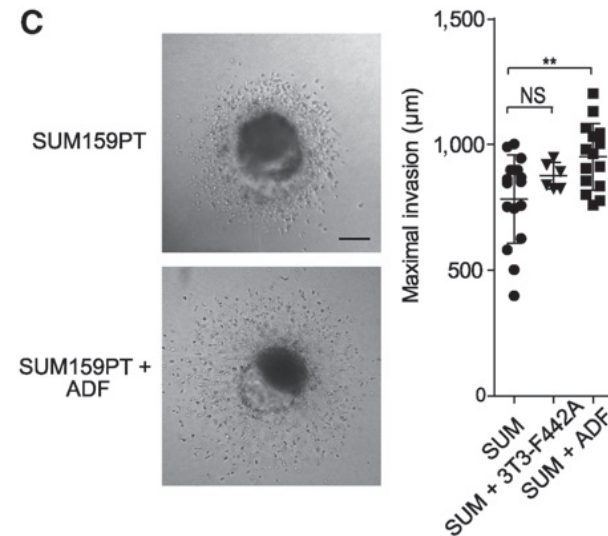
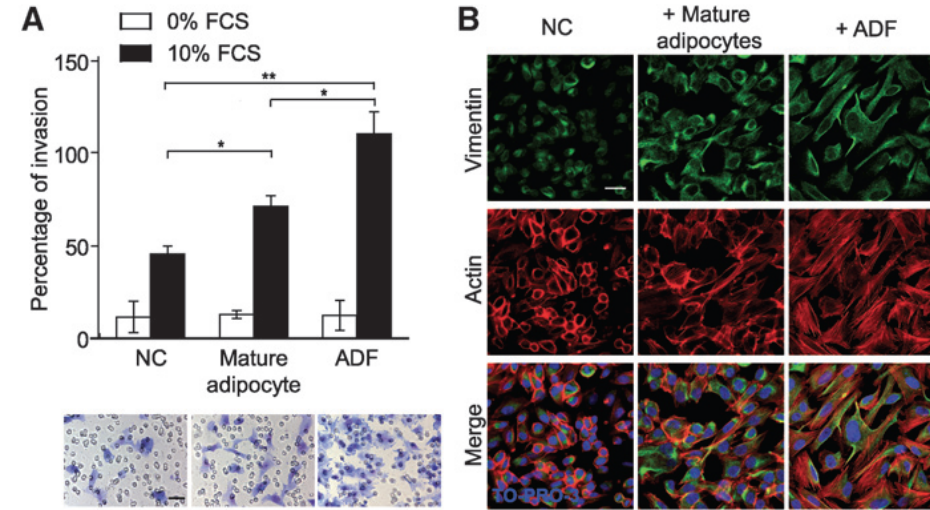


# Les CAAs et les ADFs stimulent l'invasion tumorale et l'EMT

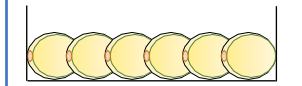
## Coculture pour 3 jours (CAAs)



## Coculture avec des ADFs en 2D et 3D



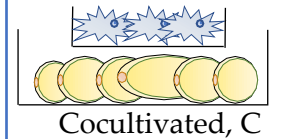
### 2D coculture model



Non cocultivated, NC  
Differentiated Pre-Ad



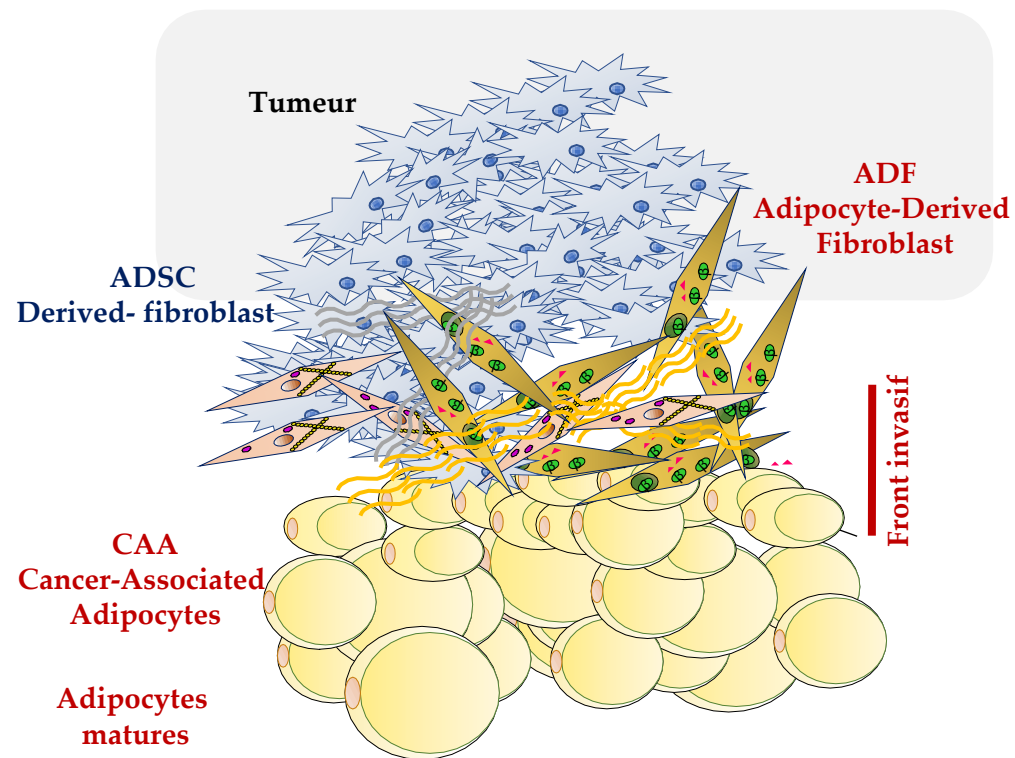
3 to 8 days



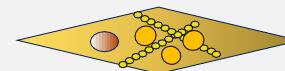
Cocultivated, C



# L'apparition des CAAs et des ADFs suppose une proximité physique entre TA et tumeurs

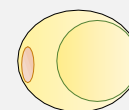


## Fibroblastes-dérivés des adipocytes



Chimiokines, cytokines  
ECM molecules

## Cancer-Associated Adipocytes



Chimiokines, **cytokines (IL6)**  
ECM molecules (Col6, Matrikines)  
MMP11  
**AGL**

Prolifération  
Survie

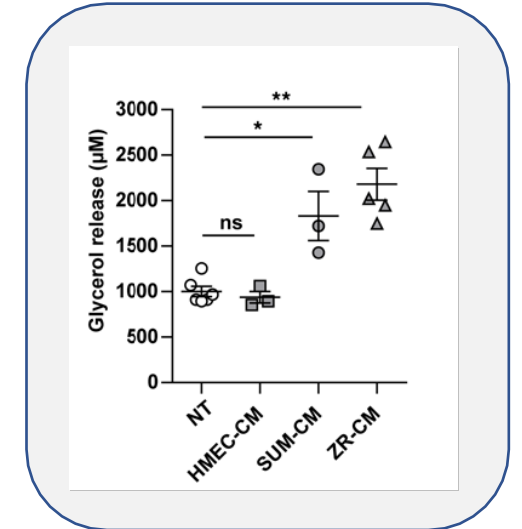
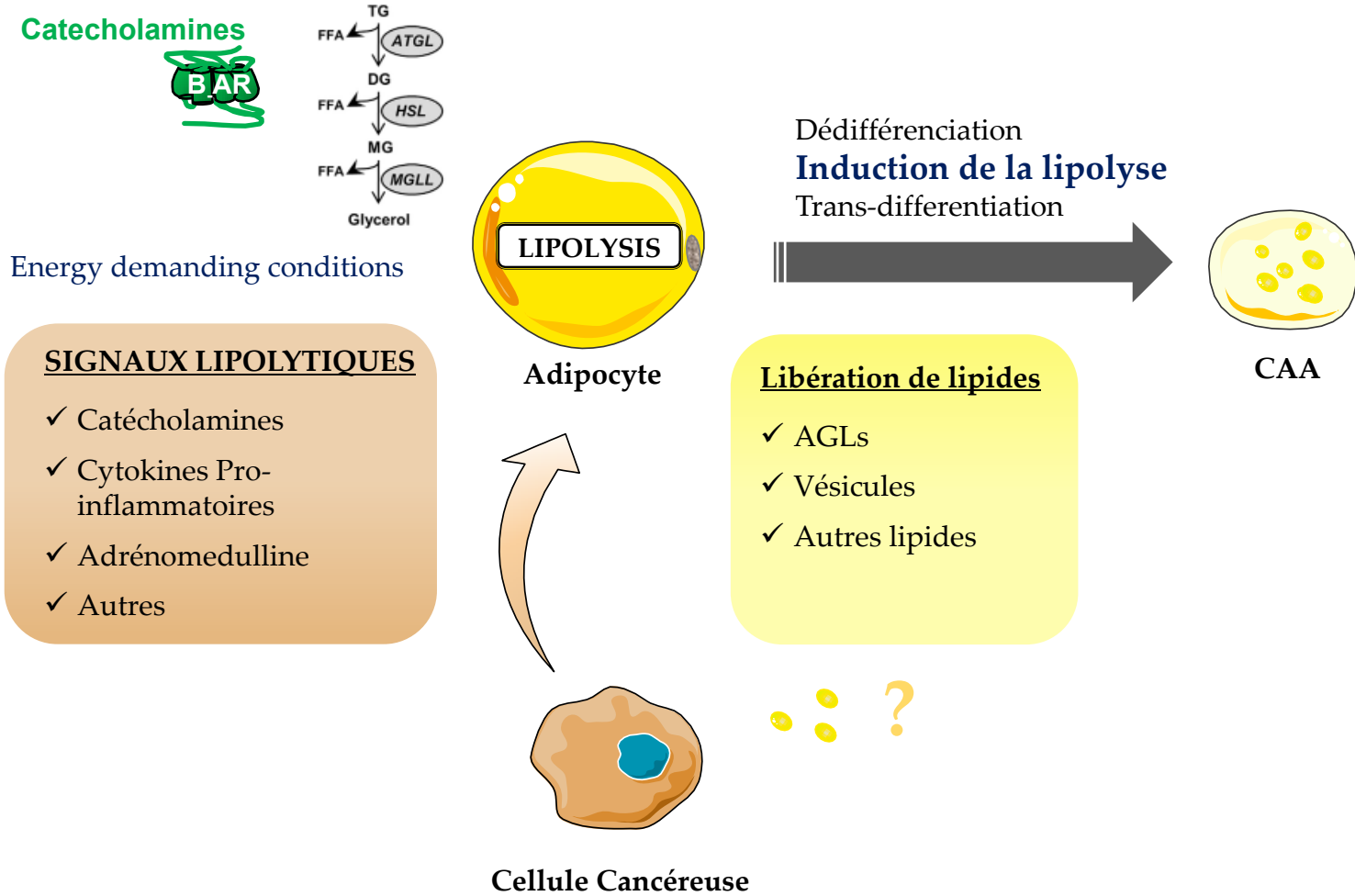
Stemness  
CSC

Invasion  
EMT

Resistance

*Attané and Muller Trends in Cancer 2020 ; Lengyel et al, Trends in Cancer, 2018*

# Par quel mécanisme sont libérés les acides gras des adipocytes ?

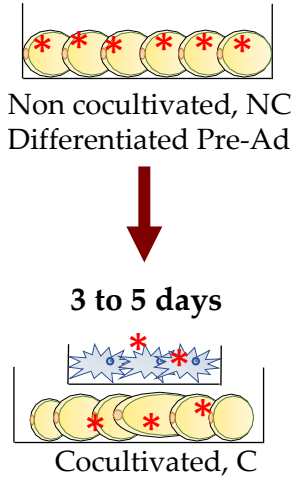


*Adapté de Attané et Muller, Trends in Cancer 2020*

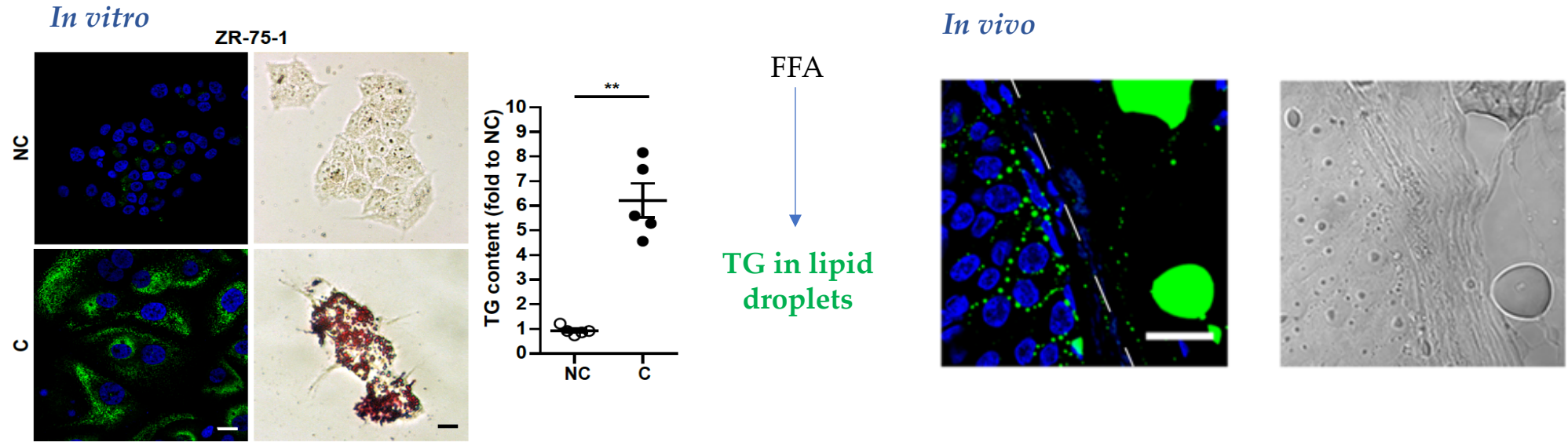
# Les acides gras sont captés par les cellules cancéreuses

Wang et al, JCI Insight 2017

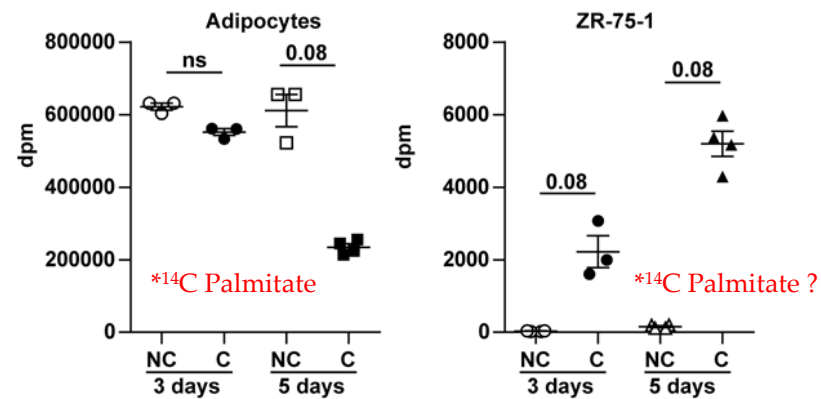
## 2D coculture model



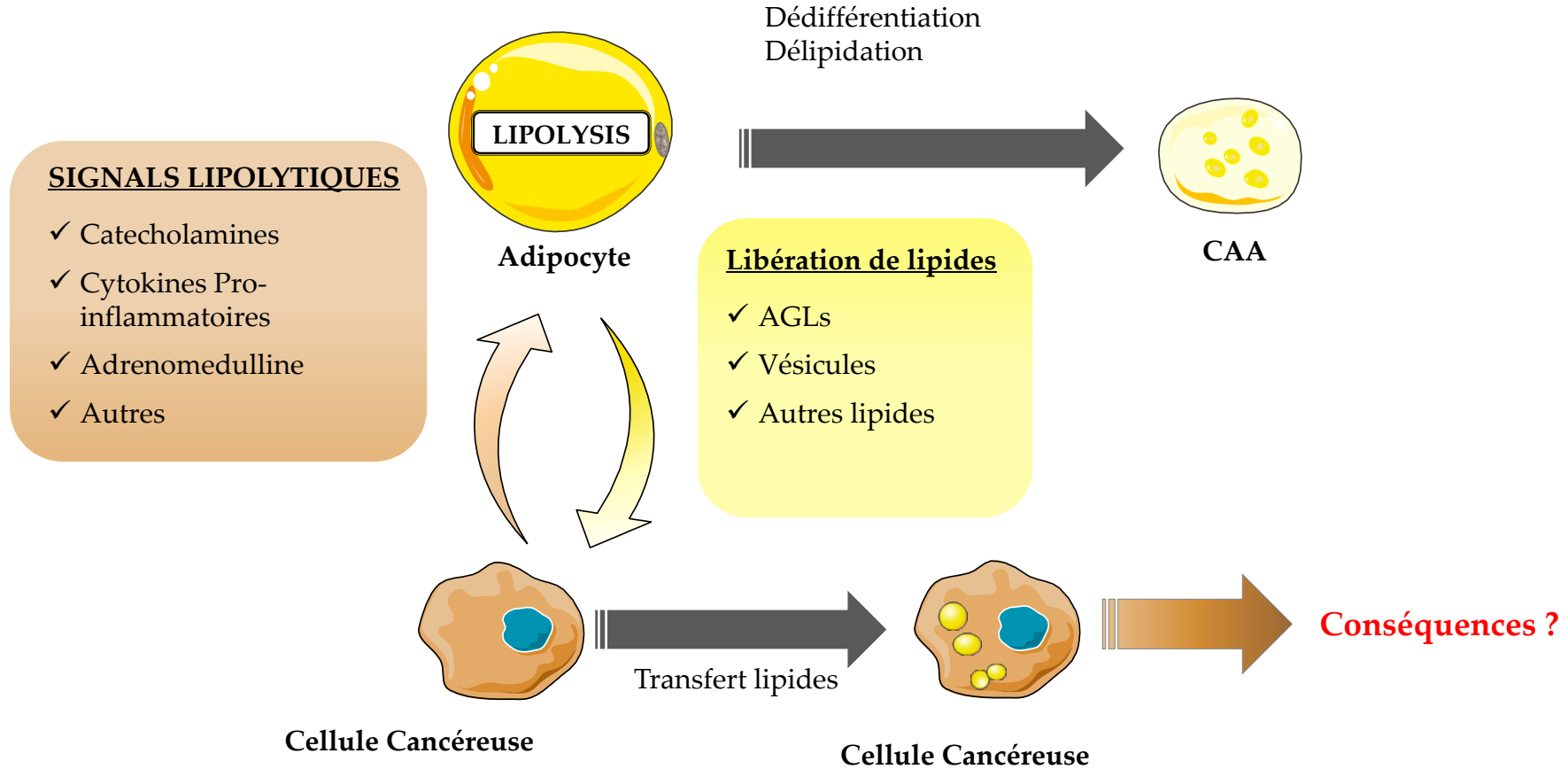
## Accumulation de triglycérides dans les cellules tumorales



## Transfert de lipides radiomarqués



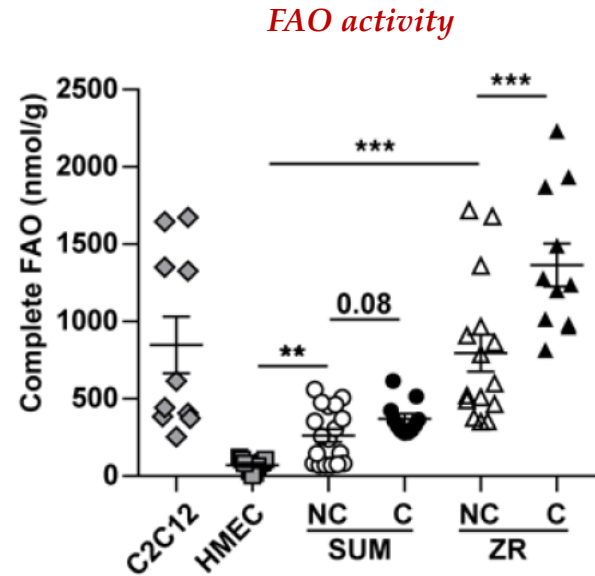
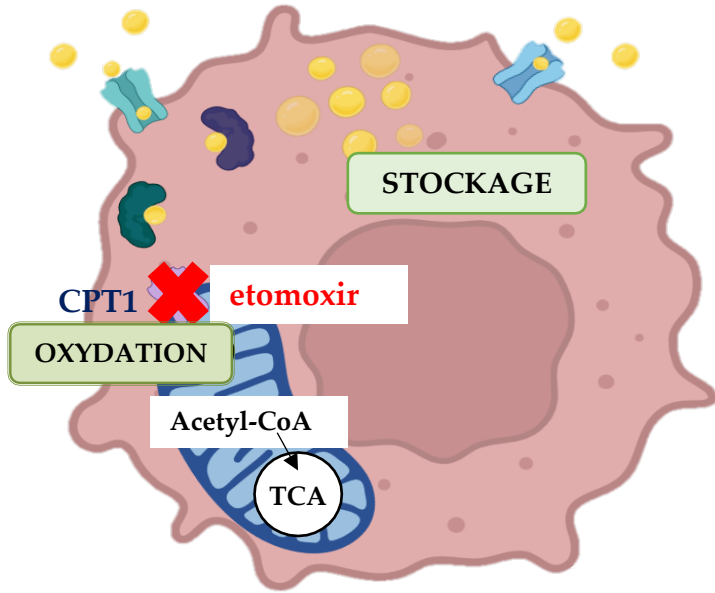
# Quel est l'impact des lipides accumulés dans les cellules tumorales ?



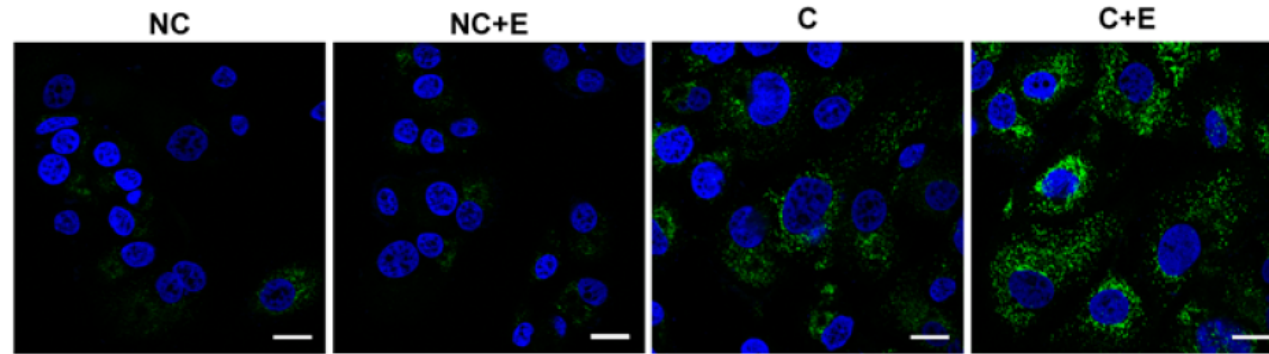
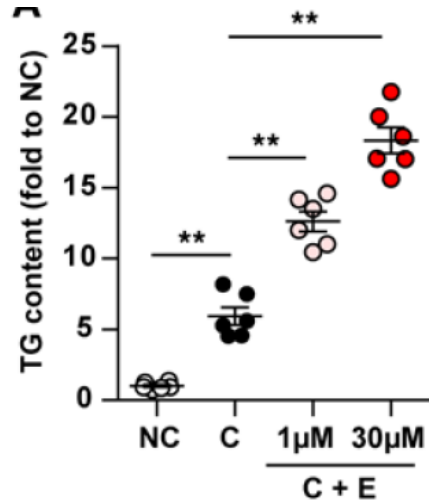
Adapté de Attané et Muller, Trends in Cancer 2020

# La coculture avec les adipocytes augmente l'oxydation des lipides (FAO)

Wang et al, JCI Insight 2017



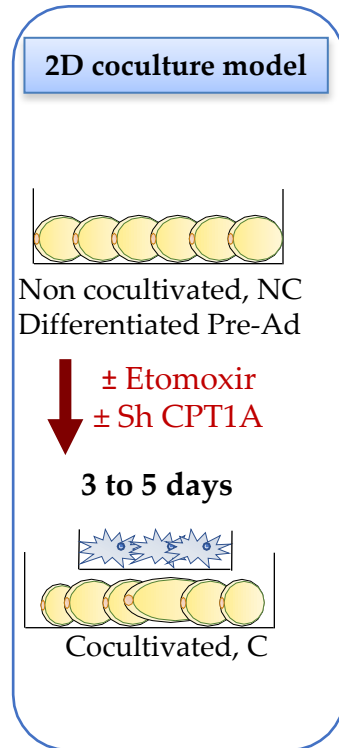
Accumulation of TG in the presence of an FAO inhibitor, ETOMOXIR



FFA → TG in lipid droplets

# L'augmentation de la FAO favorise l'invasion et l'EMT

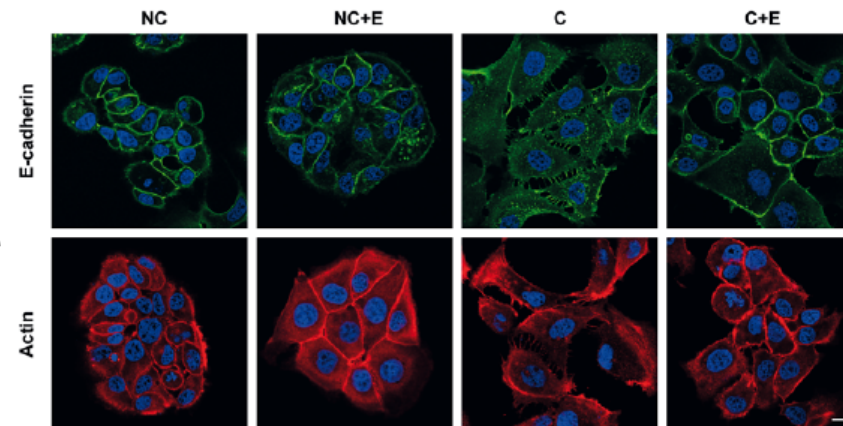
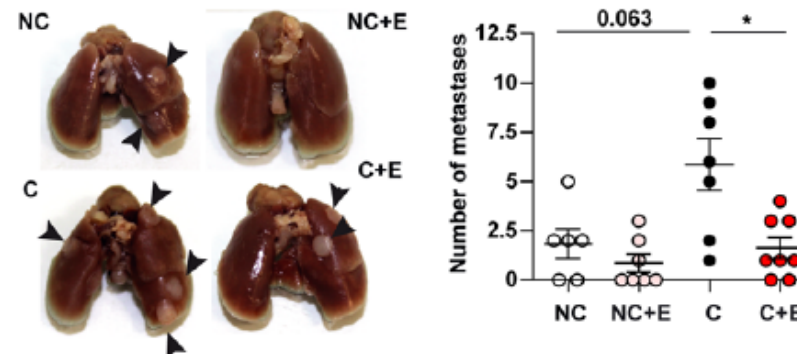
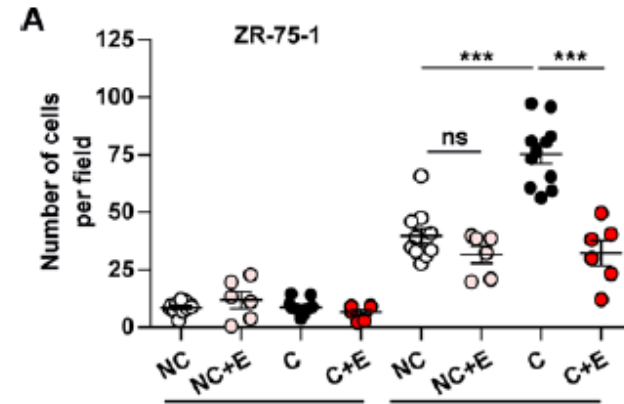
Wang et al, JCI Insight 2017



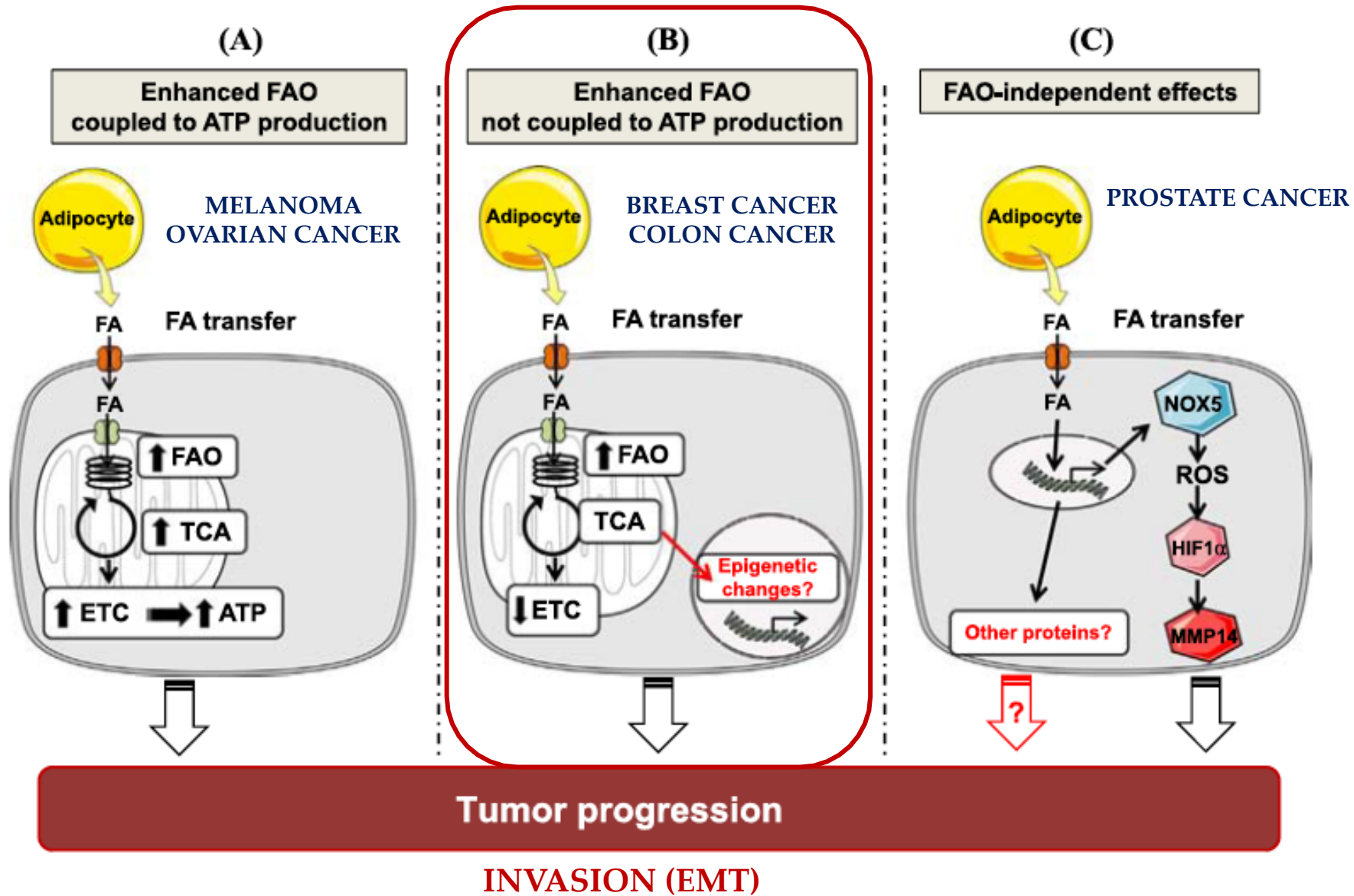
*In vitro invasion*

*In vivo Tail Vein Assay*

*Epithelial-to-Mesenchymal transition*



# Rôle des lipides dérivés des adipocytes dans l'agressivité des cancers du sein

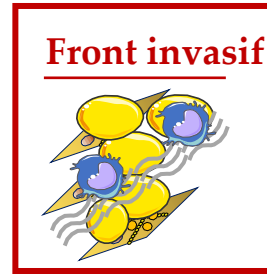
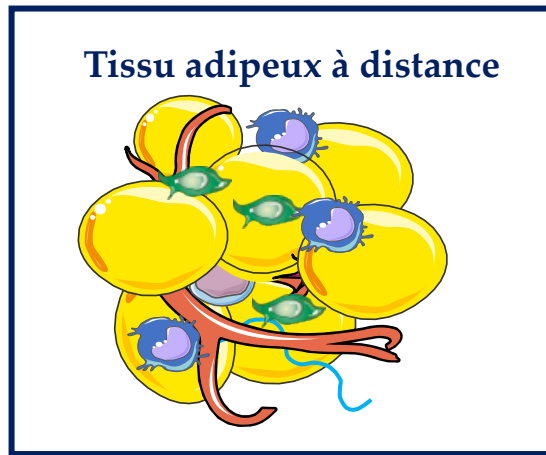


# Le dialogue adipocytes-cancer favorise l'agressivité des cancers du sein

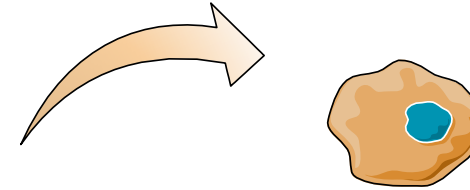
Tissu adipeux mammaire

Facteurs solubles et matriciels

*Dirat et al, Cancer Research, 2011*  
*Bochet et al, Cancer Research, 2013*  
*Wang et al, JCI Insight, 2017*  
*Attané et Muller, Trends in Cancer, 2020*



Dialogue bidirectionnel

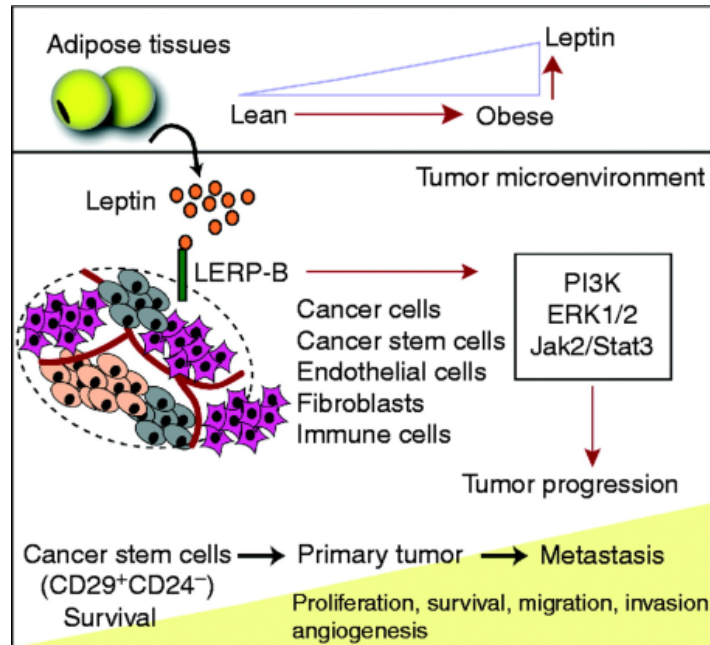


Cellule tumorale

Métabolites lipidiques

↑ Prolifération, survie, phénotype CSC, Migration/invasion (EMT),

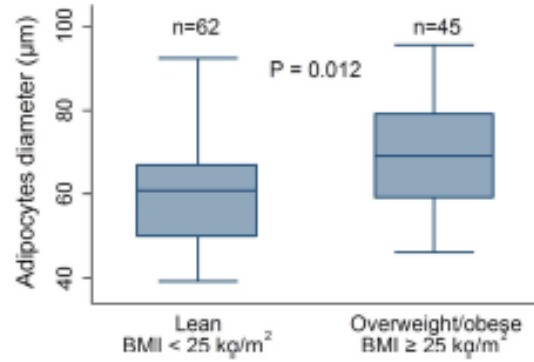
Quels sont les signaux amplifiés en obésité ?



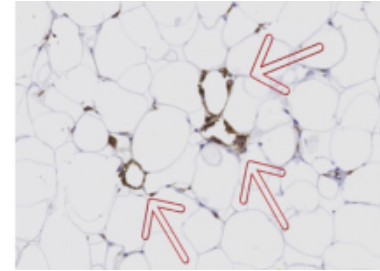


# Le tissu adipeux mammaire n'est pas fibro-inflammatoire en obésité

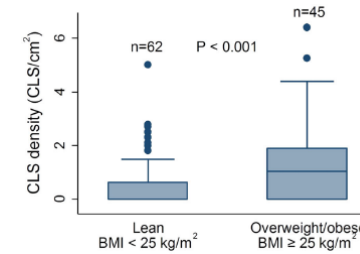
Hypertrophie des adipocytes



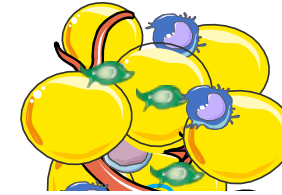
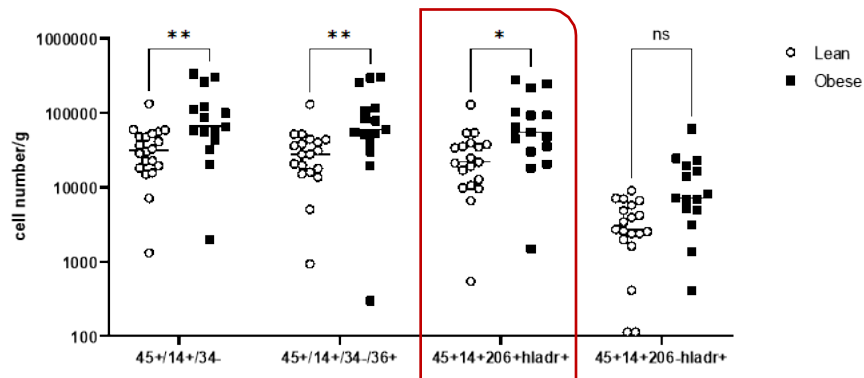
Présence de CLS Faible densité



Vaysse et al, Npg Breast Cancer, 2017



Augmentation macrophages Résidents



Poids normal

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

## Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation

Neil M. Iyengar, Ayca Guzalp, Andrew J. Dannenberg, and Clifford A. Hudis

A B S T R A C T

### Purpose

There is growing evidence that inflammation is a central and reversible mechanism through which obesity promotes cancer risk and progression.

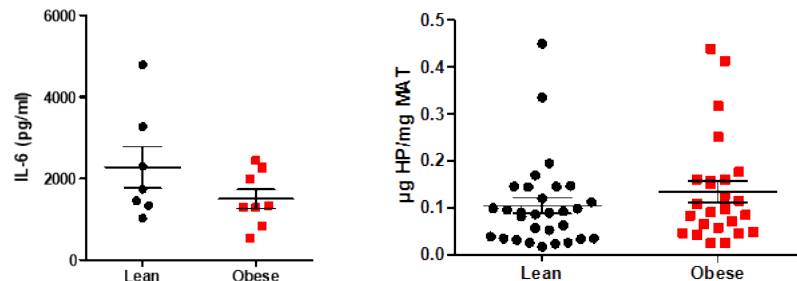
Neil M. Iyengar, Ayca Guzalp, and Clifford A. Hudis, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Neil M. Iyengar, Ayca Guzalp, Andrew J. Dannenberg, and Clifford A. Hudis, Weill Cornell Medical College, New York, NY.



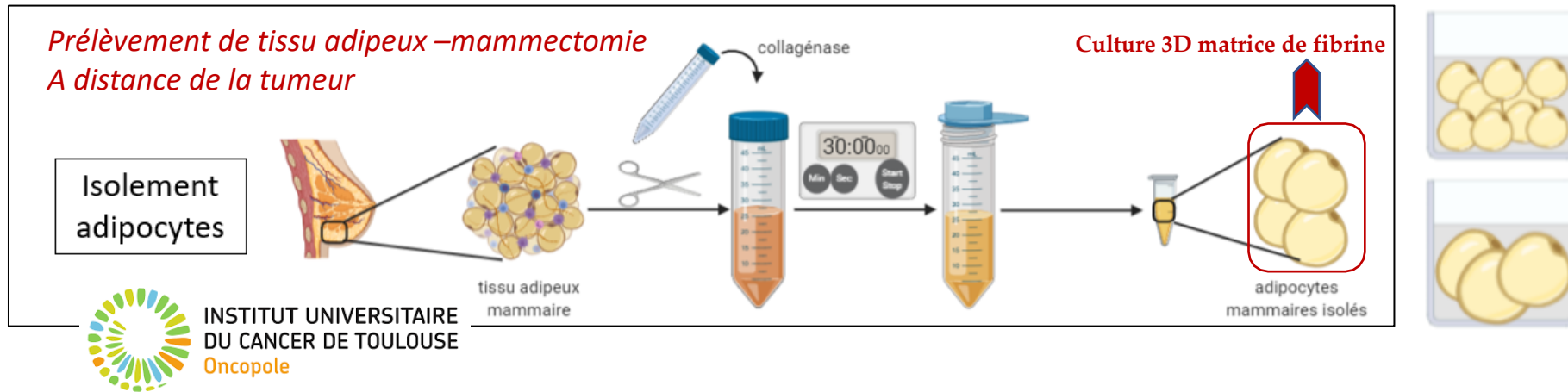
↑ Hypertrophie Adipocytaire

↔ Fibrose et inflammation

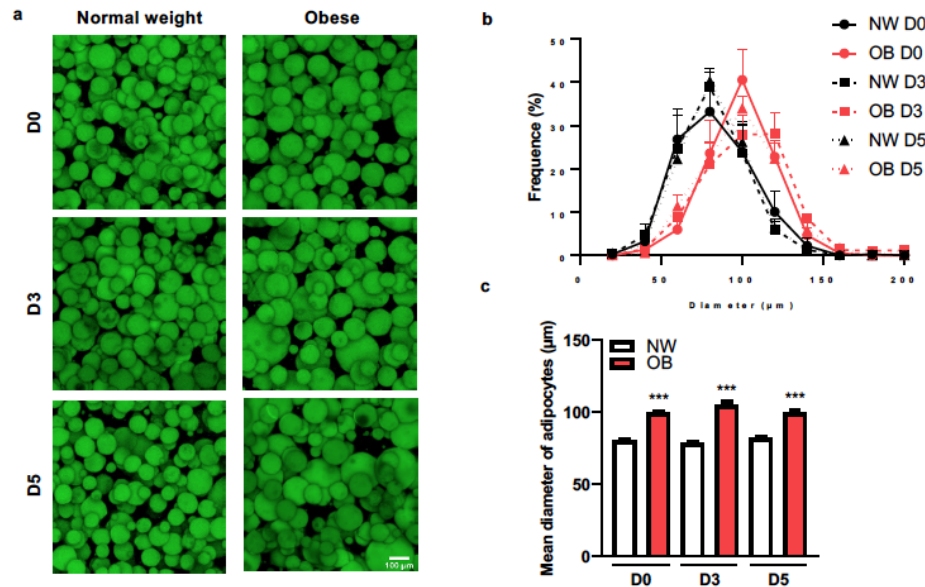
Absence fibrose et inflammation



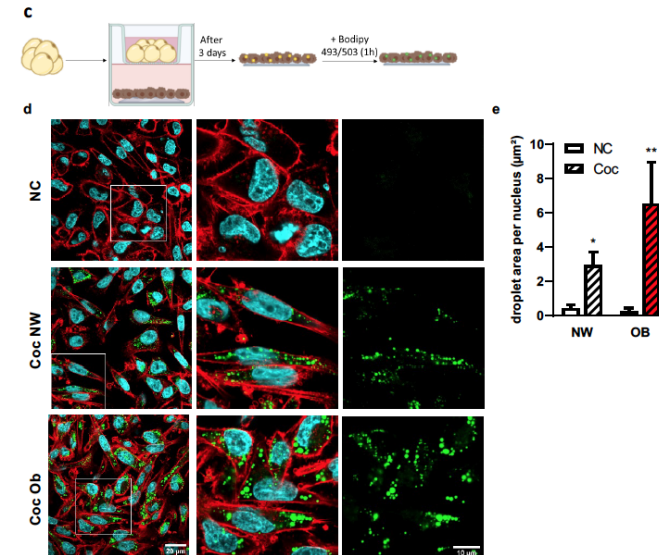
# Mise en place d'un système de culture en 3D Adipocytes mammaires obèses ou non : amplification de la symbiose métabolique



## Les adipocytes sont viables et fonctionnels



## Le transfert de lipides est augmenté en obésité



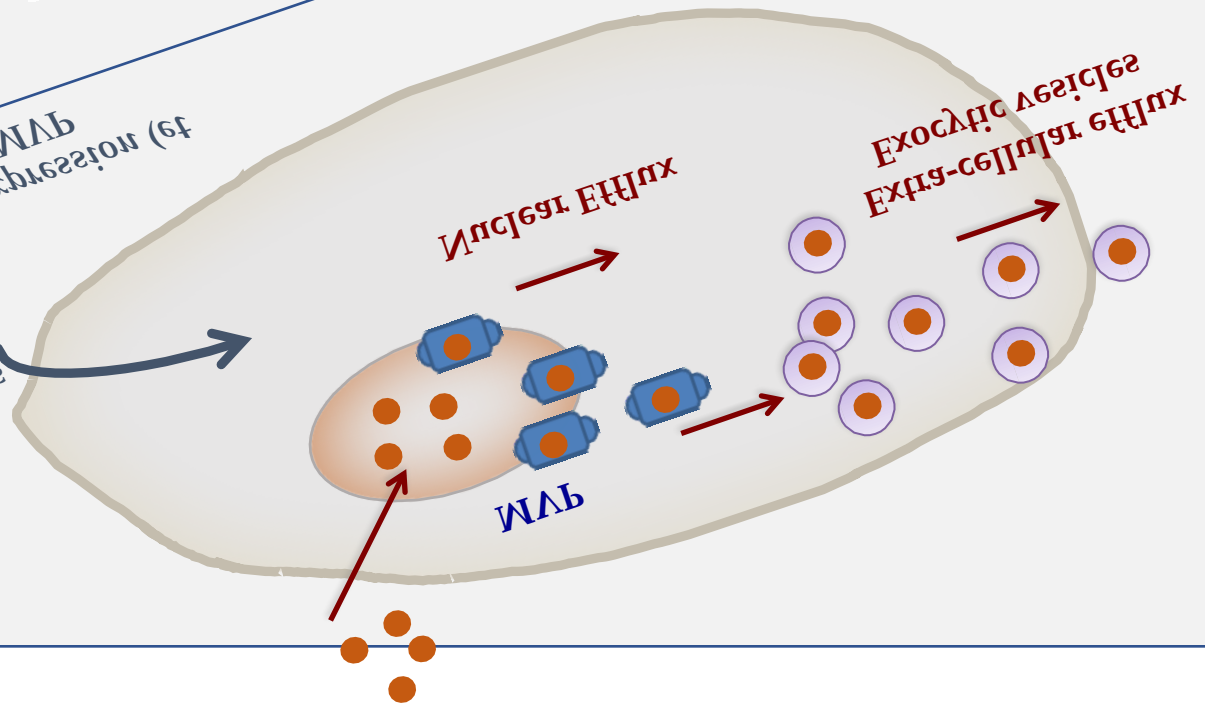
## Transfert de lipides in vivo ? Imagerie multimodale

# Resistance multiple via la protéine MVP/LRP

Cancers du sein

Régulation de l'expression (et de la fonction) de MVP

Facteurs solubles

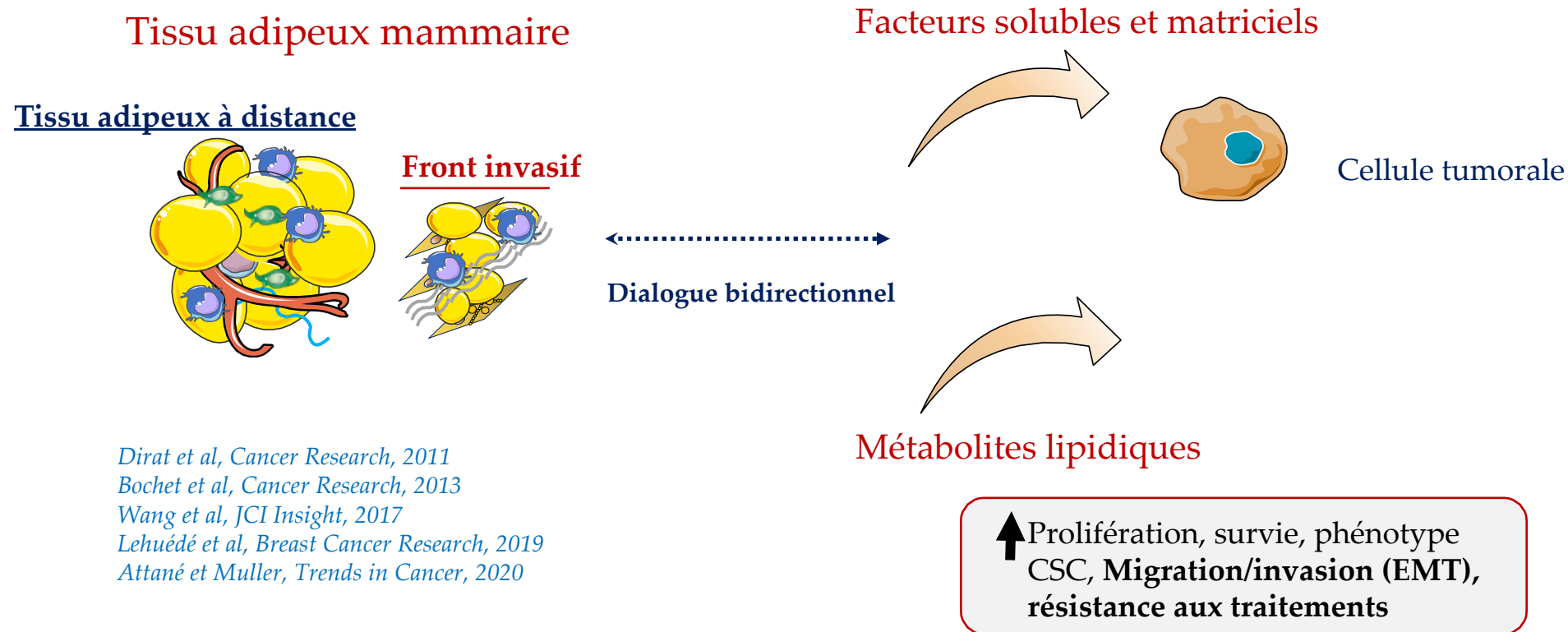


- Metastamide
- 5FU
- Paclitaxel
- Doxorubicine
- Resistance

Modele in vitro

Journal of Cellular Biochemistry Research 30

# Le dialogue adipocytes-cancer favorise l'agressivité des cancers du sein



*Dirat et al, Cancer Research, 2011*  
*Bochet et al, Cancer Research, 2013*  
*Wang et al, JCI Insight, 2017*  
*Lehuédé et al, Breast Cancer Research, 2019*  
*Attané et Muller, Trends in Cancer, 2020*

**Certains mécanismes sont pourraient être amplifiés par l'obésité à distance et au front invasif**  
**Aucune validation sur de grandes séries cliniques annotées**  
**Nouvelles cibles pharmacologiques (transporteurs lipides ?)**  
**Intérêt de la perte de poids sur le pronostic ?**

# Remerciements



## Les chirurgiens et pathologistes (IUCT/CHU)

Charlotte Vaysse  
Camille Franchet

## Groupe "Proteomics and Mass Spectrometry of Biomolecules"

Odile Burllet-Schiltz  
Karima Chaoui  
Manuele Ducoux-Petit

## Group « METABOLINK »

Restore, Toulouse

Cédric Dray  
Sophie Le Gonidec  
Philippe Valet



## Group « DINAMIX »

I2MC, Toulouse

Chloé Belles  
Anne Bouloumié



## Groupe « Microenvironnement, Cancer et Adipocytes »

IPBS, Toulouse

Camille Attané

Landry Blanc

Caroline Bouche

Stéphanie Dauvillier

David Estève

Yiyue Jia

Frédérique Fallone

Marine Hernandez

Cynthia Houel

Delphine Milhas

Mohamed Moutahir

Mathieu Roumiguié

Marie Rebeaud

Sauyen Shin

Charlotte Vaysse

