



Communiqué de presse

Obésité et Cancer : comment les cellules graisseuses éduquent les cellules tumorales grâce à de petites vésicules

L'obésité est, entre autres, associée à l'apparition de cancers agressifs ; cependant les mécanismes à l'origine de ces effets restent largement méconnus. Des chercheurs de l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale (CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier)¹ viennent de décrypter un de ces mécanismes, dans lequel les exosomes², sont impliqués. Les cellules graisseuses entourant la tumeur sécrètent de petites vésicules qui sont captées par les cellules tumorales, leur permettant de fabriquer de l'énergie afin d'être plus agressives. Ces résultats, qui ouvrent de nouvelles pistes dans le traitement des cancers chez les sujets obèses, ont été publiés en ligne dans la revue *Cancer Research* le 23 mai 2016.

Au cours du développement d'une tumeur, les cellules cancéreuses dialoguent entre elles et avec les cellules normales de leur environnement afin de survivre, proliférer et se disséminer. Des études récentes ont démontré qu'un nouveau mode de communication entre cellules impliquant de petites vésicules appelées exosomes. Ces vésicules transportent un ensemble très large de molécules (protéines, ARNs, lipides...) qui peuvent être transférées par des cellules donneuses à des cellules réceptrices, modifiant ainsi leur comportement. L'environnement de nombreux cancers (mélanome, sein, prostate...) est riche en tissu graisseux, composé essentiellement de cellules appelées adipocytes. Ces cellules, qui ont un rôle de stockage et de libération des lipides, sécrètent de nombreuses molécules bioactives. Leur rôle dans l'agressivité des cancers chez les sujets obèses commence à être démontré, mais aucune étude n'avait abordé le rôle des exosomes sécrétés par les adipocytes dans l'agressivité des cancers.

En laboratoire, les chercheurs ont montré, sur un modèle de mélanome, le cancer de la peau le plus agressif, que les adipocytes libéraient des quantités très importantes d'exosomes qui sont captés par les cellules tumorales, augmentant ainsi leurs capacités à envahir les tissus environnants (et donc leur capacité à former des métastases). Chez les sujets obèses, ce mécanisme est amplifié ce qui pourrait expliquer l'agressivité des cancers. Ces résultats ont été confirmés dans le cancer de la prostate, ce qui permet d'envisager la généralisation de ce mécanisme à l'ensemble des tumeurs se développant à proximité des cellules graisseuses.

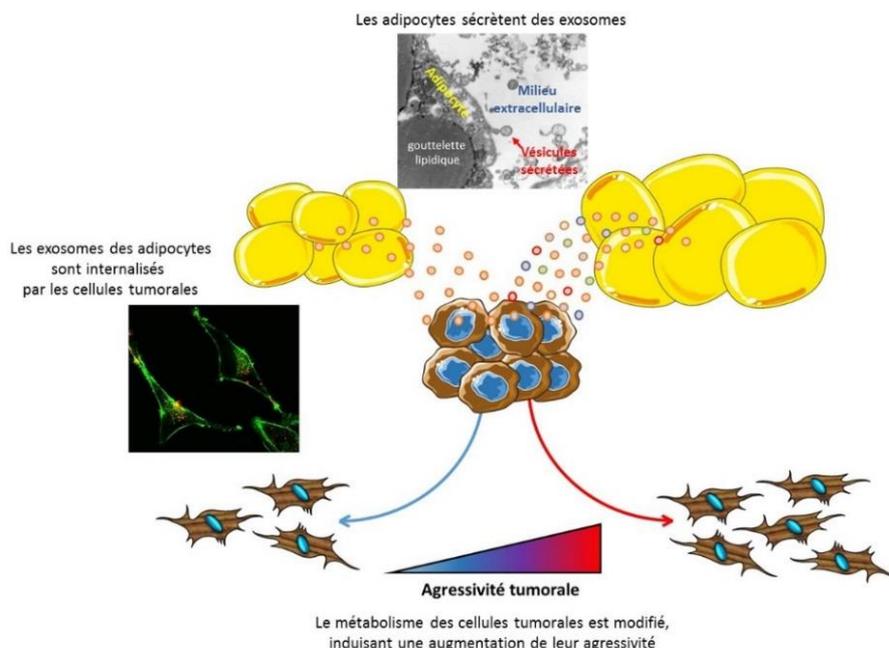
La caractérisation du contenu de ces vésicules a montré une quantité importante de protéines impliquées dans la fabrication d'énergie par les cellules à partir des lipides (oxydation des lipides ou β -oxydation). Ce type de dialogue est spécifique des adipocytes : en effet, ces protéines n'ont pas été retrouvées dans les exosomes sécrétés par d'autres types cellulaires. Les chercheurs ont alors montré que les vésicules sécrétées par les adipocytes favorisent effectivement le métabolisme énergétique des cellules tumorales à partir de l'utilisation de lipides, ce qui stimulent leurs propriétés invasives. L'utilisation d'inhibiteurs de cette voie métabolique reverse totalement l'effet de ces exosomes. Les chercheurs ont ensuite testé l'influence de l'obésité sur ce mécanisme. Ils ont montré, chez la souris et chez l'homme, que l'obésité modifie le nombre mais aussi la nature des exosomes sécrétés par les adipocytes, contribuant à amplifier leur effet sur l'agressivité des cellules cancéreuses.

Dans un contexte d'obésité, l'inhibition de la voie énergétique d'oxydation des lipides dans les cellules cancéreuses annule totalement l'effet des exosomes adipocytaires sur l'agressivité des cellules tumorales.

¹ Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (Inserm/Université Toulouse III – Paul Sabatier) et le Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CNRS/Inserm/Université Claude Bernard Lyon 1/Centre Léon Bérard/Hospices civils de Lyon). Ils ont bénéficié du soutien financier de *La Ligue contre le cancer* (Comité Midi-Pyrénées), de la *société Française de Dermatologie* (SFD) et de l'*Association de recherche contre le cancer* (ARC).

² Petites vésicules capables de transférer des informations d'une cellule à l'autre.

La compréhension du rôle joué par ces vésicules pourrait permettre, à terme, d'interrompre ce dialogue délétère entre adipocytes et cellules tumorales. Des molécules ciblant la voie métabolique mise en évidence par ces travaux ayant déjà été développées par l'industrie pharmaceutique pour d'autres maladies, les chercheurs étudient désormais cette nouvelle piste thérapeutique qui pourrait permettre de diminuer l'agressivité des cancers, en particulier chez les individus obèses.



Dialogue entre adipocytes et cellules tumorales. Les adipocytes sécrètent des exosomes qui sont captés par les cellules tumorales, induisant leur reprogrammation métabolique. Les cellules tumorales ainsi modifiées deviennent plus agressives. L'augmentation du nombre et de la taille des adipocytes dans les tissus gras des sujets obèses, a pour conséquences une amplification de la sécrétion et de l'effet des exosomes adipocytaires, exacerbant leur effet délétère.

© Laurence Nieto (CNRS/Université Toulouse III – Paul Sabatier)

Contacts

Chercheurs : Laurence Nieto, Professeur à l'université Toulouse III - Paul Sabatier, Laurence.Nieto@ipbs.fr
Catherine Muller, Professeur à l'université Toulouse III - Paul Sabatier, Catherine.Muller@ipbs.fr

Presse université Toulouse III – Paul Sabatier : Virginie Fernandez, virginie.fernandez@univ-tlse3.fr

Bibliographie

Ikrame Lazar*, Emily Clement*, Stéphanie Dauvillier, Delphine Milhas, Manuelle Ducoux-Petit, Sophie Le Gonidec, Cédric Moro, Vanessa Soldan, Stéphane Dalle, Stéphanie Balor, Muriel Golzio, Odile Burlet-Schiltz, Philippe Valet, Catherine Muller and Laurence Nieto, **Adipocyte exosomes promote melanoma aggressiveness through fatty acid oxidation: a novel mechanism linking obesity and cancer**, *Cancer Research* ; Published OnlineFirst May 23, 2016. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2016/05/21/0008-5472.CAN-16-0651.abstract>
doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0651