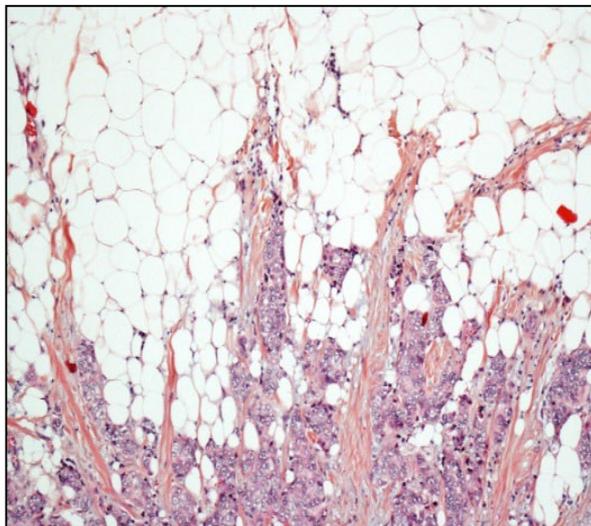


OBÉSITÉS PENDANT ET APRÈS CANCERS : IMPACT SUR LE PRONOSTIC, MODULATION DES TRAITEMENTS & MÉCANISMES



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



Des données et des questions

Table 3. Association of Obesity With Cancer-Specific Mortality by Cancer Type

Disease	Studies, No.	HR (95% CI)	P value	I ² , %	Type of analysis
Bladder or UTUC	3	1.36 (0.96-1.93)	.08	59.4	Random
Breast	36	1.23 (1.15-1.32)	.004	58.8	Random
CRC	13	1.24 (1.16-1.33)	.002	0	Random
Gastroesophageal	2	0.83 (0.58-1.16)	.28	0	Random
Head and neck	3	1.35 (0.27-6.74)	.70	90.5	Random
Hepatobiliary	1	0.79 (0.50-1.24)	.31	0	Random
Lung	3	0.53 (0.30-0.92)	.02	0	Random
Ovarian	4	1.06 (0.82-1.37)	.61	33.3	Random
Pancreas	3	1.28 (1.05-1.57)	.01	61.1	Random
Prostate	15	1.26 (1.08-1.47)	.001	57.9	Random
RCC	4	1.08 (0.58-2.00)	.80	89.5	Random
Uterine	6	1.02 (0.75-1.39)	.86	69.1	Random
Various	16	1.08 (0.97-1.19)	.14	83.3	Random

Meta-analyse récente
203 études (6 millions patients)

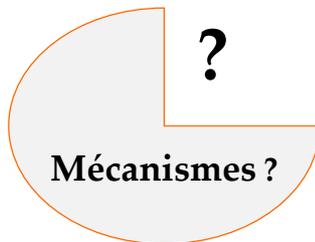
Rechute : sein, CRC, prostate

Petrelli et al, JAMA 2021

Des cohortes avec des annotations métaboliques très limitées

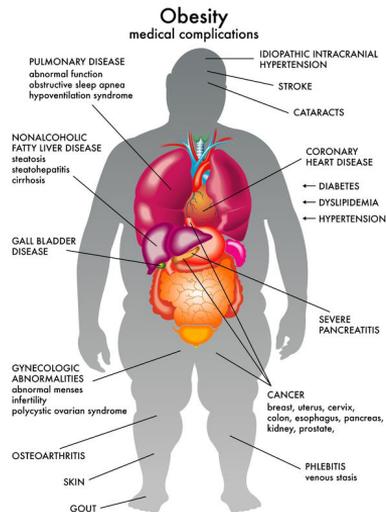
- ◆ Définition de l'obésité : IMC le plus souvent (tour de taille, distribution masse grasse)
- ◆ Quand est mesuré l'IMC : pré-diagnostic, péri-diagnostic, post-diagnostic
- ◆ Type d'obésité : comparaison avec les études nord-américaines
- ◆ Complications métaboliques ou non
- ◆ Patients obèses « sains » et patients normo-pondéraux « avec un tissu adipeux dysfonctionnel »
- ◆ Facteurs confondants : alimentation (dysbiose), activité physique
- ◆ Age physiologique

Implication de mécanismes non biologiques et biologiques



Retard au diagnostic

Adhésion aux campagnes de dépistage ?



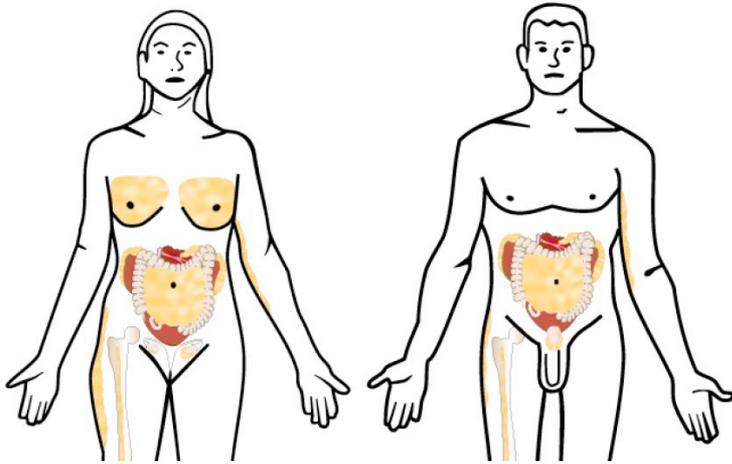
Modifications de la prise en charge

Existence de comorbidité
Prise en charge chirurgicale-
Morbidity peropératoire
Chimiothérapie (doses ?)
Radiothérapie
Immunothérapie

**Tumeurs plus agressives
Lié à l'hôte ?**

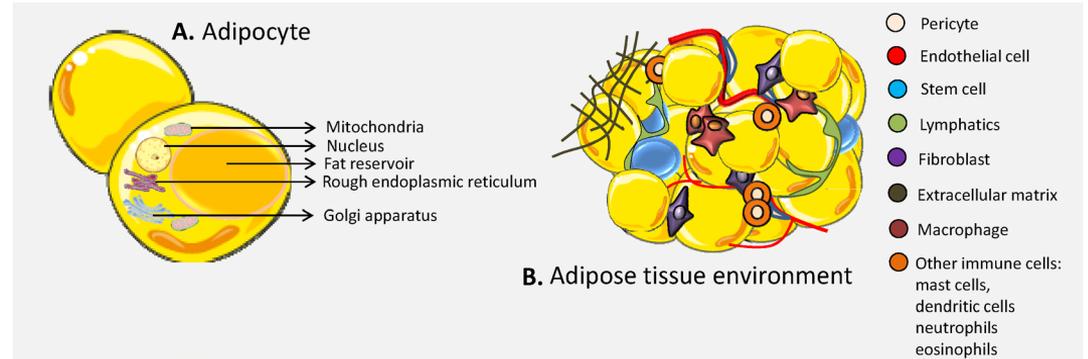
Tissus adipeux blancs : distribution et sécrétion

Des dépôts adipeux multiples



Spécificité métabolique et fonctionnelle des différents dépôts adipeux

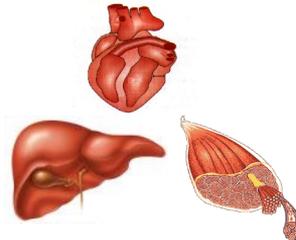
Dépôts sous-cutanés et viscéraux
Dépôts adipeux « associés à des tissus »



Fonction métabolique



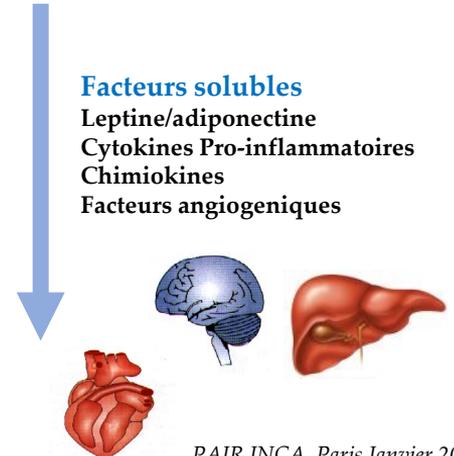
Acides Gras



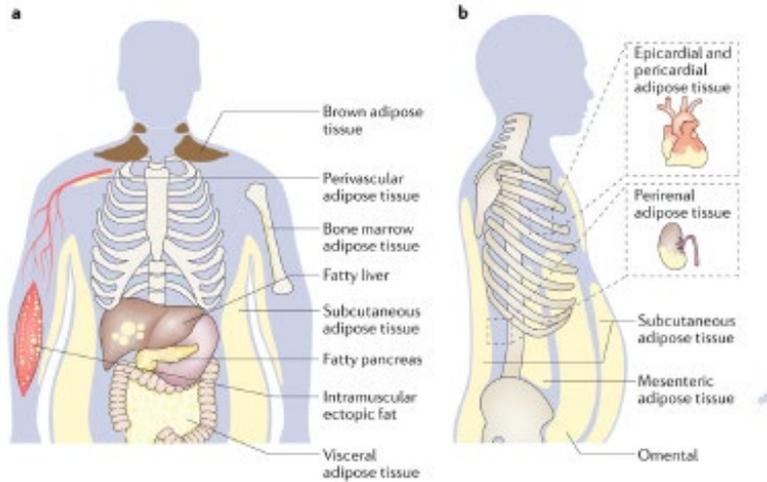
Fonction endocrine/paracrine

Facteurs solubles

Leptine/adiponectine
Cytokines Pro-inflammatoires
Chimiokines
Facteurs angiogeniques



Modifications quantitatives et qualitatives dans l'obésité

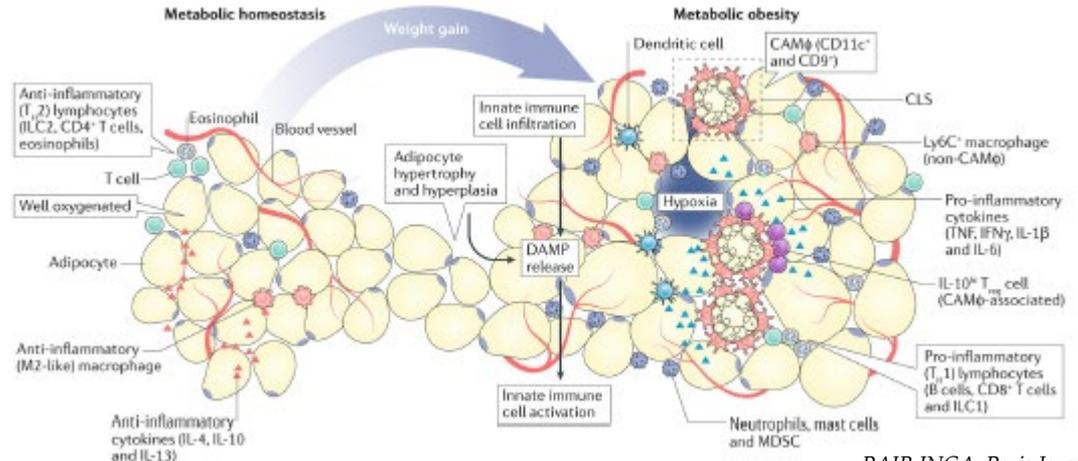


Augmentation de la taille des dépôts adipeux
Accumulation de dépôts lipidiques hors TA

Quail and Dannenberg, *Nature Rev Endocrinol*, 2019

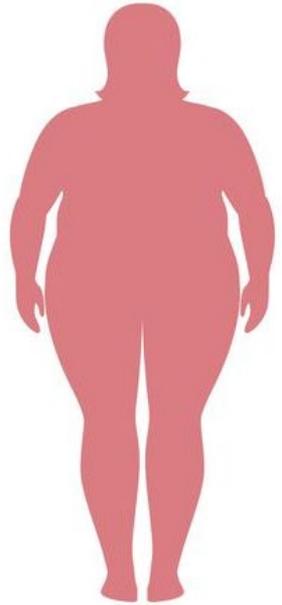
Des tissus « reprogrammés »
Hypertrophie des adipocytes et hyperplasie
Hypoxie
Remodelage de la matrice extracellulaire -Fibrose
Réponse inflammatoire
Présence de Crown-like Structures
Sécrétions de cytokines pro-inflammatoires
Recrutement de cellules immunes (polynucléaires, lymphos B, CD8+)

Quel dépôt adipeux /Quel modèle (différences Homme/souris)



PAIR INCA, Paris Janvier 2023

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



Patients obèses

**Rôle de l'obésité viscérale
Complications Métaboliques**

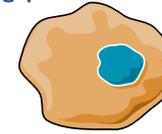


Modifications facteurs circulants

Insuline et IGF-1
Glucose, AGLs, autres lipides
Adipokines (leptine, adiponectine)
Cytokines pro-inflammatoires
Oestrogènes

**Type tumoral
Stade**

Signalisation ?
Effet Métabolique ?



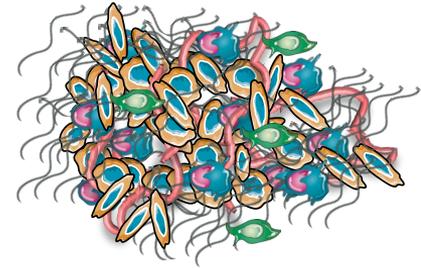
Cellule tumorale

Effet direct

↑ Prolifération, survie, phénotype
CSC Migration/invasion (EMT),
résistance aux traitements ?

Effet indirect
Tumeur primaire

Effet indirect
Site métastatique



Modification du microenvironnement
Cellules immunes, pré-adipocytes, ECM,
vascularisation



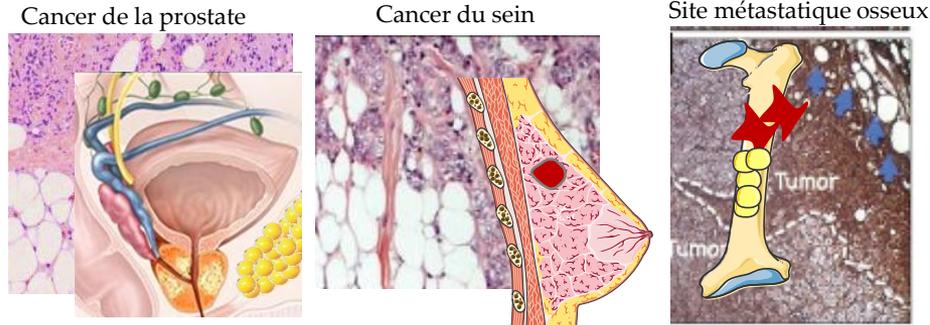
IL-5
GM-CSF

Niche pré-métastastique

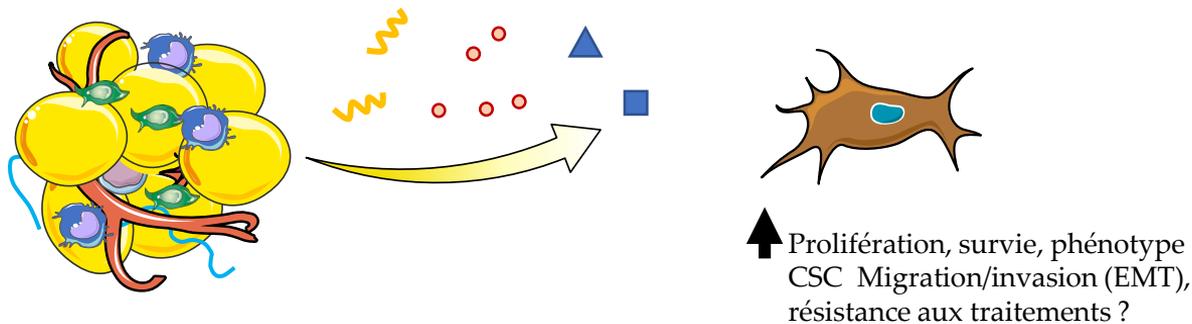
Neutrophiles Quail *et al*, Nature Cell Biology, 2017

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

Présence d'un tissu adipeux à proximité de certaines tumeurs



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



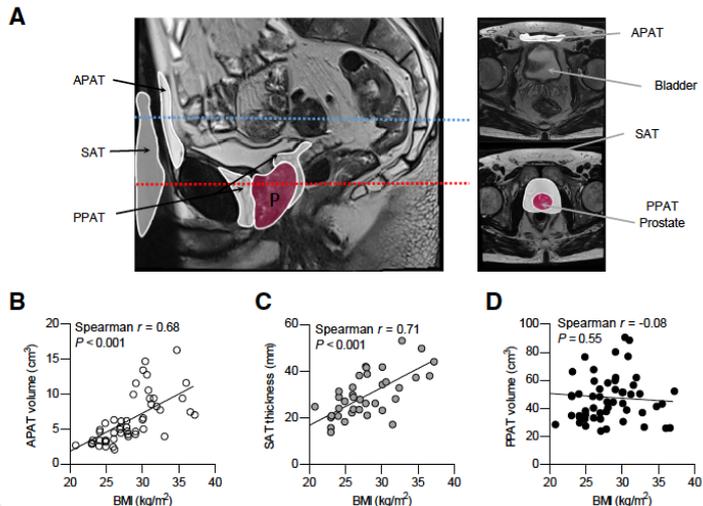
Des problématiques préalables pour répondre à ces questions

Obésité et tissus adipeux : certains tissus ne répondent pas à la « règle »

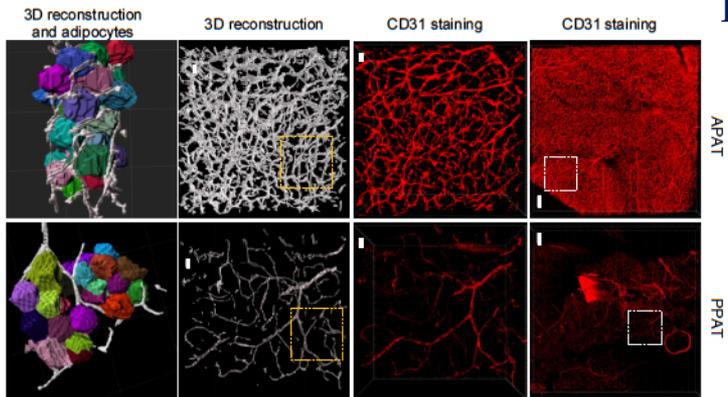
Le tissu adipeux péri-prostatique ne s'accumule pas en obésité et est fibro-inflammatoire chez les patients de poids normal

Roumiguié, Estève et al, Am J Pathol, 2022
Collaboration JF Tanti/M Cormont C3M Nice

Accumulation indépendante du BMI



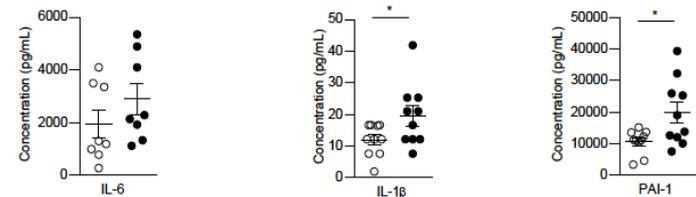
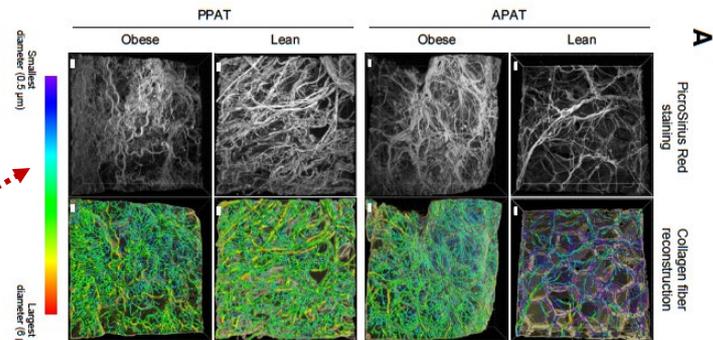
Vascularisation spécifique - hypoxie



Hypoxie

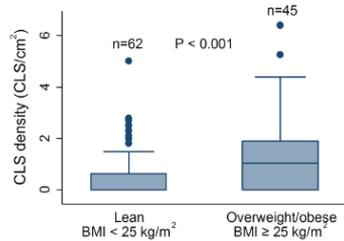
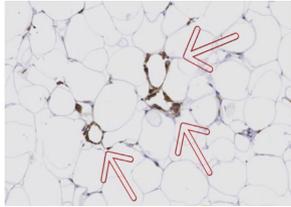
Fibrose

Inflammation



Tissu adipeux, métabolisme et obésité : certains tissus ne répondent pas à la « règle »

Tissu adipeux mammaire

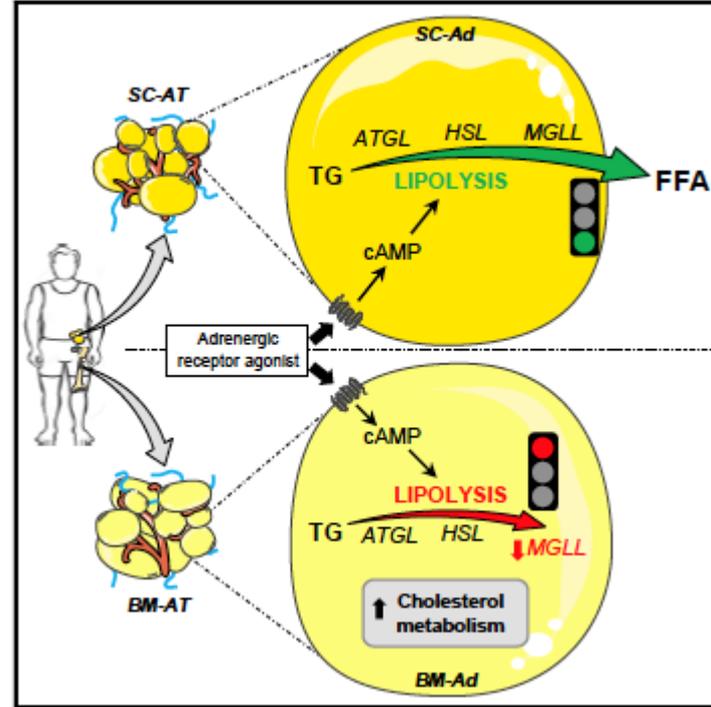


Vaysse et al, *Npg Breast Cancer*, 2017

Présence de CLS Faible densité

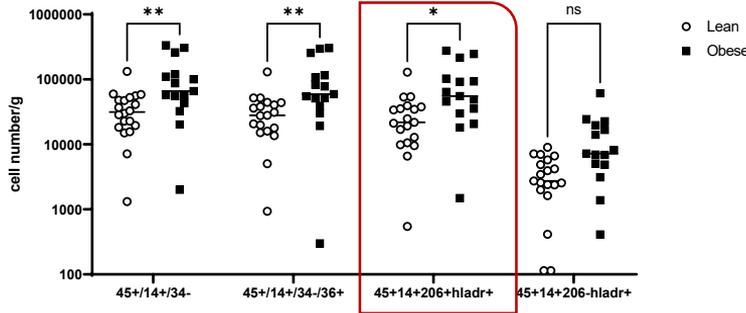
Tissu adipeux médullaire

Attané et al, *Cell Reports*, 2020
Hernandez et al, *Cancer Metastasis Reviews*, 2022

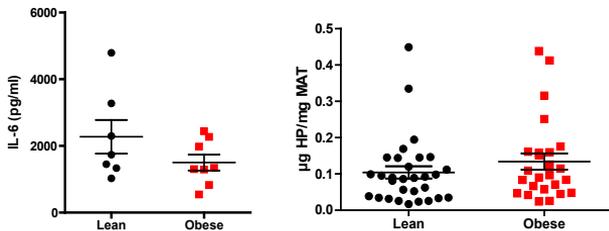


Implication d'autres médiateurs métaboliques dans le dialogue adipocytes médullaires/cancers
Absence d'inflammation

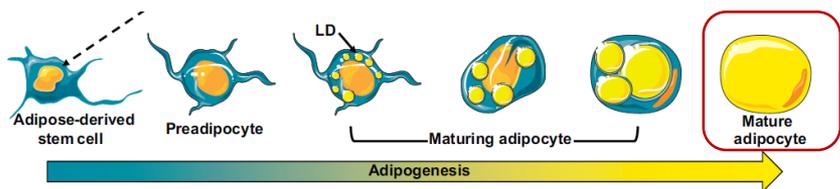
Augmentation macrophages Résidents



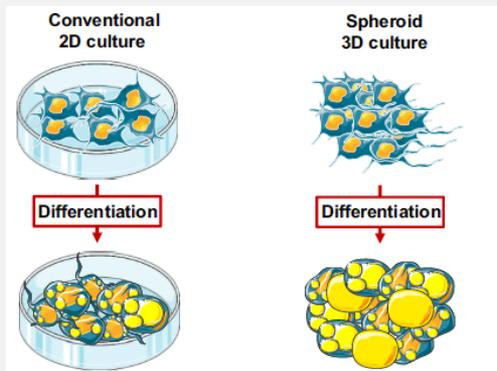
Absence fibrose et inflammation



La question des modèles

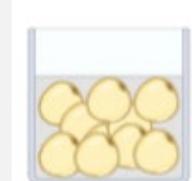


Lignées cellulaires d'origine murine ou humaine
Progéniteurs isolés à partir de TA



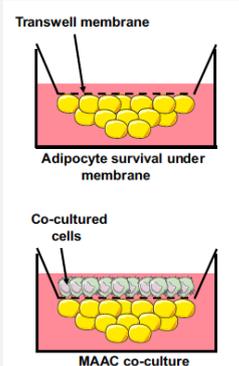
Modèles utiles mais
Différentiation incomplète
Spécificité de dépôt non reproduite ?
Obésité ?

Adapté de Dufau et al, Am J Physiol Cell Physiol, 2021



Modèle 3D matrice

Rebeaud et al, soumis

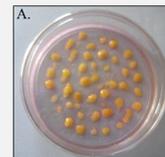


MAAC modèle

Harms et al, Cell Reports, 2019

Culture adipocytes isolés

Explants



Court terme
Modification sécrétions



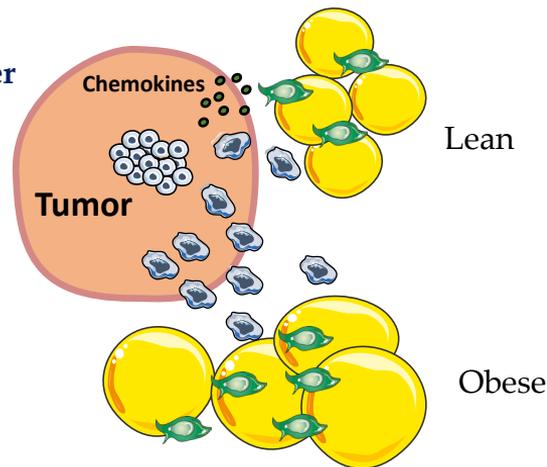
Modèles murins

Choix des souches
Type de régime
Différences anatomiques

Effet des sécrétions du tissu adipeux proximal : signalisation et reprogrammation métabolique

Fat attracts cancer cells – home is where fat is

Prostate Cancer



CCR3 – CCL7 axis

Laurent et al, Nature Communications 2016

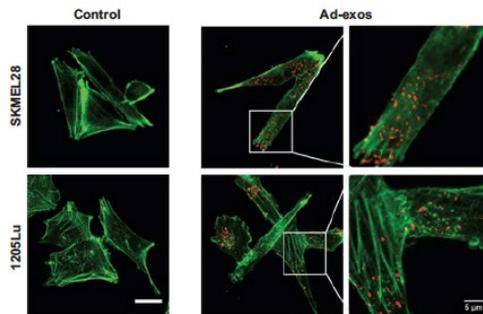
CXCR4/CXCR7- CXCL12 axis

Saha et al, Cancer Research 2017

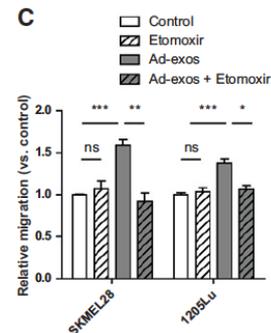
Signalisation
Chemokines

Métabolisme

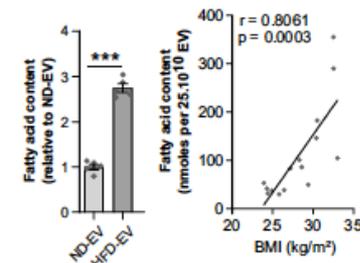
Exosomes



Transfert acides gras via exosomes



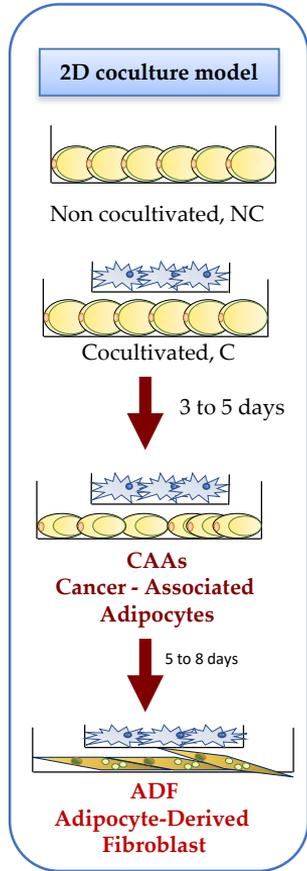
Migration β -ox dépendante



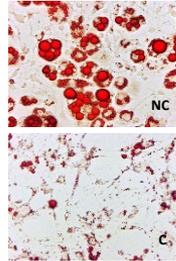
Augmentation du contenu lipidique Ob

Le cas particulier des adipocytes : le phénotype des « Cancer –Associated Adipocytes »

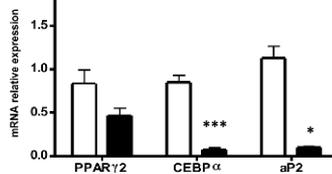
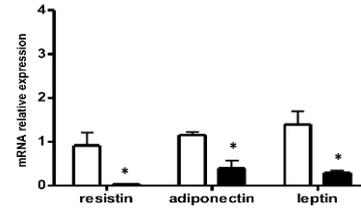
Dirat et al, Cancer Research 2011



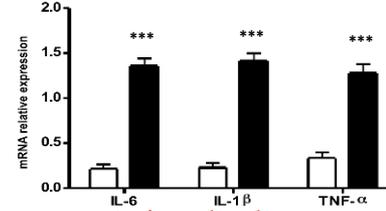
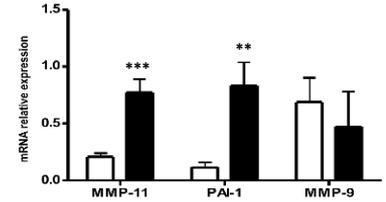
In vitro



Delipidation

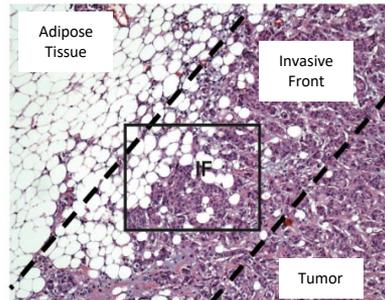


Decrease in late adipose markers

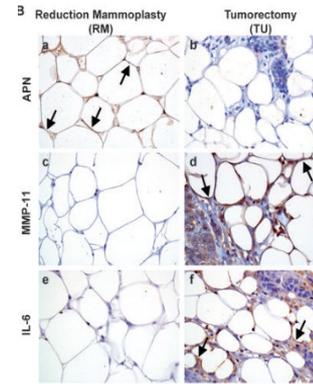


« Activated » phenotype

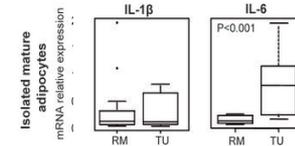
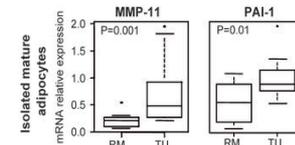
In vivo (human tumors)



H&E staining



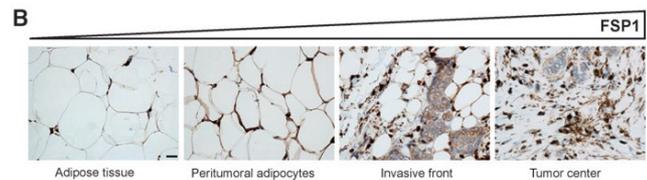
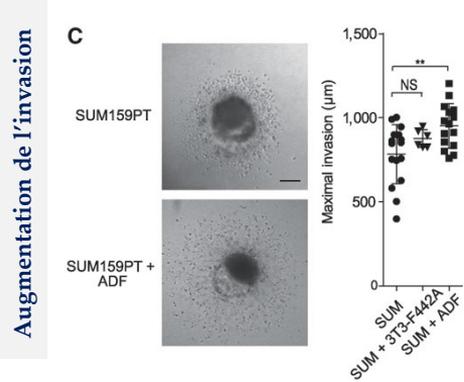
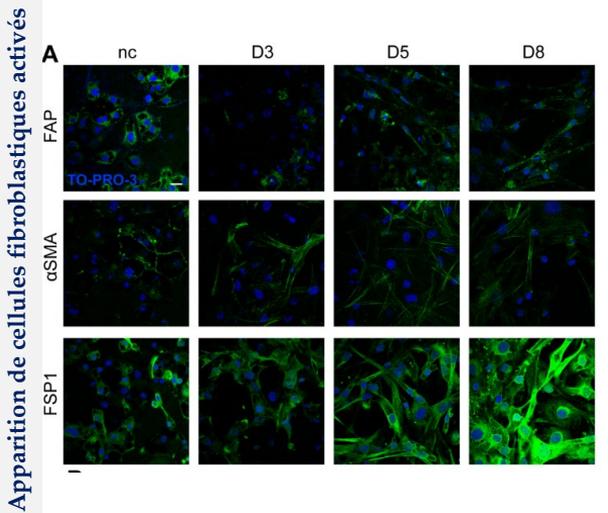
Immunohistochemistry



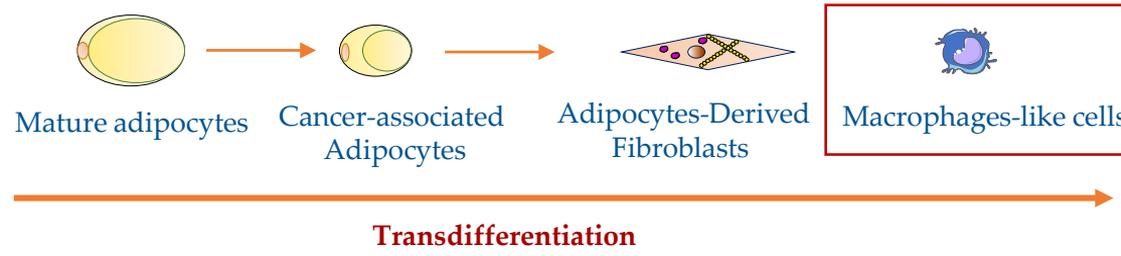
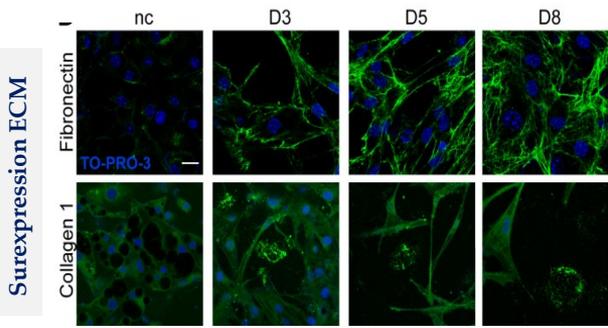
qPCR (series of 32 patients)

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

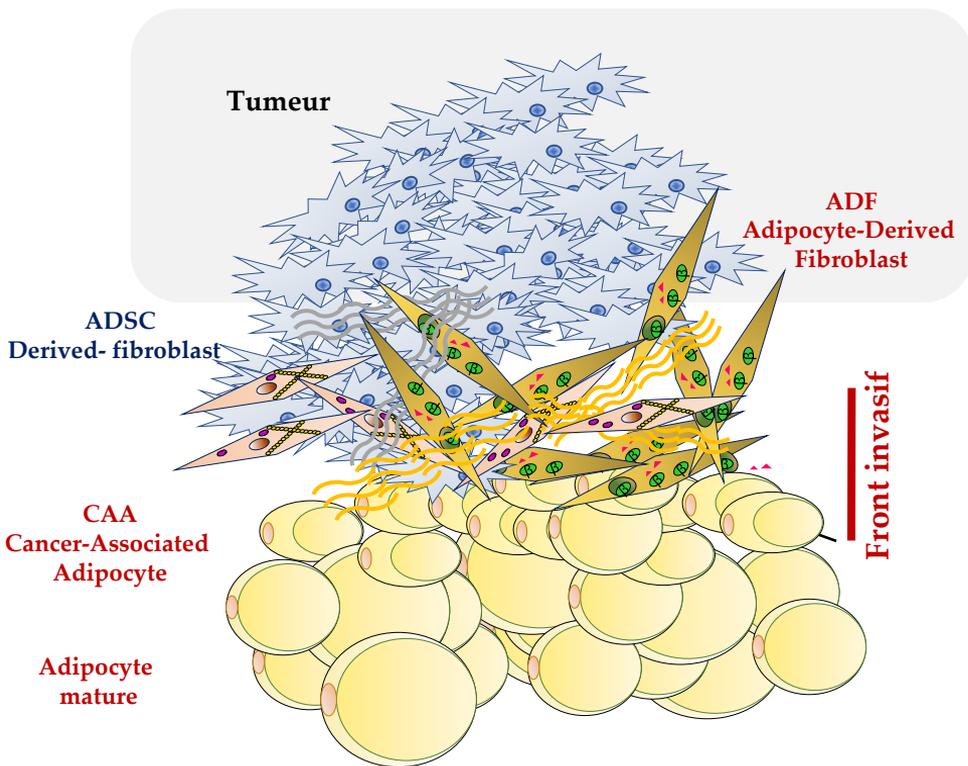
Bochet et al, Cancer Research 2013
Zhu et al, Cell reports 2022



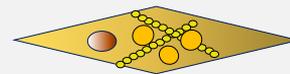
Disparition progressive des adipocytes



L'apparition des CAAs et des ADFs supposent une proximité physique entre tissu adipeux et tumeurs



Fibroblastes-dérivés des adipocytes



Chimiokines, cytokines
ECM molecules

Cancer-Associated Adipocytes



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

Prolifération
Survie

Stemness
CSC

Invasion
EMT

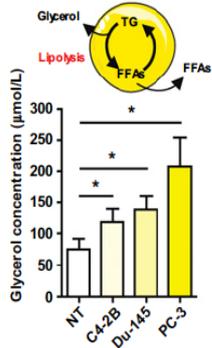
Resistance

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

Le profil de sécrétion peut varier d'un dépôt à l'autre – que se passe t-il en obésité ?

Les CAAs sont une source majeure de lipides pour les cellules tumorales

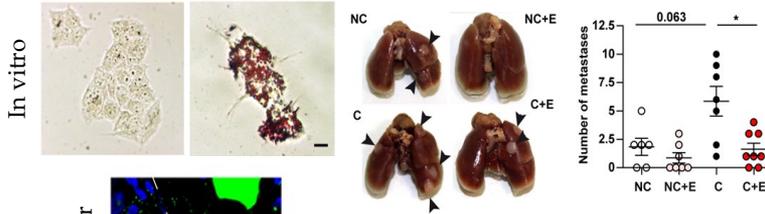
Les tumeurs induisent une lipolyse des adipocytes (ovaire, sein, prostate, colon)



LIPID RELEASE

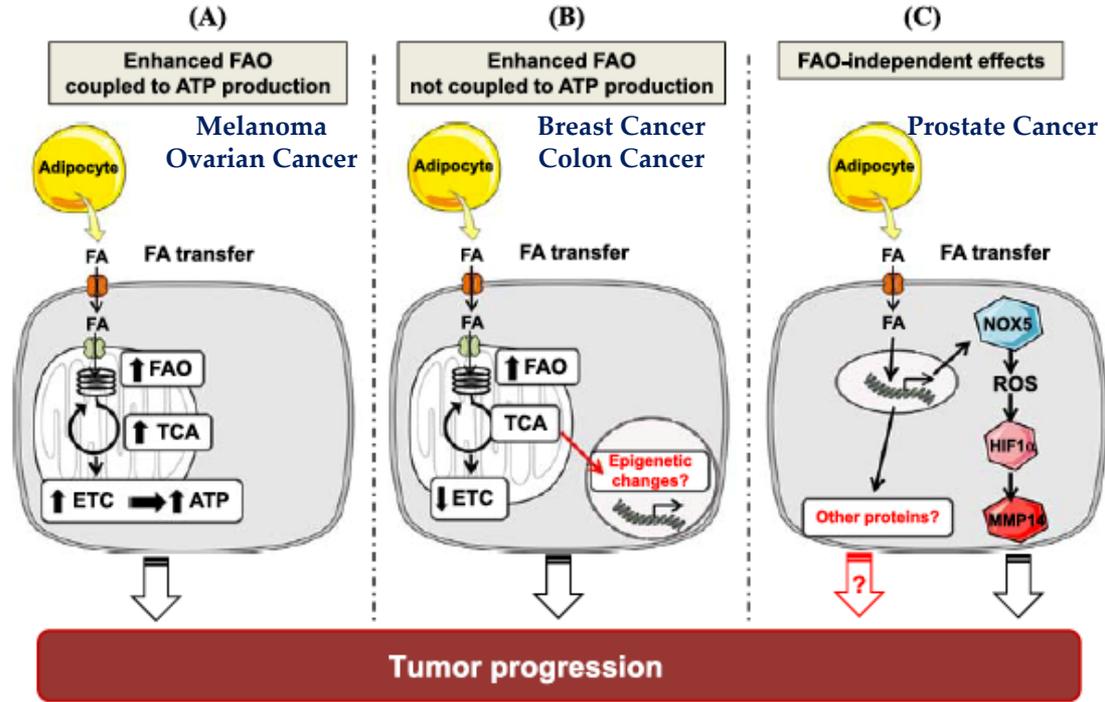
- ✓ FFA
- ✓ EV-containing FFA
- ✓ Other lipids

Les AGLS sont transférés aux cellules tumorales



Inhibition of metastasis by etomoxir

Wang et al, JCI Insight 2017



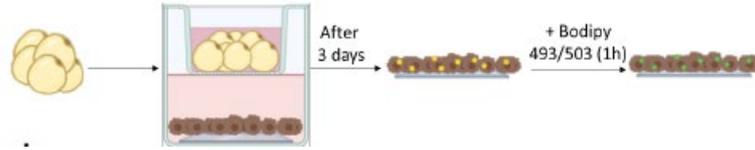
Trends in Cancer

Attané and Muller, Trends in Cancer 2020

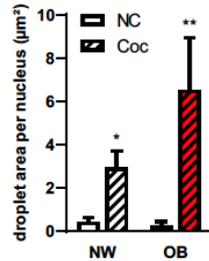
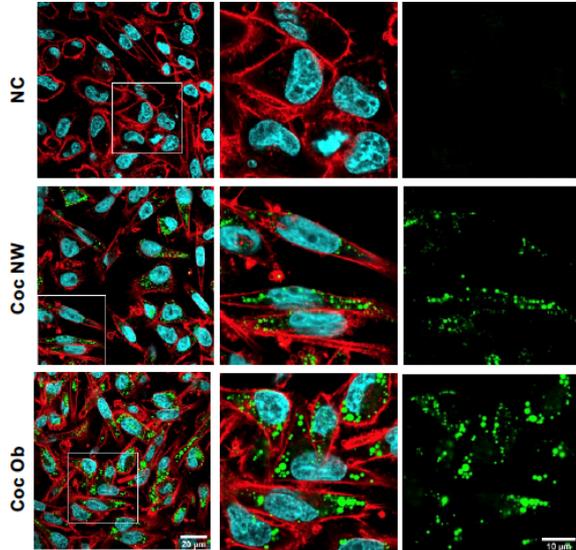


Le transfert de lipides est augmenté *in vitro* en obésité

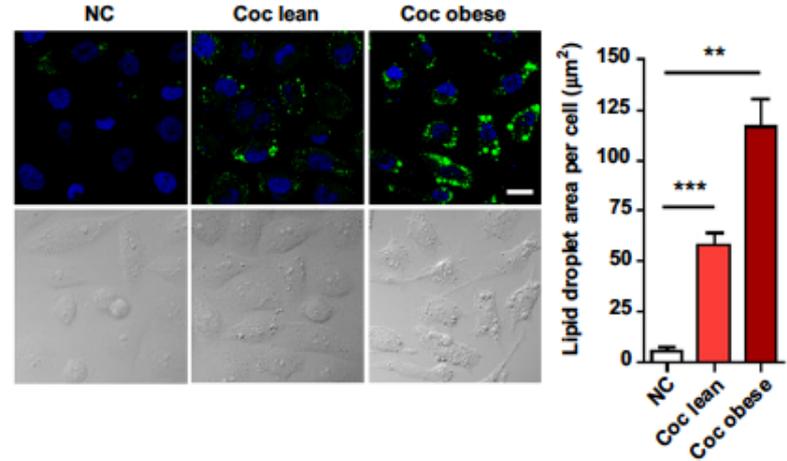
Adipocytes isolés de sujets obèses ou non
Dépôt spécifique (PPAT, MAT)



Cancer Du sein



Cancer de la prostate

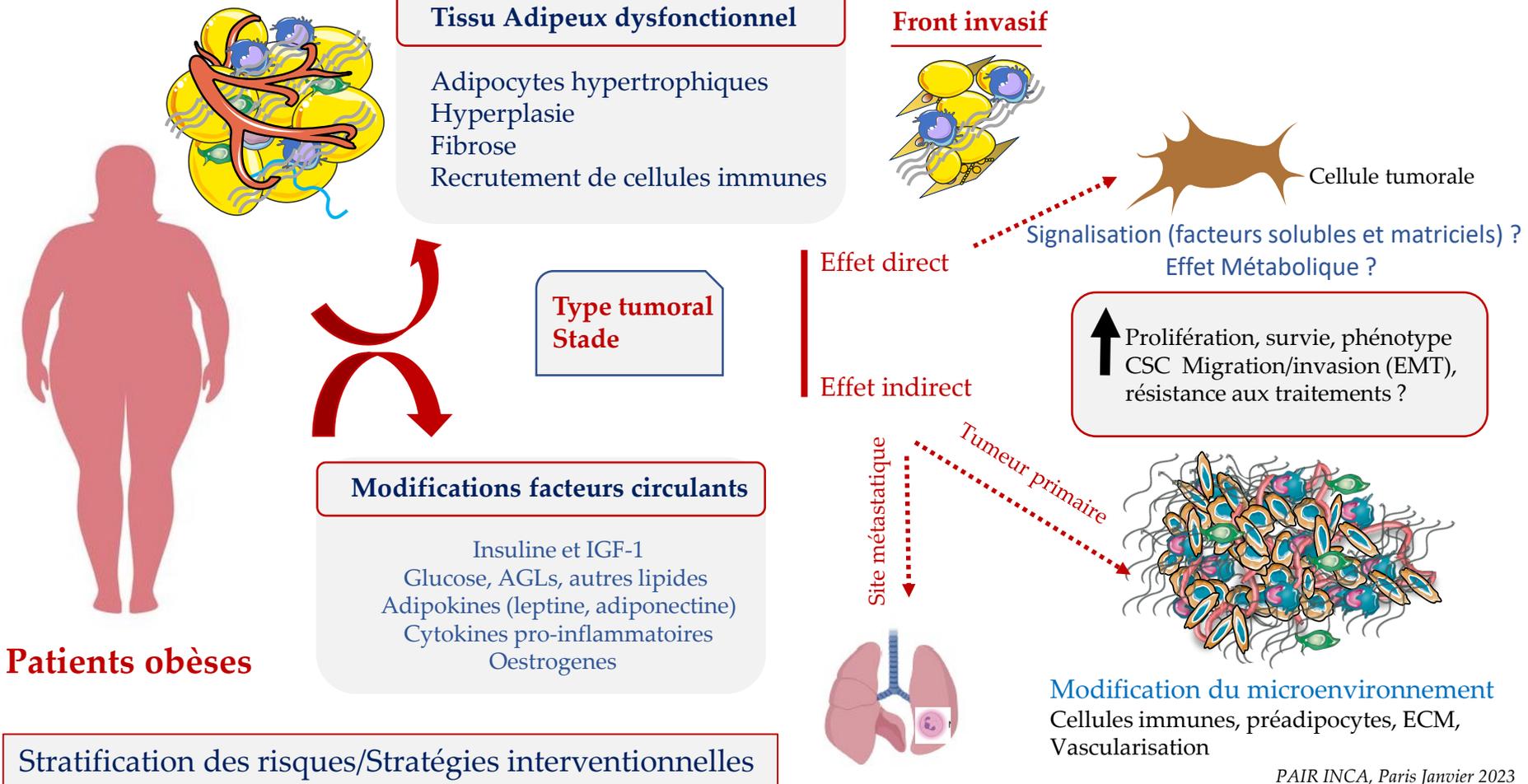


Laurent et al, Molecular Cancer Research 2019

Rebeaud et al, soumis

Processus *in vivo* ? Développement d'approches d'imagerie multimodale

Rôle de l'obésité dans la progression tumorale



Remerciements



Groupe "Proteomics and Mass Spectrometry of Biomolecules"
Odile Burlet-Schiltz
Karima Chaoui
Manuele Ducoux-Petit



Group « METABOLINK »
Restore, Toulouse
Cédric Dray
Sophie Le Gonidec
Philippe Valet



Les chirurgiens et pathologistes (IUCT/CHU)

Nicolas Doumerc
Mathieu Thoulouzan
Nicolas Reina
Mathieu Roumigué
Charlotte Vaysse
Jill Corre
Camille Franchet
Sarah Pericart



Group « DINAMIX »
I2MC, Toulouse
Chloé Belles
Anne Bouloumié



Groupe « Microenvironnement, Cancer et Adipocytes »

IPBS, Toulouse
Camille Attané
Caroline Bouche
Stéphanie Dauvillier
David Estève
Yiyue Jia
Frédérique Fallone
Marine Hernandez
Cynthia Houel
Delphine Milhas
Mohamed Moutahir
Mathieu Roumigué
Marie Rebeaud
Sauyen Shin
Charlotte Vaysse

