

# OBÉSITÉ ET CANCER : DIALOGUE INSOLITE ENTRE TISSUS ADIPEUX ET CANCÉREUX

Par Mme Catherine MULLER-STAUMONT<sup>1</sup>

## Le lien entre obésité et cancer

Il est désormais admis par l'ensemble de la communauté scientifique et médicale que l'obésité entraîne une augmentation de la mortalité par cancer. Ce lien a été formellement établi grâce à l'étude prospective parue en 2003 dans le *New England Journal of Medicine* de Calle et co-auteurs, incluant plus de 100 000 patients, qui a montré qu'aux États-Unis 15 à 20% de la mortalité par cancer était lié au surpoids et à l'obésité (Calle *et al.*, *New England Journal of Medicine*, 2003). Ces données ont des conséquences majeures en termes de santé publique, puisque le surpoids et l'obésité sont en augmentation constante dans le monde, et que leur prévalence atteint maintenant des dimensions alarmantes. En effet, l'Organisation mondiale de la santé montre qu'en 2016, deux milliards d'adultes dans le monde sont en surpoids, et 700 millions sont obèses. L'une des mesures les plus utilisées de l'importance de la graisse corporelle est l'indice de masse corporelle (IMC), défini comme le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres. Un IMC supérieur à 25 définit le surpoids tandis qu'un IMC supérieur à 30 définit l'obésité. Le lien entre obésité et mortalité par cancer s'explique à la fois par une augmentation de l'incidence (c'est-à-dire leur nombre) des cancers (en particulier celle des cancers de l'endomètre, de l'œsophage, du côlon, du rein et du sein en période post-ménopausique) et de leur agressivité (cancer du sein et de la prostate principalement) chez les sujets en surpoids et obèses. Par exemple, dans le cas du cancer du sein et indépendamment du statut ménopausique, l'obésité est un facteur indépendant de mauvais pronostic, les femmes obèses présentant des tumeurs à un stade avancé et qui métastasent plus fréquemment (Ewertz *et al.*, *Journal of Clinical Oncology*, 2011). Dans cette vaste étude, lorsque les données des patientes ont été ajustées en fonction des caractéristiques de la maladie, le risque de développer des métastases à distance après 10 ans était significativement augmenté de 46 % pour les patientes ayant un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus, ce qui montre l'impact majeur de l'obésité sur la gravité de la maladie (Ewertz *et al.*, *Journal of Clinical Oncology*, 2011).

Comprendre le lien entre l'agressivité des cancers et le surpoids et l'obésité est l'objectif principal de mon équipe de recherche créée en 2008 et située à l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale qui est une Unité mixte de Recherche entre

---

1 Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse à la séance du 28 octobre 2022.

le CNRS et l'Université Paul Sabatier. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ce lien qui est probablement complexe. Par exemple, un retard au diagnostic peut être observé chez les patients obèses, ceux-ci étant généralement moins adhérents aux différentes campagnes de dépistage. Le traitement peut aussi être inapproprié avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité opératoire, et la délivrance de doses insuffisantes de radiothérapie ou de chimiothérapie liée à des critères physiques. Toutefois l'hypothèse que nous favorisons est celle de facteurs liés à l'hôte (le ou la patiente obèse) qui rendrait les tumeurs plus agressives en modifiant leurs caractéristiques biologiques (augmentation de leur prolifération, de leur survie, de leur capacité à disséminer localement ou à distance) *via* des facteurs délivrés par la masse adipeuse augmentée.

### **Le cancer est une maladie tissulaire**

Il y a plus de 15 ans nous avons émis l'hypothèse que le tissu adipeux à proximité des tumeurs pourrait participer à l'évolution de ces dernières et que ce dialogue délétère pourrait être amplifié en condition d'obésité. Avant de parler plus spécifiquement du tissu adipeux, il faut évoquer la théorie du microenvironnement en cancérologie, théorie qui a soutenu notre hypothèse. Outre les modifications épigénétiques et génétiques qui se produisent dans les cellules tumorales (mutations sur des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs), il est désormais admis que la progression des tumeurs est également le résultat d'un dialogue bidirectionnel entre les cellules tumorales et les cellules normales environnantes, ce que l'on appelle le stroma tumoral ou le microenvironnement tumoral. Les tumeurs ont été décrites comme des « *blessures qui ne guérissent jamais* » par le Dr Dvorak en 1986, car elles s'entourent d'un microenvironnement permissif pour la croissance maligne (Dvorak, 1986). Les cellules cancéreuses génèrent un microenvironnement favorable en activant la réponse de cicatrisation de l'hôte impliquant par exemple les fibroblastes, les cellules endothéliales ou les macrophages. Lors du processus de cicatrisation, les facteurs de croissance, les composants de la matrice extracellulaire et les nouveaux vaisseaux vont contribuer au processus de ré-épithélialisation et ce processus va s'interrompre lorsque la plaie sera guérie. Dans le cancer, il s'agit d'un processus perpétuel qui, une fois initié, va contribuer à la croissance et à la dissémination de la tumeur. Cité ici comme exemple, les travaux du Dr Dvorak n'ont pas été les seuls à établir ce rôle du microenvironnement. Déjà en 1889, Stephen Paget avait examiné les données post-mortem recueillies auprès de 735 femmes atteintes d'un cancer du sein et avait constaté que la distribution des métastases dans les organes de ces patientes n'était pas aléatoire. Paget avait suggéré que les métastases n'étaient pas le fruit du hasard, mais que certaines cellules tumorales (la « graine ») se développaient de préférence dans le microenvironnement de certains organes (le « sol ») et que les métastases n'apparaissaient que lorsque la graine appropriée était implantée dans le sol adéquat. Jusqu'aux années 2000, la plupart des études consacrées aux interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules environnantes ont mis l'accent sur le rôle des fibroblastes, des cellules endothéliales et des cellules inflammatoires.

### **Il existe une proximité entre les cancers et les tissus adipeux**

Lorsque nous avons débuté nos travaux, en collaboration avec le Pr Philippe Valet, très peu d'attention avait été accordée aux adipocytes, bien qu'il fût évident que dans de nombreux cancers, il existait une proximité physique entre les tumeurs et le tissu

adipeux. En effet, les dépôts de tissus adipeux sont localisés dans différentes régions du corps, ces différents dépôts présentant entre eux des différences structurales et fonctionnelles. Dans le cancer du sein, un contact physique va s'établir entre le tissu adipeux mammaire et le cancer dès que ce dernier devient localement invasif. Cette proximité avec le tissu adipeux va se retrouver au cours de l'histoire naturelle de nombreux cancers ayant disséminé localement. C'est le cas du cancer de la prostate qui va « rencontrer » la graisse péri-prostatique, du cancer du côlon qui vient au contact de la graisse péri-viscérale, du mélanome invasif qui envahit le tissu adipeux sous-cutané ou d'un ensemble de cancers (ovariens, digestifs) qui, en disséminant dans le péritoine, vont se localiser au niveau du tissu adipeux omental. Enfin, la proximité entre les adipocytes et les cellules cancéreuses va se retrouver au niveau des métastases osseuses dans le tissu adipeux médullaire. Parmi les cellules qui composent le tissu adipeux, on retrouve majoritairement des adipocytes matures ainsi que, dans une fraction dite « stroma vasculaire », d'autres cellules telles que des progéniteurs adipocytaires, des fibroblastes, des macrophages, des lymphocytes, des péricytes et des cellules endothéliales. L'adipocyte gère les fluctuations énergétiques induites par l'apport alimentaire ou les états de jeûne en stockant l'énergie sous forme de triglycérides ou en la libérant sous forme d'acides gras libres. À côté de sa fonction de réservoir d'énergie, l'adipocyte est également une cellule endocrine active qui sécrète une grande variété de molécules (appelées adipokines) qui sont impliquées entre autres dans la régulation de l'appétit et de la balance énergétique, le métabolisme lipidique, la sensibilité à l'insuline et la régulation de la pression artérielle. Ces fonctions des adipocytes en font d'excellents candidats susceptibles de modifier le comportement des tumeurs. En effet, parmi les sécrétions adipocytaires, on retrouve des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ), ou certaines interleukines (IL1 $\beta$ , IL6), des hormones (stéroïdes, glucocorticoïdes), certains lipides (prostaglandines, acide lysophosphatidique), des molécules pro-angiogéniques (VEGF pour *Vascular Endothelial Growth Factor*), des chimiokines (comme MCP1, pour *Monocyte Chemoattractant Protein 1*) et des facteurs de croissance (tels que l'HGF pour *Hepatocyte Growth Factor*) dont beaucoup ont déjà été impliqués dans la progression tumorale. De plus, la cellule tumorale a la particularité d'être très exigeante au plan énergétique pour sa croissance et sa dissémination. Ainsi le dialogue sécrétoire et/ou métabolique entre adipocytes et cellules tumorales pourrait influencer la survie, la prolifération et le potentiel métastatique de ces dernières.

L'ensemble de ces données ont été décrites dans des articles récemment publiés par notre équipe (Attané et Muller, *Trends in Cancer*, 2020 ; Duong *et al.*, *Oncotarget*, 2017).

### **Rôle des adipocytes péri-tumoraux dans la progression tumorale : le concept des adipocytes associés aux cancers**

Afin d'étudier l'influence des adipocytes à proximité des tumeurs, nous avons mis en place au laboratoire en 2008 un système de coculture entre cellules cancéreuses mammaires et adipocytes, les deux populations étant séparées par un insert autorisant le passage de facteurs solubles. Après trois à cinq jours de coculture, nous avons étudié le comportement de ces cellules tumorales « éduquées » par les adipocytes. Parmi les différentes caractéristiques des tumeurs ainsi modifiées, nous avons retrouvé une augmentation de leurs propriétés invasives à la fois *in vitro* et *in vivo*, qu'il s'agisse de cellules exprimant ou non le récepteur aux œstrogènes. Ainsi, des cellules tumorales mammaires « éduquées » par des adipocytes et injectées dans la queue d'une souris présentent une capacité à former des métastases pulmonaires très fortement augmentée

(Dirat *et al.*, *Cancer Research*, 2011). Comment les adipocytes peuvent-ils influencer le comportement des tumeurs ? Quelle que soit la lignée de cancer du sein utilisée, ces adipocytes subissent d'importantes modifications. En effet, ils présentent une délipidation partielle et une diminution de l'expression des marqueurs de différenciation adipocytaires. Cette « dédifférenciation » s'accompagne d'un état d'activation marqué par la surexpression de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 ou IL6, interleukine 1 $\beta$  ou IL1 $\beta$ , *Tumor Necrosis Factor*  $\alpha$  ou TNF $\alpha$ ) ainsi que de protéines de la matrice extracellulaire et de son remodelage. Fait majeur, nous avons montré que ces adipocytes modifiés sont retrouvés au front invasif des tumeurs mammaires humaines, soulignant ainsi la pertinence clinique des résultats obtenus dans le système de coculture (Dirat *et al.*, *Cancer Research*, 2011). Nous avons nommé ces cellules des « Adipocytes Associés aux Cancers » ou « *Cancer-Associated Adipocytes* », terme qui est maintenant repris par la communauté scientifique internationale avec plus de 600 citations pour notre article de 2011. Il est important de souligner ici que dans toutes les tumeurs étudiées, les adipocytes à proximité de ces tumeurs vont présenter un phénotype d'adipocytes associés aux cancers ce qui montre qu'il s'agit d'un phénomène général qui n'est pas restreint aux cancers du sein.

Quels sont les médiateurs les plus importants expliquant l'influence des adipocytes associés aux cancers sur la tumeur ? Tout d'abord l'inflammation et en particulier l'IL6. En effet, dans une série de 32 échantillons comparant les caractéristiques des adipocytes péri-tumoraux à des adipocytes normaux issus de mammoplastie de réduction, nous avons retrouvé une augmentation très importante de l'IL6 (7.5 fois) dans les adipocytes associés aux cancers. De façon très intéressante, le niveau d'expression de l'IL6 dans les adipocytes associés aux cancers est corrélé à la taille des tumeurs et à l'envahissement ganglionnaire mais non au type ou au grade de ces dernières (Dirat *et al.*, *Cancer Research*, 2011). Dans notre modèle de coculture, le blocage par des anticorps spécifiques de l'IL6 adipocytaire diminue l'effet pro-invasif des adipocytes, confirmant l'importance de l'inflammation dans le dialogue adipocytes/cancer. Outre l'inflammation, l'importance des protéines de la matrice extra-cellulaire ou de son remodelage a été soulignée par différentes équipes. Une des protéines de la matrice qui est fortement exprimée par les adipocytes péri-tumoraux et qui favorise la croissance des tumeurs mammaires *in vivo* est le collagène VI. De plus, il a été récemment montré qu'un des fragments de clivage du collagène, l'endotrophine, agissait comme une molécule de signalisation et augmentait la fibrose, l'angiogenèse et l'inflammation dans le microenvironnement des tumeurs mammaires favorisant ainsi l'agressivité tumorale et en particulier l'apparition de métastases (Duong *et al.*, *Oncotarget*, 2017). La dernière caractéristique des adipocytes associés aux cancers, et qui pourrait être la plus originale, est la perte des AG contenus dans les gouttelettes lipidiques, perte que nous avons observé *in vitro* et *in vivo* (Dirat *et al.*, *Cancer Research*, 2011) ce qui laisse supposer que les adipocytes libèrent ces acides gras dans le milieu extérieur. Cette découverte nous a amenés à proposer qu'il pourrait exister une véritable symbiose métabolique entre les adipocytes (« donneurs d'énergie ») et les cellules tumorales (« receveuses »), hypothèse que nous allons maintenant discuter.

### **Les cellules cancéreuses utilisent les adipocytes comme source d'énergie**

Nous avons récemment montré au laboratoire que ces acides gras libérés par les adipocytes sont transférés dans les cellules tumorales mammaires et qu'ils vont favoriser l'agressivité des tumeurs (discuté dans Attané et Muller, *Trends in Cancer*, 2020). Ce

même dialogue métabolique a été montré dans le cancer de la prostate, du côlon et dans le cancer de l'ovaire disséminé. Les cellules de cancer de l'ovaire disséminent fréquemment au niveau de l'omentum, région péritonéale riche en adipocytes. Sous l'effet d'un processus de lipolyse, les adipocytes se délipident et les tumeurs ovariennes se chargent ainsi en lipides libérés qu'elles accumulent sous forme de gouttelettes. Ce transfert de lipides est important pour la croissance et la dissémination des tumeurs. Ces acides gras libres pourraient être utilisés comme constituants des membranes plasmiques, comme molécules de signalisation mais aussi comme source d'énergie. En effet, un ensemble de travaux récents montrent que les tumeurs, outre le glucose, pourraient utiliser les acides gras libres comme substrat énergétique au travers de la  $\beta$ -oxydation des lipides qui a lieu dans la mitochondrie. Un ensemble de données de notre équipe et d'autres ont validé cette hypothèse en montrant que les acides gras libérés par les adipocytes étaient utilisés pour fournir de l'énergie aux tumeurs (Attané et Muller, *Trends in Cancer*, 2020). Ainsi on voit clairement au travers de cet exemple que les cellules cancéreuses vont se comporter comme de véritables parasites allant puiser dans l'organisme dans les tissus à proximité l'énergie nécessaire pour se diviser et surtout envahir les tissus environnants et à distance. Cette découverte ouvre de nouvelles opportunités de traitement si on arrive à interrompre ce parasitisme énergétique et c'est une hypothèse sur laquelle nous travaillons.

### **Le dialogue local entre tissu adipeux et tissu cancéreux explique-t-il l'aggravation du pronostic de certains cancers chez le sujet obèse ?**

Il existe donc un lien maintenant établi entre l'obésité et le pronostic de nombreux cancers, en particulier le cancer du sein, de la prostate ou du côlon. Comme montré précédemment, l'ensemble de nos résultats ainsi que ceux de nos collègues supportent le concept innovant selon lequel les adipocytes participent à un cercle vicieux initié par les cellules cancéreuses, et leur modification (sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, libération d'acides gras) est favorable à la progression tumorale. Notre hypothèse est que les adipocytes présents à proximité des tumeurs seraient, chez l'obèse, encore plus enclins à stimuler la dissémination locale et à distance, ce qui pourrait expliquer le pronostic défavorable observé chez ces patients. Chez le sujet obèse, la taille (hypertrophie) ainsi que le profil de sécrétion des adipocytes est altéré. L'effet de l'obésité sur la composition et la fonction du tissu adipeux a surtout été décrit pour les dépôts adipeux les plus étudiés dans le métabolisme, en particulier le tissu adipeux viscéral. Il est maintenant clairement établi que le tissu adipeux viscéral, c'est-à-dire présent dans les couches profondes de l'abdomen, des sujets obèses présente un état d'inflammation dit de « bas bruit », participant aux nombreux effets délétères métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité. Cet état inflammatoire est marqué par une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (dont l'IL6), et par une infiltration de macrophages entourant le plus souvent des adipocytes nécrotiques, structure en couronne encore appelée « *Crown-like structures* » ou CLS. Enfin, ce tissu est souvent chez le sujet obèse le siège d'une fibrose. De façon très intéressante nous avons pu montrer en collaboration avec le centre anti-cancéreux d'Oslo que le tissu adipeux mammaire chez l'obèse présente aussi des modifications. Une hypertrophie adipocytaire, proportionnelle à l'IMC, est également observée dans le tissu adipeux mammaire, ainsi qu'un état inflammatoire, caractérisé par la présence de CLS et l'augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (Vaysse et al., *Npg Breast Cancer*, 2017). Ces résultats ouvrent différentes hypothèses qu'il convient de démontrer en utilisant des systèmes de coculture entre

adipocytes (ou tissu adipeux mammaire) de patientes obèses ou de poids normal et des cellules tumorales. Nous nous sommes consacrés ces deux dernières années à la mise au point de ce système, la difficulté technique reposant sur la nécessité de conserver pendant plusieurs jours des adipocytes viables, surtout quand ils sont isolés de sujets obèses. Ce système est maintenant au point et nous allons étudier l'effet de l'obésité sur l'agressivité des cellules tumorales et essayer de déterminer quel est l'événement prédominant (transfert de lipides, sécrétion augmentée de cytokines pro-inflammatoires) dans cet effet. En parallèle, nous étudions ce transfert de lipides entre cellules tumorales et adipocytes dans des coupes de tumeurs mammaires humaines en utilisant une technologie de pointe qui est l'imagerie par spectrométrie de masse. Nous souhaiterions étudier si ce transfert existe *in vivo* et s'il est augmenté chez les patientes obèses

## Conclusion

En conclusion, nous voyons au travers de ce chemin scientifique que la recherche est un processus lent. La question que nous avons initialement posée, était celle du lien entre l'obésité et l'agressivité de certains cancers, en particulier celui du sein. Nos travaux ont débuté il y a maintenant plus de 14 ans et nous n'avons toujours pas la réponse à cette question ! Toutefois nous avons progressé dans nos connaissances. Le résultat le plus important que nous avons obtenu est la démonstration que, comme d'autres cellules normales, les adipocytes participent à la vie de la tumeur. C'est une grande leçon de la théorie du microenvironnement que d'avoir contribué à montrer que le cancer est un tissu et non un îlot indépendant de cellules tumorales au sein de l'organisme. Ce tissu est donc constitué de cellules cancéreuses et de cellules normales qui vont être modifiées par la tumeur à son propre profit. On peut donc parler de parasitisme des cellules cancéreuses. Les adipocytes sont aussi modifiés toujours de façon identique, quelles que soient les cellules tumorales, et le fait marquant est que ces adipocytes perdent leur contenu en acides gras. Ces acides gras sont transférés dans les cellules tumorales où ils vont être utilisés comme source d'énergie. En effet, de nombreux travaux montrent que les tumeurs sont très dépendantes pour leur croissance de l'énergie fournie par l'organisme ou les cellules environnantes. Les tissus adipeux sont donc de formidables sources d'énergie pour les tumeurs, comme ils le sont pour l'organisme en cas de jeûne ou d'efforts physiques. On voit donc encore une fois que le propre du cancer est de détourner à son avantage des fonctions physiologiques. Nous avons maintenant les outils expérimentaux qui vont nous permettre, enfin, de répondre à la question du lien entre obésité et cancer. Si l'énergie fournie par les adipocytes est l'événement clé de cet effet, nous pouvons envisager d'utiliser des traitements qui pourraient interrompre cette symbiose métabolique. Toutefois, notre optimisme reste mesuré. En effet, les tumeurs sont très adaptatives et il est possible que de les priver d'une source d'énergie (les acides gras des adipocytes) les conduise à adopter une nouvelle source d'énergie prédominante comme le glucose ou certains acides aminés. Au plan sociétal, ce sujet de recherche est très important. Des mesures de santé publique devraient être instaurées pour contrecarrer l'augmentation du nombre de cancers (qui sont de plus agressifs) en lien avec l'obésité. Il faut informer la population que le surpoids et l'obésité sont la troisième cause de cancers évitables derrière le tabac et l'alcool. De plus, les patients en surpoids ou obèses devraient bénéficier de dépistages spécifiques. Au-delà de notre intérêt et investissement dans la recherche fondamentale, nous essayons toujours de contribuer à la diffusion de ces données auprès du grand public et de la communauté médicale.

## Bibliographie

Attané, Camille *et al.*, « Drilling for Oil : Tumor-Surrounding Adipocytes Fueling Cancer », *Trends in Cancer* (6), 2020, 593-604.

Calle, Eugenia *et al.*, « Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults », *New England Journal of Medicine* (348), 2003, 1625-1638.

Dirat, Béatrice *et al.*, « Cancer-Associated Adipocytes Exhibit an Activated Phenotype and Contribute to Breast Cancer Invasion », *Cancer Research* (71), 2011, 2455-2465.

Duong, Minh, *et al.*, « The fat and the bad : mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance », *Oncotarget* (8), 2017, 57622-57641.

Dvorak, Harold, « Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing », *New England Journal of Medicine* (315), 1986, 1650-1659.

Ewertz, Marianne *et al.*, « Effect of Obesity on Prognosis after Early-Stage Breast Cancer », *Journal of Clinical Oncology* (29), 2011, 25-31.

Paget, Stephen, « The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 », *Cancer Metastasis Review* (8), 1989, 98-101.

Vaysse, Charlotte *et al.*, « Inflammation of Mammary Adipose Tissue Occurs in Overweight and Obese Patients Exhibiting Early-Stage Breast Cancer », *NPJ Breast Cancer* (3), 2017, 19-24.

