



9 janvier 2020

...
Communiqué de presse

ATTENTION communiqué sous embargo jusqu'au 10 janvier 2020 à 12h01, heure de Paris

Un nouveau lien entre obésité et mélanome : des vésicules « tout-en-un » sécrétées par les cellules graisseuses

L'obésité figure parmi les principales causes de cancer évitables, après le tabagisme et l'alcool, et est à l'origine de cancers agressifs. Il est de plus en plus évident que les signaux émanant des cellules graisseuses elles-mêmes sont en partie responsables de ce phénomène. En effet, celles-ci communiquent avec les cellules cancéreuses, favorisant l'agressivité des tumeurs. Une équipe de recherche de l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale (IPBS, CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier) met en évidence dans le mélanome (cancer de la peau) le rôle pivot joué par des vésicules produites et libérées par les cellules graisseuses. Ces vésicules contiennent le carburant et la machinerie nécessaires à la production d'énergie dans les tumeurs, permettant d'expliquer le rôle de l'obésité dans le cancer de la peau. Ces travaux ont été publiés en ligne dans la revue *The EMBO Journal* le 10 janvier 2020.

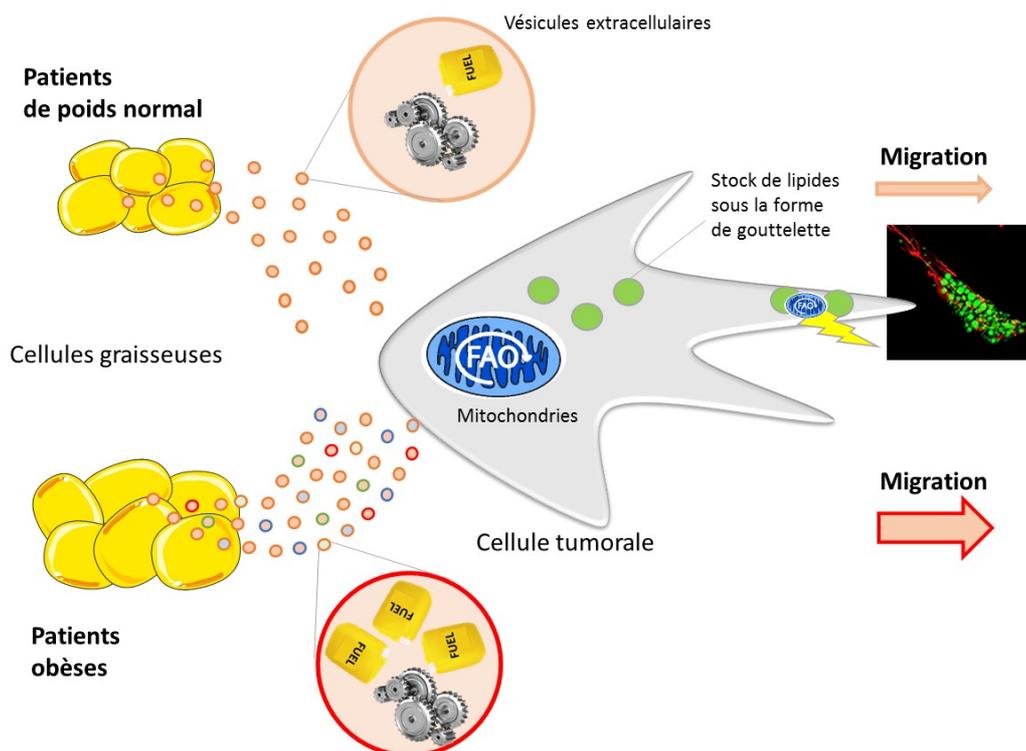
L'un des moyens de communication entre cellules est la production de petites entités appelées « vésicules extracellulaires » ou VE. Ces VE encapsulent une multitude de molécules : protéines, lipides ou encore acides nucléiques. Une fois libérées par les cellules, les VE agissent en transférant leur contenu à d'autres cellules, modulant ainsi leur comportement. Il y a trois ans, des membres de l'équipe de recherche de Catherine Muller, à l'IPBS, ont montré que les cellules graisseuses produisent des VE qui sont internalisées par les cellules tumorales de mélanome, les rendant plus invasives via une augmentation de leur métabolisme. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, les mécanismes précis à l'origine de cet effet restaient mal caractérisés. La même équipe a poursuivi la caractérisation de ces VE et a élucidé les acteurs contenus dans ces vésicules responsables de leur effet sur le métabolisme des cellules cancéreuses.

En utilisant une technique innovante mise au point à l'IPBS en collaboration avec l'équipe « Protéomique et spectrométrie de masse des biomolécules » d'Odile Schiltz, les scientifiques ont identifié toutes les protéines qui sont transférées des cellules graisseuses aux cellules cancéreuses par les VE. C'est la première fois que l'ensemble des protéines véhiculées par les VE entre deux types cellulaires a été mis en évidence. De cette façon, les chercheurs et chercheuses ont montré que les VE des cellules graisseuses fournissent aux cellules tumorales la machinerie protéique nécessaire pour métaboliser les acides gras, mais pas seulement ! En effet, ces VE transportent également les acides gras, carburant requis pour alimenter ce processus. C'est cet apport simultané de la machinerie et du carburant qui potentialise la production d'énergie par les cellules du mélanome, augmentant ainsi leur agressivité. Lorsque les VE sont sécrétées par des cellules graisseuses de sujets obèses, elles contiennent plus d'acides gras ce qui augmente encore l'agressivité des tumeurs.

Par ailleurs, les scientifiques ont montré que les acides gras en excès peuvent être stockés dans des gouttelettes lipidiques (compartiments cellulaires spécialisés dans le stockage

d'énergie) et libérés au cours du temps pour être utilisés par les mitochondries, structures à l'origine de la production d'énergie. Ces gouttelettes et mitochondries sont relocalisées dans les structures cellulaires (protrusions membranaires) permettant ainsi aux cellules de migrer et d'envahir les tissus environnant avec une meilleure efficacité, menant à l'apparition de métastases.

L'ensemble de ces travaux démontre que les VE produites par les cellules graisseuses constituent des kits « tout-en-un » qui livrent à la fois la machinerie et le carburant nécessaires pour alimenter le métabolisme énergétique des cellules de mélanomes. Cette étude permet non seulement d'améliorer notre compréhension de l'impact de des cellules graisseuses sur les tumeurs, en particulier en condition d'obésité, mais également d'approfondir notre connaissance des VE.



Les cellules graisseuses transfèrent des vésicules « tout-en-un » aux cellules tumorales, stimulant leur agressivité. Les cellules graisseuses sécrètent des vésicules contenant le carburant (« fuel », sous forme d'acides gras) et la machinerie (enzymes) nécessaires pour produire de l'énergie. Dans la cellule, ces acides gras sont stockés sous la forme de gouttelettes lipidiques puis utilisés au cours du temps par les mitochondries pour faire de l'énergie (processus appelé oxydation des acides gras ou FAO pour *Fatty Acid oxidation*), permettant la migration cellulaire et donc, potentiellement, la formation de métastases. En condition d'obésité, les vésicules contiennent plus de carburant, potentialisant l'effet de ces vésicules.

Référence : Emily Clement*, Ikrame Lazar*, Camille Attané, Lorry Carrié, Stéphanie Dauvillier, Manuelle Ducoux-Petit, David Esteve, Thomas Menneteau, Mohamed Moutahir, Sophie Le Gonidec, Stéphane Dalle, Philippe Valet, Odile Burlet-Schiltz, Catherine Muller and Laurence Nieto. Adipocyte extracellular vesicles carry enzymes and fatty acids that stimulate mitochondrial metabolism and remodeling in tumor cells, *The EMBO Journal*

DOI of the article: 10.15252/embj.2019102525

Contact presse université Toulouse III – Paul Sabatier

Hélène Sovignet-Pont

Tél. : 05 61 55 62 50 / 06 88 34 49 98

helene.sovignet-pont@univ-tlse3.fr