



HAL
open science

Obésité et cancer du sein : impact de la vitamine D sur le microenvironnement tumoral adipeux inflammatoire en cas d'obésité dans un modèle de co-culture 3D

Jessy AOUN, Ola HABANJAR, Rawan Nehme, Caroline Decombat, Mona DIAB-ASSAF, Florence Caldefie-Chezet, Laetitia Delort

► To cite this version:

Jessy AOUN, Ola HABANJAR, Rawan Nehme, Caroline Decombat, Mona DIAB-ASSAF, et al.. Obésité et cancer du sein : impact de la vitamine D sur le microenvironnement tumoral adipeux inflammatoire en cas d'obésité dans un modèle de co-culture 3D. 3ème journée scientifique du CIR3 (Centre international de recherche 3 : La mobilité personnalisée comme facteur-clé de la santé), Oct 2024, Clermont-Ferrand, France. <hal-04843773>

HAL Id: hal-04843773

<https://hal.science/hal-04843773v1>

Submitted on 17 Dec 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License

Obésité et cancer du sein : impact de la vitamine D sur le microenvironnement tumoral adipeux inflammatoire en cas d'obésité dans un modèle de co-culture 3D

Jessy AOUN¹, Ola HABANJAR¹, Rawan NEHME¹, Caroline DECOMBAT¹, Mona DIAB-ASSAF², Florence CALDEFIE-CHEZET^{1*}, Laetitia DELORT^{1*}

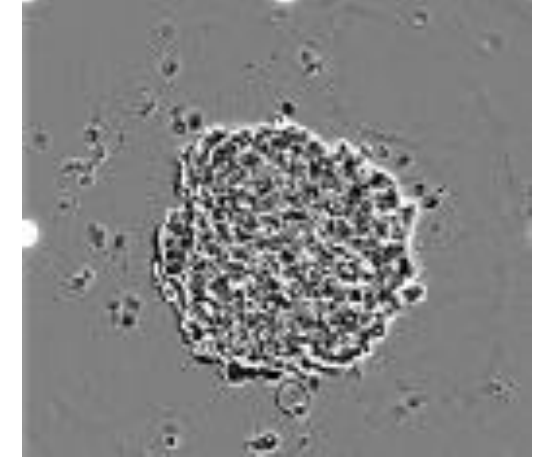
¹ Université Clermont-Auvergne, INRAE, UNH, Clermont-Ferrand, France; ² Université Libanaise, Equipe Tumorigénèse Pharmacologie Moléculaire et Anticancéreuse, Fanar, Liban; * Contributions égales

Contexte

Le cancer du sein représente la première cause de mortalité par cancer chez les femmes. Parmi les facteurs de risque connus du cancer du sein, le surpoids et l'obésité constituent des facteurs de risque convaincants. D'autre part, plusieurs études ont montré que la déficience en vitamine D constituait également un facteur de risque du cancer du sein. En effet, la vitamine D est une vitamine liposoluble qui peut exercer ses effets pléiotropiques sur différents types de cancers, notamment le cancer du sein. Elle a particulièrement intéressé les chercheurs ces dernières années depuis la découverte de l'expression de son récepteur, le VDR, dans de multiples types cellulaires, notamment les cellules cancéreuses mammaires et les cellules du stroma comme les adipocytes et les macrophages. De plus, des études ont montré que les personnes obèses sont plus susceptibles d'être déficientes en vitamine D. Ainsi, l'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la vitamine D dans les interactions réciproques entre les cellules cancéreuses mammaires et leur microenvironnement en situation d'obésité.

Matériels et méthodes

1 Formation de sphéroïdes



Sphéroïdes de cellules adipeuses (préadipocytes ou adipocytes matures)

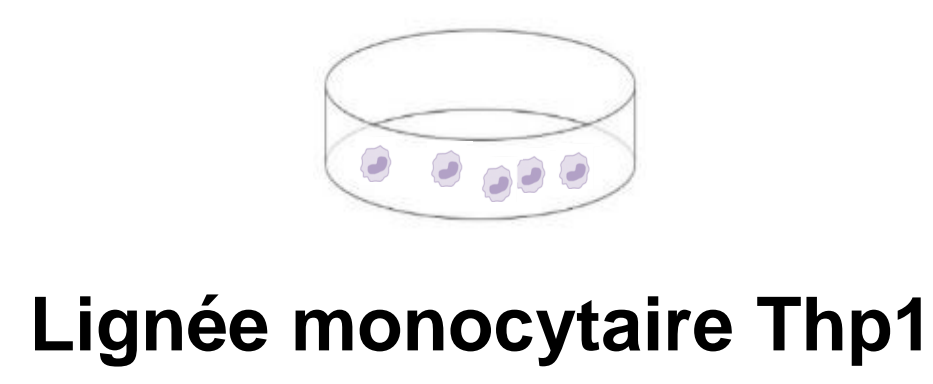
Sphéroïdes de cellules cancéreuses

La formation des sphéroïdes est suivie à l'aide d'un système de suivi en temps réel (Incucyte)



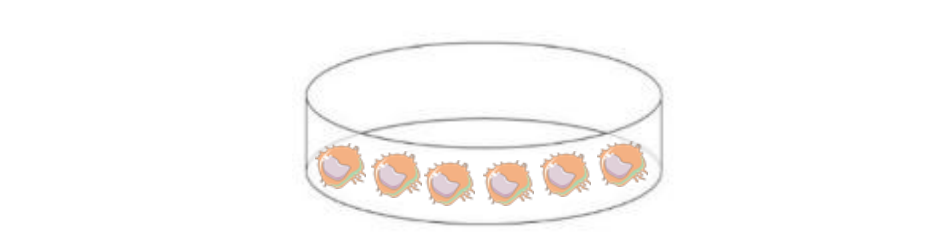
INCUCYTE®

2 Polarisation de macrophages



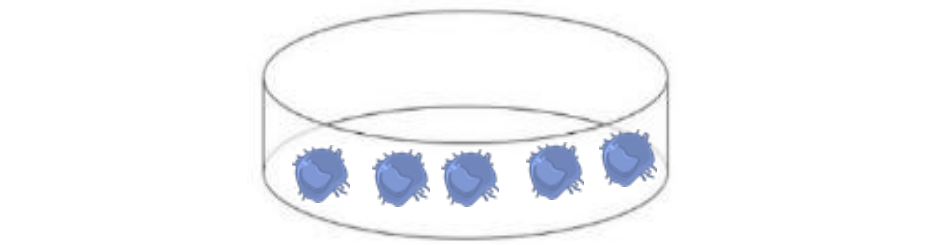
Lignée monocyttaire Thp1

72h



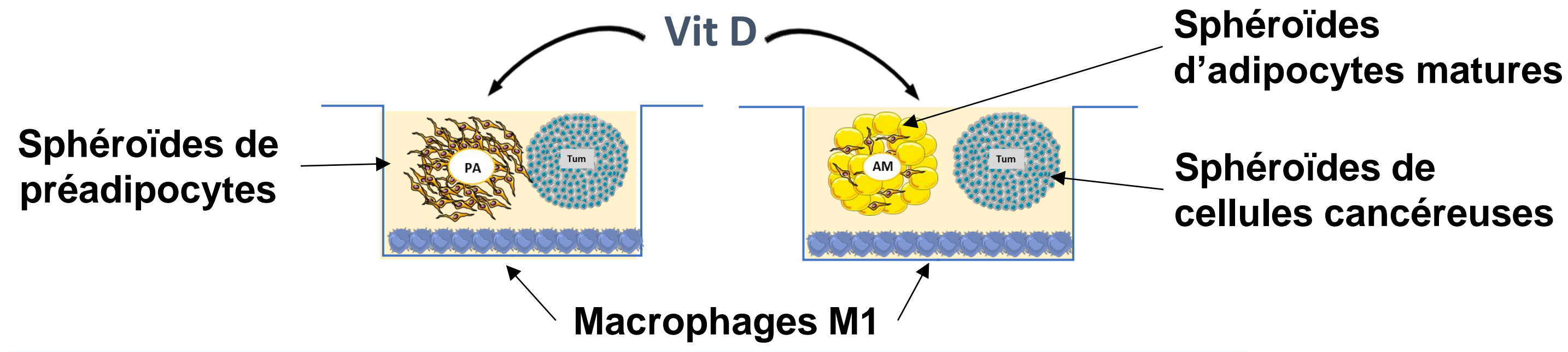
Macrophages de type M0

24h

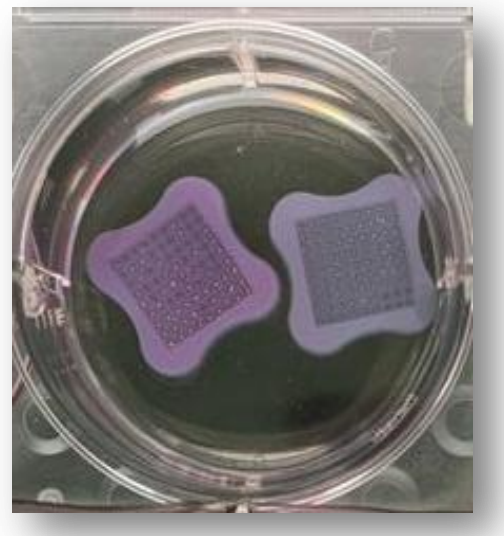


Macrophages de type M1

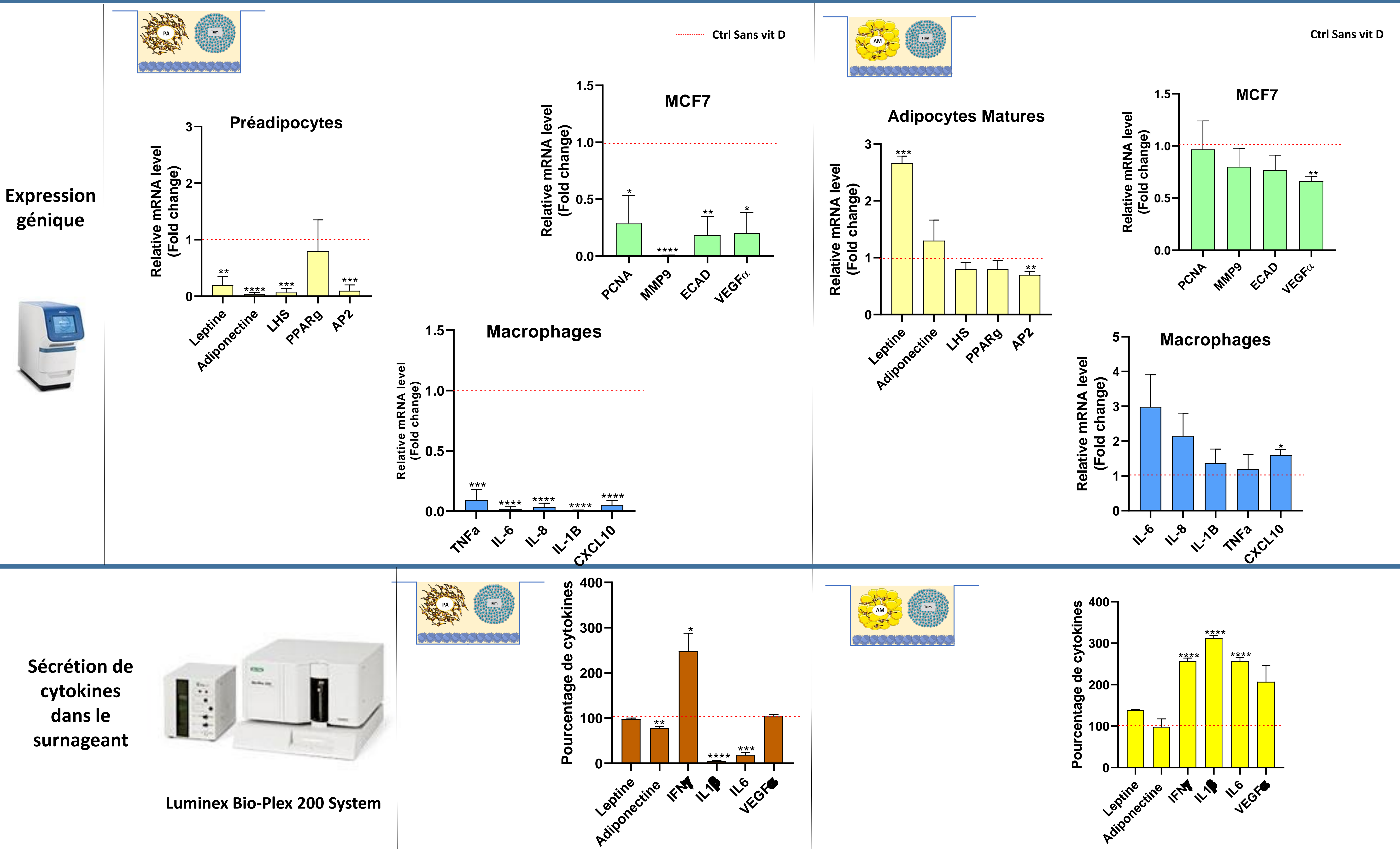
3 Modèle de co-culture



Un modèle de coculture a été développé avec des sphéroïdes de préadipocytes ou d'adipocytes matures et des sphéroïdes de cellules cancéreuses mammaires MCF-7 dans des moules d'agarose, placés au dessus de macrophages polarisés de type M1 adhérents dans des plaques 6-puits. Après 72h de traitement par une dose physiologique de vitamine D (120 pmol/L), la mesure de l'expression génique (RT-qPCR) et protéique dans les surnageants (dosage Luminex) a été effectuée.



Résultats



Dans le modèle de coculture entre sphéroïdes de préadipocytes-cellules cancéreuses-macrophages de type M1, la vitamine D diminue l'expression des gènes impliqués dans la différenciation adipocytaire (*Leptine*, *Adiponectine*, *LHS*, *aP2*), l'expression des gènes codant pour des cytokines inflammatoires au niveau des macrophages (*TNFα*, *CXCL10*, *IL-6*, *IL-8*, *IL1β*) et l'expression de gènes en relation avec l'invasion des MCF7 (*MMP9*, *ECAD*, *VEGFα*). L'étude du surnageant montre une diminution de la sécrétion de plusieurs cytokines (*Adiponectine*, *IL-1β*, *IL-6*).

Les résultats dans le modèle de coculture avec des sphéroïdes d'adipocytes matures, des sphéroïdes de cellules cancéreuses et des macrophages M1 montrent que la vitamine D augmente l'expression de la leptine et aP2 au niveau des adipocytes matures, l'expression de CXCL10 au niveau des macrophages et l'expression de VEGFα au niveau des MCF7. L'étude du surnageant montre une augmentation de la sécrétion de plusieurs cytokines (*IFNγ*, *IL-1β*, *IL-6*).

Conclusion

La vitamine D, à une concentration physiologique, agit en fonction du microenvironnement en réduisant l'inflammation en présence de préadipocytes et en ayant peu d'effets anti-inflammatoires en présence d'adipocytes matures. Ceci pourrait être expliqué par la liposolubilité de cette vitamine qui pourrait se stocker dans les adipocytes matures.