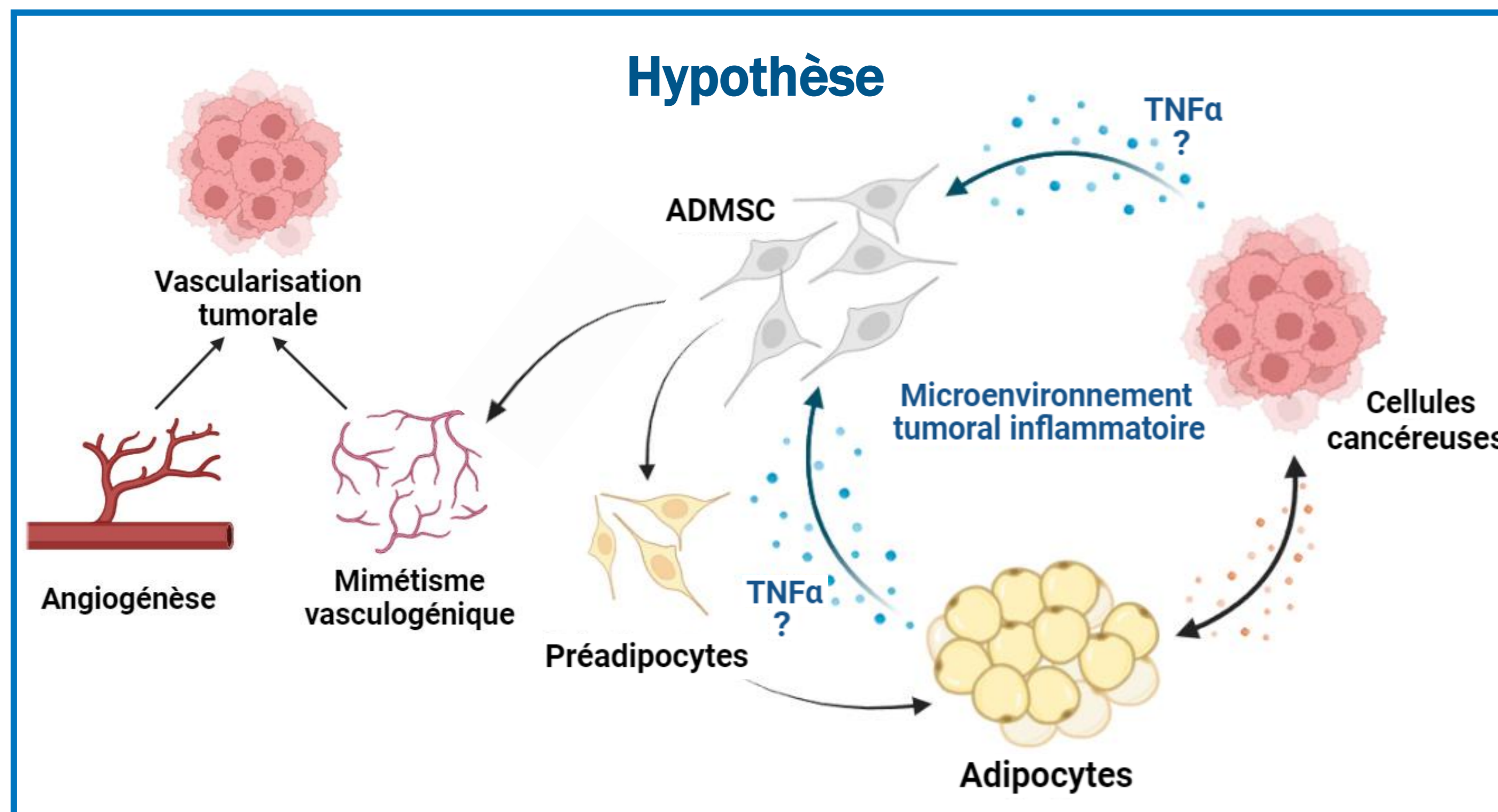


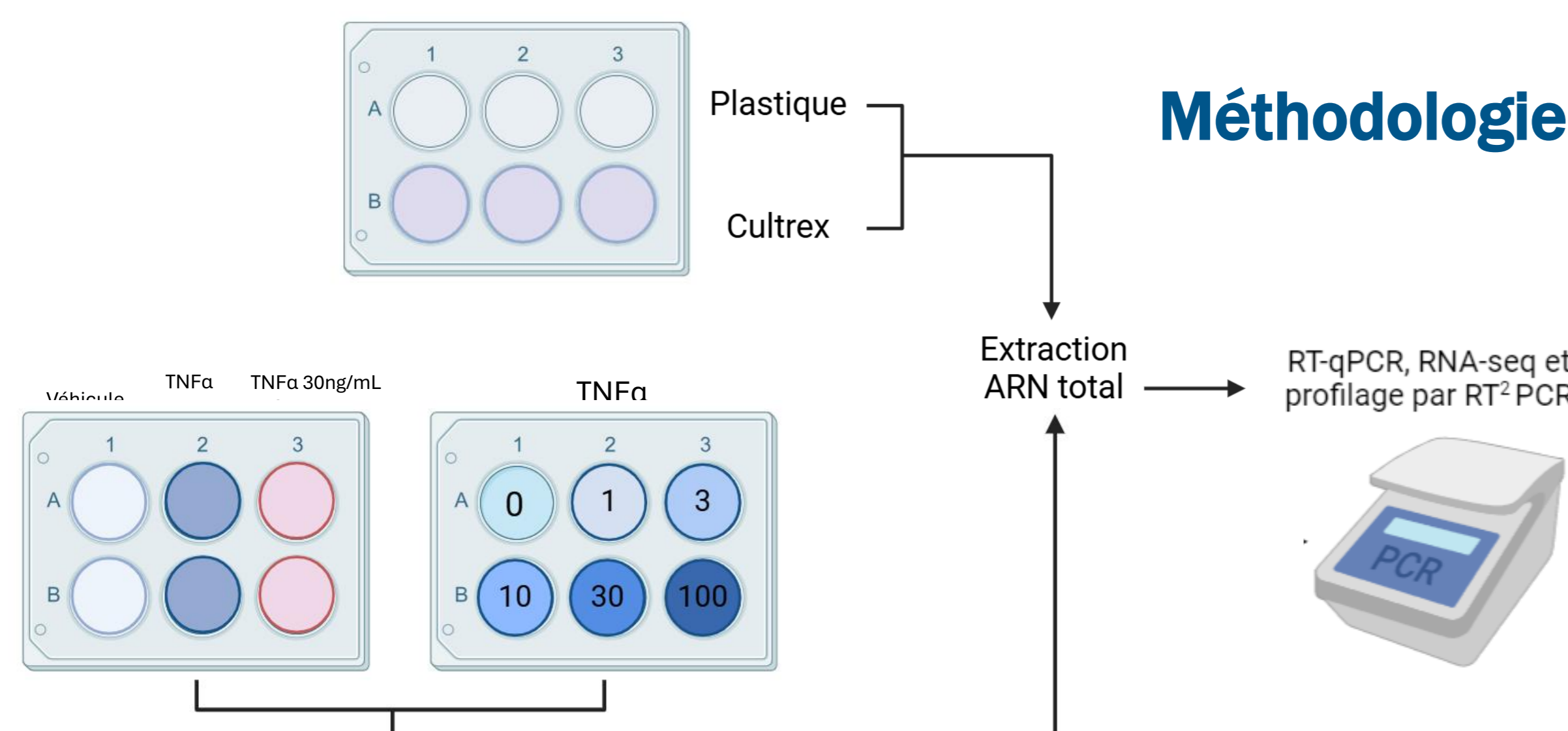
Les ADMSC et le microenvironnement tumoral inflammatoire

- L'**inflammation chronique**, due à la surabondance de tissus adipeux, lie intimement le développement tumoral à l'obésité¹. Le sécrétome des adipocytes matures instaure des conditions inflammatoires favorables à un phénotype cancéreux agressif ainsi qu'à la vascularisation des tumeurs^{1,2}.
- Cette vascularisation prend souvent la forme d'angiogénèse (création de vaisseaux sanguins *de novo*³), mais il existe aussi des processus alternatifs, comme le **mimétisme vasculogénique (VM)**^{4,5}.
- Le VM est caractérisé par une pseudo-vasculature, incomplète mais fonctionnelle formée de cellules non-endothéliales, et qui peut amener une résistance aux traitements anticancéreux^{4,5}.
- Le rôle des **cellules souches mésenchymateuses préadipocytaires (ADMSC)** dans le VM est peu connu



Objectifs

- Valider si les ADMSC forment des structures capillaires 3D (VM) sur Cultrex (extrait de matrice extracellulaire tumorale);
- Comparer la signature transcriptomique inflammatoire du VM (3D) à d'une inflammation classique induite par la cytokine pro-inflammatoire TNF α sur plastique (2D);
- Déterminer l'importance de la **voie de signalisation JAK/STAT3** dans la formation de VM par inhibition pharmacologique (AG490).



Méthodologie

Les ADMSC forment des structures capillaires 3D (VM)

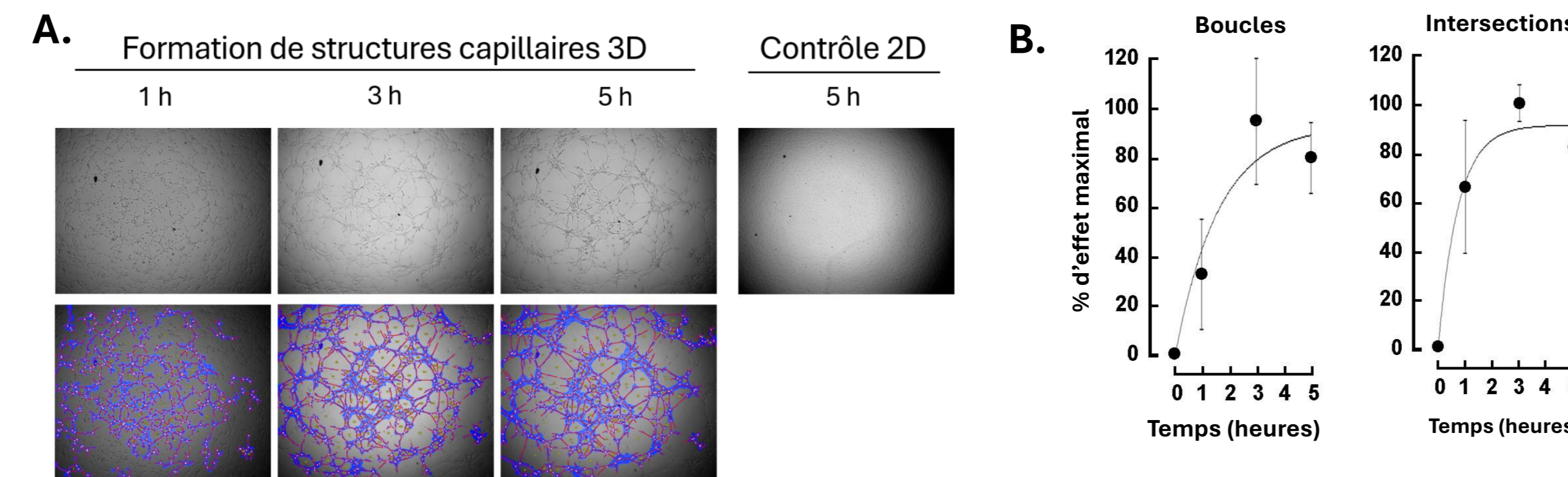


Fig. 1: (A) Cinétique de la formation de structures capillaires des ADMSC cultivés sur 40 μ L de Cultrex dans des plaques 96-puits en comparaison avec l'absence de structures dans le contrôle (culture en monocouche sur plastique). (B) Quantification de la maturation des structures (nombre de boucles et aire moyenne des boucles).

Le TNF α induit l'acquisition d'un phénotype inflammatoire

Surexpression significative de gènes de l'inflammation (cytokines et récepteurs) médié par le VM ou le TNF α (30ng/mL) chez les ADMSC

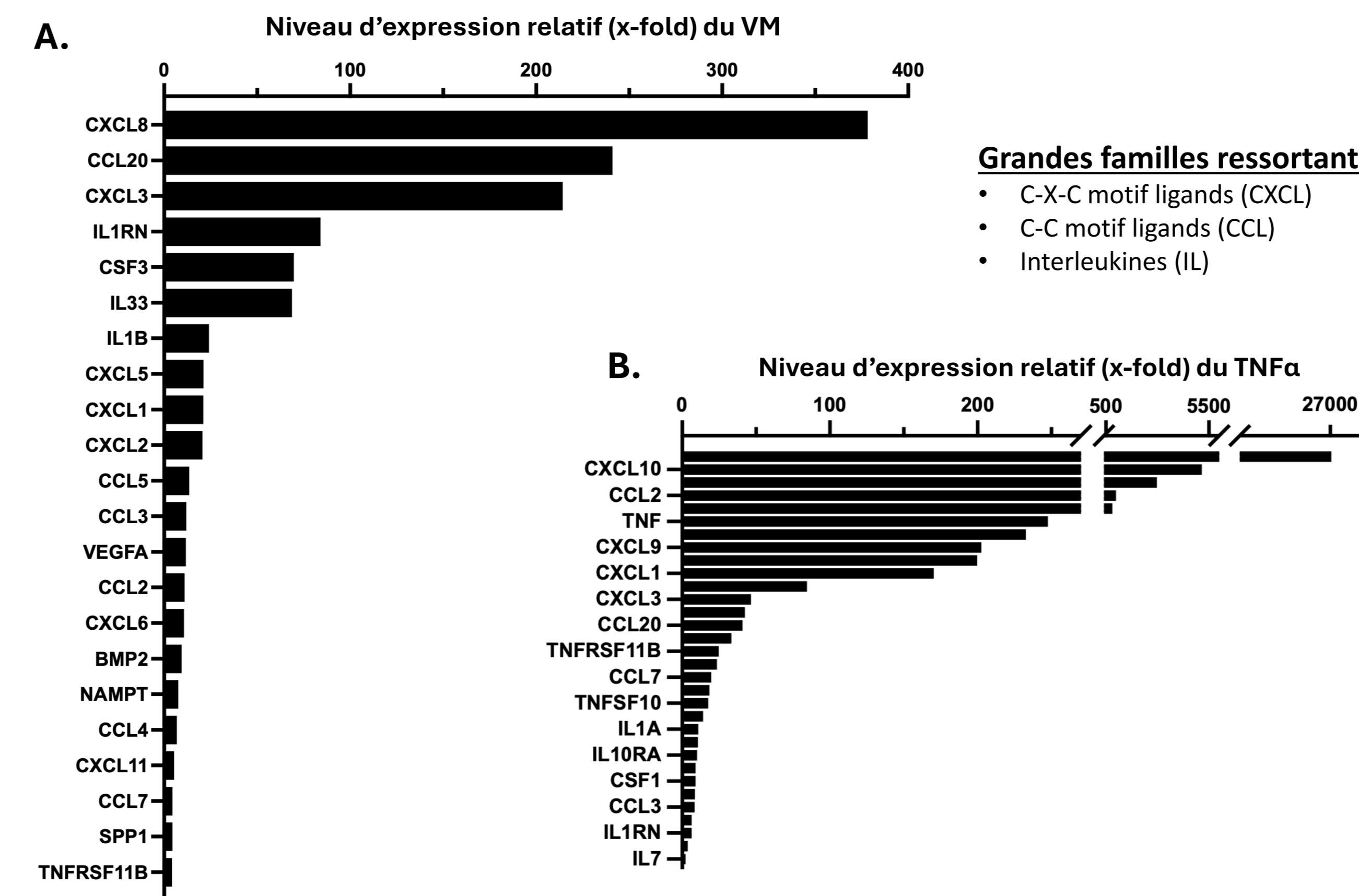


Fig. 2: (A) ADMSC ont été cultivées sur Cultrex pour formation de structures capillaires pendant 5 heures en présence ou absence de AG490 10 μ M (cellules monocouches 2D comme contrôle). L'ARN total a été extrait et l'expression relative de gènes de l'inflammation a été mesurée par RT2 Profiler PCR array, le x-fold étant considéré significatif au-dessus de 2. (B) Le même processus a été répété avec des cellules en monocouches 2D en présence ou absence de TNF α (30 ng/mL) pour 24 heures.

Comparaison entre les signatures inflammatoires du VM et induite par le TNF α

Niveau d'expression relatif des gènes surexprimés ou réprimés chez les ADMSC cultivés sur Cultrex (VM) ou sur plastique avec TNF α en monocouche

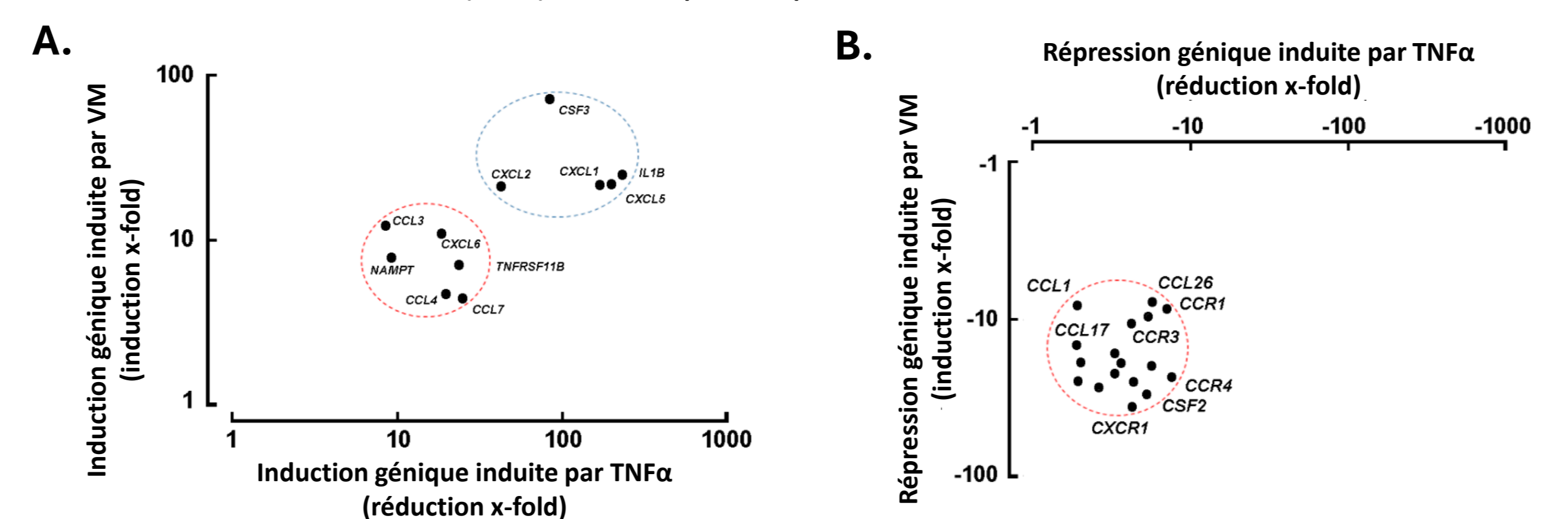


Fig. 3: Comparaison de l'induction des gènes partagés par le VM et le TNF α pour (A) les gènes surexprimés et (B) les gènes réprimés, tel que mesuré par RT2 Profiler PCR array.

Implication de la voie de signalisation JAK/STAT3 dans le VM

Diminution de la formation de VM par inhibition pharmacologique de la voie JAK/STAT3

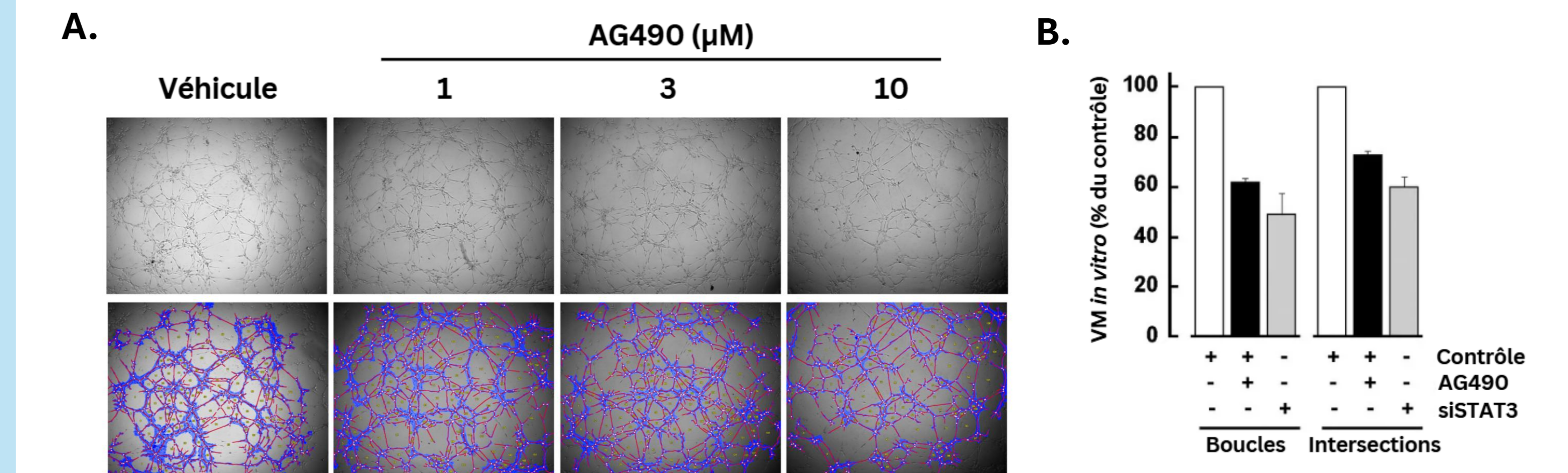


Fig. 4: (A) Inhibition de la voie JAK/STAT3 chez les ADMSC avec une concentration croissante d'AG490; seulement 10 μ M a un effet significatif sur la formation de structures capillaires du VM. (B) Comparaison de l'effet d'inhibition de la voie JAK/STAT3 sur la formation de structures par l'inhibiteur pharmacologique et la transfection par petit ARN interférant avec STAT3.

Implication de la voie de signalisation JAK/STAT3 dans l'expression du phénotype inflammatoire

Inhibition pharmacologique de la voie JAK/STAT3 par AG490 des gènes de l'inflammation induits par le VM et TNF α et le VM

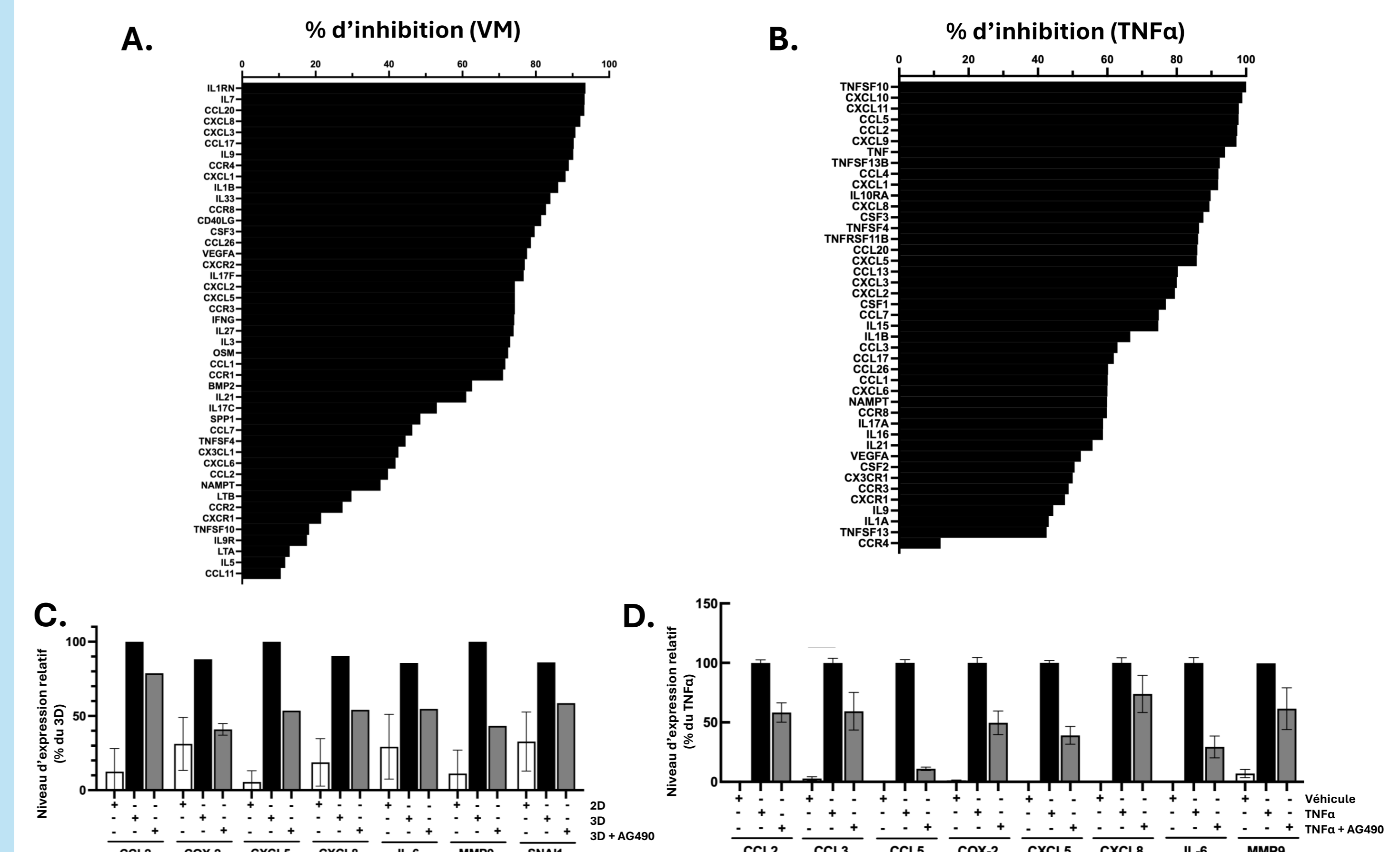


Fig. 5: Pourcentage d'inhibition pharmacologique avec AG490 10 μ M pour les gènes induits ou réprimés par (A) le VM ou (B) TNF α . (C) Expression relative de gènes de l'inflammation et de l'invasion entre le contrôle (2D - barres blanches), le VM sans (3D - barres grises) ou avec AG490 10 μ M (3D + AG490 - barres grises). (D) Expression relative de gènes de l'inflammation et de l'invasion entre le contrôle (véhicule - barres blanches), le traitement au TNF α 30 ng/mL sans (TNF α - barres noires) ou avec AG490 10 μ M (TNF α + AG490 - barres grises).

Conclusions

- Possible contribution des ADMSC à la vascularisation tumorale par la formation de structures capillaires 3D (VM);
- Potentiel de régulation paracrine avec une signature inflammatoire induite par la culture sur Cultrex;
- Similarités avec la signature inflammatoire induite par TNF α ;
- La voie JAK/STAT3 est impliquée dans l'inflammation et le VM, et pourrait être une cible thérapeutique.