

## **AO11**

### **Nouvelle voie de régulation du gène pro-métastatique MMP-9 via BMP4.**

Nathalie Bibens laulan et Yves St-Pierre

*INRS-LAF*

Le microenvironnement tumoral joue un rôle clé dans la progression d'un cancer. Celui-ci est constitué de protéines structurales, tel que le collagène ainsi que de divers types cellulaires qui interagissent avec les cellules cancéreuses. Ces interactions ont une influence directe sur la progression du cancer en favorisant la production de certains facteurs tels que les métalloprotéinases de la matrice (MMP), plus particulièrement MMP-9. La sécrétion de MMP-9 par les cellules tumorales ou péri-tumorales permet entre autre la dégradation de la matrice extracellulaire, ce qui favorise la croissance des tumeurs et la dissémination de métastases. C'est pourquoi la surexpression de MMP-9 est souvent associée à un mauvais pronostic dans plusieurs types de cancer. Des résultats antérieurs de notre laboratoire ont démontré que la production locale du facteur de croissance EGF dans le microenvironnement péri-tumorale inhibe la croissance du lymphome T [1]. Cette inhibition corrèle avec une forte répression de la production locale de MMP-9 dans les cellules péri-tumorales. Les mécanismes par lesquels EGF supprime l'expression de MMP-9 demeurent toutefois inconnus. L'objectif de notre projet vise à déterminer quels sont les mécanismes moléculaires responsables de la modulation d'expression MMP-9 via EGF. Nous avons porté notre attention sur BMP4 (bone morphogenetic protein), une cytokine récemment reconnue pour moduler à la baisse MMP-9 dans les cellules de la rétine [2]. Notre hypothèse de travail est que la stimulation EGF permet une induction à la hausse de BMP4 qui à son tour induit une régulation à la baisse de l'expression de MMP-9. Nos résultats ont démontré que BMP4 dans les cellules de fibrosarcomes HT1080 corrèle avec une baisse d'expression de MMP-9 telle que mesuré par RT-PCR, zymographie et immunobuvardage. De plus, nous avons mis en évidence un lien entre l'expression d'EGF et l'induction de BMP4. Ces observations supportent l'idée qu'EGF pourrait activer l'induction de la cytokine BMP4 qui inhiberait alors l'expression de MMP-9 dans les HT1080.

1. Bouchard, F., et al., *EGR-1 activation by EGF inhibits MMP-9 expression and lymphoma growth*. Blood, 2010. 116(5): p. 759-66. 2. Xu, J., et al., *Over-expression of BMP4 inhibits experimental choroidal neovascularization by modulating VEGF and MMP-9*. Angiogenesis, 2012.