

A4.44

LE RÔLE D'EGR-1 DANS LA CROISSANCE DU LYMPHOME THYMIQUE.

F. Bouchard, S.D. Bélanger, K. Biron-Pain et Y. St-Pierre.

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC.

Les interactions cellulaires entre les cellules tumorales et les cellules stromales jouent un rôle important dans la croissance et la dissémination des tumeurs. Ces interactions seraient responsables de l'induction de gènes favorisant la progression tumorale. Grâce à des études au niveau génomique entre les lymphomes et les cellules endothéliales, nous avons démontré que l'expression du gène *egr-1* (early growth response-1) est induite dans les cellules endothéliales en contact avec les cellules de lymphome. EGR-1 est un facteur de transcription impliqué dans divers processus physiologiques et son expression est rapidement induite par des facteurs de croissance et des cytokines. Les signaux responsables de l'induction d'EGR-1 lors des contacts lympho-stromaux dans la croissance du lymphome thymique de même que les conséquences sur le processus tumoral demeurent inconnus. L'objectif général du projet était de déterminer l'importance de l'induction d'EGR-1 dans la croissance du lymphome thymique. En premier lieu, à l'aide d'une co-culture in vitro nous avons démontré que le facteur de croissance épidermique (EGF) exprimé par les cellules de lymphome représente un des facteurs pour induire l'expression d'EGR-1 au niveau des cellules stromales. Dans un deuxième temps, nos résultats in vivo ont démontré que la surexpression d'EGF par les cellules de lymphome inhibe de façon significative le développement du lymphome thymique. Afin de déterminer le mécanisme impliqué dans cette inhibition, nous avons étudié la relation entre EGF, EGR-1, et MMP-9, ce dernier étant un gène impliqué dans la croissance tumorale, dont le lymphome thymique. L'ensemble de nos résultats ont démontré qu'EGR-1 module négativement la croissance du lymphome thymique en contrôlant l'expression de MMP-9. Cette hypothèse est basée sur les évidences suivantes : (a) à l'aide d'un modèle de souris transgénique qui permet de détecter l'activation de MMP-9 dans les cellules de l'hôte, l'activité transcriptionnelle du promoteur MMP-9 dans les thymus est diminuée par les cellules de lymphome surexprimant EGF, (b) l'ajout d'EGF recombinant induit l'expression d'EGR-1 et diminue celle de MMP-9 dans les cellules stromales, et (c) la transfection d'un vecteur d'expression contenant le l'ADNc d'EGR-1 dans des fibroblastes inhibe l'expression constitutive et induite de MMP-9. Dans l'ensemble, ces résultats mettent en évidence un rôle pour EGR-1 lors des interactions intercellulaires se produisant au cours de la croissance du lymphome thymique.