

Implication du gène **BST2** dans les phénotypes associés à la surexpression de **H19** dans le cancer du sein

Kekely Klouyovo, Joséphine Louvieux, Evodie Peperstraete, Amandine Lasset, Xuefen Le Bourhis, Eric Adriaenssens

Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Centre Oscar Lambret, UMR9020 - UMR1277 – Canther – Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

Aujourd'hui, il est largement attesté que les longs ARN non codants (lncRNA) jouent un rôle prépondérant dans la régulation de nombreux mécanismes cellulaires, et ce plus particulièrement dans le développement des cancers. C'est le cas du **long ARN non codant H19** que notre équipe a identifié comme surexprimé dans 70% des cancers du sein et impliqué dans la tumorigenèse mammaire.

Le lncRNA *H19* est le premier lncRNA découvert. Chez l'Homme, il est exprimé à partir du locus *H19/IGF2* présent au niveau du chromosome 11 en position p15.5, qui s'étend sur 140 kpb. Il s'agit d'un locus soumis à l'empreinte génomique : le gène *H19* est exclusivement exprimé à partir de l'allèle maternel tandis que le gène *IGF2* est exprimé exclusivement à partir de l'allèle paternel.

Notre équipe a montré que la surexpression d'*H19* dans les cellules cancéreuses mammaires favorise les processus associés à la tumorigenèse, notamment la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire. Cependant les effecteurs moléculaires d'*H19* restent peu décrits dans la littérature. Récemment, grâce à des analyses transcriptomiques effectuées sur des lignées surexprimant stablement *H19*, nous avons remarqué que la surexpression d'*H19* s'accompagne de la surexpression d'un gène nommé *BST2*.

BST2, également appelé « Tetherin », *HM1.24* ou « cluster of differentiation 317 » (*CD317*), est une protéine transmembranaire de type II, active sous forme dimérisée et principalement décrite pour posséder une activité antivirale. Cependant l'implication de *BST2* dans la promotion de plusieurs cancers est de plus en plus recensée, notamment dans les cancers gastriques où la protéine participe à la formation de métastase.

Ainsi en utilisant des modèles de surexpression (transfection stable) et d'inhibition (utilisation de siRNA) d'*H19*, nous avons montré que dans quatre lignées cancéreuses mammaires (*MDA-MB-231*, *MCF-7*, *T47D* et *SUM159-PT*), la surexpression ou l'inhibition d'*H19* s'accompagne respectivement d'une augmentation ou d'une diminution de l'expression de *BST2*, à la fois au niveau transcriptionnel (analyse par RT-qPCR) mais aussi au niveau protéique (Western Blot et cytométrie en flux).

De façon intéressante, nous avons également observé qu'en surexprimant ou inhibant *BST2*, nous induisons respectivement une augmentation ou une diminution de l'expression d'*H19* dans nos lignées cellulaires. De plus, nous avons montré que la surexpression de *BST2* semblait induire des phénotypes similaires à la surexpression d'*H19*, soit une augmentation de la prolifération, de la migration et de l'invasion cellulaire.

Ce résultat semble indiquer l'existence de mécanisme de co-régulation entre *BST2* et *H19*. Notre hypothèse est que cette co-régulation est le résultat de l'action d'un ou de plusieurs microARN. Ainsi nous avons identifié un miRNA comme capable de se fixer *in silico* à la fois sur la séquence d'*H19* mais également sur celle de *BST2*. Grâce à des expériences se basant sur l'utilisation de vecteur rapporteur couplé à l'utilisation de mimic-miRNA et d'anti-miRNA, nous envisageons de tester la fixation du miRNA sur les séquences d'*H19* et *BST2* *in vitro*, permettant de valider notre hypothèse de co-régulation par un microARN. Ainsi ce projet vise à établir *BST2* comme l'un des effecteurs d'*H19* dans le développement et la progression du cancer du sein.