

BAGE, un nouveau marqueur épigénétique pour le diagnostic du cancer du côlon.



Erica Lana¹, Marie-Elisabeth Brun¹, Isabelle Rivals², Janick Selves³, Alla V. Rynditch⁴, Christoph Grunau¹, Albertina De Sario¹

¹Institut de Génétique Humaine, CNRS UPR 1142, Montpellier, France ; ²ESPCI-Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles, Paris, France ; ³Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Purpan, Toulouse, France ; ⁴Institute of Molecular Biology and Genetics, Kiev, Ukraine.

INTRODUCTION

L'incidence de la mortalité liée au cancer du côlon en France est de 18,5 pour 100.000 habitants. Actuellement, il n'existe aucun moyen non invasif et spécifique pour dépister ce cancer, bien qu'il soit prouvé qu'un diagnostic précoce améliore la résectabilité et qu'il est décisif pour le pronostic. Notre équipe a identifié un nouveau marqueur tumoral, basé sur l'analyse de la méthylation de l'ADN : les loci *BAGE* (*B melanoma antigens*) sont hyperméthylés dans les tissus normaux et hypométhylés dans 98% des cancers humains d'origine histologique variée (Grunau *et al.*, 2005).

OBJECTIF DU TRAVAIL

Validation du marqueur tumoral épigénétique *BAGE* pour le diagnostic du cancer du côlon.

Notre laboratoire a analysé la méthylation de l'ADN des loci *BAGE* dans des muqueuses saines, des tissus cancéreux (prélevés sur les mêmes patients) et dans deux types de lésions pré-néoplasiques (polypes hyperplasiques et adénomes).

Muqueuses saines : n=54
Cancers coliques : n=53
Polypes hyperplasiques : n=15
Adénomes : n=14 (5 adénomes tubuleux ; 6 adénomes tubulo-villeux ; 3 adénomes villosités).

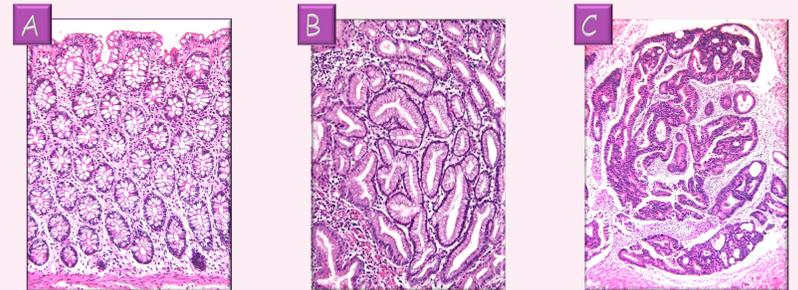


Fig. 1 : A) muqueuse colique normale ; B) adénome villosité ; C) adénocarcinome colique bien différencié (Hémalum-Eosine).

METHODE

Nous avons analysé la méthylation de l'ADN des loci *BAGE* par la méthode COBRA (Combined Bisulphite Restriction Assay)(Grunau *et al.*, 2005).

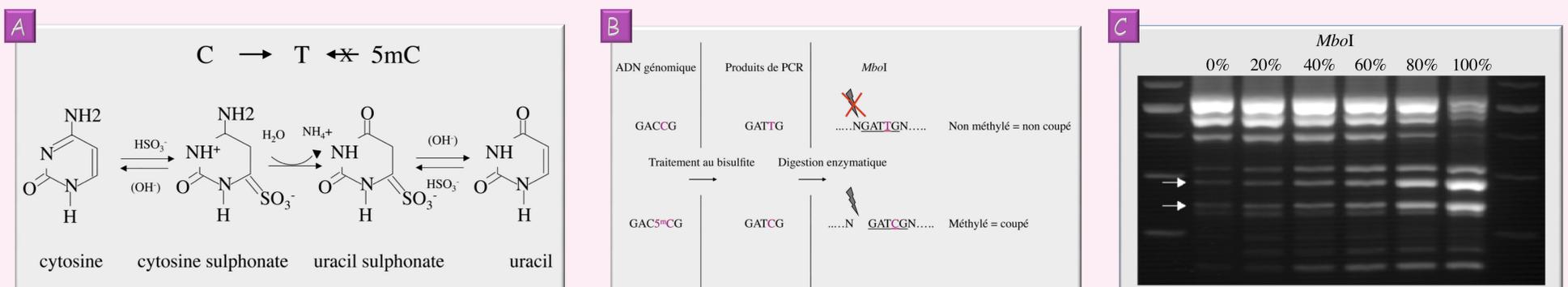


Fig. 2 : A) L'ADN génomique est traité par bisulfite de sodium ; B) Les loci *BAGE* sont amplifiés par PCR nichée ; les produits de la PCR sont purifiés et digérés avec l'enzyme *MboI* ; C) L'intensité des bandes est mesurée et le pourcentage de méthylation est calculé en utilisant une courbe obtenue par digestion d'une gamme d'ADN comprise entre 0% et 100% de méthylation.

RESULTATS

1) Analyse des cancers coliques et des muqueuses saines

Le marqueur *BAGE* permet le diagnostic différentiel du cancer du côlon avec une spécificité de 94% et une sensibilité de 83% (Grunau *et al.*, 2008).

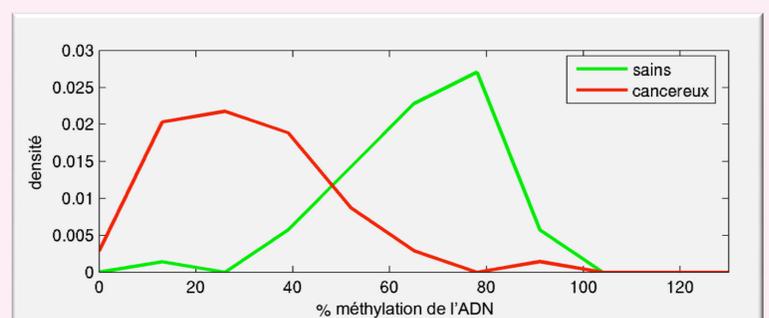


Fig. 3 : Distribution de la méthylation du marqueur *BAGE* dans les muqueuses saines (vert) et dans les cancers (rouge).

2) Analyse des lésions pré-néoplasiques

L'hypométhylation du marqueur *BAGE* a déjà lieu dans des lésions pré-néoplasiques (polypes hyperplasiques et adénomes).

Il existe une corrélation significative ($r = -0,71$; $p = 0,005$) entre le degré d'hypométhylation et le type histologique : l'hypométhylation du marqueur *BAGE* dans les adénomes augmente proportionnellement avec le contenu en structures villosités et donc avec le risque de transformation maligne.

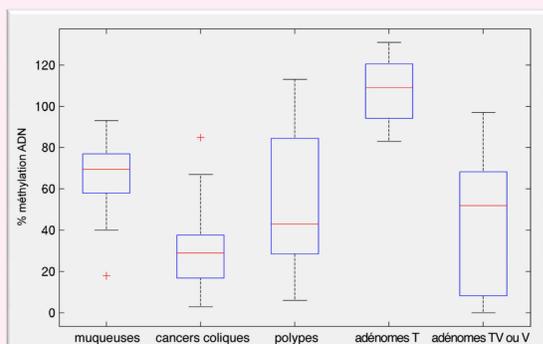


Fig. 4 : Méthylation du marqueur *BAGE* dans les muqueuses saines, les cancers, les polypes hyperplasiques, les adénomes tubuleux et l'ensemble des adénomes tubulo-villosités et villosités.

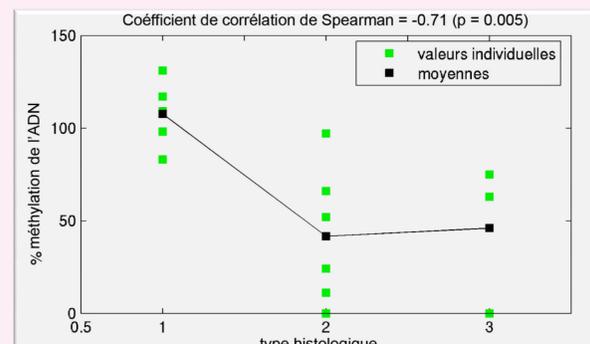


Fig. 5 : Corrélation entre le pourcentage de méthylation du marqueur *BAGE* et le type histologique d'adénome (1 : tubuleux ; 2 : tubulo-villosités ; 3 : villosités).

CONCLUSIONS

Le marqueur épigénétique *BAGE* permet le diagnostic différentiel du cancer du côlon et aussi le dépistage des formes pré-néoplasiques ayant un risque élevé de dégénérescence.

Ce nouveau marqueur enrichit la liste des altérations épigénétiques observées dans le cancer du côlon. Associé aux marqueurs basés sur l'hyperméthylation, le marqueur *BAGE* pourrait être utilisé pour développer des tests diagnostiques non invasifs et fiables.