

# Instabilité des Marqueurs Microsatellites BAT25 et BAT26 dans le Cancer Colorectal

Ndiaye A<sup>1</sup>, Diallo F<sup>1</sup>, Samba A<sup>1</sup>, Cissé F<sup>1</sup>, Thiam S<sup>1</sup>, Doupa D<sup>2</sup>, Mbaye F<sup>1</sup>, Kénémé B<sup>1</sup>, Sembène M<sup>1</sup>, Sall N.D<sup>1</sup>

(1) Université cheikh Anta Diop de Dakar, (2) Université Gaston Berger de Saint de Louis

## INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) devient de plus en plus fréquent dans nos pays. Le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de mutations au niveau de certains marqueurs choisis lors de la réunion internationale de Bethesda (Décembre, 1997). Parmi ces marqueurs nous avons choisi *BAT25* et *BAT26*. L'objectif principal est d'évaluer le degré d'instabilité de ces deux marqueurs chez des patients atteints de cancer colorectal.

## METHODOLOGIE

Des patients atteints de cancer colorectal ont été sélectionnés. Après la chirurgie, il a été effectué un prélèvement de tissu sain et de tissu cancéreux au niveau de la pièce opératoire.

Pour servir de témoins, des prélèvements sanguins ont été effectués chez des sujets non atteints de CCR. L'extraction de l'ADN des échantillons a été effectuée, suivie d'une amplification par PCR des marqueurs *BAT25* et *BAT26* et leur séquençage. Les logiciels Bioedit, Dnasp version 5.10, MEGA version 6.06 et le programme Arlequin version 3.5.1.3 ont été utilisés pour l'alignement des séquences et la détermination des paramètres de variabilité génétique.

## RESULTATS ET DISCUSSION

### Paramètres de variabilité génétique pur BAT25

| Paramètres                  | Témoins | Tissus sains | Tissus cancéreux | Total   |
|-----------------------------|---------|--------------|------------------|---------|
| Nombre de sites             | 222     | 222          | 222              | 222     |
| Nombre de sites monomorphes | 222     | 222          | 218              | 222     |
| Nombre de sites polymorphes | 0       | 0            | 4                | 0       |
| Nombre d'haplotypes         | 1       | 1            | 6                | 7       |
| Transitions (%)             | 33,33   | 33,33        | 0                | 0       |
| Transversions (%)           | 66,66   | 66,66        | 100              | 100     |
| Hd                          | 0       | 0            | 0,6407           | 0,694   |
| Pi                          | 0       | 0            | 0,0015           | 0,00087 |

Pour les tissus sains BAT25 est monomorphe D'autres auteurs, ont montré une grande variabilité allélique du locus *BAT25*.

Pour les tissus cancéreux : nous notons une variabilité et les mutations sont des transversions

Valeurs  $h_d$  et  $P_i$  explique une multiplication rapide des cellules.

## Paramètres de variabilité génétique pour BAT26

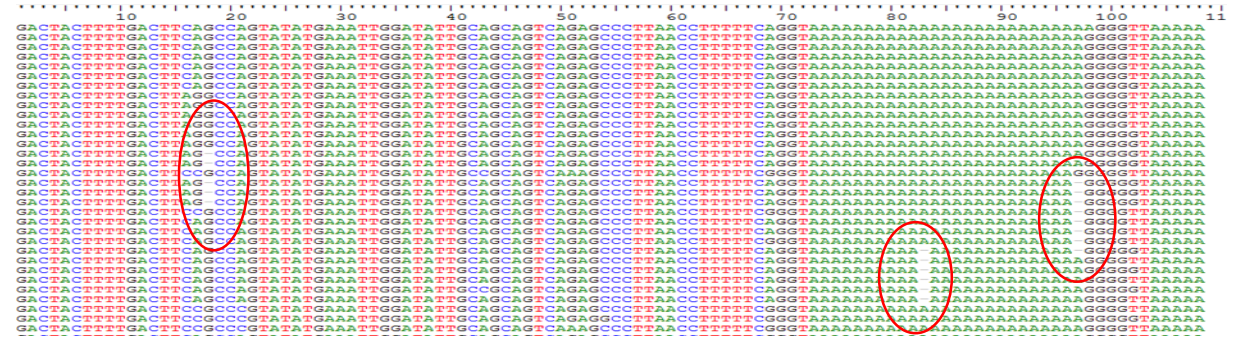
| Paramètres                  | Témoins | Tissus sains | Tissus cancéreux | Total |
|-----------------------------|---------|--------------|------------------|-------|
| Nombre de sites             | 108     | 108          | 108              | 108   |
| Nombre de sites monomorphes | 108     | 105          | 94               | 94    |
| Nombre de sites polymorphes | 0       | 3            | 8                | 8     |
| Nombre d'haplotypes         | 1       | 3            | 22               | 26    |
| Transitions (%)             | 33,33   | 23,16        | 28,91            | 29,87 |
| Transversions (%)           | 66,66   | 76,84        | 71,09            | 70,13 |
| hd                          | 0       | 0,66         | 0,97             | 0,96  |
| Pi                          | 0       | 0,0105       | 0,025            | 0,023 |

Pour BAT26, nous notons une grande variabilité au niveau des tissus sains. Cette instabilité peut être expliquée par le polymorphisme du locus *BAT26* observé chez certaines populations saines. Les valeurs ( $H_d \nearrow$  et  $\pi \searrow$ ) peuvent expliquer une multiplication rapide des cellules cancéreuses.

Séquences BAT25



Séquences BAT26



-Pour BAT25, la mutation la fréquente observée au niveau des tissus cancéreux est la délétion de la thymine. L'étude de Pyatt et *a/*. (1999) sur 19 tumeurs colorectaux d'une population d'origine africaine avait montré à 100% un raccourcissement du tractus poly (T) de 4 à 10 pb.

-Pour BAT26 la délétion d'une adénine et la délétion d'une guanine sont les mutations les plus fréquentes au niveau des tissus cancéreux. Ces mutations retrouvées uniquement au niveau des tissus cancéreux pourraient avoir un rôle causal dans la survenue de la maladie.

## CONCLUSION

Le travail a montré le caractère MSI hautement instable (mutations BAT25 et BAT26 chez tous les patients). Il sera compléter par une étude des autres marqueurs microsatellites faisant parti du panel de Bethesda et par une recherche des mêmes anomalies au niveau de l'ADN des cellules tumorales circulantes (CTCs).