

TITRE

Progression tumorale dans le cancer colorectal : analyse de l'expression de l'ensemble des gènes du génome humain et de l'épissage alternatif par des approches à haut débit

RESUME

Une analyse multiple des mutations, de l'expression des transcrits et de l'épissage alternatif a été réalisée dans des biopsies de lésions colorectales, correspondant à des stades variés de transformation, afin de rechercher des altérations qui caractériseraient la transformation de la muqueuse normale en adénome, puis en adénocarcinome. Cette analyse est basée sur l'utilisation de différentes technologies de puces à ADN. Des altérations spécifiques à chaque type de lésions colorectales ont été mises en évidence, démontrant que les adénomes et les adénocarcinomes sont des entités distinctes. Cependant, des altérations communes ont aussi été identifiées, confirmant que l'adénome est un état transitoire avant l'adénocarcinome. Une sélection clonale et des effets environnementaux sont sans doute à l'origine de la progression des adénomes en adénocarcinomes. Des voies de signalisation cellulaire caractéristiques de cette transformation ainsi qu'une classification des lésions colorectales ont été recherchées. Une signature de 40 transcrits a été identifiée, qui pourrait permettre de prédire la transformation des adénomes en adénocarcinomes. Des événements d'épissage alternatif ont aussi été détectés dans les adénomes, suggérant l'implication, à un stade précoce, de ces altérations dans le processus de cancérisation. Enfin, une puce à ADN « à façon » a été élaborée, qui s'inscrit dans une perspective d'appui à la mise en œuvre de thérapies anticancéreuses. Elle permet en effet d'analyser l'épissage alternatif des gènes codant les protéines cibles des nouvelles thérapies ciblées du cancer.

Mots clés : cancer colorectal, adénome, biomarqueur, épissage alternatif, puces à ADN

TITLE

Colorectal cancer progression: analysis of gene expression and alternative pre-mRNA splicing by high throughput approaches

ABSTRACT

A genome-wide analysis of mutation, gene expression and alternative pre-mRNA splicing was performed in colorectal normal mucosa, adenoma and adenocarcinoma biopsy samples in order to look for some alterations that could characterize the stepwise “colorectal normal mucosa-adenoma-adenocarcinoma” transition. It was conducted through different microarray-based experiments. Alterations specific for either adenomas or adenocarcinomas were identified. Nevertheless, most deregulated genes in adenocarcinomas were shared between adenomas and adenocarcinomas, in agreement with the notion that adenomas are precursor lesions for adenocarcinomas. Adenomas may have different outcomes, depending on environment, some evolving towards cancer, while others could be prone to disappearance. Pathway enrichment in colorectal lesions and classification of colorectal lesions were investigated. A 40-gene set was identified as a gene expression signature that could help predicting patients, at time of adenoma ablation, with a risk for developing colorectal cancer. Splicing profiles were also identified in colorectal lesions, suggesting that alternative splicing may play a major role in cancer outcome. Finally, a custom microarray was designed with the aim to predict the response of patients before treatment. This custom microarray makes it possible to analyze transcript structure and levels for genes involved in the response to targeted anticancer therapies.

Key words: colorectal cancer, adenoma, biomarker, alternative pre-mRNA splicing, microarrays