

AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

M^{me} : SAMTAL Chaimae

Soutiendra : le 25/11/2022 à 15H

Lieu : FSDM – Centre Visioconférence

Une thèse intitulée :

“ Etude génétique et génomique du cancer de la prostate dans la population Marocaine ”

En vue d'obtenir le Doctorat

FD : Molécules bioactives, Santé et Biotechnologies MBSB

Spécialité : Biologie Moléculaire et Bioinformatique

Devant le jury composé comme suit :

	Nom et prénom	Grade	Etablissement
Président	Pr. Dalila BOUSTA	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Directeur de thèse	Pr. Hicham BEKKARI	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Co-encadrant	Pr. Hassan GHAZAL	PH	Centre National pour la Recherche Scientifique et Technique- Rabat
Rapporteurs	Pr Nouredine BOUKHATEM	PES	Université Mohammed Premier- Oujda
	Pr. Khalil HAMMANI	PES	Faculté Polydisciplinaire de Taza
	Pr. Nabil ISMAILI	Prof. agrégé	Université Mohammed VI des Sciences de la Santé- Casablanca
Membres	Pr. Norman H. LEE	PES	Université George Washington, USA
	Pr. Karim OULDIM	PES	Faculté de médecine, de pharmacie et de médecine dentaire- Fès
	Pr. Laila BOUGUENOUGH	Prof Agrégée	Faculté de médecine, de pharmacie et de médecine dentaire- Fès
	Pr. Keith CRANDALL	PES	Université George Washington, USA

Résumé :

Le cancer de la prostate (PCa) est la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes au Maroc, le nombre de patients qui a augmenté au cours de la dernière décennie. 3181 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués chez les hommes en 2019, et 5478 sont estimés en 2030. Cette augmentation est attribuée à différents changements dans le mode de vie. Ces dernières années, de grands progrès dans le domaine de la génomique et la bioinformatique à côté du développement des technologies du séquençage de nouvelle génération (NGS) ont servi positivement au progrès du domaine de la caractérisation moléculaire du cancer de la prostate. Ces connaissances ont contribué de manière décisive au développement de traitements ciblés dans les stades avancés du cancer de la prostate. Cette thèse est divisée en quatre parties. Dans une première partie, nous avons mené une étude épidémiologique sur le PCa des hommes marocains dans le but de déterminer les spécificités et les besoins de cette population car ce cancer reste un problème de santé croissant important et alarmant. Le type histologique dominant est l'adénocarcinome avec plus de 70% des patients qui arrivent à un stade clinique avancé avec des tumeurs à risque intermédiaire à élever. Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à l'étude de la méthylation du promoteur de la glutathion S-transférase pi 1 (*GSTP1*) dans l'ADN isolé du plasma de patients atteints de PCa. L'altération épigénétique la plus fréquente rencontrée dans le cancer de la prostate est le changement du statut de méthylation de l'ADN. Ainsi, l'hyperméthylation du promoteur de gène *GSTP1*, qui est un gène favorisant la réparation de l'ADN, se retrouve de manière quasi systématique dans le cancer de la prostate. Dans notre étude, 94% des patients présentent un gène *GSTP1*. Il serait donc très important d'adopter ce type de test de qui est rapide, fiable, spécifique et facile à exécuter. Surtout que, les récentes études sur le dépistage et l'analyse pronostique du PCa ont montré les limites du dosage de la PSA. La méthylation de *GSTP1* sur sérum serait le meilleur marqueur indépendant pronostique de récurrence biologique pour les cancers localisés de la prostate.

Le but de la troisième partie était l'identification du gène de fusion transmembranaires de la *protéase sérine 2:V-Ets virus de l'érythroblastose E26 oncogène like (TMPRSS2-ERG)* en utilisant la méthylation spécifique MSP puis à l'étude de la corrélation potentielle de ces gènes de fusions avec les résultats cliniques et les réponses au traitement du PCa. Notre étude représente la première étude de ce genre au Maroc et la quatrième étude sur ce gène de fusion chez des patients atteints du cancer de la prostate dans le continent africain. La présence des gènes de fusion *TMPRSS2-ERG* pourrait servir comme un marqueur pronostique pour les cancers localisés traités par prostatectomie totale. Cette découverte devrait pouvoir conduire, dans un avenir proche, à des traitements ciblés. Dans notre étude, le gène de fusion *TMPRSS2-ERG* était présent dans 60% des cas de patients atteints de cancer de la prostate. Le mauvais pronostic et l'agressivité tumoral ont été toujours associés à la présence de *TMPRSS2-ERG* sans pourtant tirer une conclusion significative et définitive due à l'effectif limité de la plupart des études y compris notre étude. Ces données, si elles étaient validées par de larges études, pourraient avoir dans le futur des implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. Récemment, l'identification de gènes de fusion *TMPRSS2-ERG* dans une majorité des cancers de la prostate représente une véritable révolution dans la détermination biologique et moléculaire de ces tumeurs et suggèrent que ces fusions représentent des événements moléculaires clés dans le développement et la progression d'une classe unique de cancers de la prostate, ce qui ouvre la voie à de futurs traitements ciblés.

Le but de la quatrième partie, était d'identifier le profil génomique des individus de la population marocaine atteints du cancer de prostate. Ceci a été réalisé suite au séquençage de l'exome entier (WES) à partir de tissus tumoraux et de sang d'individus avec PCa. Grâce au séquençage et à l'analyse bioinformatique on a pu identifier le type de mutation le plus répandu dans notre cohorte qui est la mutation faux-sens qui induit le changement de l'acide aminé associé. En plus, on a pu révéler les voies de signalisation les plus touchées comme le *RTK-RAS* et *TP53*. Ainsi que d'autres informations génétiques pertinentes sur la cancer de la prostate dans la population Marocaine. Par conséquent, nos données seront pertinentes pour obtenir de l'information clinique exploitable pour l'intervention contre le cancer de la prostate pour les hommes atteints du cancer de la prostate d'origine africain. Nous avons identifié des variants d'importance inconnue qui peuvent contribuer à des voies de signalisation et de traitement spécifique à la population. A notre connaissance, c'est la première fois qu'on assiste au séquençage de l'exome complet dans une population marocaine atteinte de cancer de prostate. Les données sur le cancer de la prostate provenant de sources africaines sont nettement sous-représentées dans la littérature et les bases de données génomiques. Par conséquent, cette sous-représentation empêche le déchiffrement des mutations génomiques. Cependant, la compréhension de ces mutations génomiques cliniquement réalisables pourrait être utilisées pour offrir et développer des interventions efficaces de précision adaptées à la population afin d'améliorer les résultats cliniques. Cette étude représente la première étude de son genre au Maroc et aux autres populations de l'Afrique du Nord.

Mots clés :

PCa, *GSTP1*, *TMPRSS2-ERG*, WES, Traitement personnalisé

GENETIC AND GENOMIC STUDY OF PROSTATE CANCER IN THE MOROCCAN POPULATION

Abstract :

Prostate cancer (PCa) is the second leading cause of cancer death among Moroccan men, with the number of patients increasing over the last decade. The increase is attributed to different changes in lifestyle. In recent years, the enormous advances in the field of genomics and bioinformatics alongside the development of next-generation sequencing technologies (NGS) have widely contributed to the molecular characterization and diagnostics of prostate cancer. This knowledge has been instrumental in the development of personalized treatments for this disease. This thesis was divided into four parts. In the first part, we conducted an epidemiological study on PCa in Moroccan men to determine the specificities and the needs of this population as this cancer remains an important and alarming growing health problem. This study covered detailed clinical information about symptoms, treatments and other information related to diagnoses and clinical notes. It is expected that this pilot study will contribute to generating more epidemiological information about PCa, and justify the need to establish a National Prostate Cancer Registry and to conduct further extensive research into PCa epidemiology in Morocco.

In the second part, we investigated glutathione S-transferase pi 1 (*GSTP1*) promoter hypermethylation in DNA isolated from the plasma of Moroccan PCa patients. *GSTP1* is the most promising biomarker candidate for PCa diagnosis and its methylation thus plays a role in the oncogenic process. Analysis of *GSTP1* promoter hypermethylation by methylation-specific PCR (MSP) thus provides a specific tool for molecular diagnosis and has a prognostic potential as a DNA methylation marker for PCa. This study represents the first study of its kind (for *GSTP1* in prostate cancer) for the Moroccan population.

The third part, was devoted to identifying transmembrane protease serine 2:V-Ets erythroblastosis virus E26 oncogene like (*TMPRSS2-ERG*) gene fusion transcript variants and the potential correlation of such fusions to clinical outcome and treatment responses. Formalin-fixed paraffin-embedded tissues was collected. RNA was extracted for reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) to evaluate the *TMPRSS2-ERG* gene fusion among PCa biopsies from Moroccan patients. The analysis of *TMPRSS2-ERG* fusions highlighted the prevalence of this fusion gene in the Moroccan population, which represents North African men, and confirmed that alternative genomic mechanisms might explain the disproportionately high PCa burden in African populations. This study represents the fourth study of its kind for the African continent.

The purpose of the fourth part was to cover all possible biomarkers using whole exome sequencing (WES) to obtain a good overview of prostate cancer genomics and identify unique genetic features of PCa in the Moroccan population. DNA was extracted from blood and tissue samples for WES, and genomic analysis was performed to determine the somatic and germline variants in addition to copy number variations (CNVs) and other alterations to identify new markers in order to characterize the abnormal exome regions using bioinformatics tools. This was done in Moroccan prostate patients with, intermediate-risk to high-risk disease. This will be the first time such an approach is conducted in Morocco and will provide Moroccan-specific variant patterns that can be applied to novel prognostic and predictive assays in PCa management for Moroccan patients and help to choose the best possible treatment for each patient while avoiding unnecessary action, pain and cost for the patients.

Key Words :

Prostate cancer, genomics, WES, *GSTP1*, *TMPRSS2-ERG*, precision medicine.