



AVIS DE SOUTENANCE
THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme : FATIMA ZAHRA MOUFID

Spécialité : Génétique et Biologie moléculaire

Sujet de la thèse : L'apport de la génétique et de la génomique dans la caractérisation moléculaire des gènes de prédisposition héréditaire au cancer colorectal chez la population Marocaine.

Formation Doctorale : Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

Thèse présentée et soutenue le samedi 22 Décembre 2018 à 10h au Centre de conférences devant le jury

composé de :

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
Saad IBN SOUDA KORAICHI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Azzedine IBRAHIMI	PES	Faculté de médecine et de Pharmacie de Rabat	Rapporteur
Abdellah HOUARI	PES	Faculté Polydisciplinaire de Taroudant	Rapporteur
Abdelali TAZI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Karim OULDIM	PES	Faculté de médecine et de Pharmacie de Fès	Examineur
Mohamed IRAQUI HOUSSAINI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Biotechnologie Microbienne.

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès.



Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

Titre de la thèse : L'apport de la génétique et de la génomique dans la caractérisation moléculaire des gènes de prédisposition héréditaire au cancer colorectal chez la population Marocaine

Nom du candidat : FATIMA ZAHRA MOUFID

Spécialité : Génétique et Biologie moléculaire

Résumé de la thèse

Une proportion importante des cas de cancer colorectal (30 %) (CCR) surviennent dans un contexte de prédisposition héréditaire. Une faible part (5 %) est expliquée par des mutations pathogènes dans des gènes majeurs de prédisposition au CCR. Le syndrome de Lynch (SL) représente la forme héréditaire à forte pénétrance la plus commune, responsable de 2-5% des cas CCR. Il s'agit d'une affection héréditaire autosomique dominante due à des mutations constitutionnelles des gènes du système de réparation de l'ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*). Les mutations germinales des gènes *MLH1* et *MSH2* comptent pour plus de 90% des altérations responsables de l'apparition du SL. D'autres syndromes beaucoup plus rares augmentent le risque de CCR, comme la polypose adénomateuse familiale associée à une mutation du gène *APC*, la polypose associée au gène *MUTYH*, les polyposes hamarmateuses causées par les mutations des gènes *BMPRIA* et *SMAD4*. Malgré ces connaissances, une grande partie (25 %) de l'hérédité du CCR reste inexpliquée, et peut être causée par des variants rares à pénétrance moyenne dans des gènes candidats connus ou d'autres gènes liés au cancer. Au Maroc, les informations concernant l'incidence et l'étiologie génétique de la prédisposition héréditaire au CCR sont jusqu'à lors inconnues. Dans ce contexte, le premier objectif de cette thèse consiste en la caractérisation moléculaire et bio-informatique des principaux facteurs génétiques impliqués dans la forme la plus commune du CCR héréditaire, qui est le syndrome de Lynch. Le second objectif est d'employer l'approche génomique à travers le séquençage d'un panel de gènes dans le but d'estimer, d'une part, la proportion de la contribution des gènes de forte susceptibilité dans la prédisposition héréditaire au CCR chez la population Marocaine. D'autre part, d'explorer la part de l'hérédité manquante caractérisant le cancer colorectal, à travers l'exploration d'un grand nombre de gènes liés au cancer.

Dans la première partie de ce travail, nous avons estimé la prévalence du syndrome de Lynch liée aux mutations germinales des gènes *MLH1* et *MSH2* chez une population atteinte de cancer colorectal. Pour cela, nous avons adopté une stratégie de dépistage moléculaire universelle pour sélectionner les patients éligibles pour l'analyse génétique. Ainsi, dans une première étape, nous avons recherché l'extinction des 4 protéines MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*) par Immunohistochimie (IHC) chez 215 cas de CCR. Dans une seconde étape, les cas montrant un phénotype MMR-déficient ont bénéficié de l'analyse génétique constitutionnelle visant à rechercher les mutations au niveau des gènes *MLH1* et *MSH2*. La stratégie de dépistage, adoptée dans ce travail, nous a permis d'identifier 4 mutations délétères chez 5 patients, dont une nouvelle duplication délétère au niveau du gène *MLH1* décrite pour la première fois chez la population Marocaine. La prévalence des mutations germinales des gènes *MLH1* et *MSH2* rapportée dans ce travail correspond donc à 2.33 %. Les résultats de ces travaux ont permis de valider la pertinence de l'étude des gènes *MLH1* et *MSH2* dans le cadre du diagnostic du SL pour une prise en charge personnalisée du patient et sa famille.

Dans le second volet de la thèse, sous l'hypothèse que des mutations rares dans un nombre de gènes impliqués dans le cancer contribueraient à explorer la part de l'hérédité manquante caractérisant le cancer colorectal chez des individus fortement suspectés de présenter un risque élevé de CCR, nous avons entrepris un projet visant à séquencer à haut débit 94 gènes impliqués dans le cancer chez 48 patients. Les patients ont été sélectionnés selon deux critères majeurs : la précocité de l'apparition du CCR et/ou la présence des antécédents familiaux du cancer. Le séquençage de ce panel de gènes nous a permis d'identifier des mutations germinales dans des gènes connus pour leur forte prédisposition au CCR, chez 27% de la cohorte étudiée. Treize mutations pathogéniques ont été mises en évidence, touchant principalement les gènes de prédisposition aux : syndrome de Lynch, les polyposes adénomateuses familiales et les polyposes adénomateuses liées à *MUTYH*. Par ailleurs, l'hérédité manquante dans notre cohorte a été estimée de l'ordre de 73%. Le séquençage des gènes incriminés dans les cancers nous a permis de mettre en évidence 15 variants délétères au niveau de 9 gènes candidats (*ATM*, *SLX4*, *ERCC3*, *WRN*, *RAD51*, *FANCM*, *FANCB*, *BRCA1*, *CDKN2A*), impliqués pour la plupart dans les voies de réparation d'ADN. Les résultats obtenus montrent un enrichissement en variants pathogéniques affectant les voies de réparation d'ADN, particulièrement, la voie de réparation des dommages par recombinaison homologe (*ATM*, *BRCA1*, *RAD51D*, *WRN*, et *SLX4*). Par ailleurs, nous avons rapporté *FANCB* comme un nouveau gène candidat de prédisposition au CCR.

Les travaux réalisés dans le cadre de ce projet, fournissent une description détaillée du paysage mutationnel des gènes incriminés dans la prédisposition héréditaire au CCR, et contribuent par conséquent, dans la caractérisation des facteurs génétiques responsables de l'apparition du cancer colorectal, chez la population Marocaine. L'implication clinique de ces découvertes est évidente pour les formes syndromiques connues, notamment pour le conseil génétique et le dépistage des apparentés.

Mots clés : Cancer colorectal héréditaire, Syndrome de Lynch, Séquençage à haut débit, Séquençage d'un panel de gènes