

## Avis de Soutenance

Madame Rim REJAIBI

Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Caractérisation des altérations génomiques et épigénétiques dans les cancers épithéliaux de l'ovaire.*

dirigés par Madame Emmanuelle CHARAFE-JAUFFRET et Monsieur Renaud SABATIER  
Cotutelle avec l'université "Université de Tunis - El Manar" (TUNISIE)

Soutenance prévue le **vendredi 20 décembre 2024** à 14h00

Lieu : Institut Paoli-Calmettes (IPC1) 232 Bd de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France  
Salle : IPC2

### Composition du jury proposé

Mme Emmanuelle CHARAFE-JAUFFRET	Institut Paoli-Calmettes - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille	Directrice de thèse
M. Renaud SABATIER	Institut Paoli-Calmettes - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille	Co-directeur de thèse
Mme Lamia CHARFI	Institut Salah Azaiez de Tunis - Faculté de médecine de Tunis	Directrice de thèse
Mme Frédérique PENAULT-LLORCA	Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand)	Rapporteuse
Mme Karima MRAD	Institut Salah Azaiez de Tunis - Faculté de médecine de Tunis	Examinatrice
M. François BERTUCCI	CRCM - IPC	Président
M. Ahmed Slahedine MASMOUDI	Université de la Manouba - Institut Supérieur de Biotechnologie (ISB)	Rapporteur

**Mots-clés :** Cancers épithéliaux de l'ovaire, Immunohistochimie, Altérations moléculaires, culture cellulaire,

### Résumé :

Le cancer de l'ovaire (CO) est l'un des cancers les plus fréquents chez les femmes, avec un taux de mortalité élevé. La plupart des études publiées se sont concentrées sur les populations caucasiennes, et il est nécessaire d'explorer les caractéristiques biologiques et les résultats cliniques des patientes d'autres ethnies. Nous avons décrit les résultats cliniques (survie sans progression et survie globale) et les biomarqueurs associés à la survie dans une cohorte de patientes tunisiennes atteintes de CO. En utilisant l'immunohistochimie, nous avons évalué l'expression de 14 protéines connues pour être altérées dans le CO dans une cohorte de 198 patients. Nous avons étudié la corrélation entre l'expression des protéines et les profils d'altération du nombre de copies (CNA). Le stade FIGO, le statut ménopausique et le déficit de réparation des mésappariements ont été associés à la survie. L'amplification d'ERBB2 était corrélée à une forte expression d'ERBB2

(OR=69,32, p=4,03 E-09), et une forte expression de PDL1 était associée à l'amplification de CD274 (OR=4,97, p=5,79 E-2). Nous avons identifié une corrélation entre la survie et l'exposition à deux signatures CNA (MAPK pathway et BRCA-related homologous recombination deficiency). En outre, l'expression de la protéine Gama-H2AX était corrélée à l'exposition à une signature génomique associée à un défaut de recombinaison homologue. Nous avons observé que les caractéristiques cliniques et pathologiques de ces patients tunisiens étaient similaires à celles des patients caucasiens. Nous avons identifié des ANC fréquents dans cette population, qui doivent être confirmés dans d'autres séries d'Afrique. Dans ce travail, nous avons pensé également à tester spécifiquement l'effet d'une molécule connue par son activité anti-tumorale contre d'autres types de cancer "le décavanadate" appartenant aux polyoxométalates sur des lignées cellulaires du cancer de l'ovaire ciblant quelques protéines dans notre analyse multiparamétrique précédente confrontant les profils génomiques aux profils d'expression protéique dans les échantillons CEO trouvés associés à l'agressivité de cette maladie. Nos analyses cellulaires ont démontré une suractivation des protéines supresseurs de tumeur p53 et PTEN sur les lignées cellulaires TOV112D et TOV21G. Cependant, nous avons remarqué un effet réverse concernant la protéine oncogène EGFR après son exposition à la molécule décavanadate. Cette partie a pour objectif d'étudier l'effet pharmacologique du décavanadate nouvellement synthétisé contre le cancer de l'ovaire dans des modèles in vitro. En vue d'améliorer le pronostic des carcinomes ovariens, nous proposons d'élargir cette étude en testant l'impact de cette molécule sur d'autres protéines connues pour être mutées dans le cancer de l'ovaire.

LE DOYEN  
  
Georges LEONETTI