

UNIVERSITÉ DE
VERSAILLES
ST-QUENTIN-EN-YVELINES



université PARIS-SACLAY

"CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE ET CLINIQUE PATHOLOGIQUE DE SOUSGROUPE DE TUMEURS DE VESSIE" PAR YANN NEUZILLET

Discipline : Immunologie-Cancerologie Laboratoire: SIRIUS-EA 4501 - Laboratoire complications uro-génito-sexuelles du handicap neurologique et moteur : modélisations expérimentales et applications à la recherche de principes thérapeutiques

lundi 25 mars 2013 à 14h

Institut Curie
Amphithéâtre Marie Curie - Bâtiment
Constant BURG
12 rue Lhomond
75005 Paris

Résumé :

Ce travail avait pour objet la caractérisation de la carcinogénèse vésicale et la définition de cibles moléculaires pour de nouvelles thérapies.

Il démontre l'indépendance des mutations de TP53 et FGFR3, dont le caractère mutuellement exclusif était controversé. Les mutations de TP53 ne témoignent pas d'une

mutagénèse différente dans les deux voies de carcinogénèse. Il montre que CDKN2A a un rôle crucial dans la progression des TVNIM FGFR3 mutées et pourrait constituer un biomarqueur en clinique. Il montre que la voie de signalisation INSR/IGF1R est plus importante dans les tumeurs de stade Ta que dans les tumeurs plus invasive.

Le rôle prépondérant de deux évènements dans la carcinogénèse urothéliale est ainsi souligné : l'activation des voies PI3K/Akt/mTOR et des MAP-kinases, évènement déterminant de l'évolution initiale, et la perte de fonction de TP53 ou de Rb, second évènement, plus ou moins tardif, pourvoyeur d'instabilité génétique et, consécutivement, de progression tumorale.

Abstract:

This work aimed to characterize bladder carcinogenesis and defining molecular targets for new therapies.

It demonstrates the independence of FGFR3 and TP53 mutations, whose the mutually exclusive nature was controversial. TP53 mutations do not reflect different mutagenesis in the two different ways of carcinogenesis. It shows that CDKN2A has a crucial role in the progression of FGFR3 mutated NMIBC and could be a biomarker in practice. It shows that the INSR/IGF1R signaling pathway is prominent in tumours Ta stage than in more invasive tumours.

The role of two events in urothelial carcinogenesis is underlined: the activation of PI3K/Akt/mTOR and MAP kinases pathways, important milestone in early evolution, and loss of function of TP53 or Rb, second event, more or less later, provider of genetic instability, and, consequently, of tumor progression.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Monsieur Arnaud Villers, Professeur des UniversitésPraticien Hospitalier, CHRU de Lille – Rapporteur

Monsieur Pierre Hainaut, Directeur de Recherche, International Prevention Research Institute, Ecully – Rapporteur

Monsieur Thierry Lebret, Professeur des UniversitésPraticien Hospitalier, Hôpital Foch, Suresnes – Directeur de thèse

Monsieur François Radvanyi, Directeur de Recherche, Institut Curie Paris – Co-Directeur de thèse

Monsieur Richard Sylvester, Directeur de Recherche, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Belgique – Examineur

Monsieur Bas W.G. Van Rhijn, Docteur, Netherlands Cancer Institute, Pays Bas–

Examineur

Contact :

DREDVal Service FED : theses@uvsq.fr