

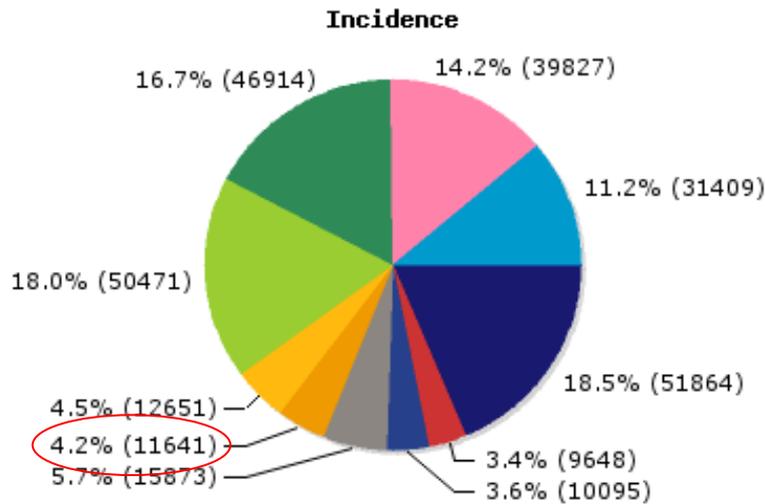


Twist : nouvelle cible thérapeutique dans le cancer de la vessie

Congrès SFPO 15-16 octobre 2009

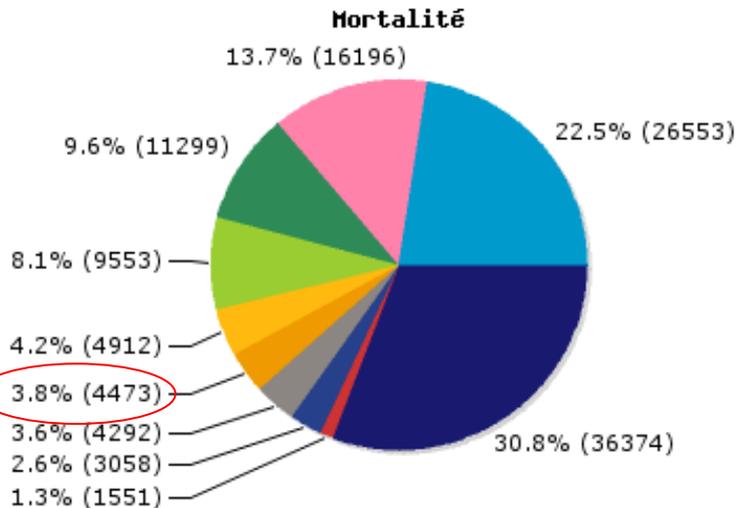
Barbara Lortal

Le cancer de la vessie en France



L'incidence est de 11641 personnes dont 85% hommes et 15% de femmes

La mortalité est de 4912 personnes dont 77% hommes et 23% de femmes



Le cancer de la vessie et métastases

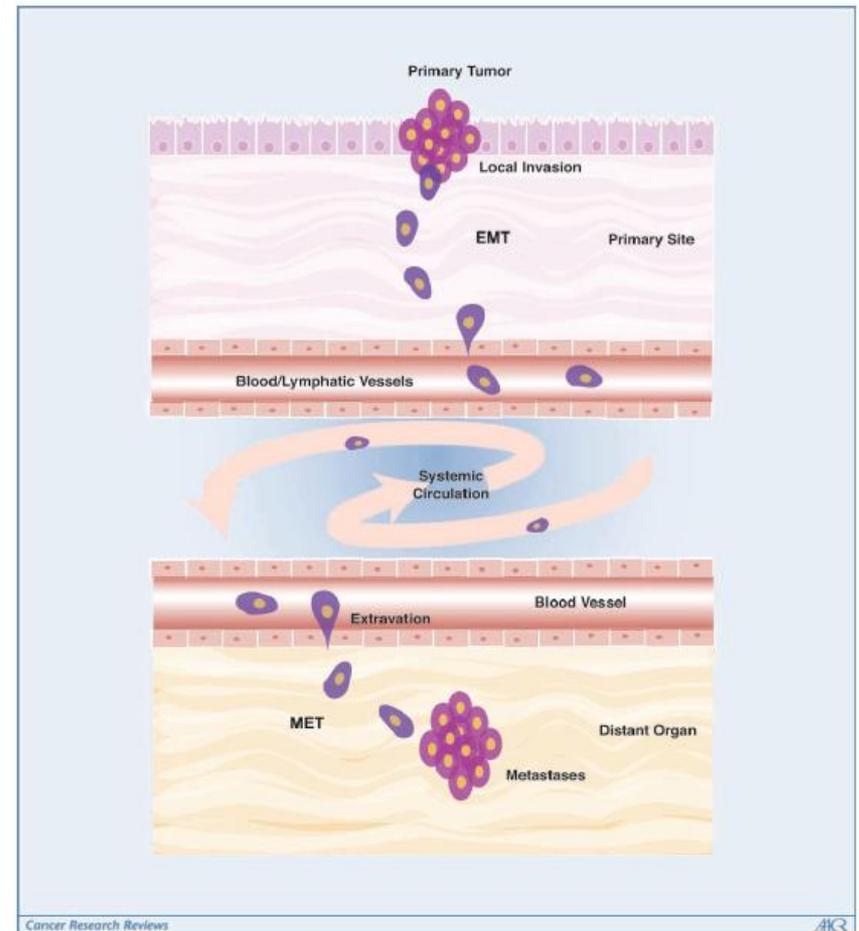
- Le cancer de la vessie est un cancer fortement métastatique d'où

- difficulté de traitement

- difficulté de classification

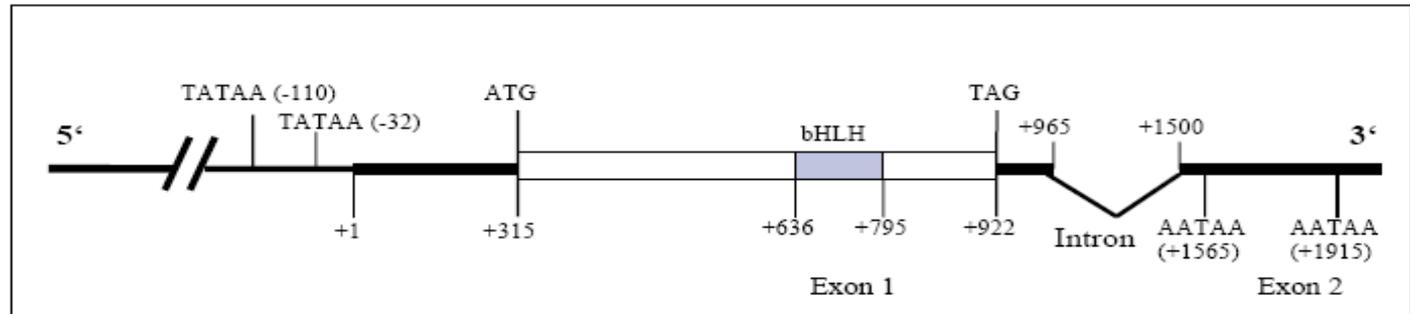
- Le phénomène d'EMT transition épithélio mésenchymateuse est responsable des métastases

- Twist intervient dans cette EMT



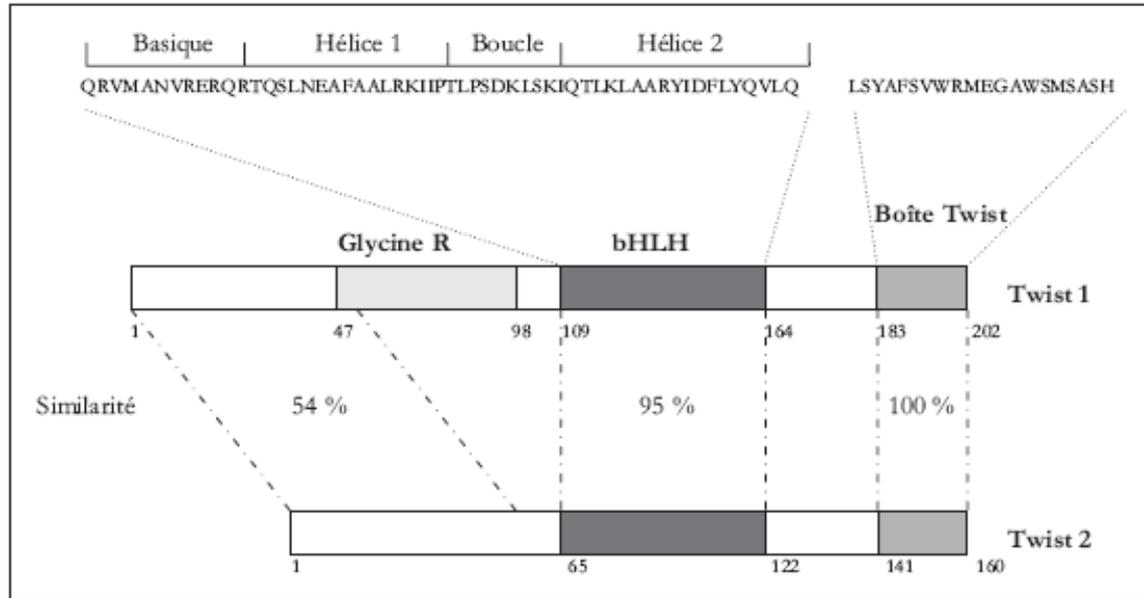
Twist : gènes

- Twist découvert chez la drosophile (*Thisse B. 1987*)
- 2 gènes présents chez l'homme
- Twist 1



- Twist 2 aussi appelé DERM01
- Localisation chromosomique chez l'homme
 - Twist 1 : 7p21.2 (*Olson MF 1997, Baylies MK 1996*)
 - Twist 2 : 2q37.3

Twist : Protéines



Protéines	Bases	aa	Poids moléculaire
Twist 1	609	202	21 kDa
Twist 2	483	160	18 kDa

Les protéines Twist sont des facteurs de transcription



Twist : Rôles physiologiques

Gène crucial dans la gastrulation lors de l'embryogénèse

- Formation du mésoderme
 - Formation des somites
 - Formation et migration du tube neural
 - Myogénèse
- (Simpson 1983, Thisse 1987)*
- Rôle dans l'EMT (transition épithélio mésenchymateuse)

Twist : Phénotypes

- Déficit homozygote en gène Twist 1 → Létal
- Déficit hétérozygote de Twist 1 → Mutation qui perturbe la séquence de phosphorylation de Twist → Maladie héréditaire autosomale dominante de Saethre-Chotzen (*Howard TD et al 1997*)

Wild type

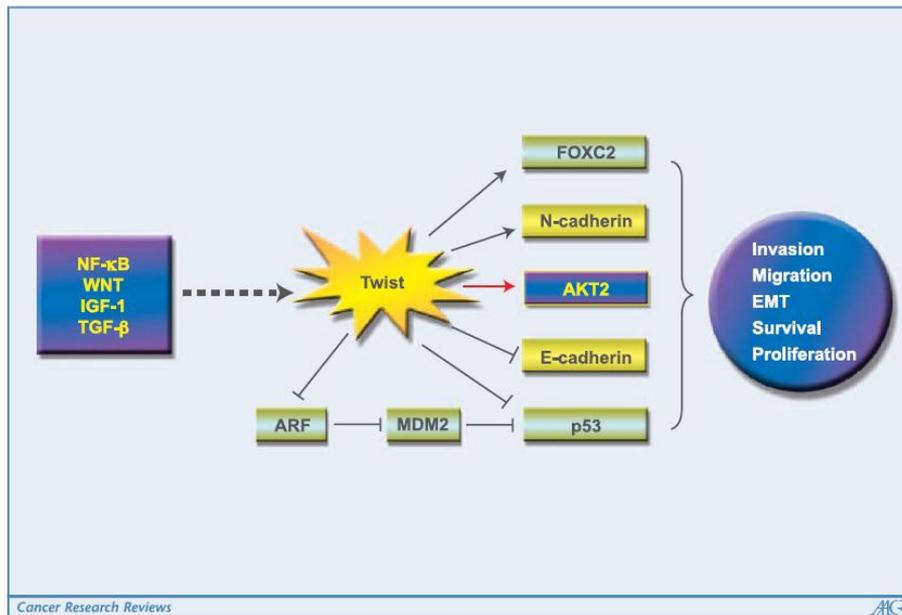


Twist1 null



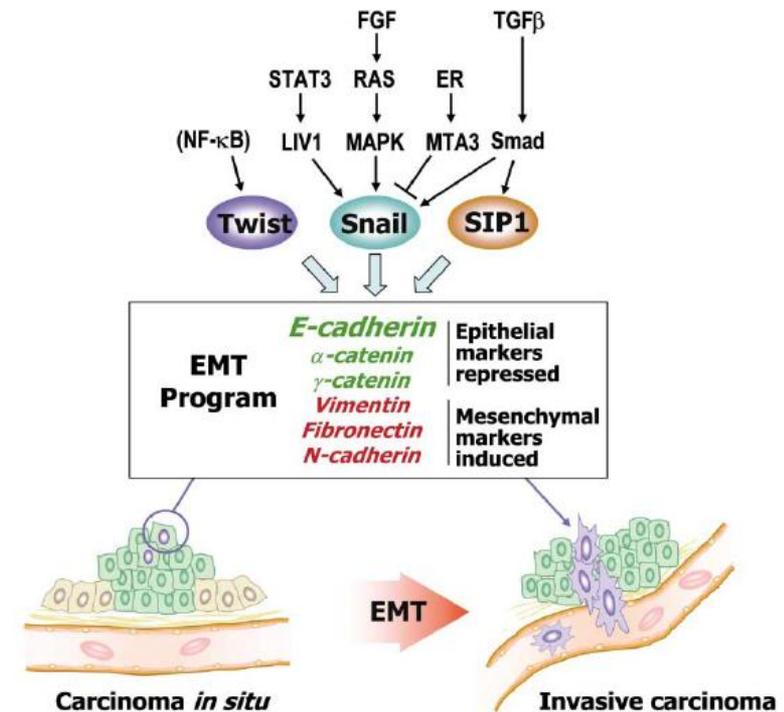
Twist : Rôles en cancérologie

- Oncogène inhibant l'apoptose
(*Maestro et al, Gene and development 1999*)
par interaction avec la voie de
p53 (*Shiota et al, oncogene 2008*)



Cheng G Z et al, Can Res 2008

- Rôle dans l' EMT : formation de métastases



Kang Y et al cell 2004



Objectifs de la recherche

- Démontrer l'intérêt de Twist en temps que marqueur diagnostique et pronostic dans le cancer de la vessie
- Evaluer Twist comme une potentielle cible thérapeutique dans le cancer de la vessie

Choix des lignées cellulaires

Lignées	Numéro ATCC	Phénotype	Status p53	E cadhérine	N cadhérine
JMSU-1		épithéliale non invasive			
RT4		épithéliale non invasive	p53 WT	(+++)	(-)
SD48		épithéliale non invasive			
SW780	CRL-2169TM	épithéliale non invasive			
TCCSUP(fibrobl)	HTB 5TM	mésenchymateuse invasive (+)	p53/- mutation non sens	(-)	(+)
EJ = EJ-6-2Bam-6a	CRL-1888TM	mésenchymateuse invasive (+)	p53 ? mutation faux sens	(-)	(+)

- Détermination des profils : Twist, E cadhérine, N cadhérine, et p53
- Rapprochement status et phénotype



Modulation de l'expression de Twist

- Dans les lignées exprimant peu Twist
→ transfection vecteur codant pour Twist
- Dans les lignées surexprimant Twist
→ siRNA anti-Twist
- Modulation de l'expression de Twist → évaluation
 - Sensibilité au Cisplatine ?
 - Agressivité ?
 - Invasion ?
 - Réponse apoptotique? Interaction avec p53?



Merci de votre attention !