



Intitulé du Laboratoire :

**LABORATOIRE DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET
MOLECULAIRE DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL
NORMAL ET PATHOLOGIQUE**

Equipe: Frédéric CHECLER

Encadrant :

Cristine Alves da Costa
acosta@ipmc.cnrs.fr

Eric Duplan
duplan@ipmc.cnrs.fr

Titre : Détermination du rôle de *PARKs* en tant que dénominateurs moléculaires communs entre Maladie de Parkinson et cancers cérébraux.

Mots-clés: Maladie de Parkinson, gliomes, parkine, α -synuclein

Contexte et Objectives:

La maladie de Parkinson (MP) est un syndrome neurodégénératif caractérisé par une perte sélective de neurones dopaminergiques sans doute due à une mort cellulaire exacerbée. Plusieurs protéines responsables de formes familiales de MP, dont la parkine et l' α -synucleine, semblent contrôler les processus d'apoptose. De manière intéressante des études épidémiologiques ont montré une corrélation négative entre la MP et risque de cancer. Cette corrélation négative laisse envisager que ces deux pathologies très contrastes peuvent avoir des dénominateurs moléculaires communs. Nous avons identifié une nouvelle fonction de la parkine en tant que facteur de transcription. Ainsi, nous avons montré que la parkine, protéine responsable de la majorité des formes autosomales récessives de la MP, était capable de réprimer p53 (da Costa et al., 2009) et vice-versa (Viotti et al., 2014). Nous avons démontré que l' α -synucleine régule l'apoptose via la régulation négative de p53 (Alves da Costa, 2002; Duplan et al., 2016) et que son niveau protéique est drastiquement réduit dans les cancers cérébraux. Le but de ce stage est d'investiguer les cascades de signalisation qui amènent la parkine et l' α -synucleine à être à l'origine de la MP et des tumeurs cérébrales.

Ce projet combinera les approches cellulaires, moléculaires et ainsi que les approches *in vivo* sur les souris ayant subis des allogreffes. Tous les outils et savoirs faire sont actuellement disponibles au laboratoire et assurent le crédit méthodologique du projet. Il devrait permettre de mieux connaître les mécanismes de signalisation exercés par la parkine et leurs dysfonctions dans les gliomes afin d'évaluer le potentiel thérapeutique. Nous recherchons des étudiants de M1/M2 motivés.

Stage proposé : Master 1 ou 2

Publications du laboratoire relatives au sujet proposé:

Alves da Costa, C. (2002). Alpha-synuclein lowers p53-dependent apoptotic response of neuronal cells. Abolishment by 6-hydroxydopamine and implication for Parkinson's disease. *Curr Mol Med* 277, 50980-50984.

da Costa, C., Sunyach, C., Giaime, E., West, A., Corti, O., Brice, A., Safe, S., Abou-Sleiman, P., Wood, N., Takahashi, H., *et al.* (2009). Transcriptional repression of p53 by parkin and impairment by mutations associated with autosomal recessive juvenile Parkinson's disease. *Nature Cell Biology* 11, 1370-1375.

Duplan, E., Giordano, C., Checler, F., and Alves da Costa, C. (2016). Direct alpha-synuclein promoter transactivation by the tumor suppressor p53. *Mol Neurodegener* 11, 13.

Viotti, J., Duplan, E., Caillava, C., Condat, J., Goiran, T., Giordano, C., Marie, Y., Idbaih, A., Delattre, J.Y., Honnorat, J., *et al.* (2014). Glioma tumor grade correlates with parkin depletion in mutant p53-linked tumors and results from loss of function of p53 transcriptional activity. *Oncogene* 33, 1764-1775.