



Intitulé du Laboratoire :

**PHYSIOPATHOLOGIES DES MALADIES D'ALZHEIMER
ET DE PARKINSON (ALZPARK)**

Equipe: Cristine Alves da Costa et Mounia Chami

Encadrant :

Cristine Alves da Costa
acosta@ipmc.cnrs.fr

Eric Duplan
duplan@ipmc.cnrs.fr

Titre : *Détermination du rôle de la parkine dans la dissémination des tumeurs cérébrales.*

Mots-clés: Maladie de Parkinson, gliomes, parkine.

Contexte et Objectifs :

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'alpha-synucléine, semblent contrôler les processus d'apoptose. De manière intéressante des études épidémiologiques ont montré une corrélation négative entre la MP et le risque de cancer. Cette observation suggère que ces deux pathologies très contrastées 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, une 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 aussi démontré que la parkine réduit la progression des cancers cérébraux en contrôlant la prolifération des cellules tumorales via la régulation des cyclines (Rouland et al., 2021). Le but de ce stage est d'examiner le rôle de la parkine dans le développement des tumeurs cérébrales.

Ce projet combinera les approches cellulaires, moléculaires et ainsi que les approches *in vivo* sur les souris ayant subi 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 :

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.

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.

Rouland, L., Duplan, E., Ramos dos Santos, L., Bernardin, A., Katula, K.S., Manfioletti, G., Idbaih, A., Checler, F., Alves da Costa, C. (2021). Therapeutic potential of parkin as a tumor suppressor via transcriptional control of cyclins in glioblastoma cell and animal models *Theranostics* 11(20): 10047-10063.