



Professeur Dominique FIGARELLA-BRANGER

Institut de Neurophysiopathologie - INP

CNRS-UMR 7051

Directeur : Dr. Michel KHRESTCHATISKY

Proposition d'un sujet de stage pour étudiant en Master II « Biologie Santé » - Année 2018/2019

Titre : Rôle de ML-IAP dans les glioblastomes

Directeur de stage : Pr Dominique Figarella-Branger (HDR) dominique.figarella-branger@univ-amu.fr

Co-encadrant : Dr Raphaël Bergès raphael.berges@univ-amu.fr

Les **glioblastomes** sont les tumeurs cérébrales de l'adulte les plus agressives (1). Aucun traitement efficace n'est actuellement disponible et nous avons besoin de nouvelles cibles thérapeutiques afin de proposer de nouveaux traitements. Les inhibiteurs de l'apoptose représentent une famille de protéines hautement conservées d'une espèce à l'autre et souvent surexprimées dans les tumeurs. Dans une étude précédente, nous avons montré qu'une de ces protéines, **ML-IAP**, aussi appelé livin, était surexprimée dans les glioblastomes, et que son expression est un facteur de mauvais pronostic dans ces tumeurs (2). De plus, l'utilisation d'un antagoniste des inhibiteurs de l'apoptose, le GDC-0152, augmente *in vitro* la mort cellulaire et *in vivo* la survie de souris greffées en intracérébral avec des cellules de glioblastomes (2). Cependant, le rôle de ML-IAP dans la croissance tumorale et dans la réponse au traitement est mal connu.

Ainsi, les objectifs du stage de Master II seront :

- De déterminer le rôle de ML-IAP *in vitro* dans les glioblastomes. Pour cela, la survie cellulaire (test MTT), les propriétés souches (clonogénicité), migratoires (test en chambre de Boyden et test de la blessure) et prolifératives (quantification de l'index de prolifération Ki67 par immunofluorescence et cytométrie en flux, taille des sphères) de cellules souches de glioblastomes sous-exprimant ML-IAP seront comparées aux cellules contrôles.
- De déterminer si l'expression de ML-IAP conditionne *in vitro* la réponse au GDC-0152. Pour cela, les cellules souches de glioblastomes sous-exprimant ML-IAP et les cellules contrôles seront traitées au GDC-0152. La survie cellulaire, les propriétés souches, migratoires et prolifératives seront analysées.

Les antagonistes des inhibiteurs de l'apoptose étant actuellement en essai clinique dans d'autres cancers que les glioblastomes, *in fine*, nous espérons proposer ces molécules comme nouveau traitement dans ces tumeurs.

1: Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20.

2: Tchoghandjian A, Soubéran A, Tabouret E, Colin C, Denicolai E, Jiguet-Jiglaire C, El-Battari A, Villard C, Baeza-Kallee N, Figarella-Branger D. Inhibitor of apoptosis protein expression in glioblastomas and their *in vitro* and *in vivo* targeting by SMAC mimetic GDC-0152. *Cell Death Dis.* 2016 Aug 4;7(8):e2325.

Institut de Neurophysiopathologie – CNRS – UMR 7051 - Directeur : Dr Michel KHRESTCHATISKY
Faculté de Médecine Timone, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille, France
Site web : <https://inp.univ-amu.fr/>

Equipe GliOME « Gliomagenèse et MicroEnvironnement » - Pr Dominique Figarella-Branger
E-mail : dominique.figarella-branger@univ-amu.fr - Tel : 04 91 32 44 43