

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 : A2B5 et ST8sia3 dans le glioblastome

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

Co-encadrant : Dr Nathalie Baeza-Kallee nathalie.baeza@univ-amu.fr

Les **cellules souches cancéreuses** présentent des particularités telles que l'auto-renouvellement (croissance en sphères), la capacité à induire un cancer après injection orthotopique chez l'animal, des propriétés de différenciation aberrante and des altérations caryotypiques et génétiques. Dans le **glioblastome** (GBM), la tumeur primaire la plus maligne du système nerveux central, il est nécessaire d'identifier des marqueurs spécifiques pour mieux les caractériser ainsi que pour le développement de traitements. Cela représente un défi thérapeutique majeur. Nous avons montré que les cellules **A2B5+** isolées à partir de GBM pourraient représenter des cellules initiatrices de GBM (1, 2). Ces cellules expriment des gangliosides polysialylés. Comme la manipulation génétique des gangliosides n'est pas possible, nous nous sommes intéressés à l'enzyme impliquée dans la synthèse de ces gangliosides et reconnus par A2B5 et avons ainsi développé des lignées cellulaires de GBM avec des niveaux variables de réactivité A2B5. L'augmentation de l'immunoréactivité A2B5 entraîne une augmentation de la prolifération et de la migration *in vitro*. A l'inverse, l'inactivation lentivirale de l'enzyme entraîne une diminution sensible de l'immunoréactivité A2B5 associée à une diminution des capacités de prolifération et de migration. Les mécanismes impliqués restent à déterminer. L'analyse pan-transcriptomique des cellules modifiées a montré des modifications de l'expression de gènes clés impliqués dans la gliomagenèse, l'apoptose ou la transduction du signal (3).

Ainsi, les objectifs du stage de Master II seront :

- L'analyse de l'expression ARNm en QRT-PCR des gènes différentiellement exprimés dans des échantillons de GB cryoconservés et stockés dans le CRB-TBM de l'AP-HM ainsi que dans différentes lignées de cellules souches de GB établies au laboratoire.
- Si pertinent, de déterminer le rôle de certains de ces gènes *in vitro* dans les GB. Pour cela, la survie cellulaire (test MTT), les propriétés souches (clonogénicité), prolifératives (quantification de l'index de prolifération Ki67 par immunofluorescence et cytométrie en flux, taille des sphères), migratoires (test en chambre de Boyden) seront quantifiées dans les cellules souches de GB sous-exprimant ces gènes d'intérêt *versus* les cellules contrôles.

1. Tchoghandjian A, Baeza N, Colin C, Cayre M, Metellus P, Beclin C, et al. A2B5 cells from human glioblastoma have cancer stem cell properties. *Brain Pathol* 2010;20(1):211-21.

2. Tchoghandjian A, Baeza-Kallee N, Beclin C, Metellus P, Colin C, Ducray F, et al. Cortical and subventricular zone glioblastoma-derived stem-like cells display different molecular profiles and differential *in vitro* and *in vivo* properties. *Ann Surg Oncol* 2012;19 Suppl 3: S608-19.

3. Baeza-Kallee N, Denicolai E, Appay R, Souberan A, Colin C et al. Deciphering the role of A2B5 trisialogangliosides in glioblastomas. Submitted.

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