



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',
Université Paris Cité - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2024-2025

| | |
|---|---|
| Unité INSERM ou CNRS ou Université : | Responsable du Stage : Dr Hervé Ensen, DR Inserm |
| Intitulé Equipe : Signalisation des Récepteurs et Echafaudages Moléculaires/ | Contacts |
| ED d'appartenance : BioSPC | Adresse : Institut Cochin, Inserm UMR-S1016 Axes Endocrinologie-Métabolisme et Diabète/ Cancer Bat. Gustave Roussy (5 ^{ème} étage) 27 rue du Faubourg St-Jacques 75014 Paris, France |
| Responsable de l'Equipe : Stefano Marullo | Email : herve.ensen@inserm.fr Tel : 01 50 51 65 54 |

Titre du projet : Fonction des β -arrestines dans les cellules normales et cancéreuses

Résumé du Projet de Stage

Notre groupe étudie les mécanismes par lesquels l'information cellulaire se propage dans différents compartiments intracellulaires en réponse aux changements du milieu extracellulaire. Les voies de signalisation impliquées et processus cellulaires qui en découlent sont souvent dérégulés dans le cancer et nous les abordons dans des cellules normales et cancéreuses. Initialement caractérisées comme des régulateurs de la signalisation des Récepteurs-Couplés aux Protéines G (RCPG), **les protéines d'échafaudages multifonctionnelles β -arrestines** (β arr1 et β arr2) lient de nombreux partenaires de signalisation et organisent de façon dynamique des complexes multimoléculaires permettant une transmission spécifique de l'information dans l'espace et le temps et une réponse cellulaire appropriée. **Des variations de leur expression et de leur localisation subcellulaire durant la progression tumorale ont été corrélée au pronostic clinique** (1). Nous avons démontré que **les β arrs interagissent avec** plusieurs protéines dont la dérégulation joue un rôle important dans la progression tumorale comme l'ubiquitine ligase **Mdm2** et son substrat le **suppresseur de tumeur p53**, la phosphatase **PTEN un autre suppresseur de tumeur**, les **MAP kinases** et plus récemment la **tyrosine kinase oncogénique FAK** (2-5). Ainsi, les β arrs régulent de façon dynamique leur localisation subcellulaire, leurs activités, et les processus cellulaires associés comme l'adhésion, la migration et la prolifération (1-5). Nous avons produit de nouveaux outils nanotechnologiques permettant de suivre les β arrs et de modifier leurs propriétés. **Les objectifs du projet de M2 sont d'étudier dans les cellules normales et cancéreuses, les effets de la modification des propriétés d'échafaudage des β arrs sur la signalisation des RCPGs ainsi que sur les fonctions d'une protéine impliqué dans la progression tumorale et récemment identifiée comme partenaire des β arrs.** Les approches expérimentales qui seront utilisées : immunoprécipitation, immuno-empreinte, études de proximité en cellules vivante (BRET), test de migration cellulaire et prolifération, mutagenèse dirigée, interférence ARN, imagerie cellulaire. Le projet pourra être poursuivi en doctorat.

Publications de l'équipe relatives au projet de stage.

1. Ensen H et al (2014), *Handb Exp Pharmacol* 219:405-425. doi:10.1007/978-3-642-41199-1_21
2. Blondel-Tepaz E et al (2021). The RanBP2/SUMO- RanGAP1 complex gates β -arrestin2 nuclear entry to regulate the Mdm2-p53 signalling axis. *Oncogene*. 40(12):2243- 2257. doi: 10.1038/s41388-021-01704-w. **Commentaire dans *Oncotarget*** (2021, 12 N°26 p.2543-45)
3. Paradis JS et al (2015), *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(37):E5160-8. doi: 10.1073/pnas.1508836112.
4. Lima-Fernandes E et a (2011). *EMBO J* 30 (13):2557-2568. doi:10.1038/emboj.2011.178. **Highlights dans *Embo J* and *Science Signalling*.**
5. Alexander RA et al (2020), *Cell Mol Life Sci*. 77(24):5259-5279. doi: 10.1007/s00018-020-03471-5. **Highlights F1000 (M. Schwartz 03/03/2020).**