



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

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

<https://master2bdc.ijm.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2025-2026

Unité INSERM ou CNRS ou Université : Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR8104	Responsable du Stage : Camille FAURE
Intitulé Equipe : Biologie des cellules vasculaires dans l'infection, l'inflammation et le cancer	Contacts Adresse : Institut Cochin, 22 rue Méchain, 75014 Paris Email : camille.faure@inserm.fr Tel : 01 40 51 64 39
ED d'appartenance : BioSPC	
Responsable de l'Equipe : Sandrine BOURDOULOUS	

Titre du projet : Rôle de la « chaperone-mediated autophagy » dans la résistance au stress des tumeurs HER2+

HER2 est un **récepteur tyrosine kinase** orphelin de la famille des récepteurs de l'EGF dont la capacité spontanée d'activation et la grande stabilité membranaire augmentent le risque de transformation. Sa surexpression induit une reprogrammation métabolique facilitant la croissance et la survie tumorale. De fait, les cellules cancéreuses HER2+ présentent une résistance au stress oxydant, à l'hypoxie et à la privation de nutriments. Ces propriétés réduisent l'efficacité des traitements anticancéreux en diminuant leur capacité à induire la mort cellulaire.

La **CMA** (*chaperone mediated autophagy*), un **mécanisme sélectif de dégradation protéique au lysosome**, activé en réponse à différents stress (privation de sérum, hypoxie, stress oxydant, dégâts ADN), joue un rôle majeur dans l'homéostasie cellulaire en régulant l'**expression de protéines oncogéniques**. Elle est initiée par la reconnaissance du substrat par un complexe formé de HSC70 et de protéines co-chaperonnes. L'interaction avec LAMP2A aboutit à la translocation lysosomale du substrat et à sa dégradation.

Nos données montrent que HSC70, une protéine co-chaperonne et LAMP2A inhibent l'expression de HER2, dans des modèles de cellules HER2-négatives suggérant que la CMA restreint l'expression de HER2. Dans les cancers HER2+, l'expression de HER2 est stabilisée par le hsa-miR-429 qui réprime cette voie en ciblant la protéine co-chaperonne. Ceci suggère que la **régulation de la CMA dans les cancers HER2-positifs joue un rôle clé dans les mécanismes de résistance aux stress**.

Nous proposons d'explorer comment la stimulation spécifique de la CMA impacte l'expression de HER2 dans des modèles de cellules normales ou surexprimant HER2 et si l'activation de HER2 modifie l'efficacité de la CMA. Les mécanismes moléculaires de ces régulations seront analysés ainsi que leurs conséquences sur la signalisation, la prolifération cellulaire et l'efficacité des agents anticancéreux.

Ces données permettront d'améliorer notre **compréhension de l'intrication des régulations de HER2 et de la CMA et d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques**.

Publications de l'équipe relatives au projet de stage

Faure C et al. Allosteric inhibition of HER2 by Moesin-mimicking compounds as treatment for HER2-positive cancers and brain metastases. *Cancer Research*, (2021). DOI:10.1158/0008-5472.CAN-21-0162.

Blasquez L et al. Ebselen oxide and derivatives are new allosteric HER2 inhibitors for HER2-positive cancers. *Molecular Oncology* (2023), doi.org/10.1002/1878-0261.13419.

Blasquez L et al. Targeted Suppression of Chaperone-Mediated Autophagy by miR-429 promotes HER2 overexpression in HER2-positive cancers. Article in preparation.

Faure, Blasquez and Bourdoulous. Targeting a co-chaperone protein for the treatment of HER2-positive tumors. Patent application 2025