



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, 2022-2023

Unité INSERM: Institut Cochin, Inserm U 1016	Responsable du Stage : H. Enslén, DR Inserm
Intitulé Equipe : Signalisation des Récepteurs et Echafaudages Moléculaires	Contacts
ED d'appartenance : BioSpC	Adresse : Institut Cochin, Inserm U1016, Bat. G. Roussy (5ème étage), 27 rue du Faubourg St-Jacques, 75014 Paris, France
Responsable de l'Equipe : S Marullo, DR Inserm	Email : herve.enslen@inserm.fr
	Tel : 01-40-51-65-54

Titre du projet : Interactions moléculaires et fonctionnelles des β -arrestines dans le cancer

Résumé du Projet de Stage

Notre groupe étudie les mécanismes par lesquels l'information cellulaire se propage dans différents compartiments 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 négatifs de la signalisation des récepteurs-Couplés aux Protéines G (RCPG), **les protéines d'échafaudages multifonctionnelles β -arrestines** (β arr1 et β arr2) se lient à de nombreux partenaires de signalisation. Par leur capacité à organiser de façon dynamique des complexes multimoléculaires, les β arrs permettent 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 résultat clinique.** Nous avons démontré que les β arrs interagissent avec de nombreuses protéines dont la dérégulation joue un rôle important dans la progression tumorale comme **Mdm2, p53, MAP kinases, Src, PTEN and the Focal Adhesion Kinase (FAK)**. Les β arrs régulent ainsi de façon dynamique leur localisation subcellulaire (cytoplasme, membrane plasmique, noyau) et leurs activités ainsi que les processus cellulaires associés tel que l'adhésion, la migration et la prolifération. Les objectifs de ce projet de M2 sont d'étudier les relations entre les β -arrestines et **un nouveau** (non publié) **partenaire** identifié au laboratoire et **jouant un rôle important dans la progression tumorale**. L'interaction de ce partenaire avec les β -arrestines et ses conséquences sur sa localisation subcellulaire et son activité seront caractérisés et étudiés dans des cellules normales et cancéreuses. Les techniques utilisées incluront des approches de biochimie (CoIP, Western blot), microscopie à fluorescence, essais de proximité (BRET), de prolifération et de migration. Le responsable de stage est à la disposition des candidats pour discuter du projet.

Publications de l'équipe relatives au projet de stage

- Blondel-Tepaz E et al (2021), The RanBP2/RanGAP1-SUMO complex gates beta-arrestin2 nuclear entry to regulate the Mdm2-p53 signaling axis. *Oncogene* 40, 2243-2257.
- Alexander, R. A. et al (2020), Beta-arrestins operate an on/off control switch for focal adhesion kinase activity. *Cell Mol Life Sci* 77, 5259-5279.
- Alexander, R. A., Lot, I., and Enslén, H. (2019), Methods to Characterize Protein Interactions with beta-Arrestin In Cellulo. *Methods Mol Biol* 1957, 139-158.
- Paradis JS et al (2015), Receptor sequestration in response to Beta-arrestin-2 phosphorylation by ERK1/2 governs steady-state levels of GPCR cell-surface expression. *PNAS USA* 112(37): E5160-8.
- Enslén, H., Lima-Fernandes, E., and Scott, M. G. (2014) Arrestins as regulatory hubs in cancer signaling pathways. *Handb Exp Pharmacol* 219, 405-425.