

# MLP et FHLs

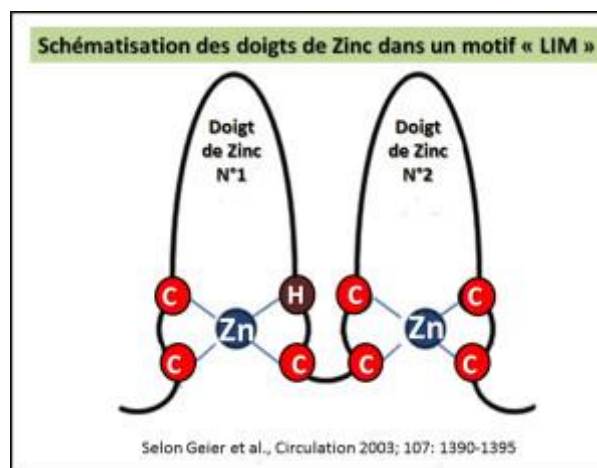
## Introduction

Une protéine connue sous le terme “[Muscle LIM protein](#)” (MLP) est impliquée **dès 1994** comme étant une nouvelle protéine régulatrice des premières étapes de la myofibrionogénèse..

Une revue associe [la MLP à un capteur spécifique](#) qui est en connexion avec le noyau de la cellule Mais pour mieux comprendre cette terminologie il faut faire un retour en arrière.

En fait chronologiquement des protéines furent identifiées comme possédant un motif particulier qui constituait une suite de 2 structures dites « en doigts de zinc », disposées en tandem. Ce motif correspond à la séquence consensus suivante : CX<sub>2</sub>CX<sub>17-19</sub>HX<sub>2</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>2</sub>CX<sub>16-20</sub>CX<sub>2</sub>(C/H/D).

Cela fut assimilé au fait qu’une telle structure favorisait l’association protéine-protéine, et on standardisa sous le sigle [LIM](#) un tel arrangement de séquence, car ce même motif fut trouvé dans 3 protéines qui furent simultanément décrites dans des articles indépendants comme respectivement la [Lin-11](#) , la [Isl-1](#) et la [Mec-3](#).



On parle alors déjà des protéines avec un motif » **doigt de Zinc = Zinc-binding domain**« . Puis on affina le motif LIM qui est en fait [un domaine qui possède une séquence consensus légèrement modifiée](#) : $(C-X_2-C-X_{16-23}-H-X_2-C)-X_2-[C-X_2-C-X_{16-23}-C-X_2-C(D,H)]$ .

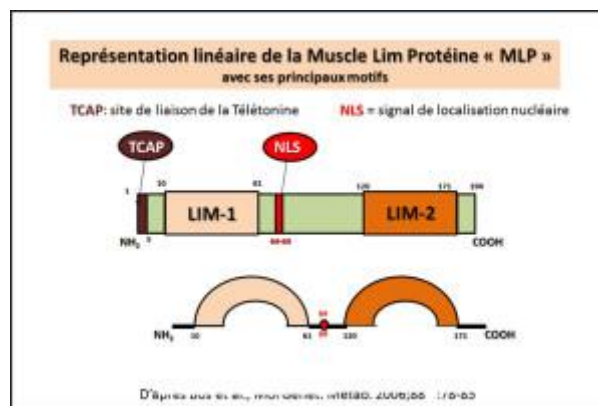
Le motif LIM est en fait une structure pour lier le zinc. On parle de structure en « doigt de zinc » que l’on va trouver au sein de nombreuses protéines. En particulier la liaison du zinc est illustrée par un bel exemple avec le motif ZZ dans la structure du troisième domaine de la Dystrophine par exemple (voir fiche la Dystrophine)

On aura alors la possibilité de dresser le portrait-robot des 2 doigts de zinc composant le **motif LIM** comme illustré dans le schéma présenté ci-dessous.

**La MLP (Protéines à motif LIM).**

Tableau récapitulatif des séquences de la MLP			
Protéine	Poids	Gène	Site d'expression
MLP CSRP3	21 kDa	11p15.1	Muscles squelettique et cardiaque

On découvrira dans le muscle, une protéine possédant un tel motif et elle [aura comme référence la MLP](#). C'est une petite séquence qui chez l'homme ne possède que seulement 194 résidus. Un tableau récapitulatif de cette protéine figure ci-contre avec un lien Swiss-Prot : [P50461](#).



Son arrangement précis permet de localiser 2 motifs LIM capable de former une liaison avec le zinc, ainsi que des régions spécifiques comme le montre ci-contre un portrait –robot des divers domaines de la MLP.

Sur ce schéma figure le site de fixation pour la **TCAP** (= Téléthone) et la zone matérialisée par « **NSL** » qui concerne le signal de localisation nucléaire (=Nuclear Signal Localisation). Puis dans la littérature on va trouver des protéines contenant **seulement 1 parfois 2 motifs LIM** et cela va donner [la famille des protéines CRIP](#) (=Cysteine-rich protein).

On identifiera ainsi, par exemple dans le thymus, la [CRIP3 avec seulement 2 motifs LIM](#). Progressivement, on va plutôt parler de la famille des protéines LIM (= LIM-protein family) et l'on va identifier d'autres protéines [ayant en plus un domaine dit SH3](#).

On parlera alors des [LASPs](#) (voir fiche correspondante). Mais, on note que la MLP « **muscle LIM protein** » dans un premier temps est référencée sous un terme plus général des protéines riches en résidus cystéines = **CRP**). Le rôle et la fonction de cette protéine MLP sera abordée dans le chapitre MLP et partenaires.

Cependant notons ici que progressivement on va finalement définir le nouveau terme celui des **protéines FHLs** qui va être retenu pour tout une famille de protéines plus spécifiques avec de plus nombreux **motifs LIM**.

## Les protéines FHLs

Cela regroupe seulement des protéines qui contiennent **du fait de leurs séquences une succession de 4 motifs LIM et demi**, aussi [la structure FHL signifie-t-elle \(= \*\*Four-and-a\*\*](#)

**Half LIM-domain**). Cependant dans la littérature on va trouver également le terme **SLIM** pour regrouper une nouvelle famille de protéines à motif LIM dans le muscle squelettique (=Skeletal muscle LIM-protein).

**Tableau récapitulatif des séquences de diverses FHLs**

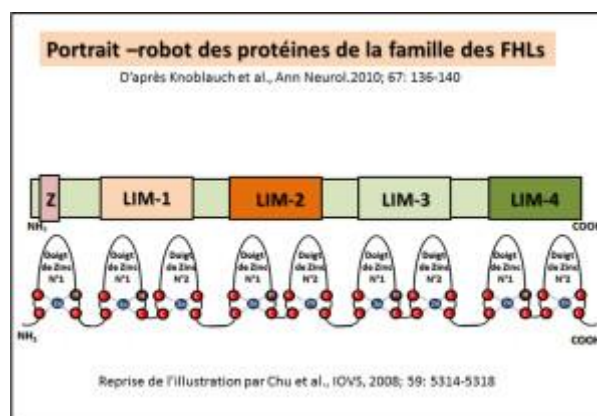
Protéine	FHL	Séquence	Site d'expression
FHL1	36 kDa	Xq27.2	muscle squelettique
FHL2	32 kDa	2q12-q13	Muscles striés
FHL3	31 kDa	1p34	muscles squelettiques
FHL5	33 kDa	6q16.1-q16.3	Testicules
Fhl4	32 kDa	souris	Testicules

Ainsi on aura la correspondance suivante FHL1 = SLM1 ; FHL2 = SLIM3, FHL3 = SLIM2

On trouvera la liste des **FHLs** dans le répertoire présenté ci-dessous avec au total 5 versions (dont seulement 4 chez l'homme), et toutes les informations de séquences dans le tableau ci-contre avec les liens Swiss-prot correspondants : [Q13642](#) ; [Q14192](#) ; [Q13643](#) ; [Q5TD97](#) ; [Q8CDC8](#).

En ce qui concerne la FHL1 il existe 3 isoformes codées Isoforme 1, isoforme 2 et isoforme 3. Si chez l'homme la FHL1 ne contient que 3 domaines entiers dits **LIM** alors que toutes les autres FHL (2, 3, 4 et 5) contiennent les 4 domaines **LIM** attendus.

La première isolation de la protéine **FHL2** le fut sous le nom de baptême **DRAL** du fait de son extraction d'origine (le rhabdomyosarcome).



On identifie également clairement que les types FHL1 et FHL3 se trouvent exprimés dans le **muscle squelettique de manière différentielle**. Finalement la protéine Fhl4 ne sera pas répertoriée chez l'homme actuellement et la dernière FHL5 **aura eu pour nom ACT** dans un premier temps et se trouve exprimée chez l'homme dans **plusieurs types de cellules cancéreuses**.

Un portrait-robot du profil d'une protéine de la famille des FHLs = SLIM est donnée ci-dessous avec l'ordre de distribution **des 4 et 1/2 motifs LIM** qui seront matérialisés par une

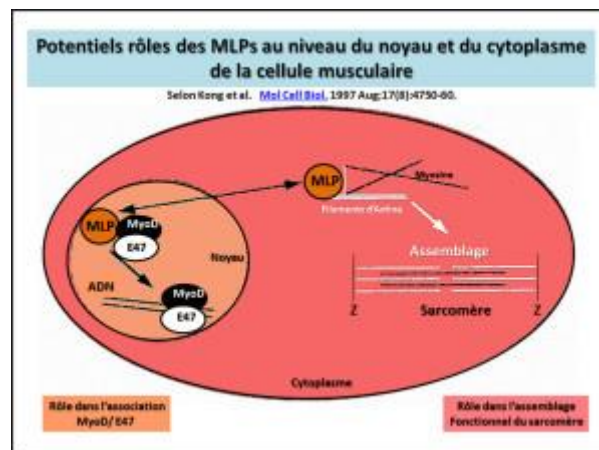
numérotation des motifs LIM entiers (1 à 4) tandis que le motif correspondant à un demi domaine **LIM**, qui est situé en N-terminal, sera indiqué par un « Z » rappelant que de tels motifs lient le Zinc.

Dès l'année 2000 on isole et on caractérise une [forme variante nouvelle de la protéine FHL1](#) que l'on baptise FHL1C et les travaux seront menés sur le muscle squelettique de cochon. Puis une année plus tard chez l'homme des épissages alternatifs sont identifiés sur la [forme humaine de FHL1C](#). Au fur et à mesure [la forme FHL2](#) est aussi analysée selon diverses approches surtout pour en déterminer la distribution tissulaire via des techniques d'immunofluorescence et l'évolution chronologique du rôle et des fonctions des protéines FHLs sera abordée dans le chapitre des FHLs et les partenaires.

## Partenaires et rôles de la MLP

Dès 1994, la **protéine MLP** apparaît comme [un nouvel élément régulateur](#) de la myogénèse capable d'être impliqué dans la différenciation myogénique. Progressivement on trouve de [nouvelle version de la Protéine MLP](#).

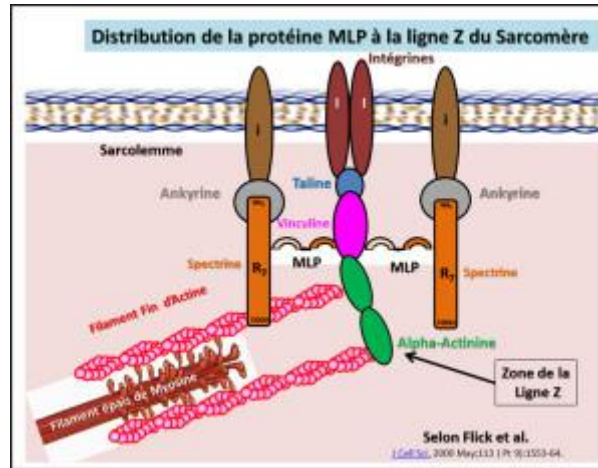
**En 1996** chez la [souris on va cloner](#) et mieux identifier la MLP chez cet animal. On va découvrir une version spécifique exprimée [dans le muscle lisse aortique](#) que l'on va cloner et caractériser avec comme sigle SmLIM. Chez l'homme le gène codant pour [la MLP cardiaque](#) est identifié en 1996 et l'on suit son expression au cours du développement de ce muscle. Au niveau du muscle squelettique on [préfère le terme de SLIM](#) pour identifier une nouvelle protéine avec un motif LIM comme cela était présenté dans l'introduction. Puis cette même année il apparaît évident chez l'homme que la protéine MLP du cœur correspond à une protéine que l'on trouve sous le terme de ESP1/CRP2 et dont le locus du gène codant pour cette protéine est [sur le chromosome 14q32.3](#)



**Chronologiquement ensuite en 1997**, les données s'affinent et la MLP se trouve alors impliquée dans la myogénèse via une **augmentation de l'activité de MyoD**. Une illustration montre de manière [schématique la possible voie de signalisation impliquant](#) dans le muscle la protéine MLP et son action sur la myogénèse.

Puis progressivement **en 1999**, pour clarifier les formes de MLP une systématique consista à indiquer la forme MLP du muscle lisse [comme CRP1](#), et celle du muscle squelettique comme CRP3 comme indiqué dans le tableau initial de cette fiche. Une étude fera alors le [bilan de la distribution de la MLP](#) selon le **type de fibres musculaires** lentes et/ou rapide. Puis on

déterminera la présence dans la cœur de la version SLIM1 selon le stade **du développement de ce muscle**. Puis ce sera la caractérisation des deux isoformes de cette protéine SLIM dans le cœur. Au niveau de la zone dite d'adhésions focales et une isoforme dans le noyau et le cytoplasme des myoblastes de myotubes ce qui suggère des rôles distincts dans le cytosquelette et pour les communications cytoplasmiques.



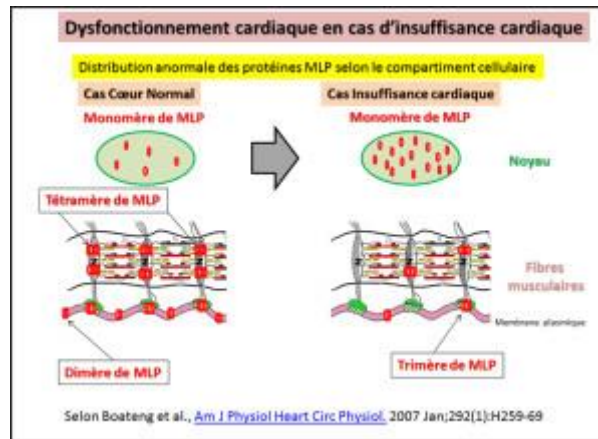
**En 2000**, une étude démontre **une relation structurelle nouvelle** avec une association potentielle entre la forme Bêta-1 de la Spectrine et le MLP. Un schéma résume la possible relation entre ces 2 entités.

Au niveau du muscle lisse un partenaire de la MLP est découvert comme substrat potentiel de la Kinase dite « cGMP-Kinase I ». Puis dans le cœur, de plus large information concerne plus particulièrement la forme de Protéine MLP que l'on baptise HLP.

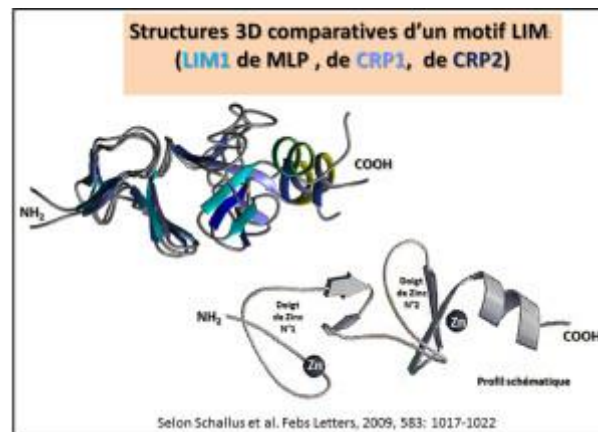
**En 2003** durant la myofibrillogénèse de cardiomyocytes en cultures un travail détaillé présente entre autre la distribution de la protéine MLP. En particulier il est mise en évidence la forte présence de **la MLP au long des lignes Z**.

Puis en 2004 la comparaison est faites sur l'état d'un muscle cardiaque soit déficient en **Dystrophine soit en protéine MLP**. Il existe bien des différences morphologiques dans ces 2 cas de déficience protéique mais on observe une relative similarité dans les compensations par d'autres protéines cytosquelettique, Desmine, Utrophine, etc..(Voir détails dans le travail en référence)

**En 2005**, un bilan est disponible pour le rôle des protéines LIM contenant 2 (les MLP) mais aussi plusieurs motifs (les FHLs) dans le cas d'une hypertrophie cardiaque. On va alors concevoir que la protéine MLP est capable de jouer un rôle structural mais aussi un rôle fonctionnel au sein du **muscle squelettique** en particulier. Puis, on observe une relative **accumulation des MLP** dans le cas d'une atteinte cardiaque chez le rat. Par ailleurs il est constaté que pour un remodelage vasculaire il y avait participation active des **protéines MLP**.

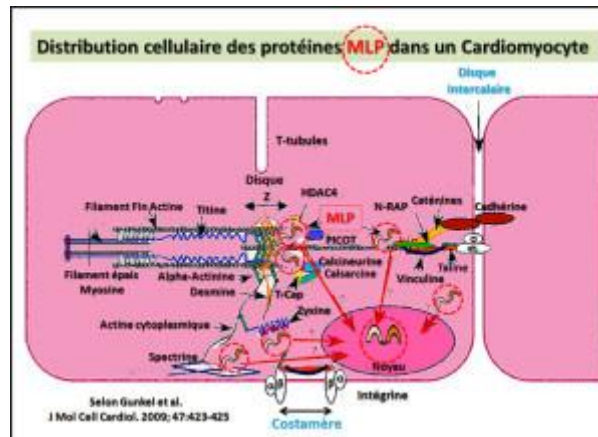


En 2007 une nouvelle donnée apparaît dans [le cas d'un dysfonctionnement cardiaque](#) avec 'insuffisance cardiaque la mise en évidence d'anomalies dans la distribution sous-cellulaire et les quantités de **protéines LIM** musculaires sous forme de **dimères, trimères et tétramères**. Un schéma résume la situation en comparant l'état sain et l'état altéré avec la distribution des protéines MLP respectivement.



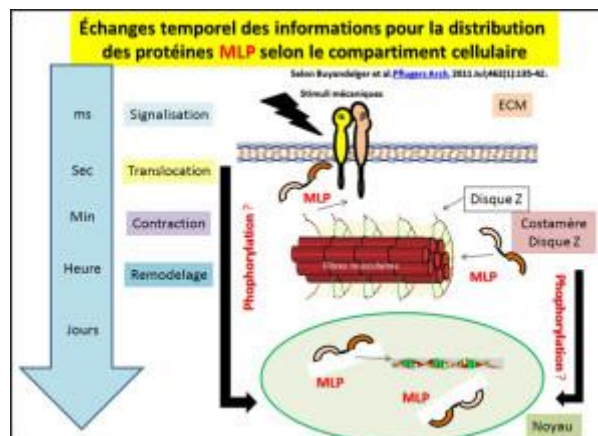
En 2008 un nouveau bilan sur les connaissances acquises sur la [Protéine MLP dans le domaine du cœur](#) (voir détails dans la référence). Puis une année plus tard on réalise une étude qui permet enfin d'avoir une [allure structurale et dynamique de la protéine MLP](#). Une illustration donne sur le même diagramme l'allure spatiale de la forme CRP1, CRP2 et CRP3 qui sont relativement similaires et montrent bien l'organisation des zone dédiée au zinc.

En 2009 une interaction entre la [Cofiline et la protéine MLP](#) et mise en évidence avec un rôle dans la régulation du filament d'actine au niveau des muscles squelettiques et cardiaque.

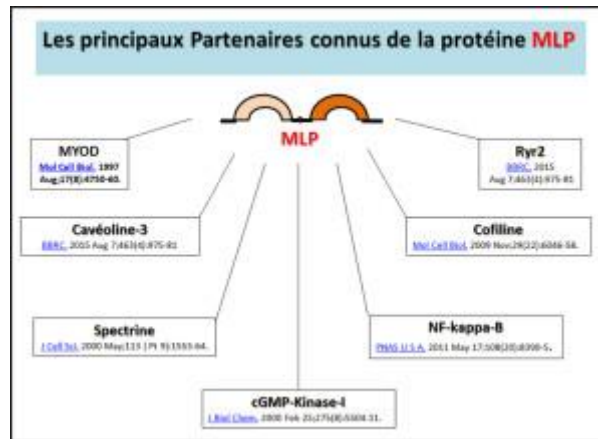


La **MLP** semble jouer un rôle important en ce qui concerne le passage du noyau au cytoplasme. Un schéma récapitule la situation et la distribution des MLP dans le muscle cardiaque avec une indication des zones correspondant au costamère ainsi qu'au disque intercalaire, structure particulière du muscle cardiaque.

Un remodelage des myocytes en réponse à des stimuli hypertrophiques va impliquer la nécessité d'une navette nucléocytoplasmique des MLP dans les tissus musculaires. Une nouvelle interaction moléculaire des protéines du cœur est mise en évidence et met en relation la MLP cardiaque (=CRP2 et/ou HLP, protéine de 208 résidus) avec le récepteur RyR2 et la Ccavéoline-3 dont le détail figure dans l'article en référence.



**En 2011**, une étude du muscle cardiaque montre comme cela est résumé dans un schéma didactique le rôle de senseur du stress pour la protéine MLP. Il est en particulier montré dans ce schéma à la fois la distribution compartimentée des MLP mais aussi figure une **indication de temps** (millisecondes, secondes, minutes, heures et jours) pour les échanges d'informations entre ces différentes zones de la cellule.



Un rôle de répresseur du composant NFkappaB semble être joué par la MLP comme suppresseur de tumeurs mais aussi agissant sur l'angiogenèse. Une synthèse des données figurant dans les divers articles cités plus haut donne sous forme d'un schéma un récapitulatif des différents partenaires des MLP dans les muscles. **En 2012** il est établi que des modifications dépendantes de l'âge agissent sur la fonction contractile et les propriétés élastiques du myocarde chez la souris en absence de la protéine musculaire MLP.

### Implication des MLP et pathologies

**En 1997**, des souris déficientes en MLP sont analysées et présentent une perturbation de l'organisation cytoarchitecturale cardiaque, avec une cardiomyopathie dilatée, et une insuffisance cardiaque.

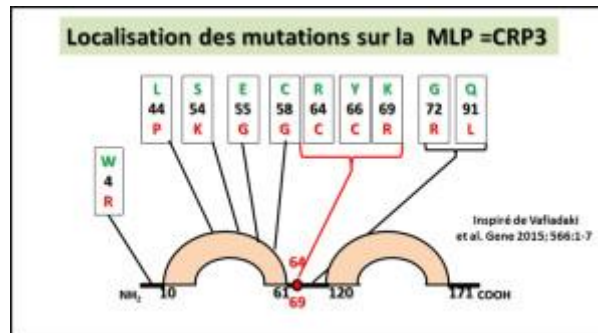
On va observer des anomalies du cytosquelette en cas d'insuffisance cardiaque et les auteurs proposent de rechercher une participation possible de la protéine MLP. Puis des travaux confirment une diminution de l'expression de la protéine MLP dans l'insuffisance cardiaque chronique humaine. Dans le muscle squelettique de type rapide la protéine MLP est sur-réglée lors de la **transition vers des phénotypes plus lents**.

**En 2001**, des modifications des disques intercalaires sont associées à une absence de protéine MLP dans le muscle cardiaque. Cette même année, les effets d'une absence de protéine MLP dans le cœur sont analysés en détails quant aux fonctions générales des myocytes cardiaques. On observe alors que la déficiência en protéine MLP conduit à une altération des **mécanismes passifs au sein du ventricule**. Puis ce sera un court bilan sur **les protéines MLP** et leurs implications dans l'insuffisance cardiaque

**En 2003** on va déterminer que la protéine MLP régule l'adhésion des myoblastes via les intégrine, mais participe aussi à leurs diffusions et leurs migrations. Puis chez l'homme on va identifier chez des **familles atteintes de cardiomyopathies hypertrophiques** que la protéine mutée est la MLP. La régulation négative de la protéine MLP par l'oxyde nitrique révèle un impact sur hypertrophie des myocytes cardiaques. La famille des protéines MLP appartiennent aux disques Z et sont des agents majeurs de la cardiomyopathie dilatée. Dans ce travail on trouve un modèle pour les voies du stress responsables de la progression de l'insuffisance cardiaque. Des travaux démontrent que des mutations au niveau de la protéine MLP mais aussi au niveau de l'Alpha-Actinine, correspondant bien à des altérations sur deux protéines impliquées dans la cardiomyopathie dilatée avec une fibroélastose endocardique



En 2004 on observe que la **protéine MLP** favorise l'expression du gène de la sous-unité gamma du récepteur de l'acétylcholine en coopération avec le complexe myogénine-E12. Puis une année plus tard un travail permet d'observer qu'une déficience provoquée de la protéine MLP chez la souris va provoquer une absence régionale des mitochondries ce qui a pour conséquence un épuisement de l'énergie dans le myocarde. D'autre part il est constaté que la voie de signalisation impliquant Calcineurine et protéine MLP au niveau du disque Z va permettre d'atténuer le remodelage cardiaque après un infarctus du myocarde.



En 2007, le phénotypage morphologique et fonctionnelle des souris ne possédant pas de MLP est accessible par tomographie cardiaque assistée par micro-ordinateur. Une année plus tard on a un nouveau bilan sur les mutations connues de la MLP qui sont impliquées dans des cardiomyopathies hypertrophiques. Un schéma récapitulatif résume sur le portrait-robot de la MLP la distribution des mutations connues comme le montre l'illustration ci-contre.

En 2009 il est établi que le passage du noyau vers le cytoplasme est nécessaire pour que la protéine MLP induise un remodelage des myocytes en réponse à des stimuli hypertrophique. Puis une année plus tard on va identifier divers variants de la protéine MLP qui sont associés à une cardiomyopathie.

### Partenaires et rôles des FHLs

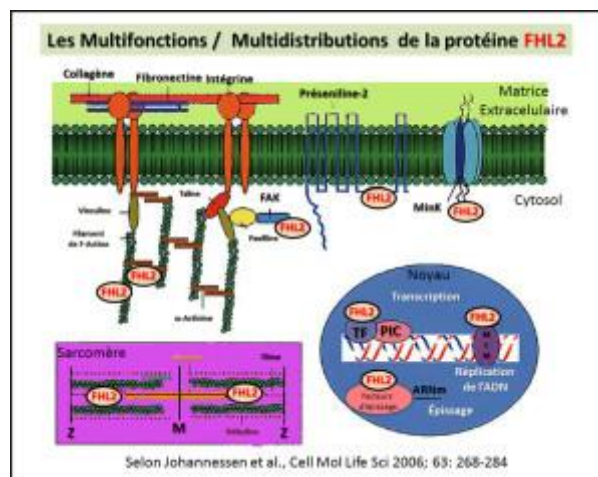
En 1997, il est rapporté un cas d'insuffisance cardiaque avec une augmentation de la Gelsoline, avec une diminution de la protéine baptisée SLIM1 (= FHL1 ; Voir détails de l'analyse dans la référence indiquée). La cartographie chromosomique spécifique de l'extrémité distale du bras court du chromosome humain n° 1 (proche du locus 1p34), révèle l'existence d'une protéine baptisée FHL3 seulement le muscle squelettique. Avec cette même FHL2 au niveau du muscle cardiaque on enregistre une association avec une protéine nucléaire se liant au DNA désignée sous le sigle hNP22 (répertoriée actuellement comme human Zinc finger protein 638 soit ZNF638).

La protéine cardiaque FHL2 modifie la réponse hypertrophique à une stimulation bêta-adrénergique. En 2003 dans le muscle squelettique la protéine FHL1 induit une élévation des myocytes via une relation avec la forme alpha 5 beta 1 de l'intégrine La Kinase spécifique de l'adhésion focale (pp125FAK dont le sigle est = PTK2) est en association avec la protéine **FHL2**. De plus la protéine FHL2 est impliquée comme régulateur de la protéine **E4F1**, mais aussi elle est aussi en interaction spécifique avec la «promyelocytic leukemia zinc finger protein » (=PLZF) et joue le rôle d'un corépresseur.

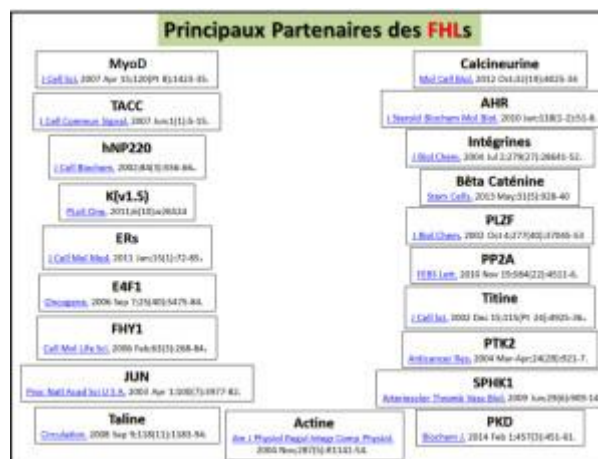
La FHL2, (parfois nommée DRAL) joue le rôle de médiateur pour permettre les relations de la Titine avec des enzymes impliqués dans le bon fonctionnement du sarcomère cardiaque.

Des schémas expliquent l'existence de plusieurs zones de contacts sur la séquence de la Titine, aussi bien au niveau de la ligne M que de la bande I. La FHL2 joue également le [rôle de co-activateur inductible de la protéine AP-1](#)= facteur de transcription (dit aussi [JUN](#)). Il existe une association [FHL2 et la kinase de type 1](#) de la sphingosine ([SPHK1](#)).

**Pour ce qui concerne seulement la FHL2 et la FHL3** il existe une association [avec les sous-unités alpha et bêta du récepteur musculaire de l'Intégrine Alpha7 – Bêta1](#). La régulation de la formation des myotubes met en [jeu l'interaction entre FHL3 et MyoD](#) La **protéine FHL5** est **décrite** comme une nouvelle protéine [capable de se lier aux filaments d'Actine](#). Les protéines dites «The Transforming acidic coiled coil » (soit les [TACC](#)) sont en [association physique avec les protéines de la famille FHL](#).



On a également présenté la FHL1 comme [impliquée dans l'Hypertension Pulmonaire](#) et la mise en évidence d'un nouveau partenaire pour la FHL1, la Taline. Les protéines FHL et les protéines FHY1 permettent l'accumulation nucléaire de la protéine référencée comme le photorécepteur du phytochrome-A (=phyA). **Un schéma récapitulatif** des interactions selon le compartiment cellulaire est proposé ci-dessous et indique les potentialités pour des rôles multifonctionnels des FHLs et des détails supplémentaires [figurent dans l'article indiqué](#) relatifs à la forme FHL2.



**En 2010**, la protéine [FHL2 modifie l'impact du récepteur AHR](#) ( Aryl hydrocarbon receptor) sur l'activité transcriptionnelle du récepteur androgène. La protéine **FHL1 de type B** interagit avec la sous-unité catalytique  $\beta$  – de la **protéine PP2A** et représente [une nouvelle voie régulatrice](#) du cycle cellulaire.

**En 2011**, la protéine [FHL1 de type C](#) est définie comme un partenaire de liaison pour le **canal potassique voltage-gated K (v1.5)**. Un schéma récapitulatif donne une idée des multiples partenaires potentiels des protéines FHLs

### **Pathologies associées aux MLPs**

**En 2002** il est proposé un [récapitulatif sur l'expression des gènes cardiaques](#) dans la cardiomyopathie hypertrophique humaine: un aperçu de la pathogenèse de phénotypes. Tout d'abord on a observé que les protéines dites de la famille des « muscle LIM protein » auraient un rôle [dans les cardiomyopathies dilatées](#).

Puis des mutations sont identifiées sur la FHL1 dans le cas dit de « [human reducing body myopathy](#) ». Avec une FHL1 défectueuse on parle d'une pathologie dont [les symptômes sont type of Emery–Dreifuss](#) mais ces défauts sont repérés pour : · \* une myopathie dominante liée au chromosome-X et dite « Scapulopéronéale ; [SPM](#) ». · \* une myopathie dominante liée au chromosome-X et dite « [XMPMA](#) ; Atrophie musculaire de posture » · \* \* une myopathie dominante liée au chromosome-X et dites « soit la [X-linked severe early-onset reducing body myopathy](#), soit la [X-linked childhood-onset reducing body myopathy](#) avec le même sigle **RBM** ». On va alors parler de [myopathies qui affectent les myofibrilles](#). Des cas de **délétion** du gène de la [FHL2 atténueraient les lésions dues à l'athérosclérose](#). Si la FHL2 n'est pas nécessaire au [bon développement et au fonctionnement normal du cœur](#), L'absence du gène codant pour la FHL2 diminue [la néo vascularisation de la cornée](#) après blessure de cette dernière. Enfin, la famille des FHLs sont chez l'homme intimement impliquées avec la [suppression des facteurs de croissances tumoraux dans les cas de cancers](#).

**C'est en 2009** que sont évaluées les conséquences de [mutations nouvelles](#) au sein de l'extrémité C-terminale du gène FHL1. Une année plus tard, il est établi que la protéine [FHL1 interagit avec des récepteurs aux œstrogènes](#) (ERs) et cela conduit à une régulation de la croissance de cellules du cancer du sein. D'autre part, un axe de thérapie est à investir car la **délétion du gène FHL2 atténue la formation de lésions athérosclérotiques** après un régime enrichi en cholestérol. Et une nouvelle [mutation de la protéine FHL1 est rapportée](#) dans un cas familial particulier (voir article en référence). Tandis que la même année chez une famille avec une myopathie scapulaire liée au chromosome X présente un spectre phénotypique particulier et correspond à [une nouvelle mutation](#) sur la **protéine FHL1**.

**En 2011** un bilan [des mutations concernant la protéine FHL1](#) chez l'homme démontre que cela conduit à 2 types de myopathies avec une revue aussi bien clinique que du point de vue histologique et avec les conséquences pathologiques.

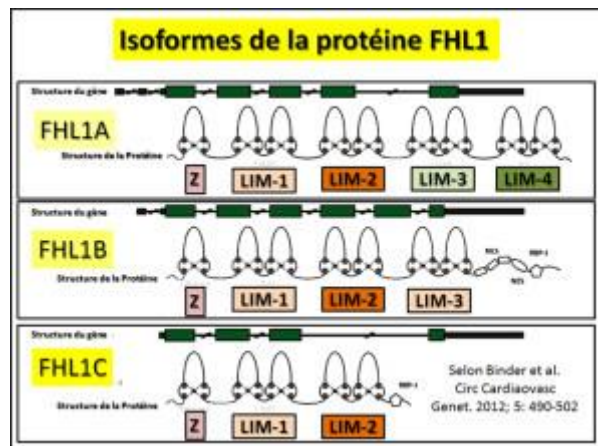
### **Avancées (depuis fin 2011)**

**\*\*\*\*En ce qui concerne la protéine de type MLP de nouvelles découvertes** concernant **en 2012** un article rapporte qu'il existe bien une [modulation de remodelage des myocytes](#) qui est induite par un étirement musculaire. Cela va provoquer une expression de plusieurs gènes sous l'influence de l'oxyde nitrique. Ainsi dans ce récent travail il est défini

un nouveau rôle au cours de la myofibrionogénèse pour les protéines de type MLP. Ces dernières sont donc impliquées d'une manière qui va favoriser la croissance et l'adaptation d'un muscle en général. L'utilisation d'inhibiteurs sélectifs des isoformes de NOS permet de montrer une interaction complexe entre l'iNOS et des isoformes nNOS et ainsi réguler leurs expressions.

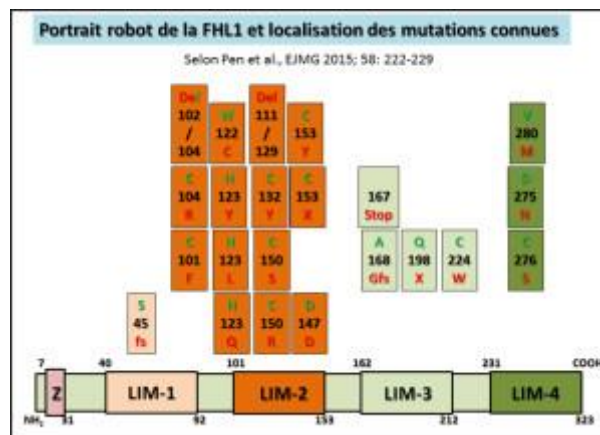
En 2014 une [isoforme de la MLP](#) est capable de réguler négativement la dynamique des filaments d'Actine et la différenciation dans les muscles. La **protéine MLP** humaine [forme des dimères distribués](#) au long du filament d'actine et réalise ainsi des associations entre les filaments d'actine. Une nouvelle étude permet d'identifier l'expression de la [protéine neuronale de type MLP](#) dans la rétine à un stade postnatal chez les rongeurs. La protéine MLP est actuellement considérée comme une [protéine majeure jouant un rôle de régulateur](#) des fonctions musculaires cardiaques et squelettiques.

\*\*\*\*En ce qui concerne la **protéine de type FHL de nouvelles découvertes** concernent la régulation négative de l'[expression FHL1 au niveau de l'aorte thoracique](#) et ses implications dans le remodelage de la paroi aortique et la pathogenèse de cette portion de l'aorte thoracique. Il est alors [découvert de nouveaux rôles](#) pour les protéines **FHL1 et FHL2** dans le système cardiovasculaire. Par ailleurs il y aurait une régulation à la [baisse de la protéine FHL3](#) ce qui lui confère **un rôle antiprolifératif** dans le cancer du sein. Une revue fait un bilan protéomique sur l'[interactome des protéines à motif LIM](#). Cette revue se veut un répertoire des protéines avec le motif LIM et en particulier leurs distributions dans le muscle cardiaque.



En 2012 un travail confirme que la [FHL1 dans le cas d'un cancer gastrique](#) est directement à corréluer avec l'invasion et les métastases développées du cancer gastrique. Les protéines FHL inhibent la [transactivation induite via le facteur de type 1](#) de l'**hypoxie**. Un nouveau travail apporte la preuve comme quoi la protéine [FHL1 est responsable de nouvelles formes cardiomyopathies hypertrophiques](#). Un [nouveau mécanisme impliquant la protéine FHL1](#) dans le processus de phosphorylation de la Titine par une kinase spécifique (voir détail dans la référence indiquée). La protéine [FHL2 se lie avec la Calcineurine](#) et réprime la croissance cardiaque dans un cas pathologique. **On observe une Cardiomyopathie hypertrophique** de type spongieux chez des [patients avec des mutations](#) dans la protéine de type On va en particulier mieux définir les **isoformes de FHL1** avec une codification et un enchainement bien particulier pour **les formes FHL1A, FHL1B et FHL1C**

**En 2013**, une nouvelle mutation est maintenant analysée en détail et affecte plus particulièrement la [protéine référencée FHL1](#) chez une famille atteinte d'une myopathie dite «reducing body myopathy ». Le protéine dite FHL-2 contrôle la cellule cardiaque à son origine et durant son expansion par le biais de régulation de la transcription dépendante de la bêta-Caténine. (Voir plus de détails dans [l'article en référence](#)) La FHL2 est ainsi découverte comme (un partenaire d'interaction spécifique dans le cœur pour la Bêta Caténine. **Puis c'est un travail qui rapporte que la** suppression du gène codant pour la protéine dite FHL2 , induit un retour à une ischémie du flux sanguin en modulant les cellules circulantes pro-angiogénique. ([Plus de détails dans la référence indiquée](#)). Toujours en 2013, une [nouvelle mutation est rapportée sur la protéine FHL1](#) chez une famille avec une myopathie de type Emery-Dreifuss. Les [formes variantes de la protéine FHL1](#) (épissage différents) se trouvent dérégulés en raison d'une mutation dite « indel » et cela conduit à un phénotype proche d'une dystrophie musculaire d'Emery–Dreifuss.



Une [nouvelle cardiomyopathie liée à l’X](#) est causée par une nouvelle **mutation sur la protéine FHL1**. Une [hypertrophie du ventricule gauche est nouvellement découverte](#) comme due à une mutation **non-sens sur la protéine FHL1**. Toutes les données acquises sont résumées sur un seul schéma pour donner la distribution des mutations concernant plus particulièrement la **forme FHL1**.

**En 2014**, les protéines FHLs sont de [nouveaux régulateurs de la voie](#) de la protéine kinase D dans les myocytes cardiaques. Une augmentation de l’expression [de FHL1 peut-être impliquée](#) dans le pronostic de la maladie de Hirschsprung. Un [nouveau site d’épissage nucléotide unique de la protéine FHL1](#) confirme une pathologie de type Emery-Dreifuss, avec un phénotype révélant une hypoplasie de l’artère pulmonaire et une dysmorphie faciale.

**En 2020**, ce travail révèle comme [profite au patient un programme d’entraînement d’endurance de 12 semaines](#) sur les protéines de transfert de force et d’intégrité membranaire chez les sujets maigres, obèses et diabétiques de type 2. Des biopsies des muscles squelettiques ont été effectuées avant et après l’intervention d’entraînement. Les niveaux de base de la dystrophine et des **protéines LIM musculaires** étaient plus élevés (~ 50% p <0,01) chez les adultes maigres par rapport aux adultes obèses et diabétiques de type 2. Plus de détails dans l’article en référence.

Il s’agit dans cette nouvelle étude de la [caractérisation d’un homologue MLP chez les tiques Haemaphysalis longicornis \(Acari: Ixodidae\)](#). Les membres de la famille des protéines riches en cystéine (CRP) sont connus pour participer au développement musculaire des vertébrés. La

**protéine LIM musculaire (MLP)** appartient à la famille des CRP et a une fonction importante dans la différenciation et la prolifération. Cette étude permet de mieux comprendre l'importance de ces MLPs.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la MLP et Les FHLs il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **Les FHLs** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine :** CYSTEINE- AND GLYCINE-RICH PROTEIN 3; [CSRP3](#)

**Pathologies associées:** CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1M; [CMD1M](#) ;  
CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL HYPERTROPHIC, 12; [CMH12](#) ;

**Protéine :** FOUR-AND-A-HALF LIM DOMAINS 1; [FHL1](#)

**Pathologies associées:** EMERY-DREIFUSS MUSCULAR DYSTROPHY 6, X-LINKED, INCLUDED; [EDMD6](#), INCLUDED ; MYOPATHY, REDUCING BODY, X-LINKED, [CHILDHOOD-ONSET](#) ; MYOPATHY, REDUCING BODY, [X-LINKED, EARLY-ONSET, SEVERE](#) ; SCAPULOPERONEAL MYOPATHY, X-LINKED DOMINANT; [SPM](#) ; MYOPATHY, X-LINKED, WITH POSTURAL MUSCLE ATROPHY; [XMPMA](#)

**Protéine :** FOUR-AND-A-HALF LIM DOMAINS 2; [FHL2](#)

**Protéine :** FOUR-AND-A-HALF LIM DOMAINS 3; [FHL3](#)

**Protéine :** FOUR-AND-A-HALF LIM DOMAINS 5; [FHL5](#)

**Pathologies associées:** pas de référence