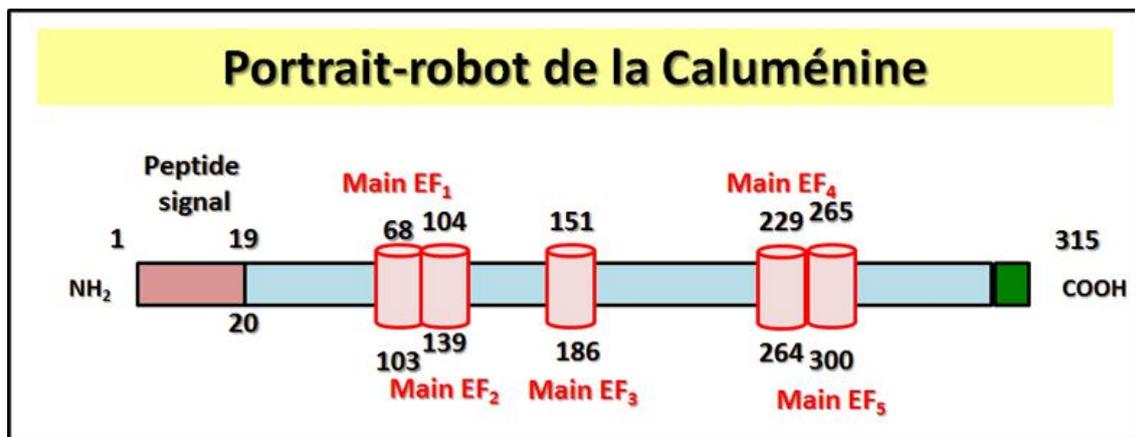


Caluménine

En 1997, on va [découvrir avec comme nom de baptême la Caluménine, une protéine liant le calcium et retenue dans le réticulum endoplasmique avec une nouvelle séquence carboxyl-terminale, HDEF](#). Il fut ainsi identifié et caractérisé un ADNc codant pour une nouvelle protéine de liaison au calcium nommée caluménine provenant du cœur de souris par la méthode du piège à séquence signal. La séquence d'acides aminés déduite (315 résidus) de la caluménine contient une séquence signal amino-terminale et six motifs de liaison au Ca²⁺ (EF-hand) et présente une homologie avec [la réticulocalbine](#), Erc-55 (= [Reticulocalbine-2](#)) et Cab45 (= [45 kDa calcium-binding protein](#)). Ces protéines semblent former un nouveau sous-ensemble de la **famille des protéines EF-hand exprimées** dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE) et de l'appareil de Golgi. La caluménine purifiée avait une capacité de liaison au Ca²⁺. Le térapeptide carboxyl-terminal His-Asp-Glu-Phe s'est révélé responsable de la rétention de la caluménine dans le RE par le test de rétention, l'immunomarquage avec un microscope confocal à laser et le test de déglycosylation. Il s'agit du premier rapport indiquant que le résidu Phe est inclus dans le signal de rétention du RE. Un portrait-robot est alors présenté

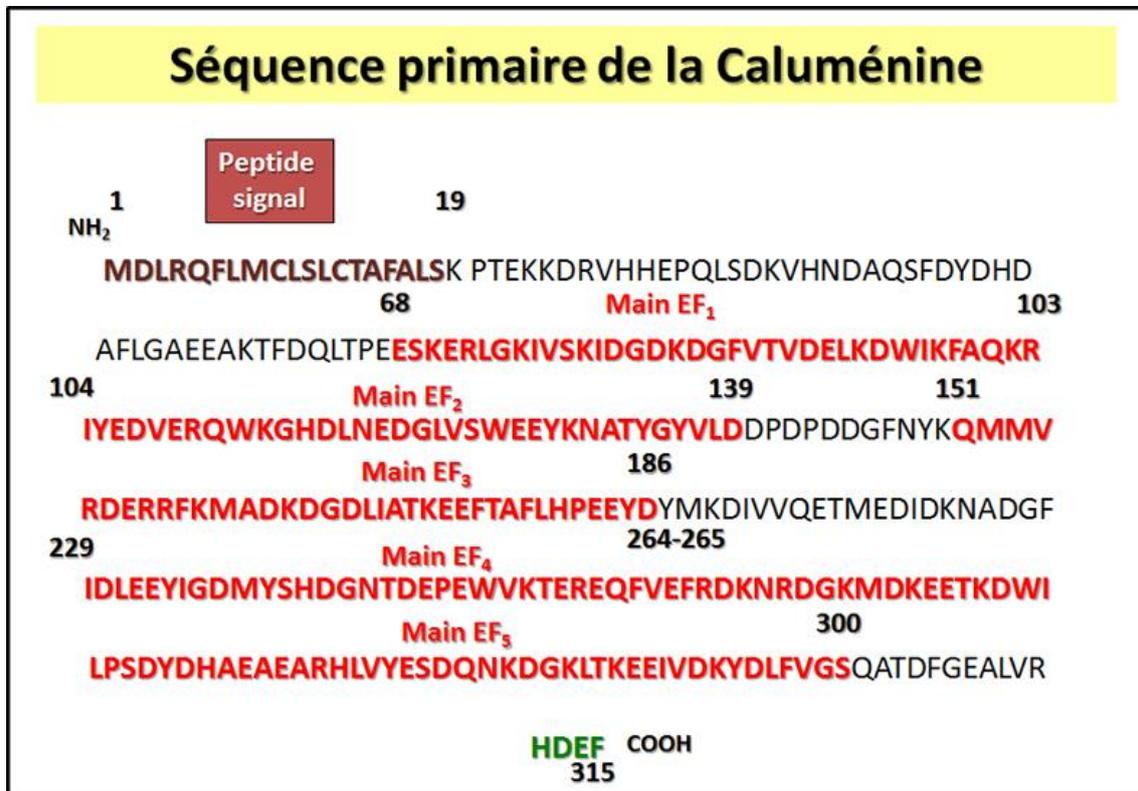


La caluménine est exprimée le plus fortement dans le cœur des adultes et des embryons de 18,5 jours. Le gène de la caluménine (CALU) a été localisé dans la partie proximale du chromosome 7 de la souris mais également localisé sur le même chromosome chez l'homme comme on le verra plus tard. Un tableau récapitulatif dresse l'ensemble de ces séquences.

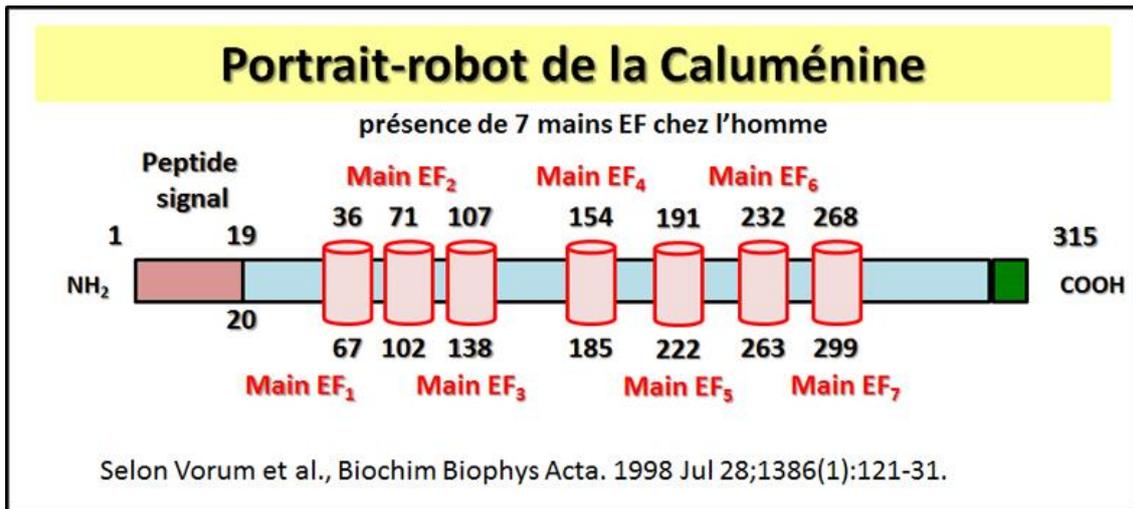
Tableau récapitulatif des différentes séquences de la Caluménine

Protéine	PM	Locus gène	Distribution
CALU	37,1Da	7q32	Muscles et non Musculaire

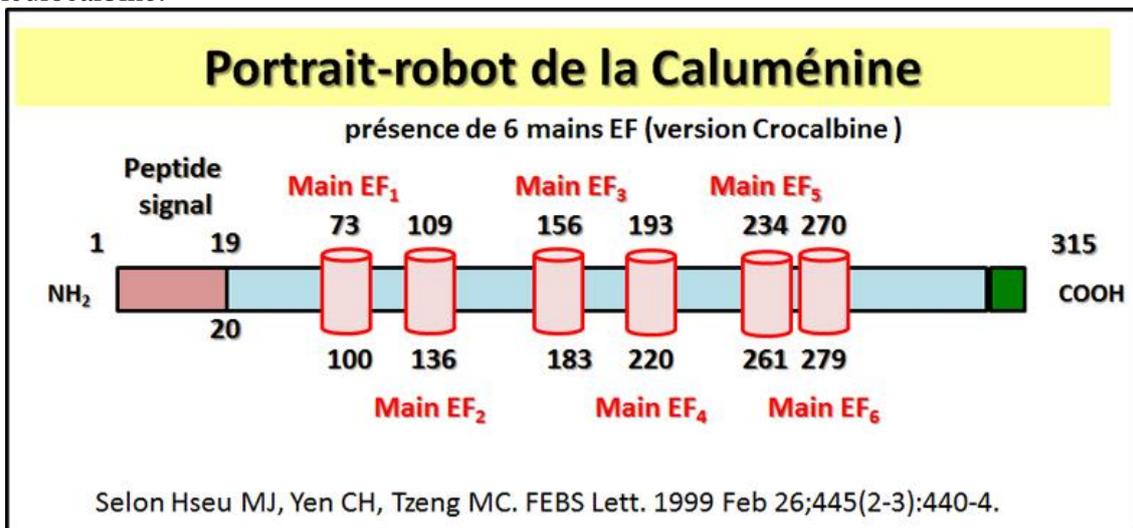
On va donc disposer de la séquence primaire de cette protéine ou **la séquence C-terminale de 4 résidus (HDEF) est en vert** tandis que les **zones dites "main EF" au nombre de 5 sont indiquées en rouge** et sont capables de lier le calcium potentiellement et la **peptide signal en position N-terminale de 19 résidus en violet**



En 1988, avec ce travail il y a confirmation de la possibilité d'un [clonage moléculaire d'un ADNc codant pour la caluménine humaine, avec son expression dans Escherichia coli et une analyse de son activité de liaison au calcium](#). Le transcrit de la caluménine est exprimé de façon ubiquitaire dans les tissus humains, à des niveaux élevés dans le cœur, le placenta et les muscles squelettiques, à des niveaux plus faibles dans les poumons, les reins et le pancréas et à des niveaux très faibles dans le cerveau et le foie. La caluménine appartient à **une famille de protéines à plusieurs mains EF** qui comprend les protéines [réticulocalbine](#) et Erc-55 (= [Reticulocalbine-2](#)) localisées dans le réticulum endoplasmique (RE) et la protéine Cab45 (= [45 kDa calcium-binding protein](#)) localisée dans le Golgi. Comme sa liaison au Ca²⁺ peut être importante pour la fonction de la protéine, nous avons utilisé des expériences de microdialyse afin d'analyser l'affinité et la capacité de la caluménine humaine recombinante (rh). Ici c'est **la présence de 7 mains EF de la caluménine** qui sont définies comme fonctionnelles et qui lient le calcium, chacune avec une affinité de 1,6x10³ M⁻¹. L'affinité relativement faible pour les mains EF peut suggérer un rôle pour la protéine dans les processus dépendants du Calcium dans le réticulum endoplasmique (ER).



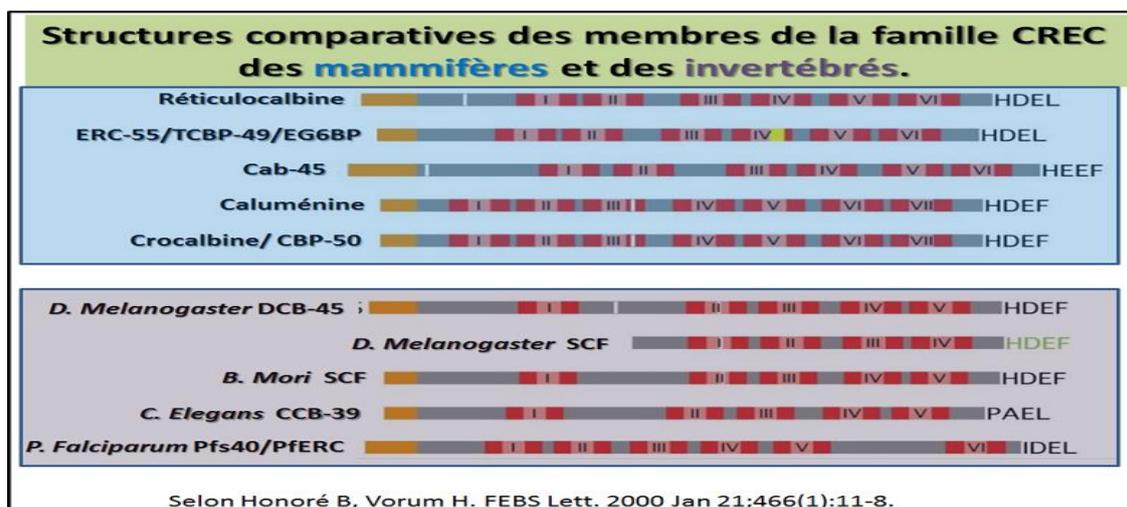
En 1999, apparaît une nouvelle découverte sous le nom de [crocaldine qui est décrit comme une nouvelle protéine de liaison au calcium qui est également une protéine de liaison pour la crotoxine, une phospholipase A2 neurotoxique.](#) En utilisant la bibliothèque d'ADNc « Marathon-ready » et une amorce spécifique au gène correspondant à une séquence partielle d'acides aminés déterminée précédemment, la séquence nucléotidique complète de l'ADNc de la crocaldine, qui lie la crotoxine (une phospholipase A2) et le Ca²⁺, a été obtenue par réaction en chaîne par polymérase. Le cadre de lecture ouvert de l'ADNc code pour un **nouveau polypeptide de 315 résidus d'acides aminés**, y compris une **séquence signal de 19 résidus**. Cette protéine contient six domaines potentiels de liaison au Ca²⁺, un site de N-glycosylation et une grande quantité de résidus d'acides aminés acides. La capacité à lier le Ca²⁺ a été vérifiée par une expérience de superposition de calcium et indique **seulement 6 main EF**. La similarité des séquences permet alors de conclure que **la crocaldine est un nouveau membre de la famille des protéines de liaison au calcium** comme la réticulocalbine.



Puis une étude va mieux définir que la [caluménine humaine se localise à la voie sécrétoire et est sécrétée dans le milieu.](#) Dans les lignées cellulaires humaines cultivées, les [kératinocytes HaCaT](#), les fibroblastes MRC-5 normaux et transformés, ainsi que dans les cellules COS-1 transfectées, la caluménine humaine a pu être mise en évidence dans le RE ainsi que dans le complexe de Golgi. En particulier dans les cellules MRC-5, une certaine hétérogénéité a été

observée, certaines cellules ayant la caluménine localisée uniquement dans le RE alors que dans d'autres cellules, la caluménine a pu être démontrée dans le RE ainsi que dans le complexe de Golgi. **La microscopie immunoélectronique de cellules de syncytiotrophoblastes placentaires a montré qu'une fraction substantielle de la caluménine est localisée en association étroite avec la membrane du RE.** De plus, la protéine peut être récupérée dans le milieu de cellules cultivées sous une forme résistante à l'endoglycosidase H, ce qui suggère que la protéine glycosylée a été encore modifiée dans l'appareil de Golgi et sécrétée dans le milieu.

En 2000, une étude détaillée va permettre d'établir l'existence de [la famille « CREC », une nouvelle famille de protéines de liaison au Ca\(2+\) de faible affinité à plusieurs mains EF, localisées dans la voie sécrétoire des cellules de mammifères.](#) La famille CREC est constituée d'un certain nombre de protéines à main EF multiples (jusqu'à sept) récemment découvertes et localisées dans la voie sécrétoire des cellules de mammifères. Actuellement, la famille comprend la réticulocalbine, l'ERC-55/TCBP-49/E6BP, Cab45, la caluménine et la crocalbine/CBP-50. On trouve des protéines similaires dans des organismes invertébrés très divers, comme DCB-45 et SCF chez *Drosophila melanogaster*, SCF chez *Bombyx mori*, CCB-39 chez *Caenorhabditis elegans* et Pfs40/PfERC chez *Plasmodium falciparum*. L'affinité Ca(2+) est plutôt faible avec des constantes de dissociation autour de 10⁽⁻⁴⁾-10⁽⁻³⁾ M. Les protéines peuvent participer à des activités régulées par le Ca(2+). Des preuves récentes ont été obtenues que plusieurs membres de la famille CREC soient impliqués dans des activités pathologiques telles que la transformation de cellules malignes, la médiation des effets toxiques de toxines de venin de serpent et la participation putative à la formation d'amyloïdes. . Un schéma montre la **structure comparative des membres de la famille CREC chez les mammifères et les invertébrés**. Les mains EF sont représentées en rouge et les boucles de liaison au Ca² en rose. Les sites de glycosylation sont représentés en blanc. Le peptide jaune dans la main EF n° IV de ERC-55 sert de médiateur à l'association avec l'oncoprotéine E6. Chez *D. melanogaster*, deux protéines existent, l'une est une variante ER de 45 kDa (DCB-45) synthétisée avec une séquence signal, l'autre est une variante nucléaire de 30 kDa (SCF) qui représente une version tronquée de la protéine DCB-45 dépourvue du peptide signal N-terminal et du crst EF-hand N-terminal. La séquence HDEF C-terminale (vert) de SCF de *D. melanogaster* impliquant l'interaction avec la topoisomérase II.

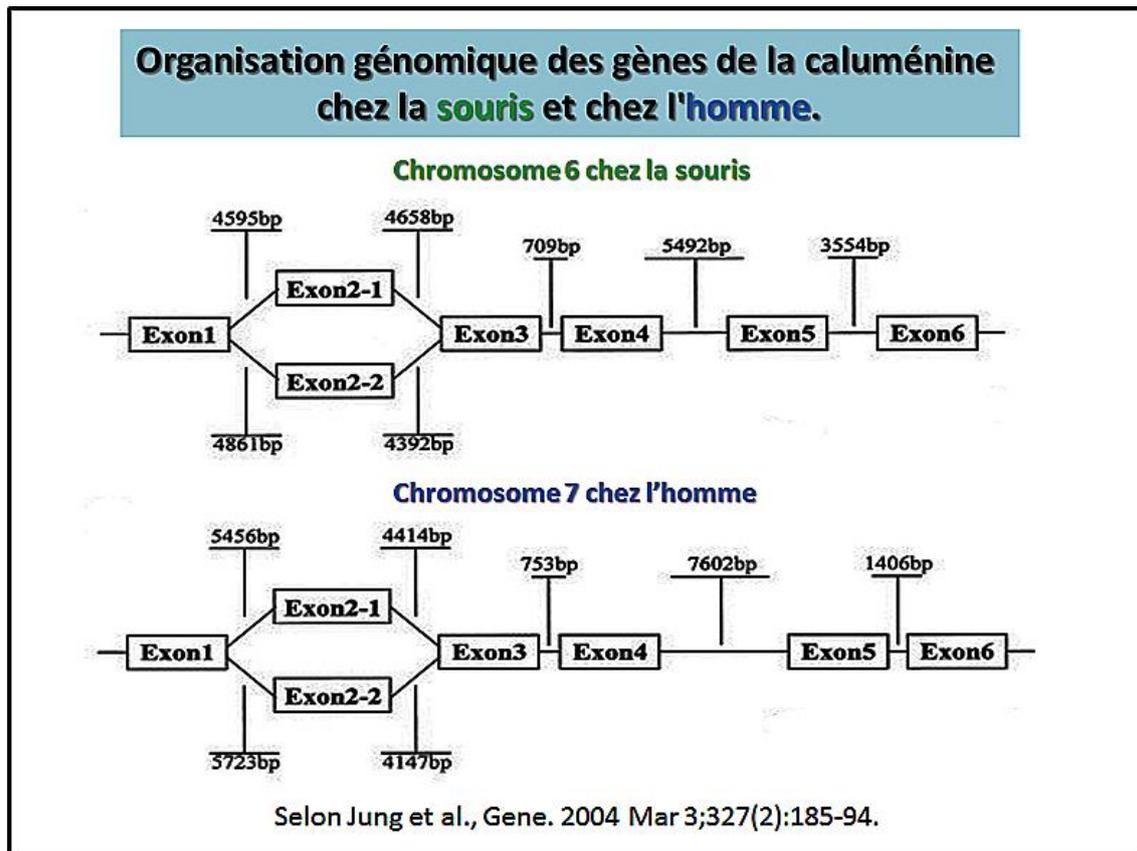


En 2001, dans ce travail il est découvert l'existence d'un [mécanisme moléculaire pour la résistance génétique à la warfarine chez le rat](#). Il a été démontré que la caluménine inhibe l'activité globale du système complet de g-carboxylation dépendante de la vitamine K. Les résultats ont été répétés dans des cellules COS-1 surexprimant la caluménine recombinante. En comparant les niveaux d'ARNm de la caluménine dans divers tissus de rats normaux et **de rats résistants à la warfarine** ([formule =C₁₉H₁₆O₄, c' est un composé organique de la famille des coumarines](#)), seuls les foies des rats résistants étaient différents des rats normaux en montrant des niveaux accrus. Le VKOR (=vitamin K 2,3-epoxide reductase) partiellement purifié provenant de foies de rats résistants et normaux n'a montré aucune différence dans les valeurs de Km, l'activité spécifique et la sensibilité à la warfarine. Un **nouveau modèle de résistance génétique à la warfarine chez le rat est proposé, selon lequel la concentration de caluménine dans le foie détermine la résistance**.

En 2004, cette nouvelle étude porte sur la caractérisation des [protéines libérées par les plaquettes activées conduit à la localisation de nouvelles protéines plaquettaires dans les lésions athérosclérotiques humaines](#). De nombreuses protéines identifiées n'avaient pas été attribuées auparavant aux plaquettes, notamment la sécrétogranine III, un précurseur potentiel du chimioattractant des monocytes ; la cyclophiline A, un facteur de croissance des cellules musculaires lisses vasculaires ; **la caluménine**, un inhibiteur de l'interaction vitamine K époxyde réductase-warfarine, ainsi que des protéines de fonction inconnue qui correspondent à des étiquettes de séquence exprimée. Il a été confirmé que la sécrétogranine III, la cyclophiline A et **la caluménine se localisent dans les plaquettes et sont libérées lors de l'activation**. De plus, bien qu'absentes dans le système vasculaire normal, elles ont été identifiées dans les lésions athérosclérotiques humaines. Par conséquent, **ces protéines et d'autres libérées par les plaquettes peuvent contribuer à l'athérosclérose et à la thrombose** qui complique la maladie. De plus, en tant que protéines extracellulaires solubles, elles peuvent s'avérer être de nouvelles cibles thérapeutiques.

La même année on va disposer d'une étude plus précise [concernant la caractérisation des isoformes et organisation génomique de la caluménine de souris](#). L'expression de la caluménine 2 de la souris semble diminuer lorsque le développement fœtal est avancé. La PCR de l'ADN génomique, le séquençage et l'exploration des données de la base de données du génome de la souris ont été utilisés pour examiner les limites exon-intron des gènes de la caluménine de la souris. **Les gènes de la caluménine de souris 1 et 2 comprennent tous deux six exons, dont cinq (Exon1, 3, 4, 5 et 6) sont identiques**. Cependant, la caluménine de souris 1 contient l'Exon2-1, alors que la caluménine de souris 2 contient un Exon2-2 voisin. Les gènes de la caluménine sont localisés sur le chromosome 6 de la souris qui présente une synténie conservée avec le chromosome 7q32 de l'homme. À des fins de comparaison, l'organisation génomique de la caluménine humaine a également été examinée à l'aide de la base de données publiée sur le génome humain (UCSC Genome Bioinformatics). Comme les gènes de la caluménine de souris, **deux gènes de la caluménine humaine sont également constitués de cinq exons identiques (Exon1, 3, 4, 5 et 6) et d'un Exon2 différent**. La présente étude suggère que l'organisation génomique des gènes de la caluménine est bien conservée entre l'homme et la souris. Un schéma montre comparativement **l'organisation génomique des gènes de la caluménine chez la souris et chez l'homme**. L'organisation

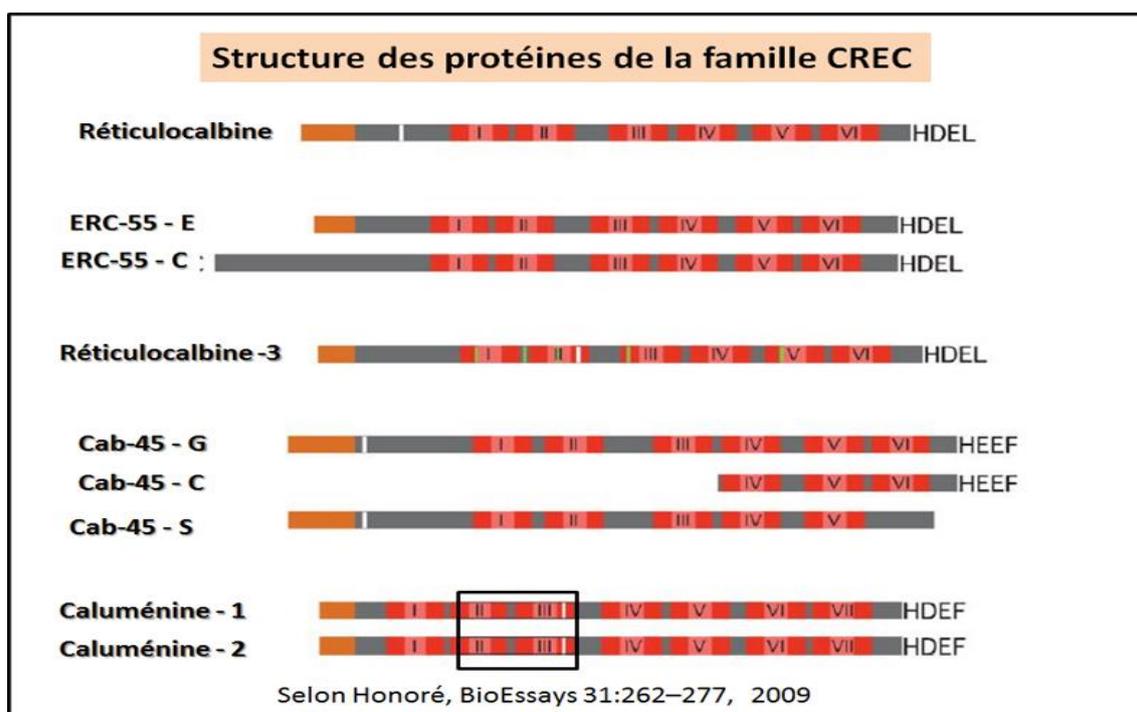
génomique des isoformes de la caluménine de la souris et/ou de l'homme est représentée avec les limites successives exon - intron.



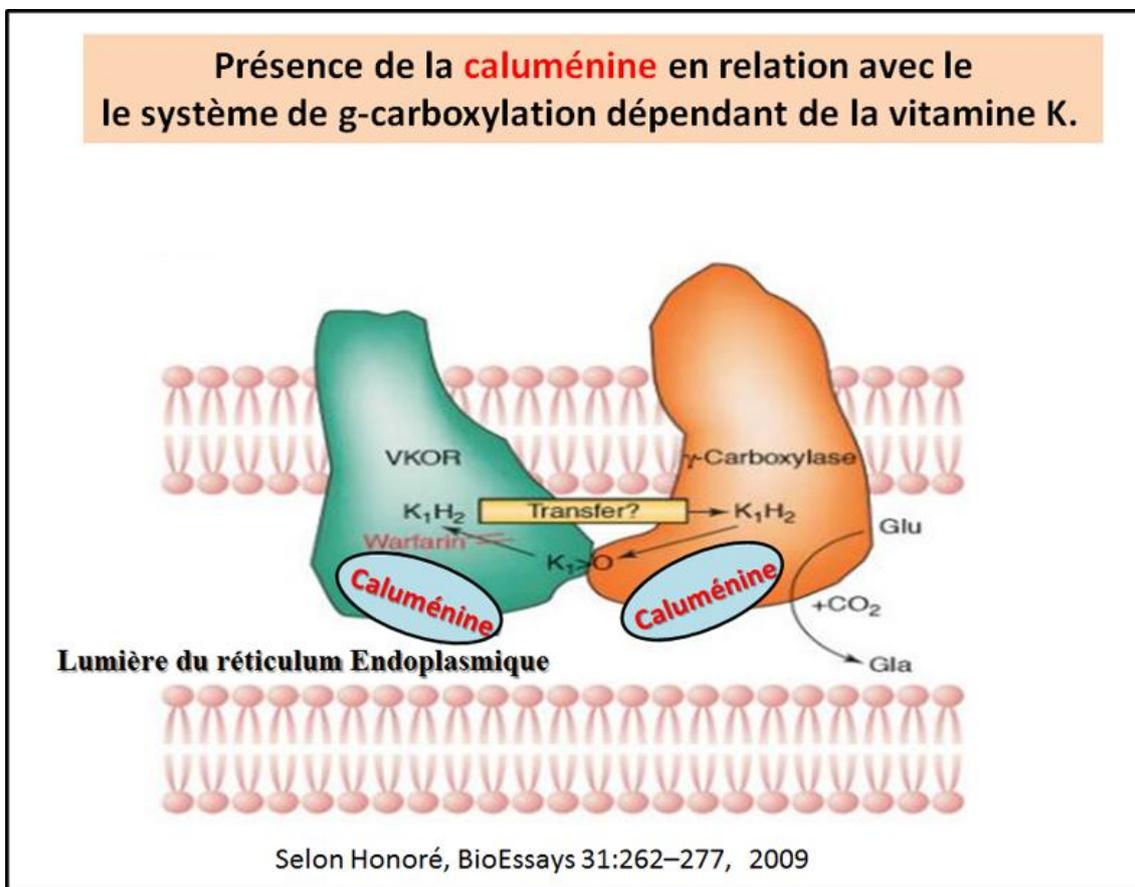
En 2006, il apparaît dans cette analyse que [la caluménine, se confirme être une protéine de liaison au Ca²⁺ à mains multiples EF, qui interagit avec le récepteur de ryanodine-1 dans le réticulum sarcoplasmique squelettique de lapin.](#) Il y a deux isoformes qui contiennent une séquence signal N-terminale de 19 aa, 6 domaines EF-hand, et un signal C-terminal de récupération ER/SR, HDEF. Les **deux isoformes de la caluménine** existent dans les muscles cardiaques et squelettiques du lapin, mais **la caluménine-2 est la principale isoforme dans le muscle squelettique.** La présence de la caluménine dans le réticulum sarcoplasmique (SR) de lapin a été identifiée par analyse Western blot. Des expériences de GST-pull down et de co-immunoprécipitation ont montré que le récepteur 1 de la ryanodine (RyR1) interagissait avec la caluménine-2 dans une gamme de concentrations millimolaires de Ca²⁺. Des expériences de délétions graduelles des mains EF suggèrent que le second domaine EF est essentiel pour la liaison de la caluménine à RyR1. La surexpression de la caluménine-2 par un adénovirus dans des myotubes C2C12 a entraîné une augmentation de la libération de Ca²⁺ induite par la caféine, mais une diminution de la libération de Ca²⁺ induite par la dépolarisation. Dans l'ensemble, nous proposons que la caluménine-2 présente dans la lumière du RS puisse réguler directement l'activité de RyR1 de manière Ca²⁺-dépendante.

En 2008, une étude va mettre en évidence que [la caluménine interagit avec SERCA2 dans le réticulum sarcoplasmique du cœur de rat](#). En effet, dans la présente étude, un système de transfert de gènes par adénovirus a été utilisé pour le cœur de rat néonatal afin d'examiner les effets de la surexpression de la calumenine (Calu-OE) sur les transitoires Ca^{2+} . La Calu-OE (8 fois) n'a pas modifié les niveaux d'expression de DHPR, RyR2, NCX, SERCA2, CSQ et PLN. Cependant, le Calu-OE a affecté plusieurs paramètres des transitoires de Ca^{2+} . Parmi eux, la prolongation du temps jusqu'à 50 % de la ligne de base (T50) était le changement le plus remarquable dans les transitoires Ca^{2+} provoqués électriquement. L'augmentation du T50 était due à une inhibition de l'absorption de Ca^{2+} par SERCA2 dans la SR, comme le montre l'absorption de Ca^{2+} assistée par l'oxalate. En outre, **l'étude co-IP a montré une interaction directe entre la caluménine et SERCA2**. Dans l'ensemble, la caluménine présente dans le RS cardiaque pourrait jouer un rôle important dans la régulation de l'absorption de Ca^{2+} au cours du processus de couplage EC.

Puis ce sera en 2009, une mise à jour pour indiquer que [la famille des protéines CREC est finalement en pleine expansion avec un listing de ses divers membres, leurs localisations respectives, leurs fonctions et rôles dans les maladies](#). La famille CREC de protéines à mains EF multiples de faible affinité, se liant au Ca^{2+} , est codée par cinq gènes, RCN1, RCN2, RCN3, SDF4 et CALU, qui donnent la réticulocalbine, **la protéine de 55 kDa se liant au Ca^{2+} du RE (ERC-55), la réticulocalbine-3, la protéine de 45 kDa se liant au Ca^{2+} (Cab45) et la caluménine**. L'épissage alternatif augmente le nombre de produits génétiques. Les protéines sont localisées dans le cytosol, dans diverses parties de la voie sécrétoire, sécrétées dans l'espace extracellulaire ou localisées à la surface cellulaire. Les fonctions émergentes semblent être très diverses. Les protéines interagissent avec plusieurs ligands différents.



Des fonctions plutôt bien décrites sont attachées à la caluménine avec l'inhibition de plusieurs protéines de la membrane du réticulum endoplasmique ou sarcoplasmique, la vitamine K(1) 2,3-époxyde réductase, la gamma-carboxylase, le récepteur de la ryanodine et l'ATPase de transport du Ca^{2+} . D'autres fonctions concernent la participation au processus de sécrétion, l'activité des chaperons, la transduction du signal ainsi que la participation à une grande variété de processus pathologiques. Un schéma montre le modèle hypothétique du système de **g-carboxylation dépendant de la vitamine K**. **VKOR (=Vitamine K1 2,3-epOxide Réductase)** et la **g-carboxylase font partie d'un assemblage supramoléculaire de protéines (le système de g-carboxylation dépendant de la vitamine K) dans la membrane du RE**, et sont responsables de la modification post-traductionnelle des protéines dépendant de la vitamine K. La vitamine K1H2 réduite est produite par VKOR et est transférée à la g-carboxylase comme cofacteur essentiel pour la g-carboxylation. La caluménine se lie à l'assemblage protéique supramoléculaire en tant que chaperon et régule l'activité et la sensibilité à la warfarine du système de g-carboxylation vitamine K-dépendant.



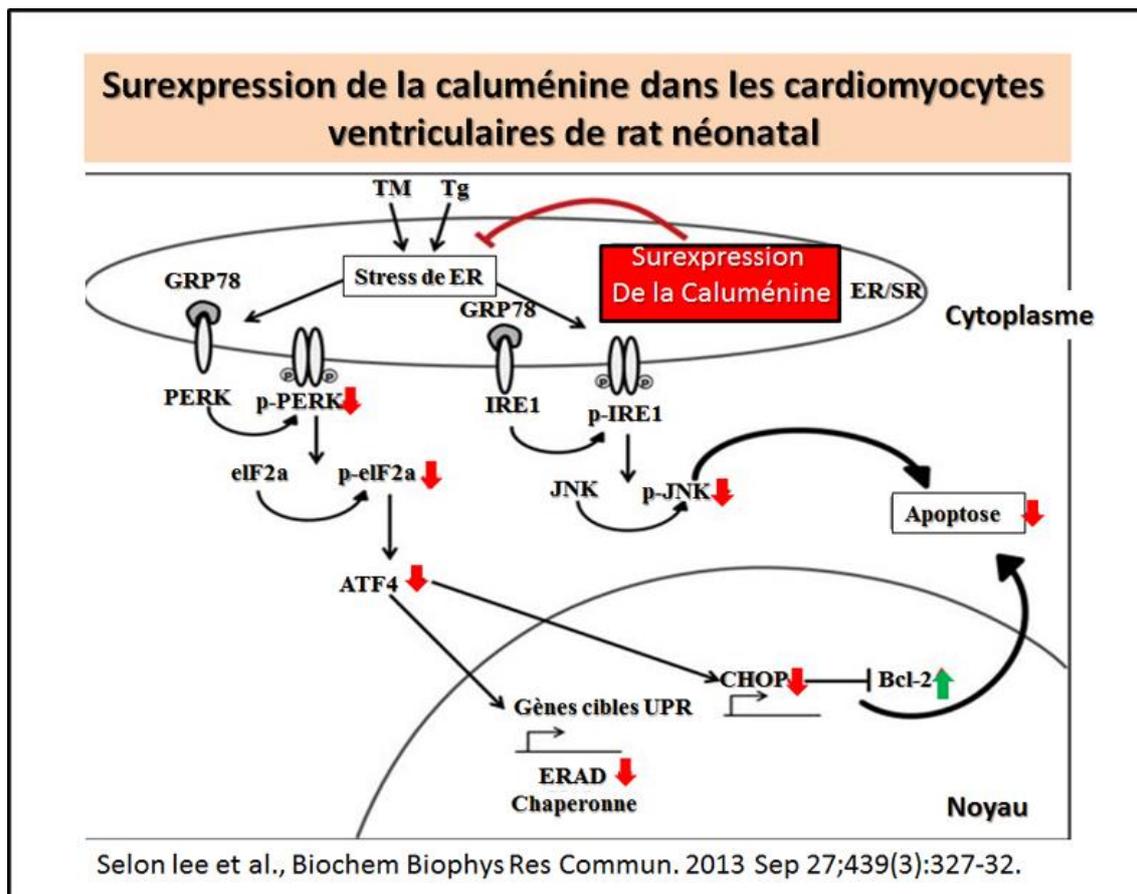
L'investigation suivante concerne [les rôles pléiotropiques de la calumenine \(calu-1\), une protéine luminaire du RE se liant au calcium, chez Caenorhabditis elegans](#). Il est ainsi rapporté ici que la caluménine a des rôles pléiotropiques dans la fonction musculaire et cuticulaire chez *Caenorhabditis elegans*. L'analyse des mutants a révélé que la calu-1 est nécessaire pour réguler la fertilité, la locomotion et la taille du corps. En outre, calu-1 est important pour deux comportements, la défécation et le pompage pharyngé, ce qui est cohérent avec sa capacité à lier le Ca^{2+} . L'analyse génétique suggère en outre la **possibilité que calu-1 régule le pompage pharyngé conjointement avec le récepteur de l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP(3)) codé par itr-1**. Dans l'ensemble, ces données suggèrent que la caluménine est importante pour les voies de signalisation du calcium chez *C. elegans*.

Puis ce sera une [meilleure caractérisation de l'interaction caluménine-SERCA2 dans le réticulum sarcoplasmique du cœur de souris](#). L'interaction entre la caluménine et SERCA2 était significativement plus faible en présence de thapsigargin, de vanadate ou d'ATP, par rapport à 1,3 μM Ca^{2+} , ce qui suggère que l'interaction est favorisée dans l'état E1 de SERCA2. Un essai de transfert de glutathion S-transférase des fragments de délétion de la caluménine et des domaines luminaux de SERCA2 a suggéré que les régions de 132-222 acides aminés de la caluménine et de 853-892 acides aminés de SERCA2-L4 sont les principaux partenaires de liaison. Sur la base de ces données de liaison in vitro et des informations disponibles sur la structure tridimensionnelle des Ca^{2+} -ATPases, un modèle moléculaire a été proposé pour l'interaction entre la caluménine et SERCA2. L'ensemble de ces résultats suggère que **la caluménine est un nouveau régulateur de SERCA2, et que ses changements d'expression sont étroitement couplés au cycle du Ca^{2+}** dans les cardiomyocytes.

En 2010, selon ce travail on possède maintenant une [sérieuse caractérisation de la caluménine dans le cœur de la souris](#). La caluménine est une protéine de liaison au Ca^{2+} à plusieurs mains EF située dans le réticulum endo/sarcoplasmique du cœur des mammifères. La caluménine appartient à la famille CREC des protéines de liaison au Ca^{2+} ayant des mains EF multiples. L'homéostasie du Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique (SR) des cœurs de mammifères est maintenue par RyR2, SERCA2 et d'autres protéines résidentes SR associées. **Des preuves suggèrent que la caluménine interagit avec RyR2 et SERCA2 et que, par conséquent, des changements dans l'expression de la caluménine** pourraient modifier le cycle du Ca^{2+} dans le cœur de la souris. Cette revue décrit les connaissances actuelles sur les rôles biochimiques et fonctionnels de la caluménine dans le cœur de souris.

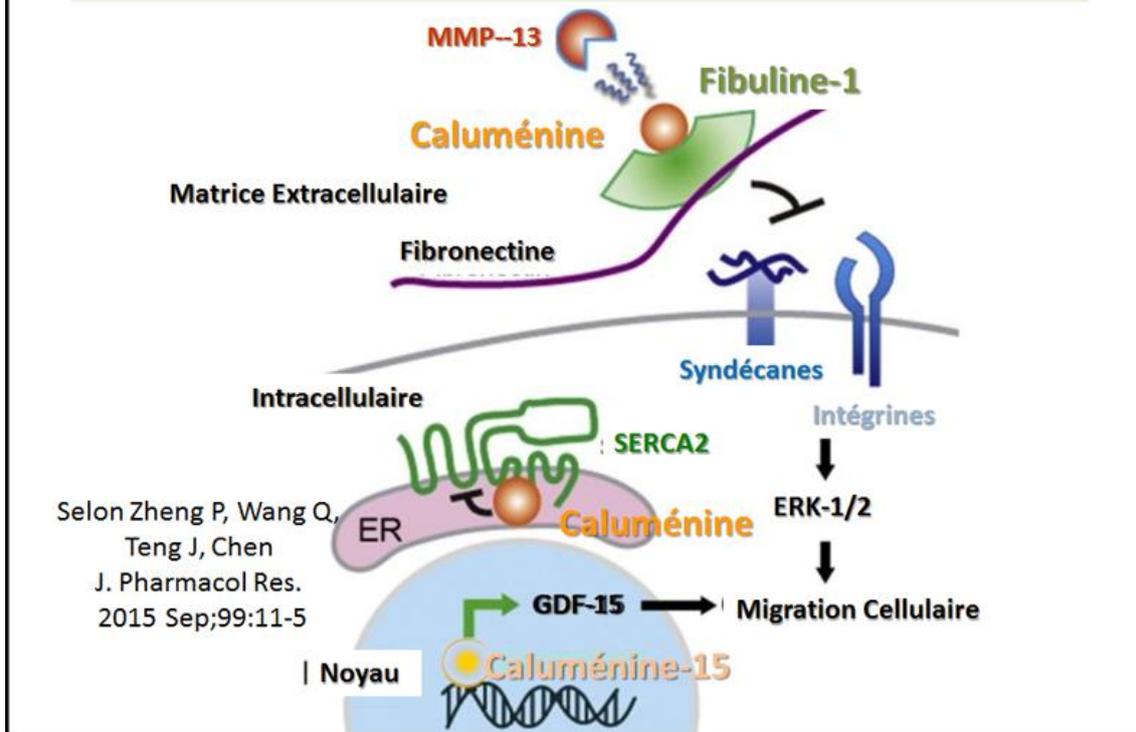
En 2013, dans cette étude il est [démontré que la caluménine joue un rôle dans l'atténuation du stress du RE dans les cardiomyocytes de rats néonataux](#). La caluménine, une protéine liant le Ca^{2+} avec de multiples motifs de main EF, qui est située dans le RE/SR, est fortement exprimée pendant le stade de développement précoce du cœur, comme d'autres chaperons résidant dans le RE. L'objectif de cette étude était d'examiner le rôle fonctionnel de la caluménine au cours de l'ER/SR dans le cœur. Comme d'autres chaperons (par exemple, GRP94 et GRP78), l'expression de la caluménine était fortement régulée à la hausse pendant l'ERS induite par 10 $\mu\text{g/ml}$ de tunicamycine, mais atténuée en présence de 500 μM de PBA, le chaperon chimique dans les cardiomyocytes ventriculaires de rat néonatal (NRVCs). Lors de la surexpression de la caluménine par un facteur 7,5 à l'aide d'un système d'adénovirus recombinant, les niveaux d'expression des marqueurs de l'ERS (GRP78, p-PERK et p-eIF2 α) et des marqueurs de l'apoptose initiée par le RE (CHOP et p-JNK) ont été réduits, tandis que la protéine de survie BCL-2 était régulée à la hausse pendant l'ERS par rapport au contrôle. L'évaluation de la viabilité cellulaire par le test TUNEL a montré que **l'apoptose était également réduite de manière significative par la surexpression de la caluménine dans les cellules induites par la RPE**. L'ensemble de ces résultats suggère que la caluménine joue

un rôle essentiel dans l'atténuation de l'ERS dans les cardiomyocytes de rats néonataux. Un schéma montre que la surexpression de la caluménine a amélioré la survie cellulaire pendant l'ERS et l'UPR dans les NRVC. Le schéma montre **l'atténuation de l'ERS et de l'apoptose initiée par le RE par la surexpression de la caluménine dans les NRVC**. La tunicamycine (TM) ou la thapsigargin (Tg) induit l'ERS avec la phosphorylation et l'activation de PERK et d'eIF2a et la régulation à la hausse de GRP78. En atténuant l'ERS par la surexpression de la caluménine, les niveaux d'expression de GRP78, p-PERK et p-eIF2a sont réduits. De plus, le syndrome de stress post-traumatique prolongé ou sévère induit une apoptose initiée par le RE via la voie CHOP et la voie JNK. La surexpression de la caluménine atténue l'apoptose en réduisant les niveaux d'expression de CHOP et de JNK phosphorylée.



En 2015, cette étude démontre que la [présence de Caluménine et fibuline-1 agissent de concert sur la métastase tumorale](#) : Implications pour la pharmacologie. Les métastases tumorales sont une cause essentielle de la mortalité due au cancer, et l'inhibition de la migration des cellules cancéreuses est l'une des principales orientations du développement de médicaments anti-métastatiques. La **caluménine et la fibuline-1 sont deux protéines extracellulaires qui inhibent de manière synergique la migration cellulaire et les métastases tumorales**, et pourraient potentiellement servir de cibles pour la recherche pharmacologique de médicaments anti-métastatiques. Cette revue présente brièvement la multifonctionnalité de ces deux protéines, et discute du mécanisme de régulation de la migration cellulaire et des métastases tumorales.

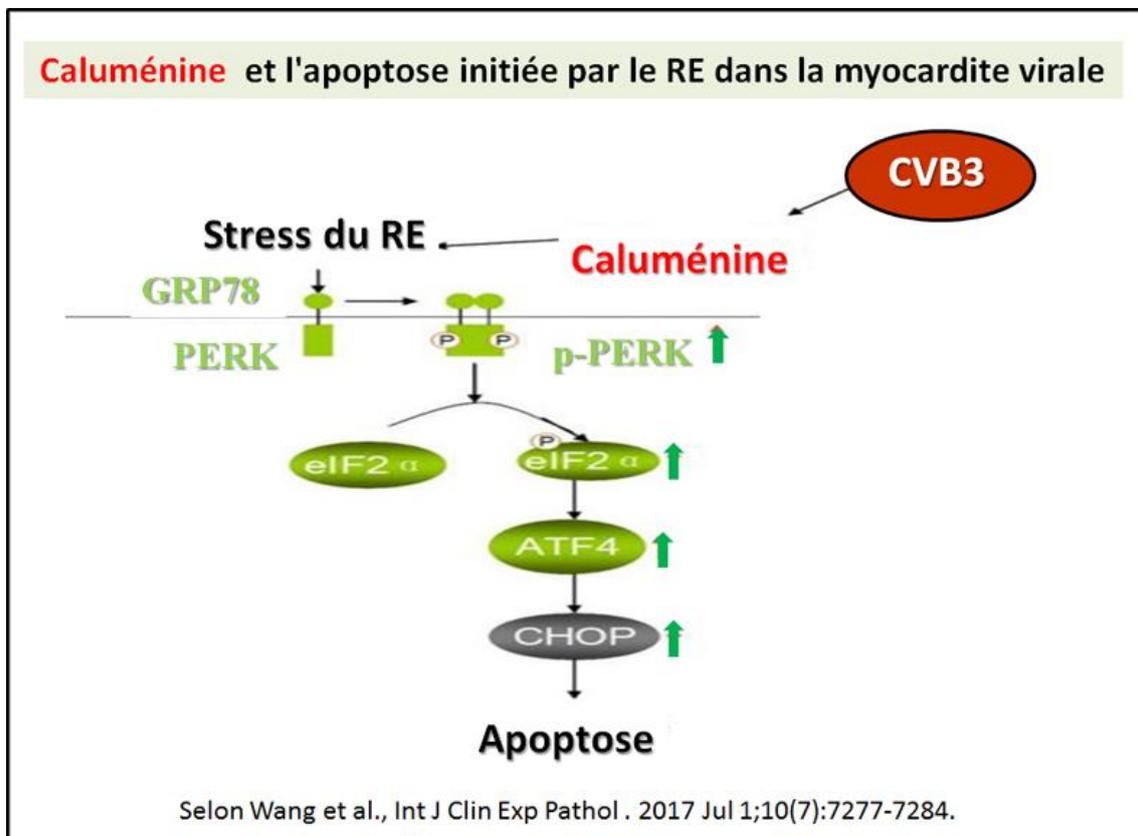
Caluménine et la Fibuline-1 inhibent de manière synergique la migration cellulaire et les métastases tumorales



Par ailleurs cette analyse présente [l'existence d'un polymorphisme CALU A29809G qui affecte la disponibilité de la caluménine impliquant la calcification vasculaire](#). La caluménine a été rapidement surexprimée au jour 3 ($p < 0,05$), mais a diminué par la suite (ARNm et protéine) avec des implications sur le système de gamma-carboxylation. La caluménine a été trouvée libérée et co-localisée avec les calcifications de la matrice extracellulaire. **Le polymorphisme CALU rs1043550 affecte la stabilité de l'ARNm et la disponibilité de la caluménine dans les tissus, ce qui renforce sa signification clinique protectrice.** La caluménine présente un profil dépendant du temps pendant la calcification induite. Ces données démontrent une nouvelle association de la calcification vasculaire avec la transition phénotypique des VSMC en cellules de type ostéoblastique. De plus, les stimuli hyperphosphatémiques entraînent une accumulation de caluménine dans la matrice extracellulaire minéralisée.

En 2017, il apparaît que selon cette étude on [observe que la caluménine soulage les lésions cardiaques en inhibant l'apoptose déclenchée par l'ERS au cours de la myocardite virale](#). L'expression de la caluménine était régulée à la baisse dans les cardiomyocytes infectés par le coxsackievirus B3. Les études TUNEL ont montré que l'apoptose était accrue dans les cardiomyocytes déficients en caluménine et Δ -caluménine-mutantes infectés par le coxsackievirus B3. De plus, les protéines associées au RE (GRP78, p-PERK, p-eIF2 α , ATF4 et CHOP) étaient régulées à la hausse dans les cardiomyocytes déficients en caluménine et Δ caluménine-mutantes infectés par le coxsackievirus B3 par rapport aux cellules témoins de type sauvage. Ces résultats suggèrent que l'apoptose initiée par le RE est induite par les cardiomyocytes infectés par le coxsackievirus B3 et provoque l'apoptose par le biais du stress

du RE. **La caluménine peut soulager l'apoptose initiée par le RE dans la myocardite virale.** Le schéma montre CVB3 (=CoxsackievirusB3) dans l'apoptose initiée par le RE par la régulation négative de la caluménine.



Puis selon cette expérience il est mis en évidence que [le traitement à l'ibutilide protège contre l'apoptose induite par le stress ER en régulant l'expression de la caluménine dans les cardiomyocytes traités à la tunicamycine.](#) Il est ainsi démontré que [l'ibutilide](#) atténue la régulation à la hausse des marqueurs de stress du RE GRP78 et GRP94 et sauve le déclin des niveaux d'ARNm et de protéines de la caluménine dans les cardiomyocytes traités à la tunicamycine. La régulation ascendante des marqueurs apoptotiques caspase-3, CHOP, ATF6, p-PERK, XBP-1 épissé, le rapport Bax/Bcl-2 et le pourcentage de cellules TUNEL positives ont également été atténués après le traitement à l'ibutilide, tandis que les niveaux de protéines de la Caspase-9 et de la Caspase-12 n'ont pas été affectés. En conclusion : Cette étude suggère **un autre effet cardioprotecteur de l'agent antiarythmique ibutilide par lequel le prétraitement conduit à l'atténuation de l'apoptose induite par le stress ER en régulant l'expression de la caluménine.** Cette étude fournit des preuves supplémentaires du rôle de la caluménine dans la réponse au stress du RE des cardiomyocytes.

En 2018, il est constaté dans cette [analyse que le sel disodique de phosphate de créatine protège contre la cardiotoxicité induite par le Dox \(=Doxorubicine\) en augmentant la caluménine.](#) La viabilité cellulaire et l'apoptose ont été détectées, grp78, grp94 et la caluménine de chaque groupe ont été surveillées. Pour **étudier le rôle de la caluménine**, l'ERS (=endoplasmic reticulum stress) induite par Dox a été comparée dans les

cardiomyocytes témoins et ceux dont la caluménine a été régulée à la baisse. Ces résultats montrent que la caluménine réduit l'apoptose induite par le Dox (=Doxorubicine) et soulage l'ERS. **Il est alors constaté que la caluménine augmentait dans l'apoptose induite par le Dox avec la caluménine.** La protéine homologue C/EBP effectrice de l'ERS a été régulée à la baisse par la caluménine et a été influencée par la caluménine. La caluménine peut protéger le NRC en inhibant l'ERS, ce mécanisme peut être associé à l'augmentation de la caluménine.

Par ailleurs, il est découvert dans cette analyse qu'un [effet protecteur du miR378* sur les lésions cardiomyocytaires induites par la doxorubicine était fonctionnel et impliquait la présence de la caluménine](#). **En fait, la présence du miR378* va augmenter l'expression de la caluménine**, atténuer l'ERS (=endoplasmic reticulum stress), et réduire l'apoptose des cardiomyocytes, tandis que, l'extinction du miR378* a réduit l'expression de la caluménine, aggravé l'ERS, et augmenté l'apoptose des cardiomyocytes. Les résultats ci-dessus indiquent que le miR378* atténue l'ERS et inhibe l'activation de la voie de signalisation de l'apoptose médiée par l'ERS dans les cardiomyocytes via la régulation de l'expression de la caluménine, réduisant ainsi l'apoptose des cardiomyocytes après une blessure induite par la doxorubicine. **L'augmentation de l'expression du miR378* pourrait être un nouveau moyen d'améliorer la fonction cardiaque et la qualité de vie des patients atteints de cardiomyopathie** due à la doxorubicine.

En 2019, cette étude donne la solution pour [mesurer l'impact de la caluménine sur la déplétion du calcium du réticulum endoplasmique \(RE\) en utilisant la surexpression et l'extinction transitoires de la caluménine](#). La caluménine est une protéine de la voie sécrétoire régulant différentes protéines du réticulum endoplasmique (RE) telles que les pompes sarco-endoplasmique réticulum calcium ATPase (SERCA). Associé à sa distribution cellulaire diversifiée, à sa capacité de liaison au calcium et à son interaction avec les protéines impliquées dans la signalisation calcique, il est facile de spéculer sur la description future des rôles importants de la caluménine dans l'homéostasie du calcium dans de nombreux types de cellules, comme cela a été initialement observé dans les cellules musculaires. Dans ce chapitre, **il est présenté l'ensemble des techniques de base permettant de moduler l'expression de la caluménine et de détecter son impact sur le contenu en calcium du RE à l'aide des techniques classiques de transfection et de Western blot, ainsi que la mesure du calcium du RE à l'aide d'un lecteur de microplaques.**

En 2020, il est présenté dans ce travail une [analyse intégrée des microréseaux pour identifier les biomarqueurs potentiels et les cibles thérapeutiques dans la cardiomyopathie dilatée \(DCM\)](#). Un total de 898 DEG (=differentially expressed genes) a été identifié sur les quatre microréseaux. En outre, l'analyse GO (=Gene Ontology) a démontré que ces DEG étaient principalement enrichis dans l'adhésion cellulaire, la régulation négative de la prolifération cellulaire, la régulation négative du processus apoptotique et le transport des ions potassium. En outre, l'analyse KEGG a révélé que les DEG étaient principalement enrichis dans l'interaction matrice extracellulaire (ECM)-récepteur, la voie de signalisation p53, la

contraction du muscle cardiaque et la voie de signalisation du facteur inductible par l'hypoxie. **La proenképhaline (PENK), la protéine chord like 1 (CHRDL1), la caluménine (CALU), l'apolipoprotéine L1, la protéine 3 de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFBP3) et la céruloplasmine (CP) ont été identifiées comme des gènes pivots dans le réseau PPI. En outre, les niveaux d'expression de PENK, CHRDL1, IGFBP3, CP et CALU dans les cœurs atteints de DCM ont été validés à l'aide d'un modèle de souris.** En conclusion, la présente étude a identifié six gènes pivots liés à la DCM (=Dilated cardiomyopathy). Par conséquent, les résultats actuels peuvent fournir un mécanisme potentiel pour la DCM impliquant ces gènes pivots, qui peuvent servir de biomarqueurs pour le dépistage et le diagnostic en clinique.

En 2021, une nouvelle [étude porte sur le S100A6, la Caluménine et le Cytohesine 2 comme biomarqueurs de l'atteinte cutanée chez les patients atteints de sclérose](#). Les taux sériques de caluménine, S100A6 et cytohesine 2 étaient plus élevés chez les patients atteints de sclérose (Ssc= Systemic sclerosis) par rapport aux témoins. La caluménine était associée à une fibrose cutanée étendue, à la fréquence du phénomène de Raynaud et à un faible niveau de complément, et avait tendance à être plus élevée chez les patients Ssc atteints de fibrose pulmonaire. La S100A6 était corrélée au nombre d'ulcères digitaux actifs. Les taux sériques de cytohesine 2 étaient plus élevés chez les patients atteints de téléangiectasie et associés à la pression artérielle pulmonaire. En conclusions : **La caluménine, la S100A6 et la cytohesine 2 sériques ont été confirmées comme biomarqueurs sur un groupe indépendant de patients atteints de Scs.** La caluménine avait la meilleure capacité de prédiction des manifestations cutanées du Ssc. Des études futures sont nécessaires pour évaluer la valeur pronostique de ces biomarqueurs et les évaluer comme cibles thérapeutiques possibles.

En 2022, avec [ce travail on apprend que l'augmentation du miR-335-5p contribue au remodelage du ventricule droit via la caluménine dans l'hypertension artérielle pulmonaire](#). L'insuffisance ventriculaire droite (VD) détermine le pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), mais le mécanisme sous-jacent n'est toujours pas clair. Des preuves de plus en plus nombreuses ont montré que les microARN participent au remodelage du ventricule droit. Cette étude a pour but d'explorer le rôle du miR-335-5p dans la régulation du remodelage de la VR induit par l'HTAP. Deux modèles d'HTAP ont été utilisés dans l'étude, notamment le modèle de rat monocrotaline et le modèle de souris hypoxie/su5416. Le séquençage des miARN et la validation par RT-qPCR ont permis d'identifier que le miR-335-5p était élevé dans la VR des rats atteints d'HTAP. In vitro, l'expression du miR-335-5p a augmenté après un traitement à l'angiotensine II, et l'inhibition du miR-335-5p a atténué l'hypertrophie des cardiomyocytes induite par l'angiotensine II. Le test du rapporteur luciférase a montré que la caluménine était un gène cible de miR-335-5p. Le prétraitement avec des inhibiteurs de miR-335-5p a pu remédier à la régulation négative de la caluménine induite par l'angiotensine II dans les cellules H9C2. De plus, la concentration intracellulaire de Ca²⁺ et l'apoptose ont augmenté après un traitement à l'angiotensine II, et l'inhibition de miR-335-5p a diminué l'accumulation intracellulaire de Ca²⁺ et l'apoptose. **Enfin, l'inhibition in vivo du miR-335-5p (antagomir miR-335-5p) a atténué le remodelage de la VR et a sauvé la régulation de la caluménine dans des conditions d'exposition à**

l'hypoxie/su5416. Ces travaux mettent en évidence le rôle de miR-335-5p et de la caluménine dans le remodelage du VR et pourraient conduire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour l'insuffisance cardiaque droite.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **la Caluménine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1.) **La protéine la Caluménine** avec son lot de références historiques

CALUMENIN; [CALU](#)

2.)• **Les Pathologies associées à la Ghreline**

Actuellement non référencée