

# Filamine-C

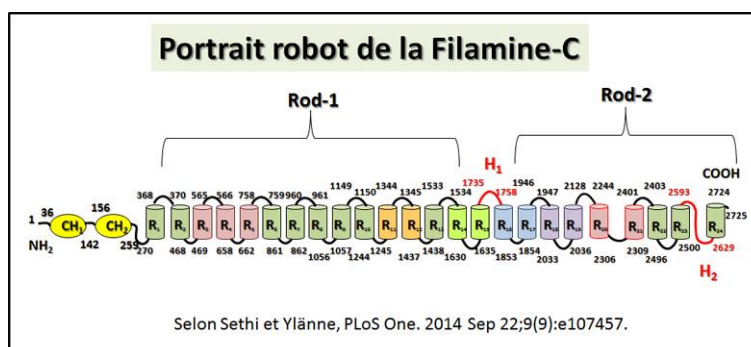
## Introduction

Si dans la littérature on trouve parfois le sigle ABP il est associé avec de nombreuses significations dont parfois la relation signifie que ces protéines sont capables d'être des « Androgen Binding Protein », mais aussi dans le présent chapitre il signifie « Actin Binding protein ». L'isolation et la connaissance de l'Actine va progressivement en faire une cible pour les études sur toutes les protéines qui présentent une affinité pour elle et les études sur le muscle lisse que représente le gésier de poulet ont fait que dès 1975 on va découvrir une nouvelle protéine [la Filamine](#).

## La Filamine

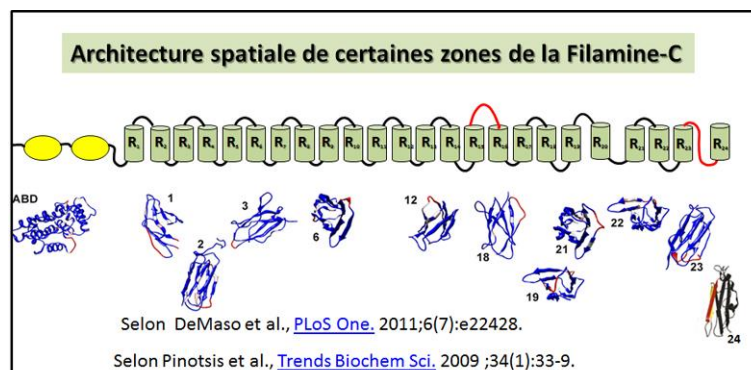
Tableau récapitulatif des différentes séquences de la Filamine-C				
Protéine	PM	mRNA	Gène	Site D'expression
Filamine-C	280 kDa	8,9 kb	7q32	Muscles

Cette protéine comme toute la famille des « Filamines » présente une structure étendue dite «**filamenteuse**» d'où son nom, et se trouve associée avec filaments d'Actine réalisant le réseau sous membranaire. C'est donc bien une ABP soit une protéine capable de lier l'Actine (Actin Binding Protein). L'abréviation retenue est **FLN**. On va isoler diverses isoformes qui seront identifiées comme Filamine A, Filamine B et dans le muscle la Filamine-2, dite aussi Filamine-C ou FLN-c, dont les données de séquences sont regroupées dans le tableau suivant avec le lien Swiss Prot pour plus de détails : [Q 14 315](#).

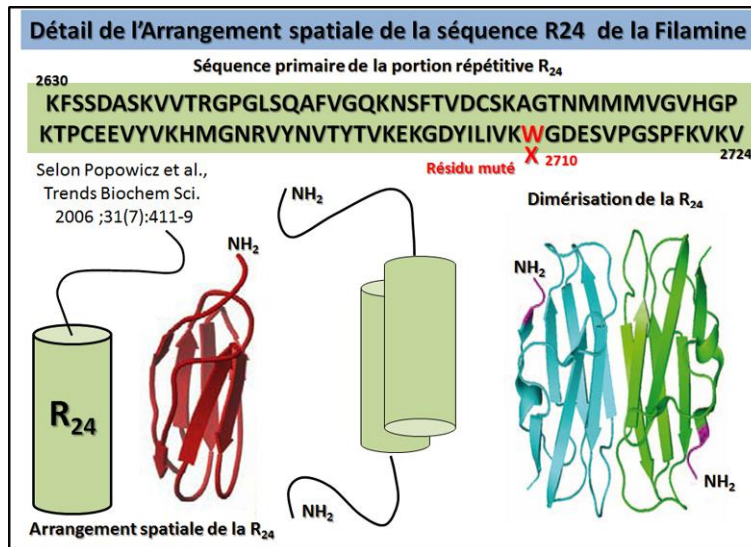


La FLN-c possède une séquence de 2725 Acides Aminés et on va également rencontrer quelques travaux qui rapportent des informations sur la Filamine en tant que d'une ABP 280 en référence à son poids moléculaire. Son portrait-robot est maintenant bien établi et une

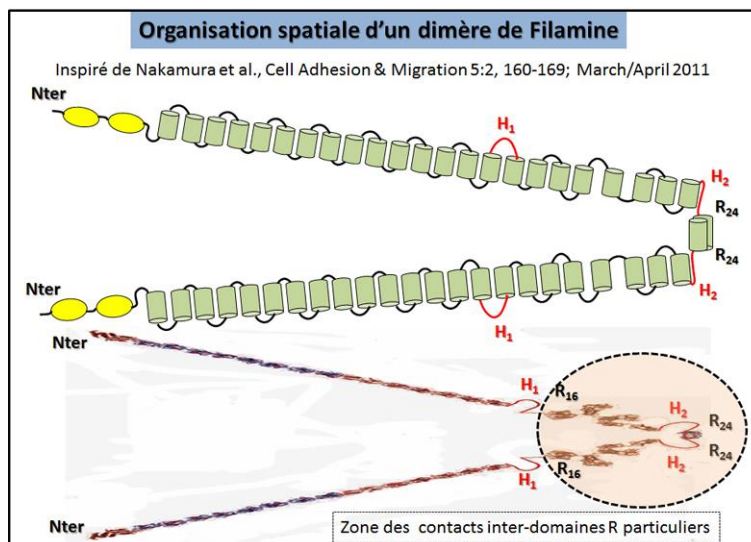
illustration directement issu [d'une revue](#) datant de 2001 qui indique que l'extrémité N-terminale représente les 275 premier résidus et contient un site d'association à l'Actine (ABD= Actin Binding Domain ; matérialisé en jaune sur le schéma) similaire à celui trouvé dans la molécule de Spectrine, de Dystrophine, ou d'Alpha-Actinine, c. à d. comprenant 2 motifs CH nommé CH1 et CH2. (Voir sur le rôle de l'Alpha-Actinine une revue sur [les protéines associées à l'actine](#).) Le reste de la séquence de la Filamine se présente sous la forme de structures en bâtonnets. Il correspond à 24 séquences répétitives d'environ 96 résidus (numérotées de 1 à 24 du N-terminal au C-terminal sous l'abréviation (R=repeat ; petits domaines en bleu) et dont l'arrangement ressemble à un motif Ig et sera codifié Ig-like, tandis que la zone répétitive N°20 présente une allure particulière avec seulement 62 résidus. Une telle structure est interrompues par 2 courtes zones flexibles (dites H=Hinge, matérialisé en rouge et référencé du N-terminal au C-terminal, H1 et H2) qui sont des zones cibles de l'action protéolytique de la Calpaïne. La présence de ces 2 zones flexibles va alors faire que le long bâtonnets initialement proposé comme organisation de ces 24 séquences répétitives va se trouvé changé en un concept de 2 parties en bâtonnets indiquées Rod 1 (correspondant aux zones R1-R15) et Rod 2. Correspondant aux zones R16-R24) sur le schéma. De plus en 2014, **une organisation spécifique** de certaines zones répétitives est maintenant [confirmée pour l'ensemble R3, R4, R5](#) d'une part et pour les zones R16-R17 puis R18-R19 et R20-R21, tandis que de nouvelles données semblent [concerner les zones R11-R12 et R14-R15](#). Ainsi le schéma du portrait-robot comporte-t-il des couleurs différentes pour les zones répétitives qui présentent des arrangement particuliers par rapport aux autres.



L'organisation des structures R résulte d'association en triple hélices. Ce sont des feuillets Bêta déjà décrits en détail dans [un récapitulatif de 2006](#) . Ces séquences s'organisent ainsi en plusieurs feuillets-Bêta antiparallèles comme indiqué dans le schéma en prenant comme exemple la séquence R24. Chaque feuillet se place de façon antiparallèle sur le suivant pour former une structure compacte. En 2011 une étude chez C-elegans permet d'avoir une idée [plus précise de l'arrangement de certaines zones répétitives](#) ainsi que de la zone N-terminale spécialisée dans la reconnaissance de l'actine. Un schéma reprend ces informations et permet de récapituler ces diverses données sur l'architecture générale de la Filamine-C.



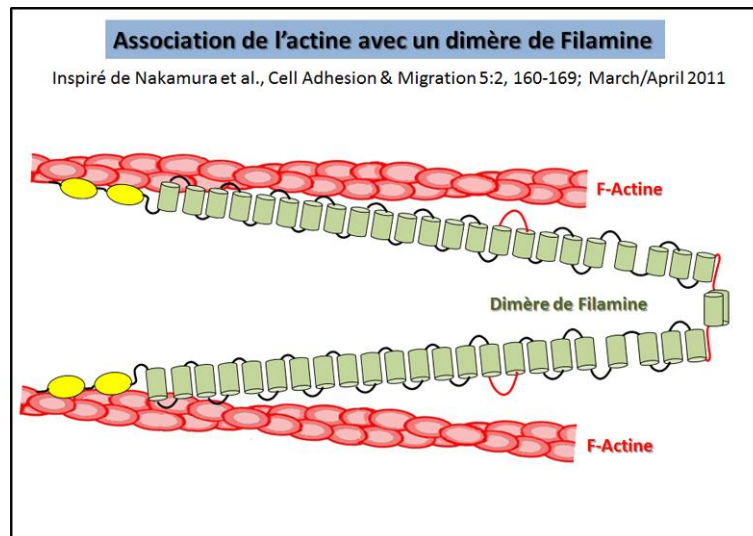
De plus suite à des travaux anciens comme ceux sur la possible [dimérisation des Filamines](#), en 2011 un autre travail illustre en détails, comment Les [séquences répétitives semblent capable de former un long bâtonnet](#) qui présente dans la partie Rod 2 un aspect moins rectiligne que la précédente zone Rod 1, et pointe toujours le fait que la zone souple H2 permet à la séquence répétitive **R24** de réaliser une formation dimérique avec une autre zone similaire R24 comme cela est représenté dans le schéma ci-contre. Une illustration rapporte la séquence primaire de la zone R24 et montre qu'avec la participation de la séquence H2 cela va permettre de favoriser l'assemblage de 2 séquences R24 pour former un dimère compact pour cette zone répétitive particulière.



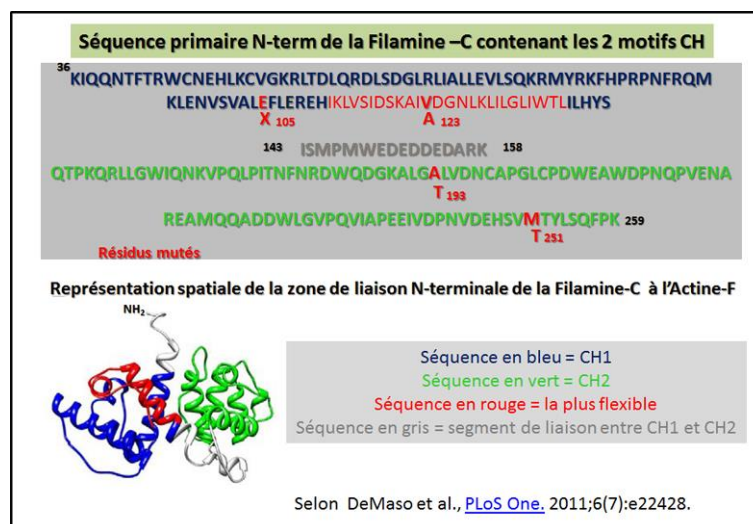
Ainsi si les extrémités C-terminales R24 sont capables de s'associer entre elles, cela conduit naturellement à une association de 2 Filamines entre-elles et des données nouvelles complètent les études précédentes. Le schéma suivant indique la façon dont elles se rapprochent pour former un dimère qui pourra ensuite s'ancrer à la membrane. Dans le muscle squelettique une partie de la FLN-C se situe à la membrane avec une distribution sous-sarcolemmale. Les Filamines apparaissent comme [des organisateurs](#) de l'arrangement architectural du cytosquelette de la cellule. Un schéma reprend ces données et montre **l'arrangement spatial du dimère** de Filamines avec une organisation particulière de la zone

Rod-2 qui en fait une portion avec des interactions inter-domaines répétitifs maintenant bien établis.

## Propriété et partenaire de la FLN-C



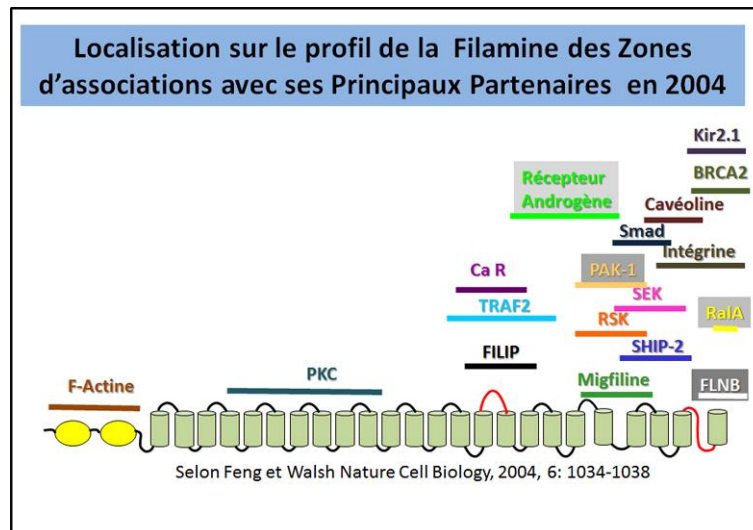
Dès 1976 il est établi que la [Filamine est capable avec son extrémité N-terminale](#) de rentrer en association avec **des filaments d'Actine**. Un travail plus récent et une illustration **indiquent en 2011** que l'association [implique un contact secondaire](#) avec les zones répétitives interne du bâtonnet de Filamine. Une illustration présentée ci-contre reprend cette donnée sous forme d'un schéma simplifié. **Puis en 2013**, un [travail révèle que des sites accepteurs d'ubiquitine](#) sur la Filamine de type 1 dont l'effet immédiat serait la dégradation et perte de la Filamine sur le réseau de F-actine.(voir schéma didactique du processus d'élimination de la Filamine).



Les détails sur la zone dédiée à un contact avec l'actine est largement décrit dans une étude de [2011 qui fut développée chez C-elegans](#) et qui permet d'avoir une idée plus précise de l'arrangement la zone dite ABD comprenant les 2 motifs CH (CH1 coloré en bleu et CH2 coloré en vert). On y identifie la portion du motif CH1 qui est le plus flexible (indiqué en rouge) ainsi que l'arrangement spatial de chacun de ces motifs CH ainsi que la séquence

servant de connexion entre ces 2 motifs (colorée en gris) . Le schéma suivant résume la séquence primaire N-terminale de la Filamine6C ainsi que son arrangement spatial.

Ainsi que de la zone N-terminale spécialisée dans la reconnaissance de l'actine. Un schéma reprend ces informations et permet de récapituler ces diverses données sur l'architecture générale de la Filamine-C.



Un bilan **établi en 2004** référence déjà plus d'une dizaine de [partenaires qui réalisent des associations](#) avec les Filamines. Une illustration résume cette abondance de partenaires et fait des Filamines des protéines relativement versatiles qui jouent un rôle non négligeable dans la signalisation et l'architecture générale des cellules.

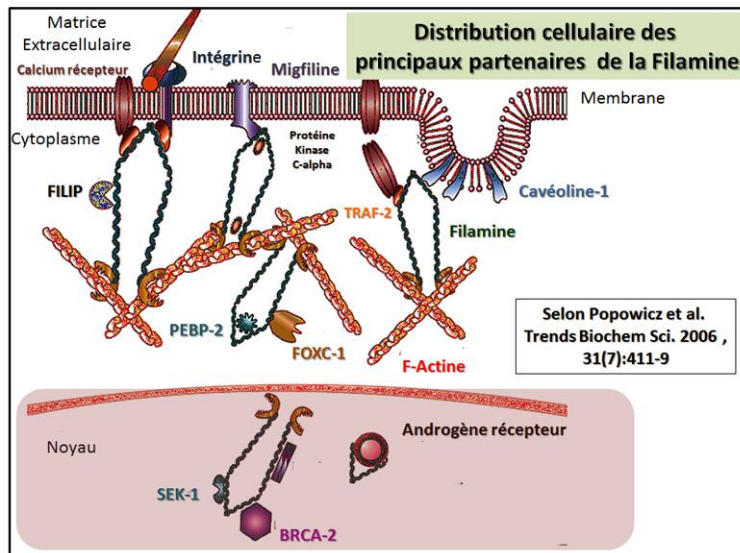
Par la suite, chronologiquement on va découvrir et ou confirmer pour la Filamine de type C que cette protéine spécifique du muscle squelettique a elle aussi plus d'un partenaire et on trouve dans la littérature des informations plus précises la concernant.

Les partenaires de la FLN-C ont été progressivement identifiés et on peut retenir depuis les **années 2000** les protéines suivantes : Pour ce qui concerne le complexe des protéines autour de la Dystrophine, il a été mis en évidence que la FLN-c est plus particulièrement une protéine qui lie l'Actine d'une part et les [Sarcoglycanes de type Delta a et Gamma](#) d'autre part. De plus comme indiqué dans le chapitre sur la Calpaïne-3 un clivage protéolytique par cette protéase [régule l'association Filamine-C et les Sarcoglycanes](#).

**Dés 2003** la FLN-C est connue pour être impliquée dans la [régulation de la morphologie cellulaire](#) mais également dans la [migration des cellules musculaires pro génitrices](#). L'accumulation forte de la Filamine-C se traduit par une formation non-spécifique correspondant à [des amas dit : «Core» dans la fibre musculaire](#)

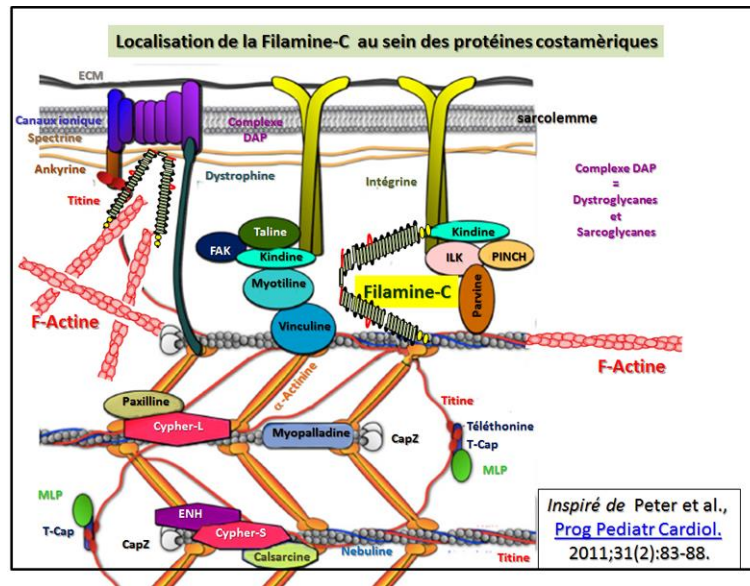
**En 2004**, une relation privilégiée existe entre Filamine-2 et les Sarcoglycanes d'une part mais aussi le complexe [Vinculine-Taline-Intégrine](#) .

**En 2005**, la FLN-C est confirmée comme se liant directement avec la ligne Z du sarcomère et une telle association implique les protéines suivantes : [la FATZ](#) et [la Myotiline](#), ce qui réalise 2 sites de distributions distincts dans la cellule musculaire.



**En 2006**, Un autre travail décrit une interaction entre [RasGAP et Filamine](#). Pour déterminer la signification fonctionnelle de cette interaction, les auteurs utilisent un siARN pour chaque protéine indépendamment. Cette association est en relation avec la régulation de la croissance des myocytes (Voir détails dans l'article en référence). **Puis toujours en 2006**, une étude sur la souris dite KO pour la Filamine-C a été créée. Ainsi l'utilisation de la souris déficiente en FLN-C a aidé à démontrer le rôle de cette protéine dans le [développement et la maintenance de l'intégrité structurale du muscle](#). **En résumé** l'association de la Filamine-C au niveau de la membrane et en liaison avec le sarcomère implique de nombreuses relations de voisinage avec les protéines déjà répertoriées dans cet ensemble de fiches et on va y retrouver aussi bien le complexe autour de la Dystrophine que celui autour de LAlpha7-Bêta-1 Intégrine et même les protéines en association avec la Dysferline. L'ensemble forme un réseau interdépendant qui au niveau du Costamère assure la maintenance, l'intégrité et la signalisation membranaire durant les cycles de contractions-relaxations de la cellule musculaire, et [dans la revue suivante](#) figure une illustration qui résume la situation de la Filamine-C dans la cellule musculaire dont le schéma présenté ci-contre est largement inspiré.

**En 2007**, la CAP (ou [Cbl-Associated Protein](#)) comme protéine adaptatrice des protéines du cytosquelette a été [démontrée comme associée à la FLN-c](#). **Toujours en 2007**, la CAP (ou [Cbl-Associated Protein](#)) comme protéine adaptatrice des protéines du cytosquelette a été [démontrée comme associée à la FLN-c](#). Puis c'est au niveau des costamères que l'on identifie une association entre Filamine-C et la protéine CAP.

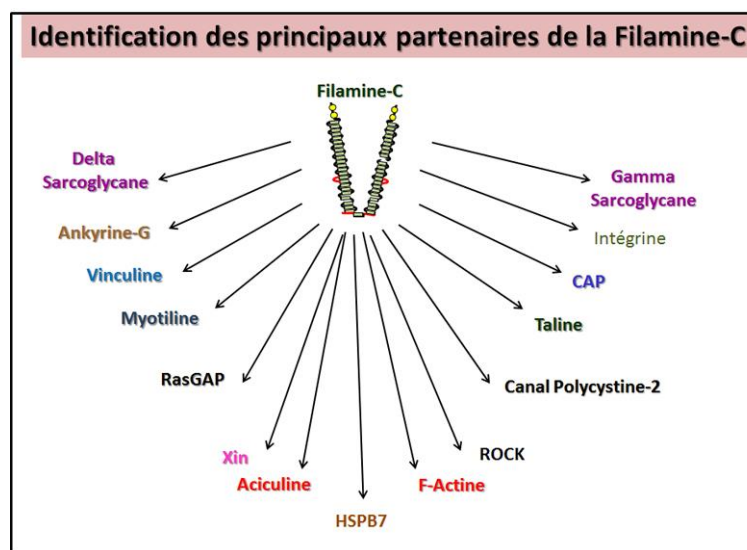


En 2011, une [nouvelle interaction](#) est matérialisée entre Filamine-C et l'Ankyrine-G. il sera de plus identifié dans ce travail une association entre l'entité dont le sigle est OTBD (muscle-specific Obscurin/Titin-Binding related Domain) et la Plectine comme la Filamine-C. Une autre étude la même année démontre et illustre que la Filamine-C fait finalement partie des protéines figurant dans l'organisation d'un costamère dans le muscle. Une [illustration résume la situation](#) vis-à-vis de la distribution spécifique de la Filamine-C dans le muscle.

En 2012 c'est une association avec la [Polycystine-2 \(PC2\)](#) qui est rapportée. La Filamine-C qui est impliquée comme protéine régulatrice du canal PC2 est testée vis-à-vis de la portion N-terminale et C-terminale de ce canal, PC2N et PC2C respectivement. Le travail montre que les parties PC2C et PC2C sont impliquées dans l'association avec la partie C-terminale de la FLNC et dans la dynamique de la régulation Filamine-Actine et ce canal. **Ainsi la même année**, une revue présente une mise à jour des Filamines en tant que jouant un rôle dans diverses voies de communications cellules-cellules comme [mécanorécepteurs](#). **Toujours en 2012** un travail relate que la [Filamine C joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité structurelle](#) des muscles cardiaques et squelettiques. Cette étude fut possible en étudiant plus spécifiquement un mutant dit « ZACRO » (ZAC) qui présente une hypertrophie du cœur.

En 2013, la Kinase dite « RhoA-Rho-associée (=ROCK) joue un rôle dans la signalisation via la -F-actine au niveau des cellules musculaires lisses artériolaires et augmente aussi l'expression des [récepteurs  \$\alpha\$ 2C-adrénergiques fonctionnels de translocation](#) ( $\alpha$ 2C-EI) qui interviennent dans la vasoconstriction dans les petits vaisseaux sanguins (artéριοles). Les petites GTPase RAPIA liés à Ras sont impliqués dans l'augmentation de l'expression de  $\alpha$ 2C-EI et favorisent la translocation de  $\alpha$ 2C-EI du noyau vers la surface intra-cellulaire de la membrane plasmique et se trouvent alors colocalisées avec la Filamine sur les filaments intracellulaires de F-Actine. Ces études étendent des résultats précédents et démontrent ainsi que le sauvetage fonctionnel des récepteur  $\alpha$ 2C-EI est médiée par la signalisation Rap1-Filamine. La perturbation de cette voie de signalisation peut conduire à des altérations de la distribution AR et de la fonction physiologique des récepteurs  $\alpha$ 2C-EI. Par ailleurs, les expressions tissulaires de FLNC (à la fois dans les tissus normaux et tumoraux) ont été examinées par immunohistochimie et analyse par RT-PCR quantitative. Le niveau d'auto-anticorps anti-FLNC dans le sérum a été mesuré par ELISA chez des volontaires sains et chez les patients avec divers gliomes. De plus, la restriction calorique modérée (CR) peut

améliorer la stimulation de la phosphorylation de l'insuline via la kinase Akt et l'absorption du glucose dans les muscles de 24 mois-vieux rats. Ce processus est possible une cascade de phosphorylation sur les résidus suivant : FLNC (Ser2213), GSK3 $\alpha$  (Ser21) et GSK3 $\beta$  (Ser9) via [la médiation par l'insuline de ces substrats de la kinase Akt](#) dans les muscles à contraction lente et/ou rapide chez des rat âgés de 24 mois. Les [Filamines sont associées avec un canal sodique](#) particulier référencé comme « Epithelial sodium channel , (=ENaC) ». Cette interaction provoque l'inhibition de l'activité du canal dans le rein en particulier. Une étude présente une [Implication du facteur de transcription nécessaire à la croissance cellulaire](#) et référencé comme « Serum response factor (=SRF) » indique l'implication des Filamines. Un défaut dans la résistance artérielle et la micro vascularisation a été associé à ce facteur. IL est accompagné par une baisse de la **polymérisation de l'Actine**, de la **Filamine dite de type A**, et de la **Kinase spécifique des Chaînes légères de Myosine**. Le niveau d'expression, la sensibilité et l'activité du canal lié au Stress sont activés en réponse à la pression.



**En 2014, la FLNC** a été trouvée comme exprimée dans les tissus avec gliomes et son niveau est évalué en relation avec un état tumoral de plus en plus avancé. Ce travail indique que le niveau d'auto-anticorps anti-FLNC sérique était significativement plus élevée chez les patients atteints de gliome de faible développement que chez les patients atteints de gliome de fort développement ou chez des volontaires sains. Cela révèle que l'[anticorps Anti-Filamine-C](#) circulant est un bon biomarqueur de l'état naissant des gliomes. Une interaction entre les protéines [Filamine C et Xin avec l'Aciculine](#) se révèle comme essentielle pour un **bon assemblage de la maintenance et de la régénération de la myofibrille**. (Voir les schémas en fin d'article en référence). En guise de **bilan en 2015**, un schéma récapitulatif simplifié tente de donner une idée de l'identité des principaux partenaires de la Filamine-C qui ont finalement un lien directe avec la cellule musculaire au niveau de son cytoplasme et de son noyau.

## FLN-C, et sa relation avec une Pathologie

**Dès 1985**, ceci au regard des degrés de compensation variable de chacun des partenaires présents dans une fibre musculaire suite à la déficience de l'un d'entre-eux, on observe une forte implication de la Filamine-C dans le muscle. Un schéma récapitulatif tente de montrer la distribution imbriquée de ces protéines tant au sein de la membrane elle-même que pour la

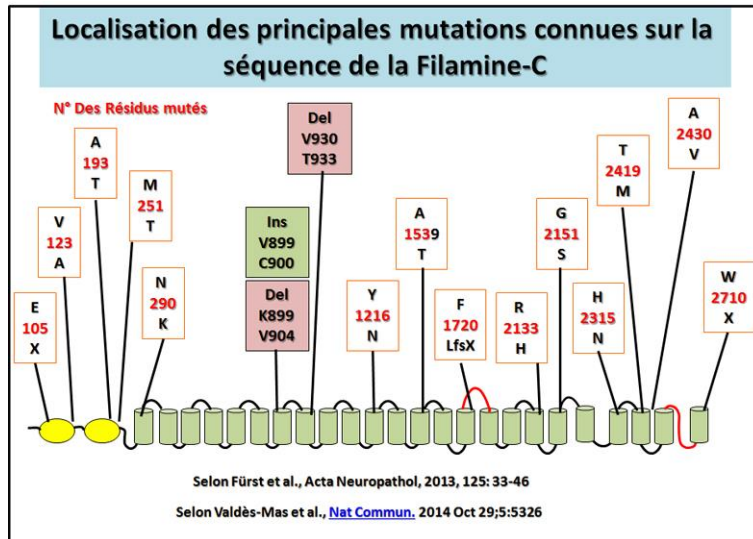


connexion avec le réseau de filaments fins et épais constituant le système contractile lui-même. On trouvera des informations complémentaires sur les propriétés et les fonctions des Filamines dans [différents travaux récapitulatifs](#) . En 1987, au cours de l'analyse détaillée de la [Pathologie de Duchenne](#) on va enregistrer une accumulation de FLN-c ce qui indique que **cette dernière compenserait** en partie le déficit en Dystrophine.

En 2004, c'est le constat suivant pour [plusieurs types de pathologies musculaires](#), il est rapporté une distribution anormale de la Filamine-C. Dès 2005, une mutation au niveau de la Filamine-C fut récemment associée avec les symptômes cliniques rencontrés dans une myopathie myofibrillaire classée comme dystrophie des ceintures. Plus précisément c'est une mutation ciblée dans [la zone de dimérisation des Filamines qui conduit à ce type de myopathie myofibrillaire](#) .

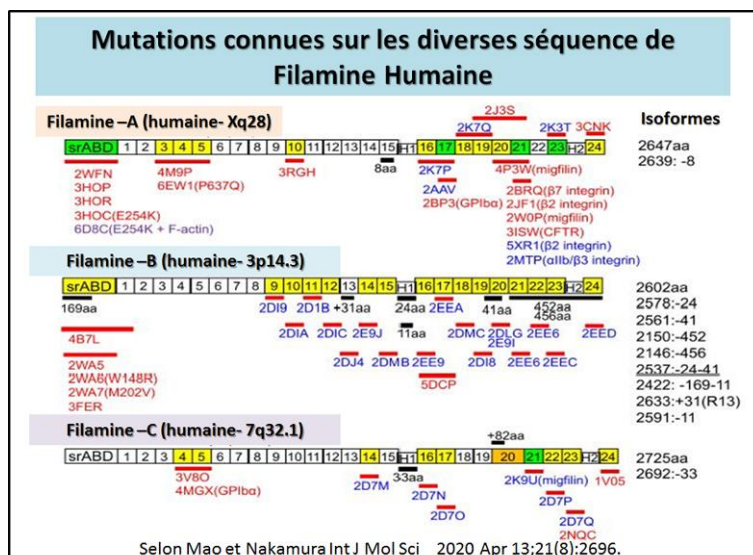
En 2006, on va constater que l'[absence de FLN-C va se traduire par de sévères défauts](#) au niveau de la **myogénèse** avec altération de la **structure des myotubes**. En 2007, avec de nouvelles données qui concernent l'accumulation de Filamine dans les myopathies sont regroupés plusieurs types de pathologies sous le terme "[Filaminopathie](#)". Dans les années **2008-2009**, on regroupe parfois les pathologies associées sous le terme de « [pathologies de la ligne Z](#) », mais également de [myopathies des myofibrilles](#) (MFMs = MyoFibrillar Myopathies). Puis en 2010 chez une [famille chinoise une nouvelle mutation](#) est détectée au niveau de la Filamine. C'est le seul cas combiné d'une délétion avec insertion simultanée au même endroit qui est actuellement décrit pour la Filamine-C (Voir schéma récapitulatif en fin de chapitre).

En 2013, on observe un phénomène de déficit dans le [processus de dégradation des protéines](#) dans le cas d'une myopathie myofibrillaire causée par des mutations au niveau de la FLNC. **La même année ne revue de**, sur les [pathologies et mécanismes liés aux Myopathies](#) en corrélation avec des défauts sur la Filamine-C. Puis un article relate également une nouvelle mutation de la [FLNC chez un patient atteint de myopathie myofibrillaire](#) avec une ataxie cérébelleuse à début tardif. Cas d'un enfant qui présente [une déficience en Filamine dite de type A](#). On observe comparativement à d'autres cas des fuites d'air pulmonaire similaires chez tous ces enfants présentant une Occlusion par ballonnet bronchique. Une analyse combinée utilisant 2 techniques complémentaires, d'une par la microdissection avec un laser, et d'autre par la spectrométrie de Masse, permet de mieux identifier de nouvelles protéines associées à des pathologies en étudiant les protéines présentes dans des agrégats peptidiques chez des [patients atteints de Filaminopathie](#).



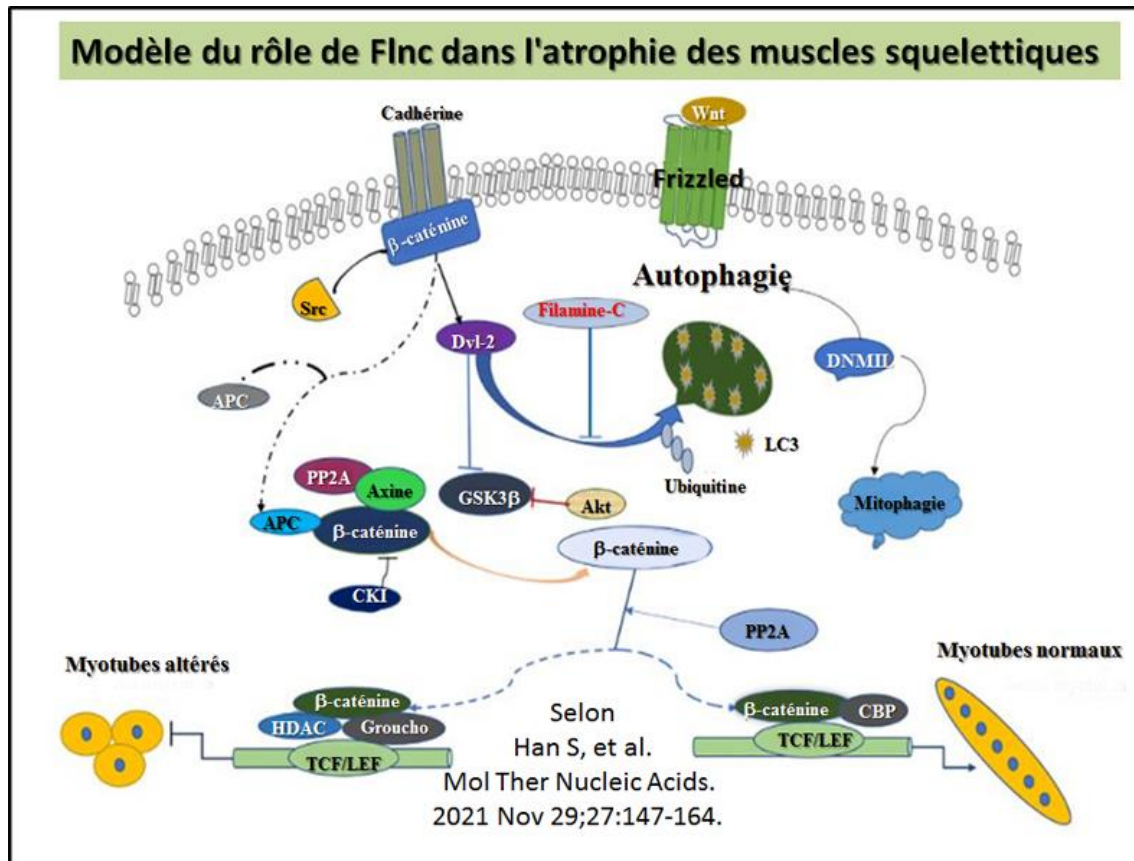
Une **nouvelle étude de 2014**, va comptabiliser l'ensemble des mutations connues comme affectant spécifiquement la Filamine-C et on peut dresser une carte qui montre leur distribution sur la séquence de cette protéine. Un schéma récapitulatif [dresse ci-contre la localisation](#) selon le domaine concerné et l'identification du type de mutation rencontré.

La Filamine de type C sous forme de dimère forme une association avec la protéine nommée « Heat Shock de type Bêta7 » **HSPB7**. En fait l'étude chez la souris déficiente en HSPB7 montre de relatives importantes altérations au niveau de l'organisation de la Dystrophine et des protéines associées. Les auteurs observent qu'au niveau des composants du complexe des glycoprotéines associées à la Dystrophine, les Sarcoglycanes gamma et Delta sont sur exprimés et mal localisés ce qui n'est pas le cas de la Dystrophine elle-même. Ces résultats suggèrent que la **protéine HSPB7** joue [un rôle fonctionnel essentiel pour le maintien de l'intégrité musculaire](#) via une interaction avec la **Filamine FLNC dimérique** et une telle association semble être capable de juguler l'apparition et la progression de la myopathie.



**En 2020** une mise à jour des connaissances acquises figure dans ce travail sur [la structure et la fonction de la filamine C dans le muscle au niveau du disque Z-](#). La filamine C (FLNC) est l'une des trois protéines de la famille des filamines comprenant (filamine A (FLNA),

filamine B (FLNB) et FLNC) qui **réticulent les filaments d'actine et interagissent avec de nombreux partenaires de liaison**. Cette revue se concentre sur **la compréhension actuelle du FLNC**. On trouve en consultant l'article en référence dans la figure N°2 l'allure générale d'un dimère de filamines. De plus la figure N°1 indique l'ensemble des mutations connues actuellement et concernant l'une des 3 formes des filamines d'origine humaine. Un schéma récapitulatif illustre l'ensemble des mutations connues sur ces 3 séquences des filamines humaines.



**En 2021**, cette analyse [concerne la filamine C qui est susceptible de réguler l'atrophie des muscles squelettiques en stabilisant dishevelled-2 pour inhiber l'autophagie et la mitophagie](#). La filamine C (Flnc) est un membre de la famille des protéines de liaison à l'actine, qui est préférentiellement exprimée dans les tissus musculaires cardiaques et squelettiques. Bien que l'on sache qu'elle interagit avec des protéines associées à la myopathie myofibrillaire, son rôle unique dans le muscle squelettique reste largement inconnu. Dans cette étude, il est identifié les fonctions biologiques de Flnc in vitro et in vivo en utilisant des cellules myoblastes primaires de poulet et des modèles animaux, respectivement. Les résultats montrent que le taux de croissance et la masse du muscle squelettique des poulets à croissance rapide (poulets de chair) sont significativement plus élevés que ceux des poulets à croissance lente (pondeuses). En outre, il a été constaté que l'expression de Flnc dans le muscle squelettique des poulets de chair était plus élevée que celle des pondeuses. Ces résultats indiquent que Flnc est fortement exprimé dans le muscle squelettique, en particulier dans le muscle squelettique des poulets de chair par rapport à celui des pondeuses. **Cela suggère que Flnc joue un rôle régulateur positif dans le développement des myoblastes**. Le knockdown de Flnc entraîne une atrophie musculaire, alors que la surexpression de Flnc favorise l'hypertrophie musculaire in vivo dans un modèle animal. Il a également été découvert que Flnc interagissait avec dishevelled-2 (Dvl2), activait la voie de signalisation wnt/β-caténine et contrôlait le

développement des muscles squelettiques. Flnc a également contrarié le système d'autophagie médié par LC3 en diminuant l'ubiquitination de Dvl2. De plus, l'abaissement de Flnc a activé et augmenté de manière significative la mitophagie. En résumé, ces résultats indiquent que l'absence de Flnc induit l'autophagie ou la mitophagie et régule l'atrophie musculaire. Ci-contre un modèle du rôle de Flnc dans l'atrophie des muscles squelettiques est présenté

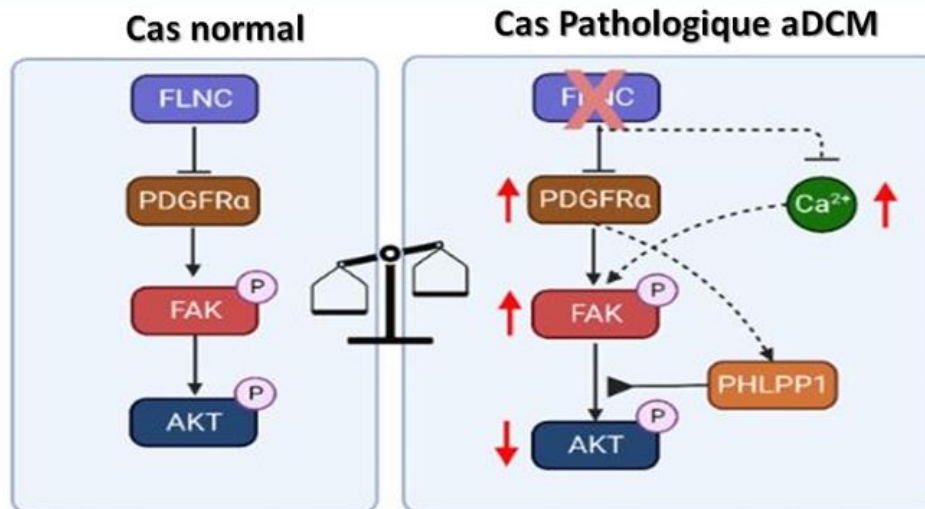
**En 2022**, une nouvelle étude indique [des potentiels nouveaux rôles pathogènes de la filamine B en fonction des cellules dans différentes malformations du squelette](#). Les mutations du gène de la filamine B (FLNB) peuvent entraîner un spectre de malformations squelettiques autosomiques, notamment le syndrome spondylorcarpotarsal (SCT), le syndrome de Larsen (LRS), l'atélostéogenèse de type I (AO1), l'atélostéogenèse de type III (AO3) et la dysplasie en boomerang (BD). Parmi eux, le LRS est moins grave, tandis que la BD présente un phénotype plus sévère. Cependant, le mécanisme moléculaire qui sous-tend les différences de phénotypes cliniques des différents variants de la FLNB n'a pas été entièrement déterminé. Il est présenté ici deux patients souffrant d'un SRL dominant autosomique et d'un rachitisme vitamine D-dépendant de type IA autosomique récessif (VDDR-IA). Le séquençage de l'exome entier a révélé deux nouveaux variants faux sens dans la FLNB, c.4846A>G (p.T1616A) et c.7022T>G (p.I2341R), qui sont situés respectivement dans les répétitions 15 et 22 de la filamine B. L'expression de la FLNB 234141 a été observée dans le cadre d'un test de dépistage de la maladie. L'expression de FLNBI2341R dans le tissu musculaire de notre patient atteint de SRL était remarquablement élevée. Des études in vitro ont montré que les deux variantes entraînaient l'absence de filopodes et l'accumulation des mutants dans la région périnucléaire des cellules HEK293. Il a été également constaté que c.4846A>G (p.T1616A) et c.7022T>G (p.I2341R) régulaient l'ostéogenèse endochondrale de différentes manières. c.4846A>G (p.T1616A) activait les voies AKT en inhibant SHIP2, supprimait la voie Smad3 et entravait l'expression de Runx2 dans les cellules Saos-2 et ATDC5. c.7022 T>G (p.I2341R) active les voies AKT et Smad3 et augmente l'expression de Runx2 dans les cellules Saos-2, tandis que dans les cellules ATDC5, il active les voies AKT en inhibant SHIP2, supprime la voie Smad3 et réduit l'expression de Runx2. **Cette étude a démontré les mécanismes pathogènes de deux nouveaux variants de FLNB dans deux contextes cliniques différents et a prouvé que les variants de FLNB pouvaient non seulement causer directement des malformations squelettiques, mais aussi aggraver les symptômes squelettiques dans le cadre d'autres maladies du squelette.** En outre, les variantes de FLNB affectent différemment le développement du squelette, ce qui contribue à l'hétérogénéité clinique des troubles liés à FLNB.

**En 2023**, ce travail porte sur [la filamine C \(FLNC\) est essentielle à l'intégrité du myocarde des mammifères](#). FLNC, codant pour la filamine C, est l'un des gènes les plus mutés dans la cardiomyopathie dilatée et hypertrophique. Cependant, le rôle précis de la filamine C dans le cœur des mammifères n'est toujours pas clair. Dans cette étude, il a été démontré que les souris Flnc globales (FlncgKO) et les souris knock-out spécifiques aux cardiomyocytes (FlnccKO) mouraient in utero d'une grave rupture du myocarde ventriculaire, ce qui indique que la filamine C est nécessaire au maintien de l'intégrité structurelle du myocarde dans le cœur des mammifères. Contrairement à la croyance commune selon laquelle la filamine C agit comme un inactivateur d'intégrine, il a été observé une activation atténuée de l'intégrine  $\beta 1$  spécifiquement dans le myocarde des souris FlncgKO. **Bien que la suppression de l'intégrine  $\beta 1$  des cardiomyocytes n'ait pas récapitulé le phénotype de rupture cardiaque chez les souris knock-out Flnc, la suppression à la fois de l'intégrine  $\beta 1$  et de la filamine**

**C des cardiomyocytes a entraîné des ruptures cardiaques beaucoup plus graves que la suppression de la filamine C seule.** Ces résultats démontrent que la filamine C agit de concert avec l'intégrine  $\beta 1$  pour maintenir l'intégrité structurelle du myocarde pendant le développement du cœur des mammifères.

Cette analyse rapporte que [le variant FLNC Ala1186Val lié à la myopathie des corps cytoplasmiques et à la cardiomyopathie provoque une instabilité de la protéine](#). Les troubles liés à la filamine C comprennent les myopathies et les cardiomyopathies liées à des variantes du gène FLNC. La filamine C appartient à une famille de protéines se liant à l'actine et impliquées dans la stabilité des sarcomères. Cette étude examine l'impact pathogène du variant pathogène FLNC c.3557C > T (p.Ala1186Val) associé à une myopathie à corps cytoplasmique et à une cardiomyopathie d'apparition précoce chez trois patients non apparentés. Il a été procédé à l'imagerie clinique et à la caractérisation myopathologique et génétique de trois patients atteints d'une myopathie et d'une cardiomyopathie à début précoce. L'analyse bioinformatique, l'interprétation des variantes et l'analyse de la structure des protéines ont été effectuées pour valider et évaluer les effets de la variante C de la filamine. Tous les patients présentaient un phénotype clinique homogène marqué par une myopathie contracturale sévère, entraînant une perte de la marche. Ils présentaient une atteinte respiratoire importante et des cardiomyopathies restrictives ou hypertrophiques. **Le variant Ala1186Val est situé dans la boucle inter-brins impliquée dans la stabilisation intradomaine et/ou les interactions interdomaines avec les domaines Ig-like voisins.** La modélisation 3D met en évidence des modifications structurelles locales impliquant des résidus proches et ayant probablement un impact sur la stabilité de la protéine, provoquant l'agrégation de la protéine sous la forme de corps cytoplasmiques. Les études myopathologiques ont révélé l'agrégation prédominante et la régulation à la hausse des protéines LC3B et p62 associées à l'agrégation. Dans l'ensemble, le variant Ala1186Val du gène FLNC provoque une myopathie sévère avec des contractures, une atteinte respiratoire et une cardiomyopathie due à l'agrégation des protéines dans les muscles des patients.

**le crénolanib (un médicament approuvé par la FDA)  
comme stratégie thérapeutique  
pour traiter la cardiomyopathie FLNC.**



Selon Gao S, et al., Cells. 2024 Feb 2;13(3):278.

Cette analyse montre [une déficience en filamine C nuit à la stabilité des sarcomères et active la Focal Adhesion Kinase par le biais de la signalisation PDGFRA dans les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites.](#) Les mutations tronquantes de la filamine C (FLNC) sont associées à la cardiomyopathie dilatée et à la cardiomyopathie arythmogène. La FLNC est une protéine qui se lie à l'actine et qui est connue pour interagir avec des protéines transmembranaires et structurales. L'ablation de la FLNC dans les cardiomyocytes devrait donc perturber l'adhésion cellulaire, l'organisation du cytosquelette, l'intégrité structurelle des sarcomères et probablement la fonction nucléaire. **Cette étude précédente a montré que les profils transcriptionnels des délétions homozygotes de FLNC dans les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC-CM) sont très comparables aux profils transcriptionnels des hiPSC-CM provenant de patients présentant des mutations tronquantes de FLNC.** Par conséquent, dans cette étude il est utilisé des myocytes cardiaques knock-out FLNC dérivés de hiPSC et modifiés par CRISPR-Cas comme modèle de cardiomyopathie FLNC afin de déterminer les mécanismes pathogènes et d'examiner les changements structurels causés par la déficience en FLNC. Les données de séquençage de l'ARN ont indiqué l'augmentation significative de la signalisation de l'adhésion focale et la dysrégulation des gènes des filaments minces dans les hiPSC-CM knockout FLNC (FLNCKO) par rapport aux hiPSC-CM isogéniques. En outre, ces résultats suggèrent que la perte totale de FLNC dans les cardiomyocytes a entraîné des défauts du cytosquelette et l'activation de la kinase d'adhésion focale. L'inhibition pharmacologique de la signalisation PDGFRA à l'aide du crénolanib (un médicament approuvé par la FDA) a réduit l'activation de la kinase d'adhésion focale et a partiellement normalisé la voie de signalisation d'adhésion focale. Les résultats de cette étude suggèrent qu'il est possible d'utiliser un médicament approuvé par la FDA (le crénolanib) comme stratégie thérapeutique pour traiter la cardiomyopathie FLNC.

Cette étude montre [la génération de deux lignées hiPSCs de deux patients porteurs de mutations tronquantes dans le domaine de dimérisation de la filamine C](#). Il est présenté ici les lignées de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSCs), HIMRi004-A et HIMRi005-A, issues de fibroblastes dermiques d'une femme de 48 ans (HIMRi004-A) porteuse d'une mutation faux-sens traduisant la première isoforme décrite de la filamine C p.W2710X et d'une femme de 56 ans (HIMRi005-A) porteuse d'une mutation récemment décrite dans le même domaine p.Y2704X. Les deux lignées sont générées par l'expression lentivirale de OCT4, SOX2, KLF4 et c-MYC. **Les lignées présentent une morphologie typique de cellules souches embryonnaires, expriment des marqueurs de pluripotence, conservent un caryotype normal (46, XX) et ont la capacité de se différencier dans les trois couches germinales.** Les deux lignées peuvent être utilisées pour élucider les mécanismes pathologiques des myopathies myofibrillaires FLNC et pour développer de nouvelles options thérapeutiques.

## En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La Filamine-2 (FLN-C)** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **La Filamine-2** 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 :** FILAMIN C; [FLNC](#) ;

**Pathologies associées:** MYOPATHY, DISTAL, 4; [MPD4](#); MYOPATHY, MYOFIBRILLAR, 5; [MFM5](#).