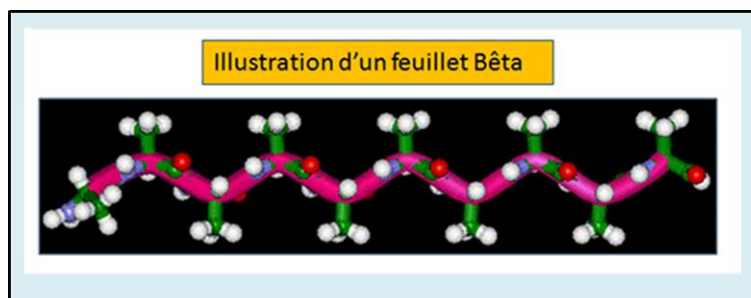


# AHNAK la protéine = La Desmoyokine

## Introduction

Isolée et étudiée en microscopie [électronique la Desmoyokine](#) fut identifiée comme une protéine géante de 170 nanomètres présente dans les [desmosomes](#). (structures cellulaires qui sont des jonctions qui assurent la solidité mécanique du tissu, et donc la cohésion des cellules constitutives du tissu entre- elles, et ceci partout où cela est nécessaire).

La Desmoyokine ou AHNAK, (la protéine humaine homologue [AHNAK qui signifie géant en Hébreux](#); est originellement identifiée [comme une protéine géante phosphorylée](#) qui est présente dans les tumeurs) est une protéine ubiquitaire qui est trouvée dans une multitude de cellules. C'est une très grande protéine de 5890 résidus. Elle possède une partie N-terminale de 498 résidus contenant un domaine PDZ, puis un large domaine central de 4390 résidus organisés en unités répétitives d'environ 100-120 résidus chacune et d'une partie C-terminale de 1022 résidus. La partie centrale est en fait prédite comme organisée selon plusieurs feuillets Bêta antiparallèles connectée par des structures en boucles. (voir illustration des feuillets Bêta (= [Bêta-strand](#))).



Avec les diverses données de structures il a donc été possible de proposer [un portrait robot](#) de cette nouvelle protéine, la Desmoyokine ou AHNAK, avec dans les schémas (1 et 2) présentés ci-dessus l'organisation de la partie centrale et en schéma (3) la protéine dans sa totalité.

Puis on va ensuite découvrir que 2 version de cette protéine existent que l'on va codifier AHNAK-2 et AHNAK-1 .

Tableau récapitulatif des différentes séquences de l' <b>AHNAK</b>			
Protéine	PM	Gène locus	Site d'expression
AHNAK-2	616 kDa	14q32.33	Ubiquitaire
Desmoyokine ou AHNAK-1	680 kDa	11q12	Ubiquitaire

L'ensemble des données de séquences sur ces protéines est réuni dans le tableau avec les liens suivant pour ces deux entités : [Q81VF2](#) et [Q09666](#)

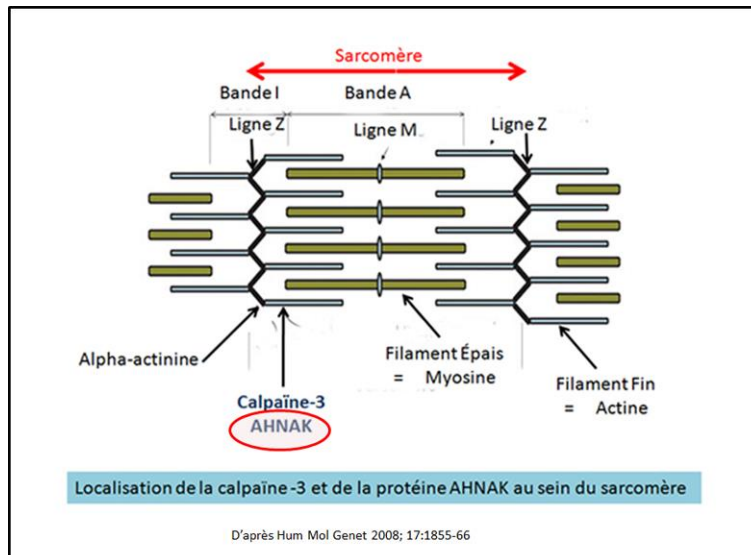
Pour ce qui concerne la version AHNAK-2 il existe 3 isoformes répertoriées avec des variances de longueur de séquences [Isoforme 1](#), [Isoforme 2](#) et [Isoforme 3](#)

### Propriété et Rôle de la Desmoyokine

Elle se distribue au niveau de la membrane, elle est connue comme interagissant [avec le complexe Annexine-A2 et S100](#) et participe à l'architecture de la membrane cellulaire en régulant l'organisation du réseau d'Actine corticale.

Le tétramère Annexine-2 qui correspond à l'association de 2 Annexines de type A2 et d'un dimère de protéines S100A10 [recrute la protéine AHNAK](#) dans les micro domaines membranaires riches en cholestérol. La protéine AHNAK est décrite comme un nouveau partenaire de la Dysferline dont le rôle est important durant la [régénération du muscle squelettique](#).

Mais elle se trouve également **distribuée dans le muscle cardiaque**. La portion C-terminale de la protéine [AHNAK induit la formation de faisceaux de filaments d'Actine](#) et stabilise ainsi la contraction musculaire. L'expression de la protéine [AHNAK ne se limite pas au muscle](#) mais se retrouve aussi dans les cellules de l'épithélium.

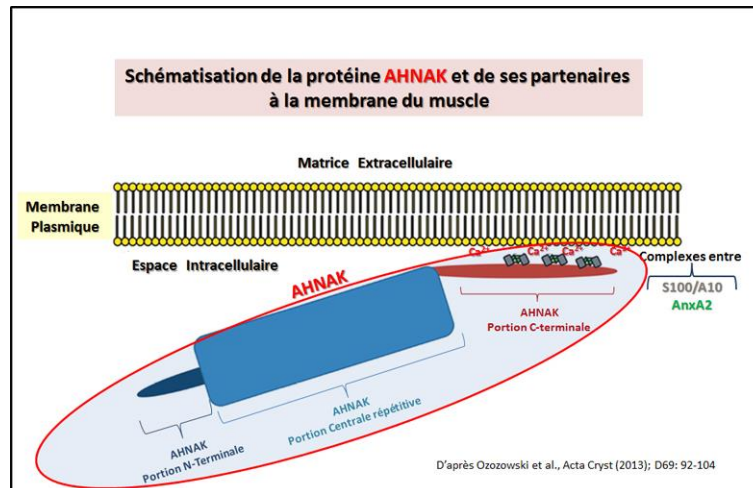


La **Calpaïne-3** module la présence de la Dysferline musculaire du fait que la [protéine AHNAK est spécifiquement dégradée par cette protéase](#) en présence de calcium. Il existe dans cet article une localisation précise de la Calpaïne-3 et de la protéine AHNAK à la jonction des bandes A et I dans le sarcomère comme indiqué dans le schéma suivant. Un chapitre traite plus particulièrement de la Calpaïne-3 dans la suite de cette revue (voir chapitre la Calpaïne-3).

Des travaux démontrent que d'une part les protéines AHNAK peuvent être des protéines costamériques qui participent à [la rigidité des fibres musculaires squelettiques](#). De plus c'est une protéine en relation avec la membrane cellulaire et nucléaire [qui interagit directement avec la Dysferline](#).

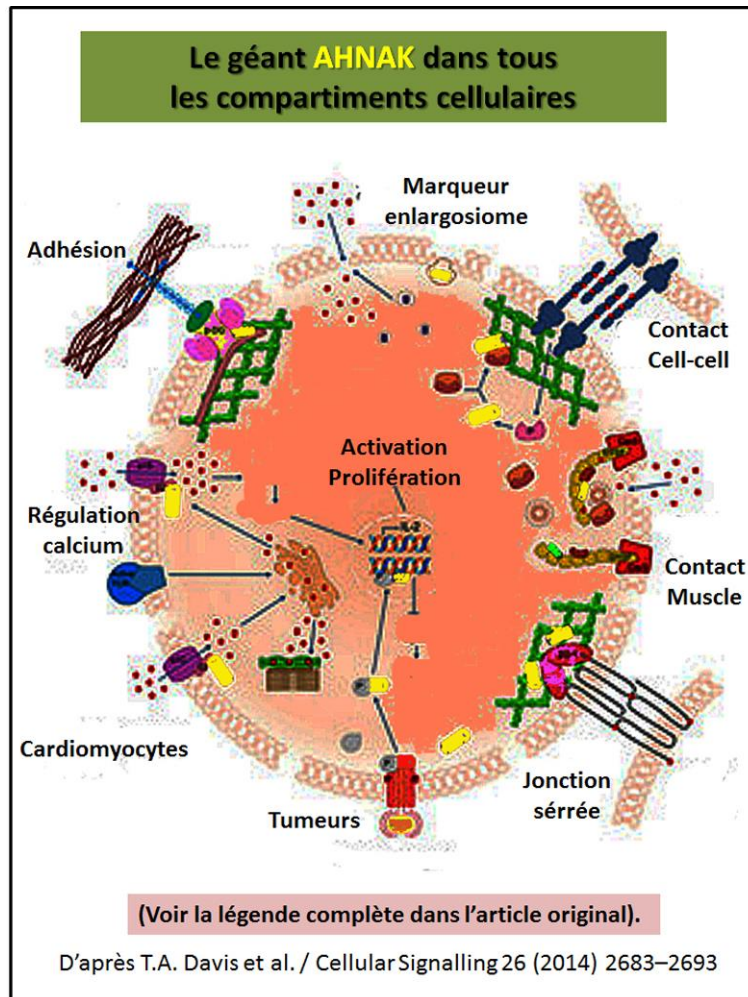
- **En 2011**

Un travail de recherche définit mieux **le rôle potentiel de la protéine AHNAK-1 au sein du tissu musculaire**. L'étude porte sur **des biopsies de muscles Humains** provenant de patients avec myopathie des ceintures (LGMD) causée par des mutations **soit dans la Dysferline (LGMD2B)**, soit dans la Calpaïne-3 (LGMD2A). Sur des coupes de tissus il a été étudié le taux d'expression et la localisation de la protéine AHNAK-1. Les auteurs ont constatés **que la protéine AHNAK-1 a perdu sa localisation dans le sarcolemme chez les patients LGMD2B** mais pas chez ceux atteints de LGMD2A. il est alors proposé que cela pourrait s'expliquer si la protéine AHNAK-1 contribuait au même titre que la Dysferline à la libération des vésicules musculaires au sein de la membrane de la cellule musculaire. Consulter [les détails dans l'article indiqué](#).



- 
- **En 2012**, une avancée dans la découverte de l'agencement des protéines au niveau membranaire ([Voir travaux de Septembre 2012](#)) apporte des données nouvelles sur la formation d'un complexe ternaire asymétrique impliquant la partie C-terminale de la protéine [AHNAK](#) et un hétérotétramère formé par les protéines [S100A10](#) et [Annexine A2](#).
- **En 2013**
  - Une étude sur le muscle lisse [démontre que le rôle d'organisateur](#) des relations entre les protéines présentent dans ce muscle au cours de la migration cellulaire est en partie réalisé par la protéine AHNAK et implique entre autre la participation de la protéine RAC.
  - Une nouvelle analyse de la [partie C-terminale de la protéine AHNAK](#) révèle son importance dans la formation d'un complexe dit 2 :2 :1 avec comme partenaires la protéine S100 de type A10 et Annexine A2 (formation d'un hétérotétramère [(p11)2(AnxA2)2]). (Consulter l'illustration de la relation de cette partie C-terminale avec la membrane et les s100 (en présence de calcium), et les Annexines dans l'article indiqué plus haut)
  - La protéine AHNAK couplé à un dosage des marqueurs de l'inflammation (comme MIF ou les neutrophiles) représente un meilleur indicateur que le dépistage de la protéine AHNAK seule dans les cas de carcinome du Larynx. (Voir schéma didactique initial de la [figure 5 présentée dans l'article en référence](#)). L'illustration ci-contre reprend cette information.

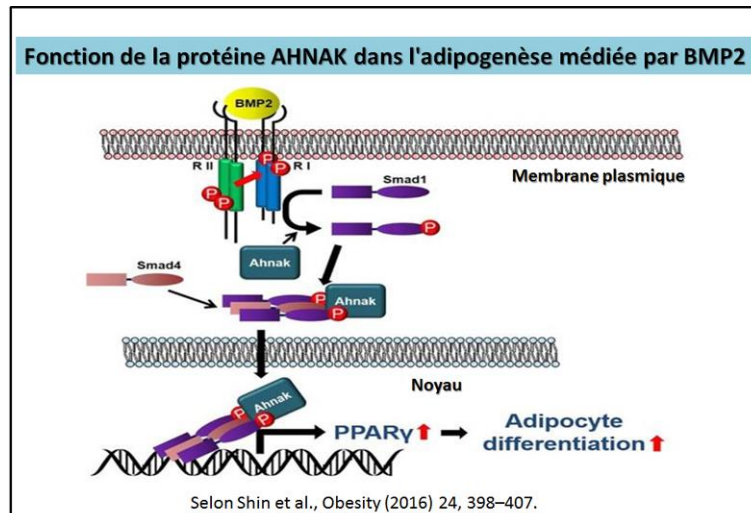
## **Relation AHNAK et Pathologies en 2014**



La protéine dite AHNAK mise à jour en 2014 (voir schéma récapitulatif de la distribution de la protéine [AHNAK selon les compartiments cellulaires](#)).

- Une corrélation est actuellement établie entre [la protéine AHNAK et les métastases](#) dans le **mésotéliome**.
- Il existe également une **association de l'évolution** des cancers avec [des marqueurs de tumeur](#) associés à la migration / invasion cellulaire comme l' **AHNAK**.
- Ainsi parmi [les fonctions de l' AHNAK on parle de cette protéine](#) en tant que suppresseur de tumeur par l'intermédiaire d'une modulation de la voie de signalisation TGFβ / Smad.
- Il se trouve que **la souris KO** pour la protéine AHNAK se trouve [protégée contre l'obésité dite « Diet-Induced »](#) mais est intolérant au glucose.

**En 2015**, La [protéine Géante AHNAK](#) se trouve au carrefour de tous les métiers comme l'illustre la Fig 2 de l'article en référence et voir [addendum de 2015](#)). Il est observé une augmentation des [proliférations cellulaires et de la neurogénèse](#) dans le gyrus denté de l'hippocampe chez la **souris déficientes AHNAK**.

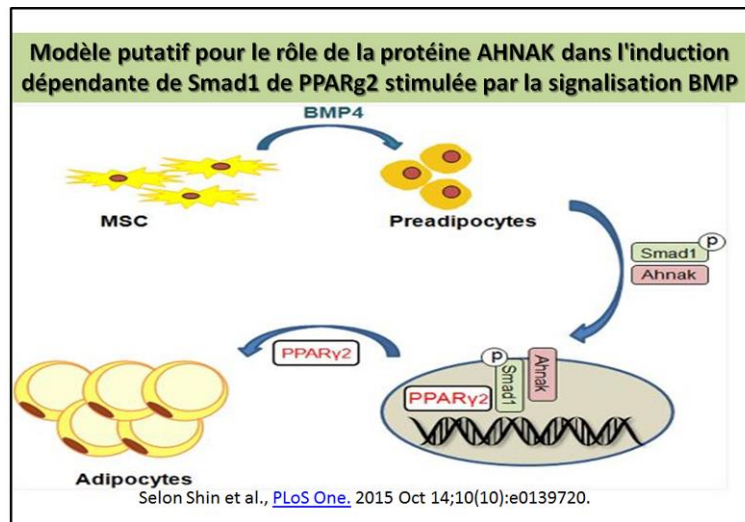


**Toujours en 2015**, cet article porte sur la résistance à l'obésité et la [sensibilité accrue à l'insuline chez des souris « AHNAK - /- » nourries avec un régime alimentaire riche en graisse](#). Ces animaux présentent une adipogenèse altérée et à une augmentation des dépenses énergétiques. Il en est déduit un modèle putatif pour le rôle de la protéine AHNAK dans l'induction dépendante de Smad1 de PPAR $\gamma$ 2 stimulée par la signalisation BMP dans les cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse (ADSC) En résumé l'adipogenèse dans les ADSC était altérée chez ces souris AHNAK-KO. La protéine AHNAK joue un rôle crucial dans l'accumulation de graisse corporelle en régulant le développement du tissu adipeux via une interaction avec la protéine SMAD1 et semble être ainsi impliquée dans l'homéostasie métabolique. Ces données indiquent qu'AHNAK est nécessaire à la différenciation des adipocytes via la liaison de SMAD1 au promoteur Ppar $\gamma$ 2 après stimulation par BMP4 comme le présente la figure récapitulative présentée ci-contre. Similaire à AHNAK, SCHNURRI-2 interagit avec SMAD1 et contrôle l'adipogenèse via l'activation de la transcription par Ppar $\gamma$ 2. Toutefois, les possibilités sous-jacentes de la participation d'AHNAK à la régulation de la translocation nucléaire ou à la stabilité de pSMAD1 restent à déterminer. Bien que des études supplémentaires soient également nécessaires pour élucider la fonction de la signalisation SMAD1 dépendante d'AHNAK dans l'hypertrophie adipeuse in vivo, des preuves antérieures ont montré que la signalisation BMP / SMAD favorise l'adiposité par l'expression de Tob2 chez la souris.

**En 2016, cette étude présente** la [régulation de l'expression de C-Myc par AHNAK ce qui favorise la génération de cellules souches pluripotentes](#) et induites (CSPi). Comme l'indique la conclusion de ce travail prises ensemble, ces données fournissent la preuve d'un nouveau rôle pour AHNAK dans la détermination du destin des cellules au cours du développement et suggèrent que la manipulation d'AHNAK et la voie de signalisation associée pourrait fournir un moyen de réguler la génération de CSPi.

Dans cette étude il est démontré que la [protéine AHNAK est régulé négativement dans le mélanome](#), ce qui peut indiquer une issue médiocre et peut être requis pour l'expression de la cadhérine-1 fonctionnelle. L'examen de l'ensemble de données en consultant la base de données Omnibus portant sur l'expression des gènes suggère que la régulation négative de l'ARNm d'AHNAK et la mutation du gène AHNAK sont courantes dans le mélanome métastatique et sont corrélées avec un résultat médiocre. L'inactivation d'AHNAK dans les mélanocytes primaires et dans une lignée cellulaire de kératinocytes a entraîné une réduction de la cadhérine-1 détectable. Il s'agit du premier rapport qui établit une corrélation entre une

perte d'AHNAK, l'existence d'un mélanome et une issue défavorable pour le patient. Il est ainsi émis l'hypothèse qu'AHNAK est nécessaire à l'expression fonctionnelle de la cadhérine-1.



Dans ce document figure la confirmation la [protéine AHNAK comme susceptible de stimuler la différenciation des adipocytes médiée par BMP2](#) via l'activation de Smad1. En fait un modèle est proposé suite à ce travail pour la fonction de la protéine AHNAK dans l'adipogenèse médiée par BMP2. L'activation de la signalisation Smad1 induite par BMP2 est régulée par AHNAK. La protéine AHNAK stimule la phosphorylation de Smad1 et favorise la translocalisation nucléaire de Smad1. La protéine Smad1 se lie aux SBE (= Smad-binding elements) de la région promotrice de PPARc et va fonctionner en tant que facteur de transcription. En conséquence, la signalisation en aval favorisée par PPARc est positivement régulée et la différenciation des adipocytes est accrue.

Cette étude porte sur le déficit en [AHNAK qui favorise le brunissement et la lipolyse chez les souris en augmentant la réactivité à la signalisation  \$\beta\$ -adrénergique](#). En outre, la WAT déficiente en AHNAK contenait plus d'éosinophiles et des niveaux plus élevés de cytokines de type 2 (IL-4 / IL-13) afin de promouvoir le brunissement de la zone tissulaire identifiée comme WAT (white adipose tissue) en réponse à un antagoniste de l'ADBR3 de sigle CL-316243. Ceci était associé à une augmentation du tonus sympathique dans la zone WAT via la régulation à la hausse du récepteur désigné sous le sigle ADRB3 ( $\beta$  3-adrenergic receptor) et de la tyrosine hydroxylase (TH) en réponse à l'activation de la  $\beta$ -adrénergique. Le CL-316243 a activé la signalisation impliquant la PKA et cela va améliorer la lipolyse, comme en témoigne l'augmentation de la phosphorylation de la lipase sensible aux hormones et la libération de glycérol libre chez les souris déficientes AHNAK (- / -) comparativement aux souris de type sauvage. Globalement, ces résultats suggèrent un rôle important d'AHNAK dans la régulation de la thermogenèse et de la lipolyse dans WAT via une signalisation  $\beta$ -adrénergique.

Il est également rapporté que la protéine [AHNAK permet aux cellules de carcinome mammaire de produire des vésicules extracellulaires qui augmentent la motilité des cellules de fibroblastes voisins](#). De plus, Cette analyse rapporte ici que les cellules de carcinome produisent des vésicules qui favorisent la migration des fibroblastes récepteurs. Ces données suggèrent qu'AHNAK permet aux cellules de carcinome mammaire de produire et de libérer des vésicules extracellulaires qui perturbent le stroma par les fibroblastes environnants. Ce

paradigme révèle les mécanismes fondamentaux par lesquels la communication vésiculaire entre les cellules du carcinome et les cellules du stroma peut favoriser la progression du cancer dans le microenvironnement tumoral.

**En 2017, La protéine de sigle [AHNAK2 est un biomarqueur pronostique potentiel chez les patients atteints de la pathologie référencée sous le sigle PDAC](#)** (pancreatic ductal adenocarcinoma). Cette déduction résulte de l'analyse de régression de Cox a montré que l'expression de AHNAK2 ( $p = 0,003$ ) et le degré de pathologie ( $p < 0,001$ ) sont des facteurs pronostiques indépendants de la PDAC. Le modèle du nomogramme a été réalisé pour prédire les taux de survie à 1 et 3 ans sur la base de la régression de Cox. L'indice dit « C » était de 0,61. Les courbes d'étalonnage ont également été réalisées pour montrer l'association entre la probabilité observée et la probabilité prévue des taux de survie globaux. Ainsi dans un premier temps l'expression d'AHNAK2 a été réalisée dans des micro-réseaux de tissus par immunohistochimie. Puis l'analyse du taux de survie global a été réalisée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, pour la régression à risques proportionnels de Cox et d'un modèle de nomogramme. En conclusion la protéine AHNAK2 est surexprimée dans les tissus de la PDAC et constitue un facteur pronostique indépendant chez les patients atteints de PDAC.

Dans ce travail il est abordé la fonction protectrice de [AHNAK1 dans la guérison vasculaire après une altération](#). Le remodelage vasculaire après une lésion explique en grande partie la resténose et les résultats cliniques défavorables. Dans cette étude, il a été étudié le rôle de la protéine d'échafaudage géante dite AHNAK1 dans la guérison vasculaire après dénudation endothéliale de l'artère fémorale murine. Les protéines AHNAK1 et AHNAK2 ont montré un modèle d'expression vasculaire mutuellement exclusif, AHNAK1 étant exprimé dans l'endothélium et AHNAK2 dans les cellules médiales des artères naïves de type sauvage. Après une blessure, une augmentation marquée des cellules positives à AHNAK1 et AHNAK2 au site de la lésion est devenue évidente. Les deux protéines ont présenté une forte régulation à la hausse dans les cellules néointimales 14 jours après la lésion. Les souris déficientes en AHNAK1 ont présenté une cicatrisation vasculaire retardée et une ré-endothélialisation considérablement altérée, ce qui a entraîné un remodelage vasculaire indésirable prolongé, par rapport aux autres animaux contrôles sains. En conclusion ces grandes protéines d'échafaudage et d'adaptation que sont AHNAK1 et AHNAK2 présentent des schémas d'expression et des fonctions d'expression différentielles dans les artères naïves et blessées. En particulier AHNAK1 joue un rôle protecteur non redondant dans la guérison vasculaire.

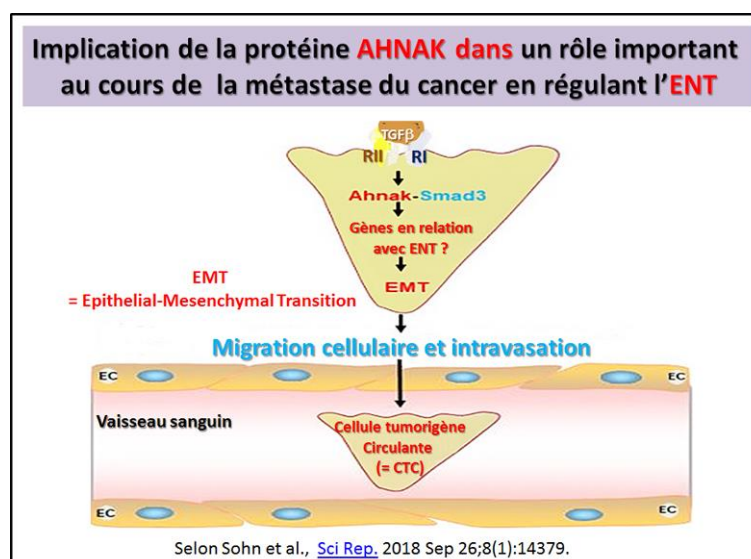
Il est démontré dans cette étude que la [protéine AHNAK supprime la prolifération et l'invasion de tumeurs en ciblant plusieurs voies du cancer du sein](#) des cellules dites TNBC (=triple-negative breast cancer). En particulier il est indiqué que les niveaux d'ARNm de la protéine AHNAK étaient régulés à la baisse dans 7 des 8 lignées cellulaires de cancer du sein humain, en particulier dans les lignées cellulaires dites (TNBC). Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent qu'AHNAK agit comme un suppresseur de tumeur qui régule négativement la prolifération des cellules dites TNBC, la croissance de la xénogreffe des cellules TNBC et les métastases via différentes voies de signalisation.

On va considérer à partir de cette étude que la protéine [AHNAK représente un facteur de pronostic susceptible de supprimer la progression de la tumeur dans le gliome](#). Ainsi ce travail révèle que les niveaux d'ARNm de la protéine AHNAK étaient régulés négativement dans 4 des 6 lignées cellulaires de gliome humain, en particulier dans les lignées cellulaires U87 et U251. Pendant ce temps, chez les patients atteints de gliome, une corrélation négative a été

trouvée entre l'expression de la protéine AHNAK en accord avec l'histopathologie du gliome. Une faible expression de la protéine AHNAK était un facteur de pronostic significatif et indépendant de la faible survie des patients atteints de gliome. Par la surexpression de la protéine AHNAK dans les lignées U87 et U251, il a été démontré que la surexpression de la protéine AHNAK pourrait inhiber la prolifération et l'invasion de cellules du gliome, induire l'apoptose et inhiber in vivo la croissance tumorale de gliome et l'expression de l'entité ki-67. Ainsi il apparaît bien que la protéine AHNAK agit comme un suppresseur de tumeur potentiel. Cette étude fournit une base préclinique pour le développement de la protéine AHNAK en tant qu'indicateur pronostique clinique fiable pour les patients atteints de gliome et cette protéine représente donc bien un nouveau biomarqueur pour la réponse au traitement et une cible potentiellement thérapeutique dans les options de gestion du gliome.

**En 2018**, ce travail indique que la [perte de la protéine AHNAK chez la souris favorise l'hyperplasie des pneumocytes de type II](#) et son impact sur le développement des tumeurs au niveau du poumon. Les résultats présentés montrent que la protéine AHNAK inhibe la prolifération des pneumocytes de type II et inhibe l'activation par les macrophages de type M2, en limitant ainsi le développement de la tumeur dans les tissus pulmonaires de souris. Ces résultats suggèrent que la protéine AHNAK fonctionne comme un nouveau suppresseur de tumeur dans les poumons.

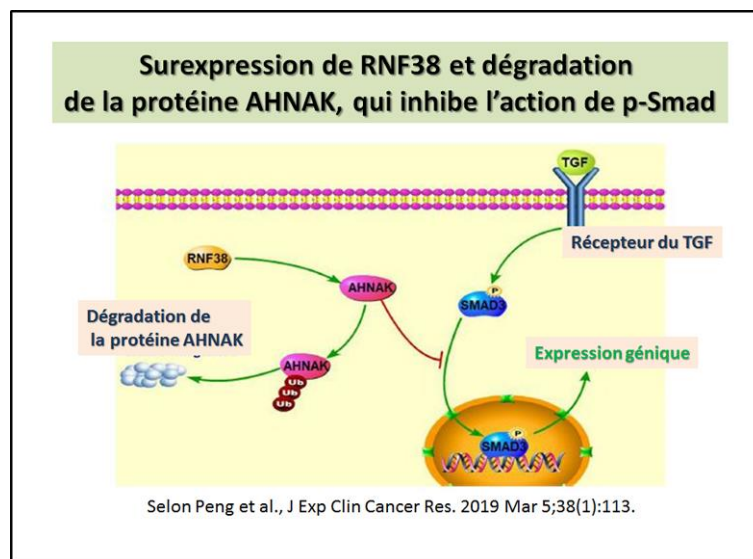
Ce récent rapport montre le rôle essentiel que joue la [protéine AHNAK dans la différenciation des adipocytes conduisant à la régulation transcriptionnelle de l'expression de Bmpr1 \$\alpha\$](#) . En effet, lors de l'induction adipogénique, les cellules dites SVF (=stromal vascular fraction) immortalisées et inactivées par la protéine AHNAK présentaient une diminution marquée de la différenciation des adipocytes par rapport aux pré-adipocytes de type sauvage immortalisés. En outre, la surexpression de Bmpr1 $\alpha$  a restauré l'activité adipogénique des cellules C3H10T1 / 2 knock-out pour la protéine AHNAK et a immortalisé les cellules SVF knock-out pour la protéine AHNAK. Ces données révèlent le chaînon manquant du remodelage du tissu adipeux induit par la protéine AHNAK et suggèrent qu'une régulation précise de la protéine AHNAK dans le tissu adipeux pourrait avoir un avantage thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques.



Cette nouvelle étude porte sur la [protéine AHNAK qui favorise la métastase tumorale](#) par la transformation de la transition épithélio-mésenchymateuse médiée par le facteur de

croissance. Il est connu que le TGF $\beta$  n'a pas induit de migration cellulaire ni d'invasion cellulaire dans les cellules B16F10-shAHNAK. Pour déterminer si la protéine AHNAK régule l'activité métastatique des cellules B16F10, ce travail va établir un modèle de métastase pulmonaire chez des souris C57BL / 6 via une injection dans la veine de la queue de cellules B16F10-shAHNAK. Les métastases pulmonaires étaient significativement supprimées chez les souris ayant reçu une injection de cellules B16F10-shAHNAK, par rapport à celles ayant reçu une injection de cellules B16F10-shControl. Pris ensemble, il est proposé que l'axe de signalisation TGF $\beta$ -AHNAK régule l'EMT (= **Epithelial-Mesenchymal Transition**) au cours de la métastase tumorale. L'axe concernant la cascade de signalisation TGF $\beta$ -AHNAK-Smad3 stimule l'expression de gènes liés à EMT et confère aux cellules une motilité et une invasivité entraînant une intravasation. Prises ensemble, les données indiquent que la protéine AHNAK joue un rôle important dans la métastase du cancer en régulant l'ENT (voir schéma récapitulatif inclus et provenant directement de l'article original en référence).

Cette autre étude démontre un profil distinctif du niveau de méthylation de la [protéine AHNAK dans les cellules mononucléées du sang périphérique](#) et une association avec les maladies du foie liées au Virus de l'Hépatite B (VHB). Les résultats présentés ont révélé que le taux de méthylation de l'AHNAK dans le sang périphérique diminuait avec la progression de la maladie du foie liée à l'hépatite B. Cela a fourni une méthode de diagnostic différentiel potentielle pour les hépatopathies liées au VHB, et donc un outil de détection précoce du cancer du foie.

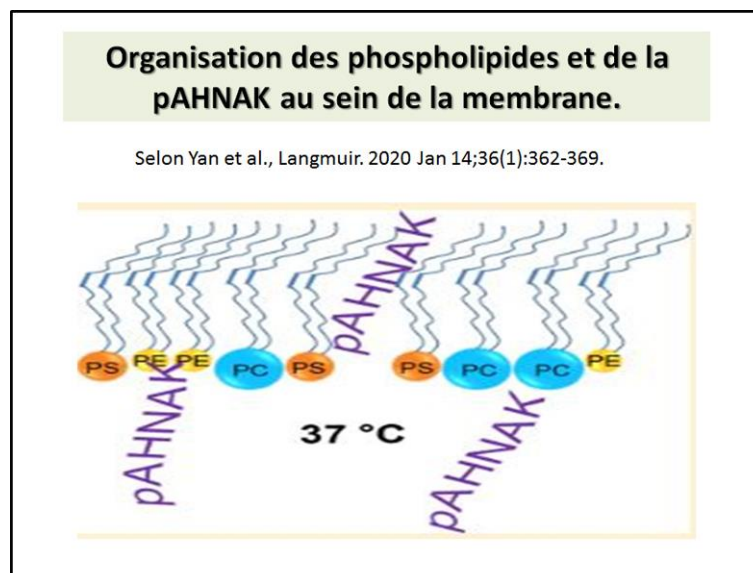


**En 2019, il s'agit dans ce travail de la surexpression de [RNF38 qui facilite la signalisation du TGF- \$\beta\$  en l'ubiquinant et en dégradant AHNAK dans le carcinome hépatocellulaire](#).** Il est en particulier indiqué que l'expression de RNF38 était nettement plus élevée dans les tissus HCC que dans les tissus péri-tumoraux. De manière correspondante, la surexpression de RNF38 a favorisé la migration et l'invasion de tissus de patients atteints de HCC (= hepatocellular carcinoma) et inhibé l'apoptose in vitro et in vivo. Et une expression élevée de RNF38 induit une transition épithéliale-mésenchymateuse des tissus HCC en facilitant la signalisation du facteur de croissance transformant- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) via une protéine associée à la différenciation des neuroblastes (AHNAK), un inhibiteur bien établi de la signalisation. En outre, l'interférence de la protéine AHNAK a restauré l'invasion des cellules HCC et les métastases privées par la régulation à la baisse de RNF38. Cliniquement, l'expression élevée du récepteur du facteur de croissance TGF de type bêta1 (TGFBR1) était liée à une survie

globale (SG) courte et à des taux de récurrence cumulés élevés chez les patients atteints de CHC. En conclusion il apparait que des niveaux élevés de RNF38 favorisent les tissus HCC en facilitant la signalisation du TGF- $\beta$  et constituent un nouveau marqueur pour prédire le pronostic des patients atteints de HCC et une cible thérapeutique potentielle pour traiter cette pathologie HCC.

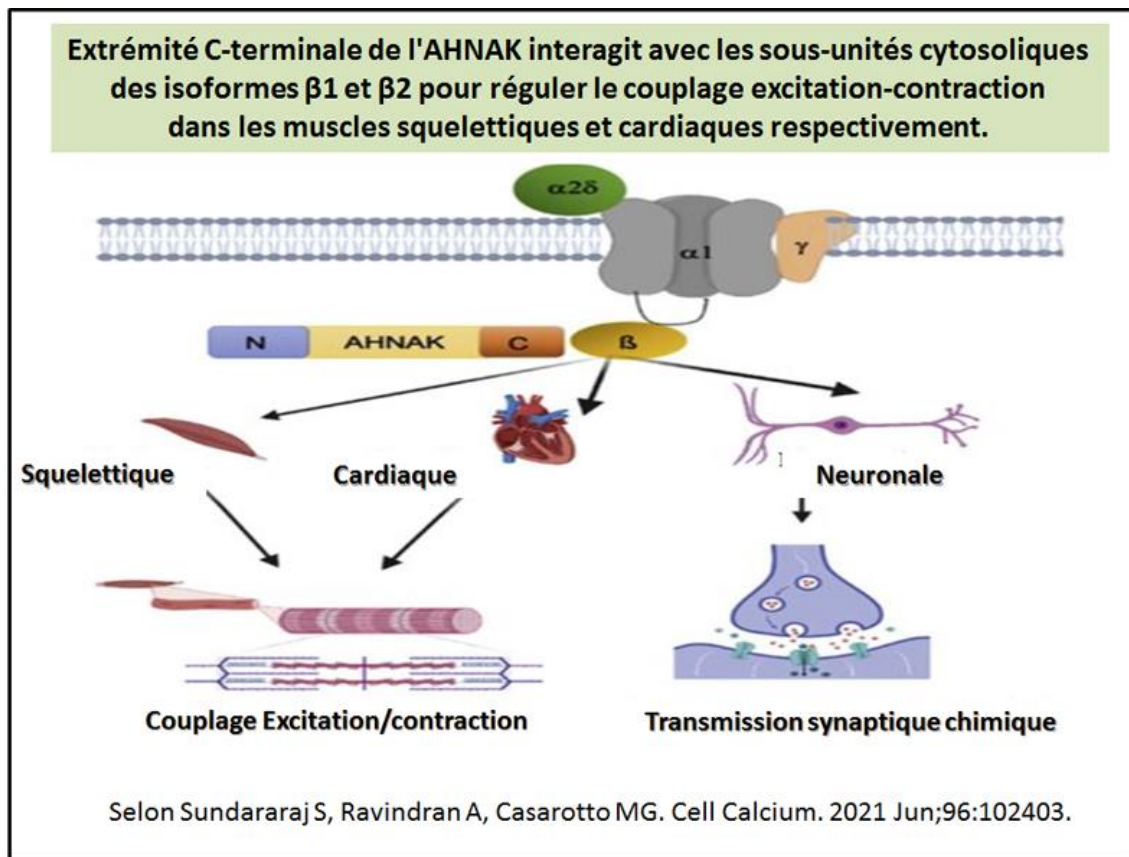
Dans cette étude il s'agit d'étudier les [souris AHNAK-knockout qui montrent une sensibilité à l'infection à Bartonella henselae](#) en raison de l'inactivation des cellules T CD4 + et d'une diminution de la sécrétion de cytokines. Les entités RANTES et la sécrétion de facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  étaient significativement élevés dans les splénocytes obtenus à la fois chez des souris de type sauvage infectées par B. henselae et des souris AHANK-knockout. Ces résultats indiquent que la suppression d'AHNAK favorise l'infection à B. henselae. Une altération de la sécrétion d'IFN- $\gamma$  et d'IL-4 chez les souris AHNAK-knockout suggère une altération de l'immunité Th1 et Th2 chez ces souris.

La régulation positive de [la nucléoprotéine AHNAK est associée à une issue défavorable du pronostic de l'adénocarcinome canalaire pancréatique \(=PDAC\)](#) via la médiation de la transition épithélo-mésenchymateuse (=TME). L'analyse bioinformatique a été réalisée pour la prédiction du gène conducteur et dans ce travail il a été prouvé qu'AHNAK était un gène conducteur de l'adénocarcinome du pancréas et un facteur prédictif des résultats médiocres de la PDAC par l'analyse des caractéristiques cliniques et des expériences in vitro. Une expression élevée de la protéine AHNAK était associée à une survie sans maladie brève et à une survie globale médiocre. Les essais in vitro ont montré que la protéine AHNAK était associée à la prolifération et à la migration cellulaires, et une relation positive a été observée entre AHNAK et le TME. En conclusion, AHNAK est un biomarqueur crucial qui peut favoriser la prolifération et la migration cellulaires et ainsi influencer sur les résultats de la PDAC via le TME, ce qui suggère que la protéine AHANK pourrait être une cible potentielle pour la PDAC



En 2020, dans ce travail est présentée [en détail la liaison de la membrane peptidique C-terminale de la protéine AHNAK](#). En particulier il est indiqué l'existence d'une interactions

entre les résidus 5654-5673 d'AHNAK et les monocouches et bicouches de phospholipides. L'interaction de pAHNAK avec les bicouches lipidiques a été étudiée en utilisant la P31résonance magnétique nucléaire à l'état solide. La protéine nommée pAHNAK interagissait préférentiellement et fortement avec les phospholipides qui comprenaient des groupes polaires chargés négativement en position C-terminale avec des lipides insaturés. Ce résultat permet de mieux comprendre le comportement de la membrane avec l'entité AHNAK et de mieux appréhender les paramètres qui influencent sa fonction dans réparation de la membrane. Une illustration simplifiée permet de visualiser l'organisation des phospholipides et de la pAHNAK au sein de la membrane.



**En 2021**, cette étude fait [la mise à jour sur les données concernant la AHNAK](#) : le géant silencieux de l'homéostasie calcique. En fait la protéine AHNAK participe à divers complexes multiprotéiques, orchestrant ainsi une série de processus biologiques divers, y compris la suppression des tumeurs, la régulation immunitaire et le maintien de l'architecture cellulaire. Une fonction moins étudiée, mais tout aussi importante, intervient dans l'homéostasie du calcium. Elle le fait en interagissant largement avec le canal calcique de « type L voltage-gated » (LVGCC) présent dans la membrane plasmique des cellules excitables telles que les muscles et les neurones. Plusieurs études ont caractérisé la base sous-jacente du rôle fonctionnel d'AHNAK dans la modulation des canaux calciques, ce qui a permis de mieux comprendre ce processus cellulaire et les pathologies qui lui sont associées. Dans cet article, il est passé en revue et examiné les avancées récentes concernant les aspects physiologiques de l'AHNAK dans la régulation du calcium. Plus précisément, il est donné un aperçu général de l'AHNAK, y compris sa structure et son interaction avec plusieurs isoformes de LVGCC, et de la façon dont ces interactions moléculaires régulent la modulation du calcium dans divers tissus et leur implication dans la fonction musculaire et neuronale. La figure suivante illustre comment AHNAK associe les processus physiologiques dépendant du

calcium par le biais d'interactions avec les LVGCC. **L'extrémité C-terminale de l'AHNAK interagit avec les sous-unités cytosoliques des isoformes  $\beta 1$  et  $\beta 2$  pour réguler le couplage excitation-contraction dans les muscles squelettiques et cardiaques respectivement.** L'interaction de l'AHNAK avec la sous-unité  $\beta 4$  neuronale régule le processus de transmission synaptique chimique dans les zones corticales.

**En 2022**, cet article [porte sur l'inhibition de la nucléoprotéine 2 AHNAK ce qui atténue la fibrose pulmonaire en régulant la voie de signalisation TGF- \$\beta 1\$ /Smad3](#). L'expression de AHNAK2 était plus élevée dans le modèle de FPI que dans le modèle normal in vivo et in vitro. L'inhibition partielle de l'AHNAK2 a supprimé le processus d'EMT et amélioré la ventilation et la compliance pulmonaires dans le modèle murin de FPI. De même, l'inhibition de AHNAK2 a supprimé la migration des cellules épithéliales pulmonaires et inversé l'EMT. En outre, Smad3 des deux lignées cellulaires induites par le TGF- $\beta 1$  n'était pas activé lorsque AHNAK2 était inhibée. Lorsque SIS3 a inhibé l'activation de Smad3, la suppression de AHNAK2 n'a eu aucun effet sur A549 et Beas-2b, indépendamment de l'induction du TGF- $\beta 1$ . Les conclusions sont que **l'inhibition de AHNAK2 atténue la fibrose pulmonaire et inverse partiellement l'EMT en inhibant la voie de signalisation TGF- $\beta 1$ /Smad3**. Par conséquent, AHNAK2 est une cible thérapeutique potentielle pour la FPI.

**En 2023**, cette analyse porte sur [la valeur diagnostique et pronostique de la méthylation de STAP1 et AHNAK dans les cellules immunitaires du sang périphérique pour l'hépatopathie liée au VHB \(hepatitis B virus=HBV\)](#). Les résultats sont : Le niveau de méthylation de STAP1 dans les PBMC était positivement corrélé à l'évolution du cancer du foie. La combinaison de la méthylation d'AHNAK et de STAP1 a permis de prédire différentes hépatopathies liées au VHB. Les ensembles de données GEO ont également confirmé que la méthylation de AHNAK et de STAP1 était associée à différents types d'hépatopathie. Les données du TCGA ont montré que les niveaux de méthylation et d'expression de STAP1 étaient régulés à la baisse dans le CHC (hepatocellular carcinoma=HCC). Nous avons également constaté que le niveau de méthylation de STAP1 dans les PBMC (peripheral blood mononuclear cells =PBMC) et les cellules T était associé à l'âge, au sexe, à la consommation d'alcool et à l'anti-HBe. L'hyperméthylation de STAP1 était corrélée au mauvais pronostic des patients, mais son expression n'était pas associée. En conclusion : **il apparaît que la combinaison de la méthylation de AHNAK et de STAP1 dans les cellules immunitaires du sang périphérique peut être utilisée comme marqueur diagnostique de l'hépatopathie liée au VHB et que la méthylation de STAP1 peut être un marqueur pronostique potentiel du CHC lié au VHB.**

Il est question dans ce travail de [l'analyse des interactions directes de la dysferline avec les protéines de réparation putatives relie la signalisation apoptotique à l'élévation du  \$Ca^{2+}\$  via PDCD6 et FKBP8](#). La résonance plasmonique de surface (SPR) quantitative a été utilisée pour déterminer la force de liaison et la dépendance au calcium des interactions directes entre la dysferline et les protéines susceptibles d'intervenir dans la réparation des muscles squelettiques, interrompue dans la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B/R2. Les domaines C2A (cC2A) et C2F/G de la dysferline interagissent directement avec l'annexine A1, la calpaïne-3, la cavéoline-3, **l'affixine**, **l'AHNAK1**, la syntaxine-4 et la mitsugumine-53, la cC2A étant la cible principale et la C2F moins impliquée, avec une dépendance positive au calcium dans l'ensemble. Les paires de dysferline C2 seules ont montré une dépendance négative au calcium dans presque tous les cas. Comme l'otoferline, la dysferline interagit directement via son extrémité carboxy avec FKBP8, une protéine anti-apoptotique de la membrane mitochondriale externe, et via son domaine C2DE avec le gène lié à l'apoptose (ALG-2/PDCD6), reliant l'anti-apoptose à l'apoptose. L'immunofluorescence confocale en Z a confirmé la co-compartmentation de PDCD6 et de FKBP8 à la membrane sarcolemmale. **Ces**

données soutiennent l'hypothèse selon laquelle, avant la lésion, les domaines C2 de la dysferline s'auto-interagissent et donnent naissance à une structure pliée et compacte, comme c'est le cas pour l'otoférine. Avec l'élévation du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire lors de la blessure, la dysferline se déplierait et exposerait le domaine cC2A pour l'interaction avec l'annexine A1, la calpaïne-3, la mitsugumine 53, l'affixine et la **cavéoline-3**, et la dysferline se réalignerait par rapport à son domaine cC2A. Voir également le schéma de la figure N°3.

La famille AHNAK comprend [actuellement deux membres, à savoir AHNAK et AHNAK2, qui ont tous deux un poids moléculaire supérieur à 600 kDa](#). Les séquences homologues représentent environ 90 % de leur composition, ce qui indique un certain degré de similitude en termes de structure moléculaire et de fonctions biologiques. **Les membres de la famille AHNAK sont impliqués dans la régulation de diverses fonctions biologiques, telles que la modulation des canaux calciques et la réparation des membranes.** En outre, grâce aux progrès des technologies biologiques et bioinformatiques, la recherche sur la relation entre la famille AHNAK et les tumeurs s'est rapidement développée ces dernières années, et son rôle régulateur dans la progression des tumeurs a été progressivement découvert. Cet article décrit brièvement les fonctions physiologiques de la famille AHNAK et passe en revue et analyse l'expression et les mécanismes de régulation moléculaire de la famille AHNAK dans les tumeurs malignes en utilisant les bases de données Pubmed et TCGA. En résumé, la famille AHNAK participe à divers processus physiologiques et pathologiques dans le corps humain. Dans de nombreux types de cancers, l'expression anormale de AHNAK et AHNAK2 est associée au pronostic, et ils jouent un rôle régulateur clé dans la progression tumorale en activant des voies de signalisation telles que ERK, MAPK, Wnt et MEK, ainsi qu'en favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse.

Ce travail indique [que l'Ahnak est nécessaire pour équilibrer l'homéostasie des ions calcium et le développement des muscles lisses dans le système urinaire](#). Il a été examiné la localisation de la protéine Ahnak associée à la différenciation des neuroblastes et analysé la morphogénèse dans le rein et l'uretère en développement. Pour étudier la fonction de l'Ahnak, le séquençage de l'ARN et l'imagerie calcique ont été réalisés chez des souris de type sauvage et des souris knock-out (KO) de l'Ahnak. La localisation de l'Ahnak a été confirmée dans les reins et l'uretère de la souris en développement. Un déséquilibre de l'homéostasie calcique et une hydronéphrose, qui implique un élargissement du bassin rénal et de l'uretère, ont été observés chez les souris KO Ahnak. L'analyse de l'enrichissement de la liste des gènes ontologiques (Gene Ontology) sur les résultats de l'analyse RNA-seq a indiqué que l'activité des canaux, l'activité des transporteurs transmembranaires passifs et l'homéostasie cellulaire des ions calcium étaient régulées à la baisse dans le rein de la souris Ahnak KO. Le développement du tissu musculaire, la contraction musculaire et l'homéostasie de l'ion calcique cellulaire sont régulés à la baisse dans l'uretère de l'Ahnak KO. En outre, le mouvement péristaltique des muscles lisses de l'uretère était réduit chez les souris Ahnak KO. Conclusions : **Une homéostasie calcique anormale provoque des maladies rénales et est régulée par des canaux calciques. Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur l'Ahnak, qui régule l'homéostasie du calcium dans plusieurs organes.** Ces résultats indiquent que l'Ahnak joue un rôle essentiel dans le développement du rein et de l'uretère et dans le maintien de la fonction du système urinaire.

**En 2024** ce travail porte [sur L'inhibition de l'AHNAK favorise la progression du carcinome nasopharyngé en régulant à la hausse la protéine ANXA2](#). Dans cette étude, nous avons détecté AHNAK et Annexin A2 (ANXA2), une protéine qui recouvre la surface des enlargoosomes, dans des échantillons de NPC. Il est constaté que l'AHNAK était régulée à la

baisse. La régulation à la baisse de AHNAK a été associée à une mauvaise survie globale chez les patients atteints de cancer du poumon central. En outre, la répression transcriptionnelle médiée par le facteur de transcription FOSL1 était responsable de la faible expression de AHNAK en recrutant EZH2. L'annexine A2 était régulée à la hausse dans les tissus humains du cancer du poumon central. La régulation à la hausse de l'annexine A2 était associée aux métastases des ganglions lymphatiques et aux métastases à distance chez les patients atteints de cancer du poumon central. Des études fonctionnelles ont confirmé que l'inhibition de AHNAK augmentait la croissance, l'invasion et les propriétés métastatiques des cellules NPC à la fois in vitro et in vivo. **En termes de mécanisme, la perte d'AHNAK a conduit à une augmentation du niveau de la protéine annexine A2 dans les cellules NPC.** La réduction au silence d'ANXA2 a rétabli la capacité migratoire et invasive des cellules NPC après la perte d'AHNAK. Conclusion : Il est présenté ici AHNAK comme un suppresseur de tumeurs dans les CPN, qui pourrait agir par l'intermédiaire de la signalisation oncogénique de l'annexine A2 dans l'élargissement, avec des implications potentielles pour de nouvelles approches du traitement des CPN.

**En 2026**, il existe avec [cette étude une nouvelle caractérisation histochemique de la perte de macrophages musculaires et de la perturbation d'un axe neuro-immunitaire miR-93-5p-AHNAK dans la maladie de Hirschsprung](#). Il fut ainsi combiné des analyses histochemiques du côlon humain de la maladie de Hirschsprung (=HSCR) avec des tests fonctionnels pour étudier le rôle des macrophages musculaires (MM) et d'une voie miR-93-5p-AHNAK dans la régulation des neurones entériques. En utilisant l'immunohistochemie et l'immunofluorescence sur des segments ganglionnaires et aganglionnaires, il fut alors cartographié la densité, la distribution spatiale et le phénotype des MM, et quantifié l'expression de miR-93-5p et de sa cible prévue AHNAK. **In vitro, des macrophages polarisés de type M2 ont été co-cultivés avec des lignées cellulaires neuronales entériques pour évaluer la migration, la prolifération et l'apoptose des neurones.** Des approches de gain de fonction et de perte de fonction pour le miR-93-5p, ainsi qu'un test de rapporteur à double luciférase, ont été utilisées pour valider l'AHNAK comme cible directe. Les MM de type M2 (CD163+/CD206+) étaient abondants autour des ganglions myentériques dans le côlon ganglionnaire, mais réduits dans les segments aganglionnaires, où l'expression d'AHNAK était augmentée. Les macrophages M2 améliorent la migration et la prolifération neuronales et protègent contre l'apoptose, tandis que la perturbation de l'axe miR-93-5p-AHNAK altère ces effets neuro-supporteurs. Ensemble, ces données identifient un axe muscularis macrophage-miR-93-5p-AHNAK qui soutient les neurones entériques et démontrent que la perte de MM de type M2 et la signalisation dérégulée miR-93-5p-AHNAK compromettent l'homéostasie neuronale dans la RCSH. Ces résultats ajoutent une perspective de microenvironnement histochemique à la pathogenèse des CSH et soutiennent une voie neuro-immune candidate pour restaurer l'équilibre immuno-neuronal, en attendant une validation in vivo et clinique.

## **En conclusion**

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

A) Chaque isoforme **AHNAK** 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 :** AHNAK NUCLÉOPROTÉINE ; [AHNAK](#)

La [localisation anormale](#) de cette protéine géante , AHNAK, se trouve décrite en détails dans l'article en référence en relation avec des dystrophies musculaires

- **Protéine :** AHNAK NUCLÉOPROTÉINE 2 ; [AHNAK2](#)
- **Pathologies associées :** Pas de mutation décrite à ce jour.