

Calcineurine

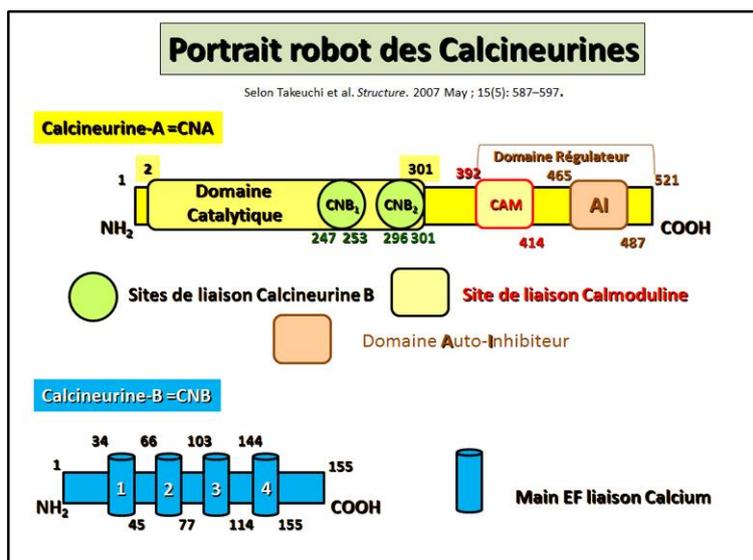
INTRODUCTION

En 1976 les études sur le cerveau permettent d'identifier une [nouvelle protéine](#) qui va lier le calcium. C'est en effet à partir de ce tissu que la filtration sur une colonne de Sepharose va permettre de purifier cette nouvelle protéine qui avait des [effets dit modulateurs](#) sur l'activité d'une phosphodiesterase sensible au calcium. Il faut attendre 1979 pour avoir un nom de baptême et les premières informations sur cette nouvelle protéine découverte dans le système nerveux que l'on nomme la Calcineurine. Cette protéine avait une **capacité à lier le calcium** mais aussi de [réaliser une association](#) avec une protéine déjà connue à l'époque la **Calmoduline** (voir fiche correspondante).

La Calcineurine

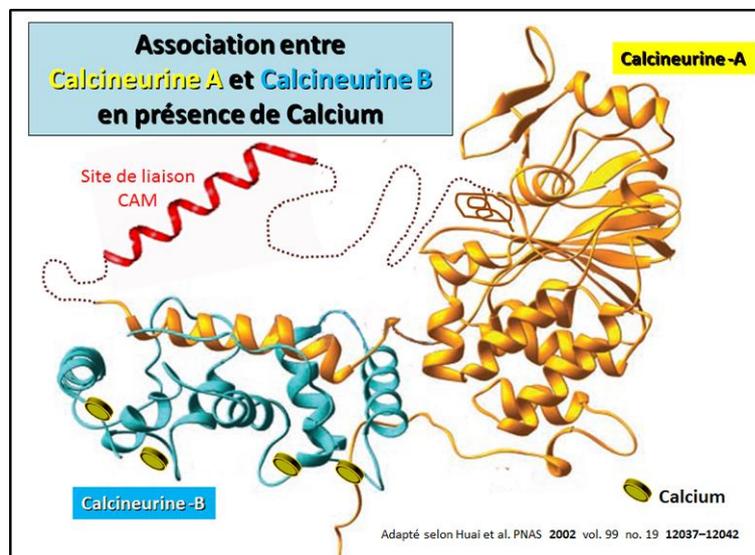
Tableau récapitulatif des différentes séquences des Calcineurines				
Protéine	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Calcineurine A	59 kDa	3,2kb	4q24	Ubiquitaire
Calcineurine B	19kDa	2,5 kb	2p14	ubiquitaire

Cette protéine la Calcineurine est composée de 2 sous-unités que l'on va identifier par les lettres A et B avec respectivement un poids moléculaire de 59 kDa et de 15 kDa. Dans un tableau récapitulatif sont indiqués les différents types de s séquences en relation avec ces deux entités dont les **liens SwissProt** suivants permettent de plus larges détails : [Q08209](#) et [P63098](#)



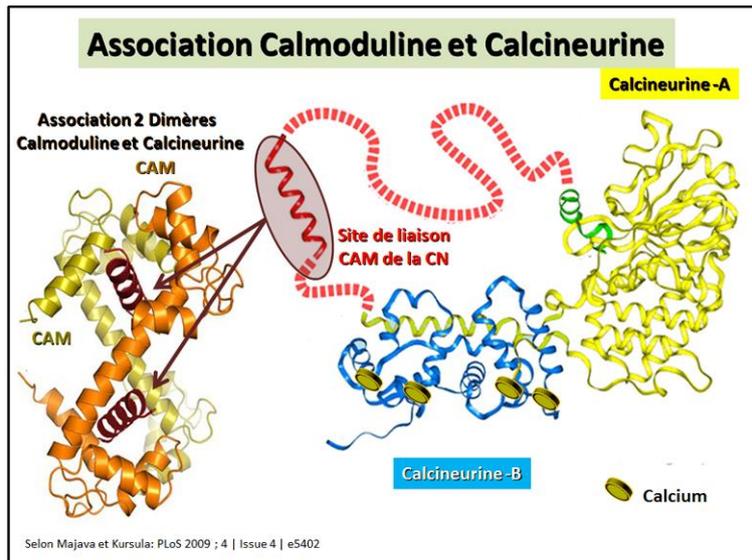
Actuellement on parle d'une sous unité catalytique « **Serine/threonine-protein phosphatase 2B catalytic subunit alpha isoform** » (=CAM-PRP catalytic subunit) et de la « **Calcineurin subunit B** » =Calcineurin B-like protein, CBLP) comme sous-unité régulatrice. Dans les cellules de mammifères, trois gènes codant pour la sous-unité **catalytique** de la Calcineurine (A1C, CNAB et CNAG) et deux gènes codant pour la Calcineurine sous-unité régulatrice (CnB1 et CnB2) ont été identifiés ([voir référence](#)).

Le portrait-robot de ces 2 protéines avec les séquences respectives trouvées s chez l'homme donne l'organisation suivante. Pour la **Calcineurine A** on identifie une large zone catalytique en position N-terminale qui possède également 2 sites distincts d'ancrage à la **Calcineurine B**. Puis la partie C-terminale qui possède un rôle de régulateur contient un site d'association pour la Calmoduline et un site dit d'auto-inhibition. On aura par ailleurs des liaisons avec le fer et/ou le zinc dont l'identité des résidus en relation avec de tels métaux se trouve dans le lien SwissProt indiqué au-dessus. Pour la Calcineurine B beaucoup plus courte on a identifié 4 domaines dits « EF », domaines d'une dizaine de résidus qui permettent une association avec le calcium.

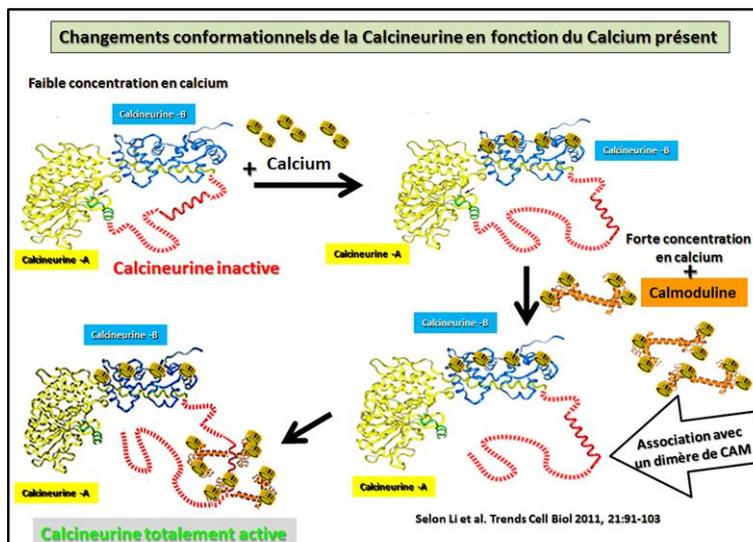


L'interaction de la **Calcineurine A** avec la **Calcineurine B** est indépendante de la concentration en calcium t/ou en magnésium. C +. La **Calcineurine A** est ainsi capable de former une association stable avec la Calcineurine B qui est une protéine de liaison pour le calcium. Dans la représentation suivante figure l'organisation spatiale de l'assemblage des **Calcineurines A et B** est schématisé ainsi que l'association avec 4 atomes de calcium.

Rôle de la Calcineurine



De nombreuses études démontrent la capacité de la **Calcineurine (complexe A et B)** à réaliser une liaison avec une [seconde protéine liant le calcium, la Calmoduline](#). On va alors parler d'un rôle concerté de la **Calmoduline** et la **Calcineurine** dans la régulation du calcium. En utilisant seulement la zone de la Calcineurine A pour une interaction avec la calmoduline des études rapportent le phénomène de permutation du domaine et différents États oligomères pour conduire à la formation du complexe entre [la Calmoduline et Calcineurine A](#).

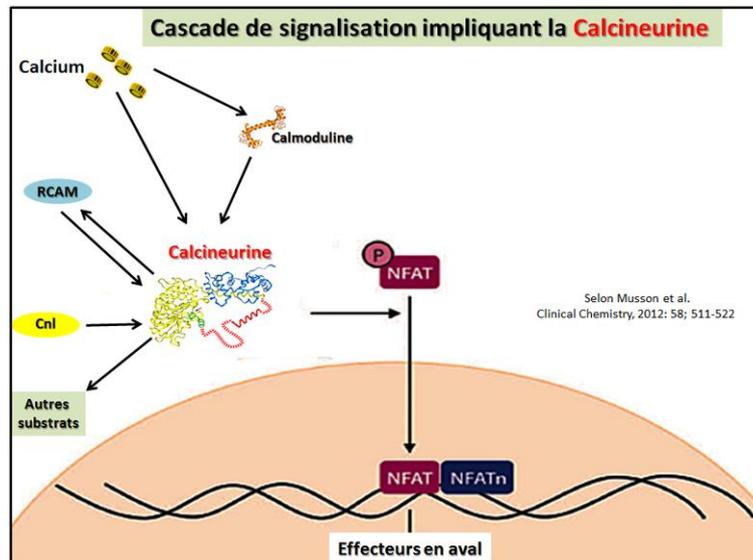


Un processus d'activation de la Calcineurine en présence de calcium va finalement être de mieux en mieux compris et va conduire à partir d'une forme inactive vers une forme active qui va impliquer l'association avec le calmoduline comme cela est illustré dans l'image ci-contre

Une approche de [RMN du proton permet d'accéder aux changements conformationnels](#) des résidus de la partie catalytique de la Calcineurine pour en comprendre mieux le mécanisme d'action.

Pour autant il ne faut pas oublier que la Calcineurine est une protéine connue comme une phosphatase parmi les deux grandes familles de sérine / thréonine phosphatases (également appelée protéine phosphatase 2B). Son principal rôle de régulateur est encore aujourd'hui

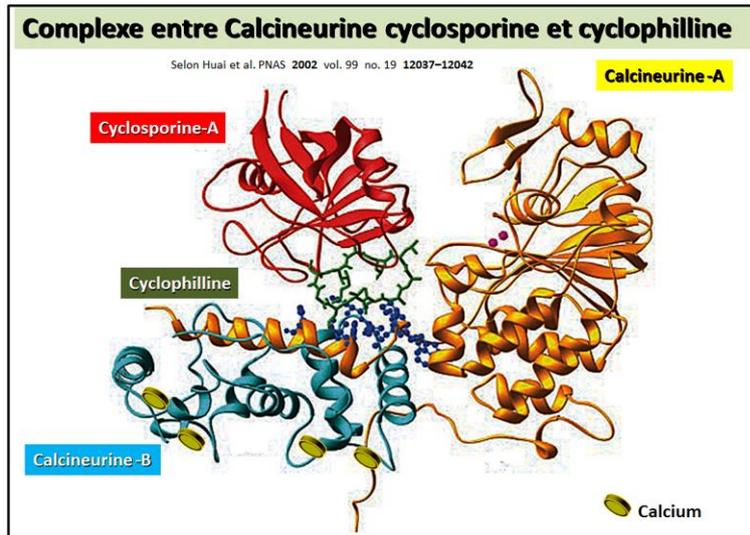
émergent. Les diverses recherches définissent la Calcineurine comme étant également [une métallo-enzyme](#) avec une zone d'association avec 2 métaux qui sont le Fer et le Zinc. Des homologues de la Calcineurine sont largement distribués [dans différents organismes](#), allant des parasites, des champignons, des plantes et des invertébrés comme des vertébrés supérieurs.



Les 2 sous-unités, **catalytique et régulatrice** de la **Calcineurine** ont été impliquées [dans divers processus](#) comme un métabolisme neuronal, des lymphocytes T en prolifération, la suppression immunitaire par son aval du facteur de transcription NFAT (facteur nucléaire des cellules T activées), mais également dans la régulation de Calcium par des canaux de libération intracellulaires spécifiques. Cela démontre que la Calcineurine se trouve à un carrefour de signalisation dans le cytoplasme vers le noyau de la cellule.

Un travail démontre que la Calcineurine active [un facteur de transcription](#), **par son action en tant qu'agent de déphosphorylation**. Ainsi un facteur nucléaire des cellules T activées, **NFATc** une fois activé, est ensuite transporté dans le noyau, où il régule à la hausse l'expression de l'interleukine 2 (IL-2), qui, à son tour, stimule la croissance et la différenciation de la réponse des cellules T. On va ainsi mettre en évidence un complexe entre CN et NFAT, comme cela est rapporté en détail dans l'article en référence. Notons que le concept de la **Calcineurine** en tant qu'[agent de dé-phosphorylation](#) était déjà rapporté par exemple dans un travail sur la déphosphorylation de la protéine BAD.

Un tel complexe avait aussi été décrit comme impliqué dans la voie de signalisation qui régule la **fonction et la croissance** des [cellules pancréatique de type Bêta](#). De même complexe CN/NFAT était répertorié comme nécessaire pour la **fonction et la maturation** [pulmonaire périnatale](#)



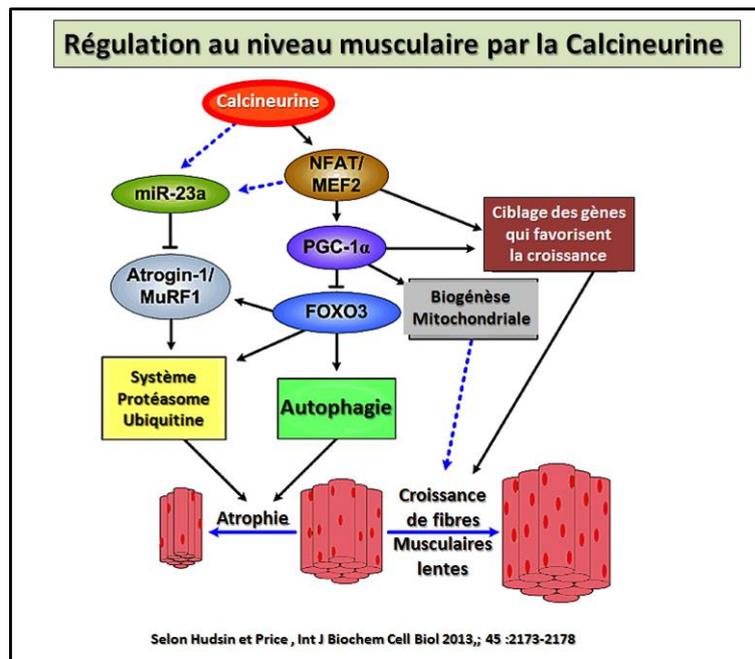
Par ailleurs la Calcineurine est actuellement fortement impliquée dans le stress de la membrane cellulaire et considérée comme une voie de thérapie associée avec de nombreux médicaments. Ainsi la Calcineurine est devenue la cible de nombreuses molécules de synthèses qui vont être progressivement référencées comme **des inhibiteurs spécifiques de la Calcineurine** et dont l'un des premier étudié est la [Cyclosporine A](#).(voir détails et formule).

La possibilité d'avoir de tels complexes sous forme de cristaux permet facilement d'obtenir l'organisation intime de ces associations. On va disposer, comme cela est représenté dans l'image ci-contre, l'arrangement spatial du complexe entre [CN et Cyclosporine A](#) aussi bien que celui du complexe **entre CN** avec 2 produits, la [Cyclophiline et la Cyclosporine](#) (voir détails dans l'article en référence)

Fonction de la Calcineurine

On constate alors que parmi les protéines liant le calcium la Calcineurine est sans doute la plus étudiée [dans le cadre de l'hypertrophie des cardiomyocytes](#), la fibrose interstitielle, la progression de la dilatation, et l'insuffisance cardiaque.

De plus, plusieurs modèles d'insuffisance cardiaque ou hypertrophique semblent pouvoir être sauvé par l'administration de la cyclosporine A, un inhibiteur de la Calcineurine ou par la suppression totale de la Calcineurine. On va ainsi constater qu'un certain nombre de gènes qui provoquent un remodelage cardiaque en inhibant la voie de signalisation Calcineurine-NFAT dans les cardiomyocytes apportent des bénéfices à cette pathologie comme l'interféron facteur de régulation de type 8 ([IFR8](#)), et/ou la [Trim63](#), codant pour la ligase E3 spécifique de la protéine 1 dite « Ring Finger »



Cependant il demeure que le rôle exact de la Calcineurine dans la [régulation de la masse musculaire](#) est plutôt relativement mal compris et on peut actuellement dresser un bilan sous forme d'une illustration récapitulative présentée ci-contre pour résumer le niveau d'implication de la Calcineurine dans un tel processus.

Pour autant la voie de signalisation **Calcineurine–NFAT** est impliquée dans le contrôle de l'isoforme de Myosine exprimée [dans le muscle soléaire chez le rat](#) en réponse à un entraînement.

De plus de récents travaux démontrent l'action par exemple de la Carabine qui protège contre hypertrophie cardiaque en réalisant un blocage de la cascade de signalisation impliquant la Calcineurine, (Voir détails dans la [référence indiquée](#)). De même le rôle régulateur de la concentration en calcium de la Calcineurine via le récepteur de ryanodine 1 dans les cellules musculaires lisses semble incontestable.

Ainsi à côté du constat évident que la participation active de la [Calcineurine existe bien dans la cœur](#), Il apparait comme bilan plus général de la fonction de la **Calcineurine** qu'elle est [une protéine à multifacettes](#).

Relations Calcineurine et Pathologies

10 ans après leur mise en évidence c'est toujours les études menées dans le cerveau qui indiquent que la Calcineurine semble impliquée dans la bonne fonction [du système extrapyramidal](#), puis quelques années plus tard dans la [dégénérescence striatonigrale](#). Les études pointent alors l'action plus particulière de 2 produits la [Cyclosporine \(CsA\)](#) et [FK506/FKBP](#) dont la cible principale est connue comme étant la Calcineurine comme cela est déjà illustré plus haut, mais également voir l'image du complexe avec la FK506 dans le chapitre des inhibiteurs. Puis va être découvert l'implication de la Calcineurine dans la [maladie d' Alzheimer](#) avec des études centrée sur l'[immunoréactivité de la Calcineurine](#).

En 2011 on trouve un [bilan sur cette maladie et la relation potentielle](#) avec l'expression de la Calcineurine.

La Calcineurine est ensuite étudiée dans sa corrélation avec la fonction mitochondriale et son implication dans la [mort cellulaire des neurones](#). C'est alors que l'on découvre le rôle de **prévention de l'hypertrophie cardiaque** chez la souris dans des conditions d'[inhibition de la Calcineurine](#). Plus largement on parle de l' **importance de la Calcineurine** au cours de [l'insuffisance cardiaque humaine](#), mais également au niveau de l'[hypertrophie du Muscle squelettique](#) en général. Ainsi des [travaux mettent en avant](#) une forte corrélation entre **Calcineurine et remodelage musculaire**

Puis de nouvelles approches indiquent que la [Calcineurine est activée dans le diabète](#) et est nécessaire pour l'hypertrophie glomérulaire. Puis en 2007 un travail propose un **nouvel axe thérapeutique** du Diabète en relation avec la [voie de signalisations impliquant la Calcineurine](#). Par ailleurs l'[entité DSCR1](#), qui est surexprimé dans le syndrome de Down, apparait comme un inhibiteur des voies de signalisation médiée par la Calcineurine.

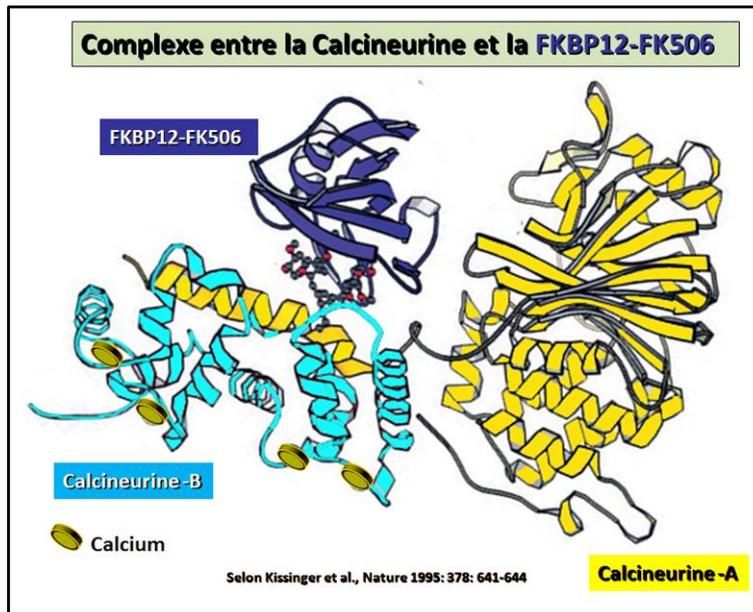
En résumé que les [défauts de signalisation de la Calcineurine](#) ont été associés à diverses maladies chez l'homme, y compris le syndrome de Down d'Alzheimer, l'hypertrophie cardiaque, le diabète sucré, les troubles de la peau, parmi les pathologies les plus étudiées. Chez la souris une corrélation est établie entre l'**absence de Calcineurine** et plusieurs [comportements anormaux liés à la schizophrénie](#). Une telle information est plus largement reprise avec un bilan sur les voies de [signalisations la Calcineurine et la schizophrénie](#).

Plus récemment dans les **années 2010** de nouvelles données décrivent un nouveau mécanisme pour l'[hypertrophie cardiaque progressive](#), avec comme **chef d'orchestre la Calcineurine**. En 2011, la voie de [signalisation de la Calcineurine semble déterminante](#) en tant que potentiel négatif sur les cellules souches du cancer au niveau des kératinocytes et plus généralement dans **la carcinogénèse**.

En 2012 une revue propose divers diagnostics moléculaires pour les [pathologies liées à la Calcineurine](#), avec une **illustration simplifiée résumant les voies de signalisations concernées**.

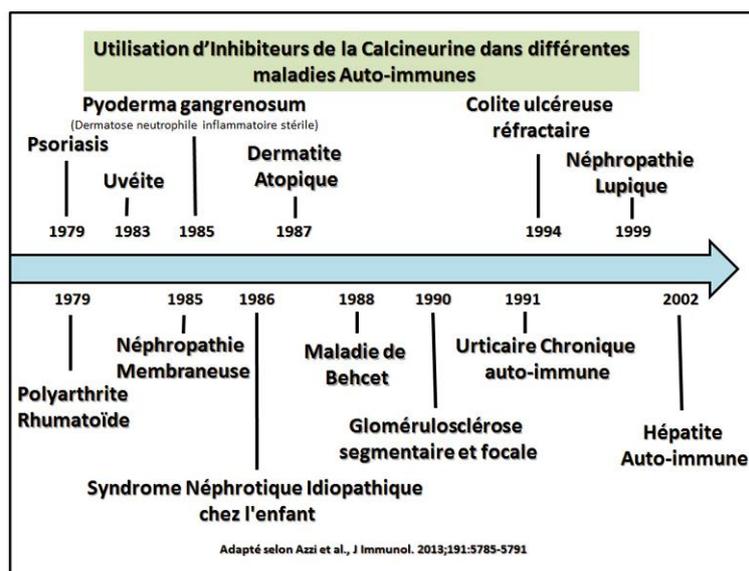
Enfin en 2014, la Calcineurine **apparait comme un régulateur multifonctions**: avec de nouvelles fonctions dans les réponses au stress fongiques, dans le processus de la croissance, dans la résistance aux médicaments, et dans la pathogénèse.

Calcineurine et inhibiteurs

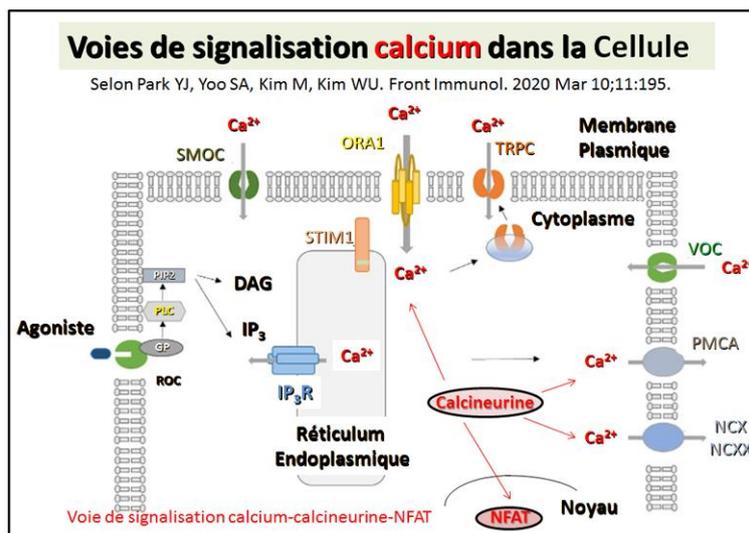


Comme exemple de la formation d'un ensemble stable entre la Calcineurine et un de ces inhibiteurs largement employé figure depuis 1995 les travaux présentés sur [le complexe](#) formé entre la Calcineurine et la version humaine de l'entité connue sous le sigle FKBP12-FK506. La zone d'accrochage de cet inhibiteur sur la formation entre Calcineurine A et Calcineurine B apparait très similaire à celle qui est susceptible de recevoir la Cyclosporine A comme cela est illustré ci-contre.

Dès 2001 on parle d'une inhibition ciblée sur la Calcineurine pour atténuer les [effets de l'hypertrophie cardiaque](#). Un peu plus tard, on découvre des protéines inhibitrices de la Calcineurine comme la [Cabine1](#), et/ou la protéine Cain ([CALcineurin INhibitor](#)), notons également d'une nouvelle protéine baptisée la « **Carabine** » va être [identifiée en 2007](#) comme capable de se lier aussi bien avec la Calcineurine qu'avec la protéine Ras d'où son nom ([CALcineurin RAs BINDing protein](#)).



Un travail propose de dresser un Tableau récapitulatif des diverses pathologies qui présentent actuellement une utilisation d'inhibiteurs de la [Calcineurine comme approche thérapeutique](#).



Le rôle de la [voie de signalisation calcium-calcineurine-NFAT dans la santé et les maladies auto-immunes](#). Figurant dans cette large analyse un schéma de la régulation du calcium (Ca) est présenté dans une cellule. L'entrée du calcium est contrôlée par l'entrée du calcium médiée par les récepteurs (ROC), le potentiel du récepteur transitoire (TRP), les canaux calciques à voltage-dépendants (VOCC) et le canal calcium activé par la libération de calcium (CRAC) lui-même activés par la protéine STIM1. L'efflux de calcium implique dans la membrane plasmique (PM), la Calcium ATPase (PMCA), l'échangeur Natrium / calcium (NCX), ou l'échangeur Natrium / Calcium / Potassium (K⁺) (NCKX). Lorsque l'agoniste mobilisateur de calcium (par exemple, le récepteur stimulé par l'antigène) se lie au ROC, il en résulte une activité de phospholipase C (PLC). PLC clive le phosphatidyl inositol-4,5-bisphosphate (PIP₂) pour générer les seconds messagers suivants, inositol-1,4,5-triphosphate (IP₃) et diacylglycérol (DAG). IP₃ se lie alors aux récepteurs IP₃ (IP₃R) situés à la surface du réticulum endoplasmique (ER) et active la libération de calcium. Plus de détails dans l'article original en référence avec le schéma présenté ci-contre. Voir plus de détail sur la figure N°3 dans l'article original pour la voie de signalisation calcium-calcineurine-NFAT mentionnée sur le schéma ci-contre.

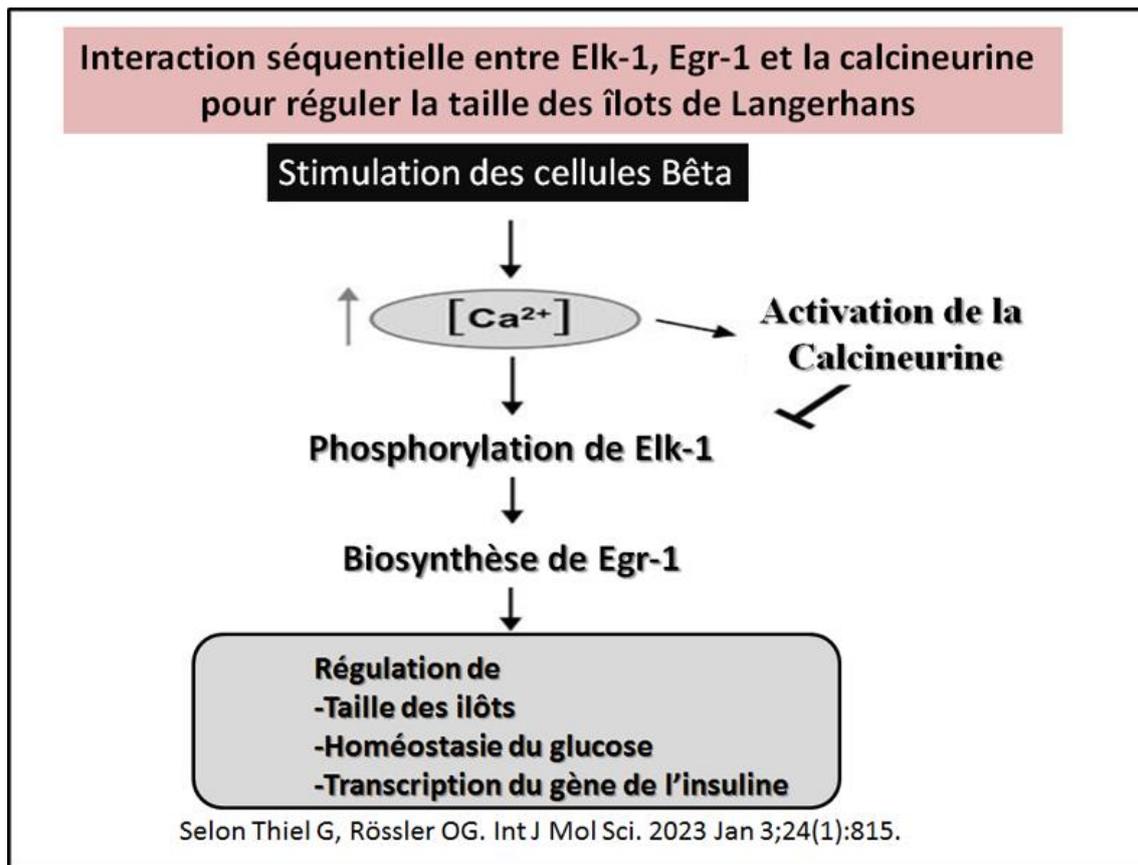
En 2021, cet article rapporte que [la spironolactone inhibe l'hypertrophie des cardiomyocytes en régulant la voie Ca²⁺/Calcineurine/p-NFATc3](#). Après une culture stable, elles ont été traitées avec de l'isoprotérénol seul ou de l'isoprotérénol (10 μM) combiné à différentes doses (faible dose de 10 μM et forte dose de 50 μM), et l'activité cellulaire a été déterminée par l'expérience MTT. Le volume des cellules a été mesuré à l'aide d'un microscope inversé et du système d'analyse d'images cellulaires CIAS-1000. Les niveaux d'expression de l'ARNm de l'ANP et du BNP dans les cellules ont été étudiés par RT-qPCR. Les niveaux de protéines ANP et BNP et la phosphorylation NFATc3 dans le noyau ont été détectés par western blot. La concentration extracellulaire de Ca²⁺ et l'activité du CaN ont été mesurées par colorimétrie à l'aide du kit. L'isoprotérénol a augmenté de façon significative le volume des cardiomyocytes (p < 0,001), a augmenté les niveaux d'ARNm et d'expression des protéines ANP et BNP (p < 0,001), a augmenté la concentration de Ca²⁺ extracellulaire et l'activité CaN (p < 0,001), et a augmenté la phosphorylation NFATc3 dans le noyau (p < 0,001). Le volume des cellules traitées par l'isoprotérénol combiné à différentes doses de spironolactone a significativement diminué par rapport à celles traitées par l'isoprotérénol seul (p < 0,001). Les niveaux d'ARNm et d'expression des protéines ANP et BNP ont diminué de manière significative (p < 0,001). La concentration extracellulaire de Ca²⁺ (p < 0,01) et l'activité CaN (p < 0,001) ont diminué de manière significative, et la phosphorylation NFATc3 dans le

noyau a diminué de manière significative ($p < 0,001$). Il n'y a pas eu de différence significative dans le volume cellulaire ($p=0,999$), l'ARNm de l'ANP et du BNP ($p=0,695$), les niveaux d'expression des protéines, l'activité CaN (0,154) et la phosphorylation NFATc3 dans le noyau entre les cellules traitées par l'isoprotérénol combiné à une forte dose de spironolactone et celles du groupe de contrôle. En conclusion, **la spironolactone peut inverser l'hypertrophie des cardiomyocytes induite par l'isoprotérénol en inhibant la voie Ca²⁺/Calcineurine/NFATc3.**

En 2022, il existe selon ce travail [une surexpression spécifique des cardiomyocytes du syndécan-4 chez la souris entraîne l'activation de la signalisation calcineurine-NFAT et une hypertrophie cardiaque exacerbée.](#) L'immunoprécipitation a montré que la calcineurine se lie au syndécan-4 dans les cœurs Sdc4-Tg. Des cardiomyocytes isolés de souris Sdc4-Tg ont montré des altérations des flux de Ca²⁺, suggérant que le syndécan-4 régulait les niveaux de Ca²⁺ et, par conséquent, activait le complexe syndécan-4-calcineurine, entraînant l'activation du NFAT et la croissance hypertrophique. De même, les cultures de cardiomyocytes primaires de rats néonataux ont montré une croissance hypertrophique dépendante de la calcineurine et du NFAT lors de la surexpression virale de Sdc4. En conclusion : Cette étude sur les souris ayant **une surexpression de Sdc4 spécifique aux cardiomyocytes a révélé que le syndécan-4 est important pour l'activation de la voie de signalisation calcineurine-NFAT dépendante du Ca²⁺, le remodelage hypertrophique et le dysfonctionnement dans les cardiomyocytes en réponse à la surcharge de pression.**

Cet autre travail concerne la calcineurine ancrée dans [la protéine A-kinase 5 régule le remodelage des cardiomyocytes H9c2 exposés à l'hypoxie et à la réoxygénation.](#) Dans le groupe siRNA-AKAP5+H/R, le niveau d'expression des protéines liées à l'hypertrophie cardiaque (ANP, BNP et β -MHC) et de CaN ainsi que la surface des cardiomyocytes ont augmenté de manière significative, tandis que le rapport p-NFATc3/NFATc3 a diminué dans les cellules H9c2H/R. Les protéines AKAP5 et calcineurine (CaN) étaient colocalisées et interagissaient dans les cellules. L'inhibiteur de CaN a supprimé de manière significative l'expression de CaN, augmenté le rapport p-NFATc3/NFATc3 et réduit les niveaux d'expression des protéines ANP, BNP et β -MHC dans les cellules à faible expression d'AKAP5. Les conclusions sont: **La régulation négative d'AKAP5 a aggravé le remodelage des cardiomyocytes après l'hémorragie cérébrale. AKAP5 peut ancrer la calcineurine (CaN) pour former un complexe qui, à son tour, active la déphosphorylation de NFATc3 et l'expression des protéines liées à l'hypertrophie.**

En 2023, une autre [investigation propose le régulateur de la calcineurine, Sarah, qui permet des formes distinctes de plasticité homéostatique à la jonction neuromusculaire de la drosophile.](#) Il a été découvert que la dysrégulation pré- ou postsynaptique d'un gène de la drosophile régulant la calcineurine, sarah (sra), bloque la PHP. Des manipulations spécifiques aux tissus ont montré que les augmentations ou les diminutions de l'expression de sra sont préjudiciables à la PSP. De plus, les formes d'expression de PHP induites pharmacologiquement et génétiquement sont fonctionnellement séparables en fonction de la manipulation génétique de sra utilisée. De manière surprenante, l'abaissement ou la surexpression de sra pré- et postsynaptique dans deux tissus peut améliorer les blocages de PHP révélés dans les expériences sur un seul tissu. **L'inhibition pharmacologique et génétique de la calcineurine a corroboré ce dernier résultat.** La discussion indique que ces résultats suggèrent qu'une régulation étroite de la calcineurine est nécessaire dans de nombreux types de tissus pour stabiliser le système synaptique périphérique.



Selon cette étude, [l'homéostasie du glucose et la taille des îlots pancréatiques sont régulées par les facteurs de transcription Elk-1 et Egr-1 et la protéine phosphatase Calcineurine](#). Les cellules β pancréatiques synthétisent et sécrètent l'insuline. L'une des principales caractéristiques du diabète sucré est la perte de ces cellules. Une diminution du nombre de cellules β entraîne une diminution de la biosynthèse de l'insuline. L'augmentation du nombre de cellules β devrait rétablir une biosynthèse adéquate de l'insuline conduisant à une sécrétion adéquate de l'insuline. Par conséquent, l'identification des protéines qui régulent le nombre de cellules β est une priorité dans la recherche sur le diabète. Dans cet article de synthèse, nous présentons les résultats de trois modèles sophistiqués de souris transgéniques montrant que les facteurs de transcription Elk-1 et Egr-1 et la protéine phosphatase régulée par la Ca^{2+} /calmoduline calcineurine contrôlent la formation d'îlots pancréatiques suffisamment grands. L'altération de l'activité biologique d'Egr-1 et d'Elk-1 dans les cellules β pancréatiques entraîne une intolérance au glucose et un dérèglement de l'homéostasie du glucose, le processus qui maintient la concentration de glucose dans le sang dans une fourchette étroite. Les souris transgéniques exprimant un mutant de la calcineurine activée ont également des îlots plus petits et présentent une hyperglycémie. La calcineurine induit la déphosphorylation d'Elk-1, ce qui nuit ensuite à la biosynthèse d'Egr-1 et aux fonctions biologiques d'Elk-1 et d'Egr-1 dans la régulation de la taille des îlots de Langerhans et de l'homéostasie du glucose. Une illustration résume comment une **Interaction séquentielle entre Elk-1, Egr-1 et la calcineurine pour réguler la taille des îlots de Langerhans** et l'homéostasie du glucose. L'augmentation de la concentration intracellulaire en ions Ca^{2+} déclenche la phosphorylation d'Elk-1 par les protéines kinases sensibles au Ca^{2+} . Elk-1 se lie à différents sites du promoteur de l'Egr-1 et induit la transcription du gène de l'Egr-1.

En 2024, cette analyse porte sur [la protéine MBNL1 qui régule la commutation postnatale programmée entre les états cardiaques régénératifs et différenciés](#). MBNL1 est coexprimé avec un

programme génétique d'association à la maturation dans le cœur et est régulé par l'axe de signalisation MEIS1/calcineurine. La surexpression ciblée de MBNL1 au début du développement entraîne une transition prématurée des cardiomyocytes vers une croissance hypertrophique, une hypoplasie et un dysfonctionnement, tandis que la perte de la fonction de MBNL1 augmente l'entrée dans le cycle cellulaire des cardiomyocytes et la prolifération par le biais d'une altération de la stabilité du transcrite de l'inhibiteur du cycle cellulaire. De plus, la stabilisation de la signalisation des récepteurs liés aux œstrogènes dépendante de MBNL1 était essentielle pour maintenir la maturité des cardiomyocytes dans les myocytes adultes. Conformément à ces données, la modulation de la dose de MBNL1 a accordé la fenêtre temporelle de la régénération cardiaque néonatale, où l'expression accrue de MBNL1 a arrêté la prolifération et la régénération des myocytes et où la suppression de MBNL1 a favorisé des états régénératifs avec une prolifération prolongée des myocytes. Cependant, la déficience en MBNL1 n'était pas suffisante pour promouvoir la régénération dans le cœur adulte en raison de l'activation du point de contrôle du cycle cellulaire. **Conclusions : MBNL1 a été identifié comme un régulateur essentiel des états différenciés des cardiomyocytes, de leur passage de la croissance hyperplasique à la croissance hypertrophique et de leur potentiel régénératif, en contrôlant l'ensemble du programme de maturation par la stabilisation des ARNm des myocytes adultes pendant le développement postnatal et tout au long de l'âge adulte.** En ciblant la perte de maturité des cardiomyocytes et la régulation à la baisse de l'ARN du myocyte adulte, il est possible d'améliorer la qualité de vie des patients.

En 2025, il apparaît [de Nouvelles thérapies dans le traitement du LED](#) : **Une revue de la littérature.** Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie inflammatoire auto-immune chronique qui se manifeste par une multitude de symptômes cliniques. Au cours des dernières décennies, le pronostic et l'espérance de vie des patients atteints de lupus érythémateux disséminé se sont considérablement améliorés grâce à l'utilisation de corticostéroïdes associés à des agents immunosuppresseurs. Néanmoins, l'utilisation de ces médicaments est souvent associée à l'apparition d'effets secondaires graves et à une détérioration supplémentaire des fonctions organiques. Il est donc essentiel de développer et de mettre en œuvre de nouvelles thérapies qui soient à la fois plus sûres et plus efficaces dans la gestion de la maladie. Pendant longtemps, l'Alliance européenne des associations de rhumatologie (EULAR) n'a recommandé que deux agents biologiques dans le traitement du LED : le belimumab et le rituximab. Cependant, en 2023, l'anifrolumab, un inhibiteur du récepteur de l'interféron (IFN), et **la voclosporine, un nouvel inhibiteur de la calcineurine**, ont fait leur apparition dans les nouvelles directives de traitement du LED. En outre, plusieurs agents biologiques ciblant différentes cellules ou cytokines sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques de phase II et III. Par ailleurs, des thérapies expérimentales telles que le ciblage des plasmocytes, la thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ou la transplantation de cellules souches semblent prometteuses dans le traitement des formes sévères du LED.

En conclusion

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

- A) **La Calcineurine** 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** : CALCINEURIN A; [CALNA](#)
 - **Pathologies associées** : Pas de mutation décrite à ce jour.

- **Protéine** : CALCINEURIN B, TYPE 1; [CNB1](#)
- **Pathologies associées** : Pas de mutation décrite à ce jour.