

La folliculine pourrait réguler l'homéostasie du fer

Le Syndrome Birt Hogg Dubé (BHD) est le résultat de la mutation d'un gène appelé Folliculine (FLCN). FLCN intervient dans de nombreuses interventions cellulaires du corps y compris dans la croissance et la prolifération des cellules, leur résistance au stress et leur autophagie (mort contrôlée). Il reste toutefois bien de nombreux domaines d'intervention à découvrir. Une étude intéressante de *Wang et al*, émet l'hypothèse que FLCN serait également impliquée dans l'homéostasie¹ du fer.

Il a été établi récemment que FLCN intervenait dans la voie métabolique du Rab 11 qui transporte et recycle les protéines au sein même d'une cellule². Il a été découvert au cours de cette recherche que FLCN était également impliquée dans le Récepteur de Transfert 1 (TfR1), une protéine intervenant dans l'homéostasie du fer. Le fer fait partie des minéraux indispensables au bon fonctionnement du corps. Il intervient dans la distribution d'oxygène, dans celle de la production d'énergie et dans le métabolisme de l'ADN. Trop ou trop peu de fer a des effets secondaires nuisibles, et le corps dispose donc de mécanismes qui assurent des niveaux de fer étroitement surveillés, dont le TfR1. TfR1 se situe à la surface des cellules et agit comme sentinelle, afin de capter le fer pour le transférer dans le cytoplasme cellulaire. Une fois que le fer est diffusé dans le cytoplasme, TfR1 est recyclé et retourne à son rôle de sentinelle. Si les niveaux en fer sont bas, les protéines HIF³ augmentent la capacité de TfR1 à en recruter davantage vers la surface cellulaire, augmentant ainsi les niveaux en fer.

Wang et al ont étudié la relation entre TfR1 et FLCN en utilisant des cellules cancéreuses rénales in vitro. Ils ont découvert que FLCN augmentait le lien entre TfR1 et Rab11 et suggèrent que FLCN pourrait agir comme plateforme pour en faciliter le transport. Puis ils ont diminué FLCN, réduisant ainsi son expression dans les cellules cancéreuses rénales. Ceci a entraîné une réduction dans le recyclage de TfR1, d'où moins de TfR1 à la surface cellulaire pour capturer le fer et une déficience en fer conséquente. *Wang et al* ont également émis l'hypothèse que l'augmentation en HIF, qui aurait un lien avec la formation des tumeurs BHD, pourrait être causée par une déficience en fer. Ils ont découvert que les protéines HIF faisaient augmenter la destruction des cellules FLCN et que cette tendance pouvait être renversée par une

¹

En biologie et en systémique, l'homéostasie est un phénomène par lequel un facteur clé est maintenu autour d'une valeur bénéfique pour le système considéré, grâce à un processus de régulation.

²

³ HIF : facteurs induits par l'hypoxie

supplémentation en fer, justifiant ainsi le lien avec sa carence. Enfin, *Wang et al* ont utilisé sur BHD la modélisation animale de la mouche drosophile et ont découvert qu'une alimentation riche en fer en inversait le phénotype.

En résumé, *Wang et al.* ont démontré que FLCN est impliqué dans l'homeostasie du fer des cellules cancéreuses du rein, ainsi que dans de nombreux autres processus cellulaires. Des études complémentaires devront être effectuées sur d'autres types de cellules et modélisations animales afin de déterminer si l'homéostasie du fer est une fonction de FLCN circulant dans l'ensemble du corps et si les protéines impliquées dans l'homéostasie du fer pourraient avoir une visée thérapeutique afin d'inhiber l'action HIF et ainsi empêcher le développement des tumeurs du BHD.