



SOUTENANCE DE THÈSE



ÉDOUARD MARCOUX

Rôle du gène MYL-4 dans la régulation de la fréquence cardiaque dans la cardiomyopathie auriculaire

Lundi, 25 novembre 2024 à 10 h

Salle N-1105, Institut de cardiologie de Montréal, 5000 rue Bélanger

JURY DE THÈSE	
Président-rapporteur : Angelo Calderone	Membre du jury : René Cardinal
Directeur : Stanley Nattel Codirecteur : Simon De Denus	Examineur externe : Isabelle Deschênes
Représentant des ESP : <i>À venir</i>	

RÉSUMÉ

Les dysfonctions du nœud sinusal (SND) font partie de la grande famille des troubles du rythme cardiaque. Chaque année, elles touchent près de 60 000 canadiens et canadiennes directement. Le nœud sinusal (SAN), aussi appelé le « *pacemaker naturel cœur* » est une petite région du cœur humain qui s'assure que toute notre vie, notre cœur batte automatiquement sans que nous ayons à y réfléchir. Il arrive que, surtout avec l'âge. Malgré les immenses avancées dans le traitement des maladies cardiaques, les SND restent une famille de maladies qui ne possède pas de traitement. En effet, lorsque les symptômes associés aux SND sont trop avancés avec une diminution de la fréquence cardiaque par exemple, l'évolution défavorable en fibrillation atriale (AF), le risque d'accident vasculaire cérébral ou même en insuffisance cardiaque, le seul traitement envisageable est l'ajout d'un stimulateur cardiaque externe (PPM) pour le patient. À elles seules, les SND sont responsables de l'installation de 50% de tous les PPM au Canada chaque année, représentant un important fardeau économique.

Les mécanismes par lesquels les SND se développent sont multiples et surtout peu compris, ce qui retarde notamment le développement de médicaments adaptés à une telle pathologie. Au cours des 5 dernières années, des études ont permis d'identifier un variant rare du gène *MYL4* codant la protéine ALC-1 au niveau des oreillettes. Le variant *MYL4-p.E11K* entraîne un important remodelage structurel, menant à d'importants troubles du rythme comme les SND et l'AF. Ce qui est particulier dans ce cas, est que les patients porteurs de ce variant rare sont très jeunes et nécessitent un PPM de façon précoce (avant 40 ans). Cette découverte chez l'humain nous a permis de poser l'hypothèse que le gène *MYL4* joue un rôle important dans l'initiation de l'activité électrique cardiaque.

Le premier chapitre présente le SAN en faisant état de sa structure et des mécanismes qui lui confèrent sa fonction. Le chapitre expose aussi la façon dont se présentent les SND ainsi que les quelques gènes qui ont été liés directement aux dysfonctions du nœud sinusal. Le chapitre se termine en énonçant les différentes problématiques de recherche abordées dans le manuscrit.

Le second chapitre aborde, sous forme d'article, nos principales découvertes effectuées sur le SAN grâce à l'utilisation d'un modèle transgénique de rat exprimant le variant rare *MyI4-p.E11K^{+/+}*. Il fait état des différentes méthodologies employées, des résultats obtenus en plus de discuter ceux-ci.

Le troisième chapitre relate les résultats obtenus au niveau des oreillettes. Bien que les résultats soient plus préliminaires que ceux décrits dans le second chapitre, ce chapitre fait état des différentes méthodologies employées spécifiques aux oreillettes, présente les résultats obtenus et établit une discussion orientée sur les oreillettes.

Le quatrième chapitre se concentre, par un article publié sur le concept de la cardiomyopathie atriale spécifique, sur une condition pathologique englobant les troubles structurels et rythmiques des oreillettes. Le chapitre permet d'y positionner d'ailleurs les cas du variant rare *MYL4-p.E11K*.

Les résultats présentés dans cette thèse montrent que le variant rare *MyI4-p.E11K^{+/+}* induit un remodelage électrique du SAN chez les rats porteurs de la mutation. Les observations faites *in vivo* pointent vers un ralentissement de la fonction nodale, en plus de confirmer un important remodelage structurel et fonctionnel du SAN et des oreillettes. Au niveau du tissu nodal isolé, *ex vivo*, les résultats montrent une diminution de la vitesse de conduction, réduite autant au niveau du SAN que de l'oreillette droite chez les animaux transgéniques *MyI4-p.E11K^{+/+}*. Il est aussi observé à l'aide de colorations du tissu nodal et atrial qu'une importante quantité de collagène s'y dépose, avec un impact potentiel sur la conduction électrique tissulaire. Au niveau des cellules isolées du SAN, il a été possible d'observer que les mécanismes menant à l'activité automatique du SAN sont altérés. En effet, les courants générés par les courants *pacemaker* et calcique sont diminués en plus d'observer un déséquilibre de l'hémostase calcique chez les animaux exprimant le variant rare *MyI4-p.E11K^{+/+}*. De plus, les gènes et protéines directement liés aux courants sont diminués autant dans le SAN que les oreillettes de ces animaux transgéniques.

En conclusion cette thèse suggère que le rôle du variant rare *MyI4-p.E11K^{+/+}* n'est pas restreint aux oreillettes, et qu'il impacte également le SAN, induisant un important remodelage structurel et électrique de celui-ci. Nos résultats, sont à notre connaissance, les premiers à associer le rôle d'une protéine contractile à celle de la fonction du SAN. Cette thèse permet à la fois de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le remodelage du SAN. Elle promeut de façon claire le lien étroit entre la cardiomyopathie atriale primaire et la SND. Ces résultats permettent d'entrevoir des cibles thérapeutiques permettant de freiner les SND ou peut-être même prévenir celle-ci.

LISTE DE PUBLICATIONS

Genetic Atrial Cardiomyopathies: Common Features, Specific Differences, and Broader Relevance to Understanding Atrial Cardiomyopathy.

Marcoux, E., Sosnowski, D., Ninni, S., Mackasey, M., Cadrin-Tourigny, J., Roberts, J. D., Olesen, M. S., Fatkin, D., & Nattel, S.

Circulation. Arrhythmia and electrophysiology, e003750. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.123.003750> (2023)

The mechanisms underlying sinus node dysfunction in a rat model of genetic atrial cardiomyopathy

Marcoux, E., Mackasey, M., Sosnowski, D., Naud, P., Villeneuve, L., Sirois, M., Tardif, J.C., Quinn, A.T., Nattel, S.

Circulation. Arrhythmia and electrophysiology, (En révision - Automne 2024)