

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Génétique moléculaire

Par

Julien Barc

Genetics and molecular mechanisms of inherited cardiopathies

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 25 septembre 2024

Unité de recherche : L'institut du thorax-Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291

Rapporteurs avant soutenance :

Caroline Rooryck Thambo	PUPH, CHU Bordeaux, Inserm U1211, Université de Bordeaux
Sigolène Meilhac	DR Inserm, Imagine-Institut Pasteur, Inserm UMR1163, Université Paris Cité
Christophe Chevillard	DR Inserm, Inserm UMR_1090, TAGC, Université Aix Marseille

Composition du Jury :

Président :

Examineurs :

Jean-Jacques Schott

Albano C. Meli

DR Inserm, l'institut du thorax-Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291

CRCN Inserm, PhyMedExp, Inserm U1046 - CNRS UMR9214

Titre : Génétique et mécanismes moléculaires des cardiopathies héréditaires

Mots clés : mort subite cardiaque, fibrillation ventriculaire, génétique, épigénétique, modèle iPSC-CM, cibles thérapeutiques.

Abstract:

Le début de ma carrière a été consacré à l'identification de nouveaux syndromes, gènes et mutations associés aux maladies cardiovasculaires héréditaires, en particulier les arythmies cardiaques mendéliennes à haut risque de mort subite. En appliquant des stratégies génomiques non biaisées, nous avons mis en évidence le rôle des variations du nombre de copies dans le syndrome du QT long. Grâce au séquençage de nouvelle génération, nous avons découvert les gènes tels que *CALM1*, associé à la fibrillation ventriculaire idiopathique chez les jeunes, et *KLHL3*, lié à l'hyperkaliémie familiale.

Malgré les progrès en génomique, de nombreuses maladies cardiaques héréditaires restent non résolues. De plus le modèle mendélien ne permet pas d'expliquer la faible pénétrance et la variabilité de la sévérité de la maladie. En explorant les variants communs dans le contexte des maladies rares, j'ai identifié leur rôle majeur dans la susceptibilité au syndrome de Brugada lorsqu'ils sont accumulés dans le génome. Ces études ont également révélé de nouveaux gènes et mécanismes moléculaires, comme l'implication inattendue des facteurs de transcription cardiaque et des protéines du cytosquelette, et ont conduit à l'élaboration d'un score de risque polygénique pour améliorer la prédiction du risque d'arythmie.

Le séquençage du génome entier nous a permis de découvrir les mécanismes moléculaires d'une nouvelle maladie cardiaque héréditaire caractérisée par un dysfonctionnement du nœud sinusal et des défauts de développement cardiaque. La délétion de 2 sites de fixation du facteur de transcription CTCF induit un remodelage de la conformation 3D de la chromatine, entraînant une dysrégulation de l'expression de *PITX2*. Enfin, les résultats préliminaires d'une initiative internationale visant à déchiffrer l'architecture génétique des cardiomyopathies arythmogènes suggèrent un modèle génétique plus complexe et de nouveaux mécanismes moléculaires.

Title: Genetics and molecular mechanisms of inherited cardiopathies

Keywords: sudden cardiac death, ventricular fibrillation, epigenetics, genetics, iPSC-CM model, therapeutic targets.

Abstract: My early career focused on identifying new syndromes, genes, and mutations linked to inherited cardiovascular diseases, particularly Mendelian cardiac arrhythmias at high risk of sudden death risk. By applying unbiased genomic strategies, we highlighted the role of copy number variations in Long QT syndrome. Transitioning to next-generation sequencing technology, I aimed to explore the entire genome, discovering new genes such as *CALM1*, associated with idiopathic ventricular fibrillation in childhood and adolescence, and *KLHL3*, linked to familial hyperkalemia.

Despite advancements in genomic exploration, many inherited cardiac disorders remain unresolved. The Mendelian model fails to explain the low penetrance and variability in disease severity. Exploring common variants in the context of rare diseases, we identified their significant role in Brugada Syndrome susceptibility when accumulated in the genome. Aside from the complex genetic architecture uncovered, these studies unveiled new genes and molecular mechanisms, such as the unexpected role of cardiac transcription factors and cytoskeleton proteins, but also led to the development of polygenic risk score to improve the risk of arrhythmia.

The application of whole genome sequencing uncovered the molecular mechanisms of a novel inherited cardiac disorder characterized by sinus node dysfunction and cardiac developmental defects. A deletion of 2 diverging CTCF binding sites in a gene desert area induces a 3D chromatin conformation remodeling, leading to *PITX2* expression dysregulation. Lastly, preliminary results from an international initiative aiming at deciphering the genetic architecture of arrhythmogenic cardiomyopathies suggest a more complex genetic model and new molecular mechanisms.