

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale

Par

Cyrielle JAJKIEWICZ

Rôle de la protéine Rad dans la physiopathologie du syndrome de Brugada

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 20 février 2024

Unité de recherche : l'Institut du thorax (INSERM UMR 1087 / CNRS UMR 6291), Nantes, France

Rapporteurs avant soutenance :

Francesca Rochais Chargée de recherche, INSERM, Marseille Medical Genetics, Marseille
Elise Balse Maître de Conférence des Universités, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6

Composition du Jury :

Examineurs : Nathalie Gaborit Directeure de recherche, CNRS, l'Institut du thorax, Nantes
Nicolas Bourmeyster Professeur des Universités, Particien Hospitalier, Laboratoire 4CS , Poitiers

Dir. de thèse : Flavien Charpentier Directeur de recherche, INSERM, l'Institut du thorax, Nantes
Co-enc. de thèse : Mickaël Derangeon Maître de conférence des Université, l'Institut du thorax, Nantes

Titre : Rôle de la protéine Rad dans la physiopathologie du syndrome de Brugada

Mots clés : Syndrome de Brugada, Rad GTPase, $Na_v1.5$, Cx43, fibrose

Résumé : La protéine Rad (Ras-associated with diabetes), faisant partie de la famille des RGK, revêt une importance cruciale dans la régulation de la fonction cardiaque en interagissant directement avec $Ca_v\beta$, une sous-unité du complexe de canaux calciques de type L voltage-dépendant. Le gène *RRAD*, responsable de la synthèse de cette protéine, a été identifié au sein d'une famille touchée par le syndrome de Brugada, tous présentant le variant p.R211H. Ce syndrome constitue un trouble du rythme cardiaque héréditaire qui peut conduire à des fibrillations ventriculaires et à la mort subite cardiaque. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la protéine Rad dans le développement du syndrome de Brugada chez les individus porteurs du variant p.R211H.

Cela implique la caractérisation des effets de la mutation sur l'activité électrique et la structure cardiaque chez la souris présentant une mutation équivalente (p.R210H), ainsi que l'exploration des mécanismes moléculaires de Rad régulant le canal sodique $Na_v1.5$. Les résultats démontrent que Rad R211H provoque une réduction de l'expression protéique de Rad, de $Na_v1.5$ et de la Cx43, accompagnée d'une relocalisation de ces protéines, contribuant ainsi aux troubles électriques. Cette étude constitue la première démonstration que Rad fait partie d'un complexe macromoléculaire incluant $Na_v1.5$ et la Cx43, et que sa présence augmente l'expression membranaire de $Na_v1.5$.

Title: Role of Rad protein in the pathophysiology of Brugada syndrome

Keywords: Brugada syndrome, Rad GTPase, $Na_v1.5$, Cx43, fibrosis

Abstract: The protein Rad (Ras-associated with diabetes), a member of the RGK family, plays a crucial role in regulating cardiac function by directly interacting with $Ca_v\beta$, a subunit of the voltage-gated L-type calcium channel complex. The *RRAD* gene, responsible for synthesizing this protein, has been identified in a family affected by Brugada syndrome, all carrying the p.R211H variant. This syndrome is an inherited cardiac rhythm disorder that can lead to ventricular fibrillations and sudden cardiac death. The aim of this study is to assess the impact of the Rad protein in the development of Brugada syndrome in individuals carrying the p.R211H variant.

This involves characterizing the effects of the mutation on electrical activity and cardiac structure in mice with an equivalent mutation (p.R210H) and exploring the molecular mechanisms of Rad regulating the $Na_v1.5$ sodium channel. The results demonstrate that Rad R211H induces a reduction in the protein expression of Rad, $Na_v1.5$, and Cx43, accompanied by a relocation of these proteins, contributing to electrical disturbances. This study represents the first evidence that Rad is part of a macromolecular complex including $Na_v1.5$ and Cx43, and its presence increases the membrane expression of $Na_v1.5$.