

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Biologie Cellulaire, Biologie du Développement

Par

Thomas STERVINO

Contribution des perturbations du développement cardiaque à la physiopathologie du syndrome de Brugada

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 12 Octobre 2026

Unité de recherche : L'institut du thorax, INSERM UMR 1087, CNRS UMR 6291, Nantes Université

Rapporteurs avant soutenance :

Jean-Pierre BENITAH

Directeur de recherche, INSERM, Université Paris-Saclay

Sonia STEFANOVIC

Chargée de recherche, INSERM, HDR, Aix-Marseille Université

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom

Fonction et établissement d'exercice

Examineurs : Benoit BALLESTER

Chargé de recherche, INSERM, HDR, Aix-Marseille Université

Isabelle BARÓ

Directrice de recherche, INSERM, Nantes Université

Dir. de thèse : Nathalie GABORIT

Directrice de recherche, CNRS, Nantes Université

Co-dir. de thèse : Guillaume LAMIRAULT

Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Nantes Université

Titre : Contribution des perturbations du développement cardiaque à la physiopathologie du syndrome de Brugada

Mots clés : Syndrome de Brugada, Transcriptomique, Développement cardiaque, hiPSC, Organoïdes, Electrophysiologie

Résumé : Le syndrome de Brugada (BrS) est un trouble du rythme héréditaire rare responsable d'épisodes de fibrillation ventriculaire pouvant conduire à la mort subite. Les études génétiques ont associé le gène *SCN5A*, codant le canal sodique $Na_v1.5$, à environ 20 % des cas, mais ont également identifié de nombreux acteurs du développement cardiaque, suggérant une contribution de ce dernier à la physiopathologie du BrS. Les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines permettent de reproduire les étapes du développement cardiaque. Une analyse transcriptomique en cinétique de ce modèle de différenciation a mis en évidence des altérations précoces du programme cardiogénique au stade des progéniteurs

cardiaques, chez les patients ne présentant pas de variant rare de *SCN5A*. Ces altérations sont associées à une dérégulation du facteur de transcription *IRX5*. L'analyse transcriptomique en cellule unique d'une lignée porteuse d'un variant de *SCN5A* a permis d'identifier la surreprésentation d'une population de cardiomyocytes spécifique au BrS, suggérant une altération de l'identité cellulaire cardiaque. Enfin, l'étude de facteur de transcription du développement cardiaque, associés génétiquement au BrS, a identifié ZFPM2 et WT1 comme régulateurs de l'expression de *SCN5A*. Ces travaux mettent en évidence une association entre des altérations précoces du développement cardiaque et le remodelage moléculaire observé dans le BrS.

Title : The Contribution of Cardiac Developmental Perturbations to the Pathophysiology of Brugada Syndrome

Keywords : Brugada syndrome, Transcriptomics, Cardiac development, hiPSC, Organoids, Electrophysiology

Abstract : Brugada syndrome (BrS) is a rare inherited cardiac arrhythmia characterized by episodes of ventricular fibrillation that may lead to sudden cardiac death. Genetic studies have identified *SCN5A*, encoding the cardiac sodium channel $Na_v1.5$, as the major disease-causing gene in approximately 20% of cases, while also highlighting numerous genes involved in cardiac development, suggesting a developmental contribution to BrS pathophysiology. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPS-CMs) provide a valuable model for recapitulating the early stages of cardiac development. Transcriptomic profiling throughout hiPS-CMs differentiation revealed early alterations in the

cardiac developmental program at the cardiac progenitor stage in patients lacking rare *SCN5A* variants. These alterations were associated with dysregulation of the transcription factor *IRX5*. Single-cell transcriptomic analysis of a hiPSC line carrying an *SCN5A* variant identified a BrS-specific cardiomyocyte population, suggesting altered cardiac cell identity. Finally, the investigation of cardiac developmental factors genetically associated with BrS identified ZFPM2 and WT1 as regulators of *SCN5A* expression. Collectively, these findings provide the first evidence linking early cardiac developmental abnormalities to the molecular remodeling observed in BrS.