



Voies de recherche sur les troubles du rythme cardiaque et la mort subite



Flavien CHARPENTIER

Equipe II " Canaux ioniques et cardiopathies "

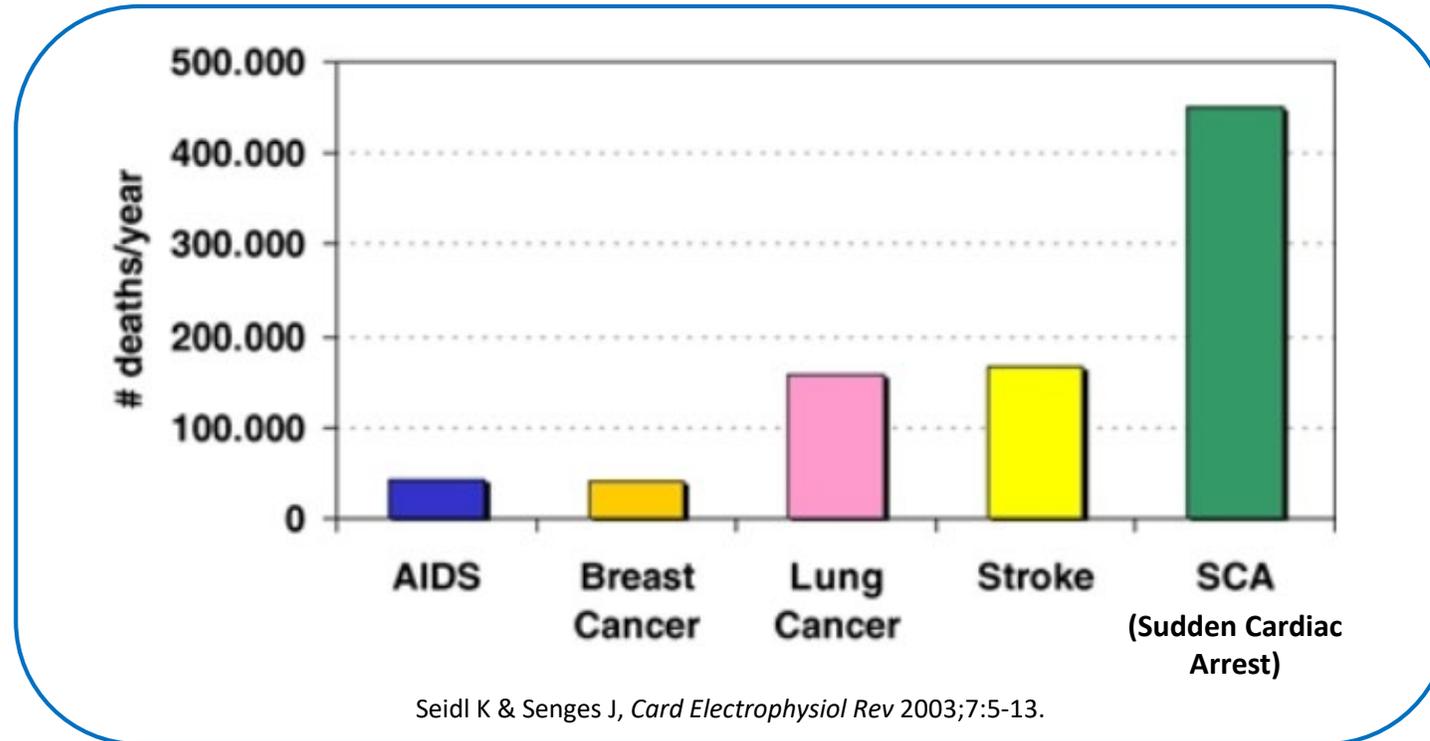
L'unité de recherche de l'institut du thorax

Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291

Nantes, France

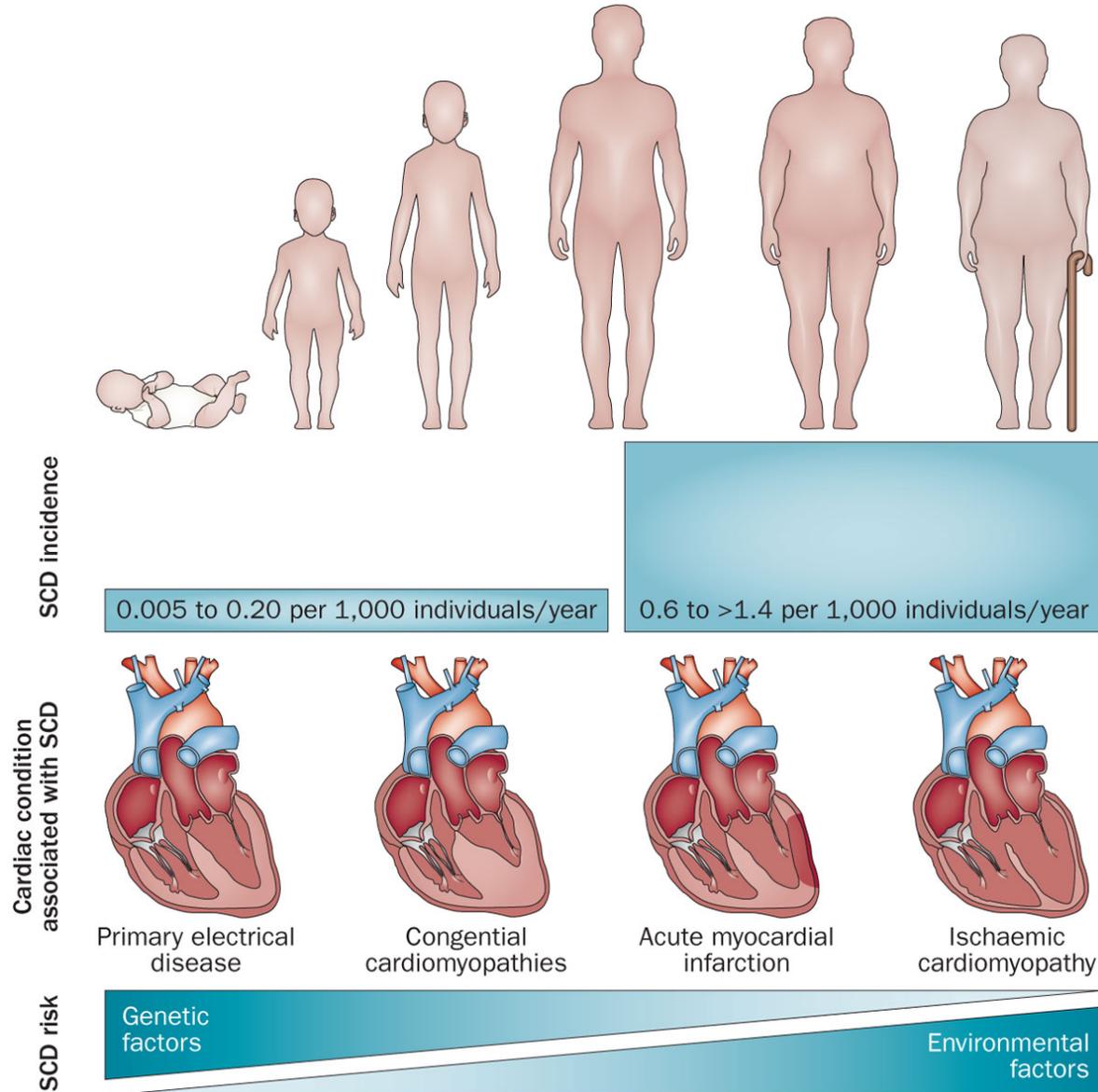
Mort subite cardiaque

Mort subite : décès inattendu survenant dans un délai inférieur à 1 h après le 1^{er} symptôme



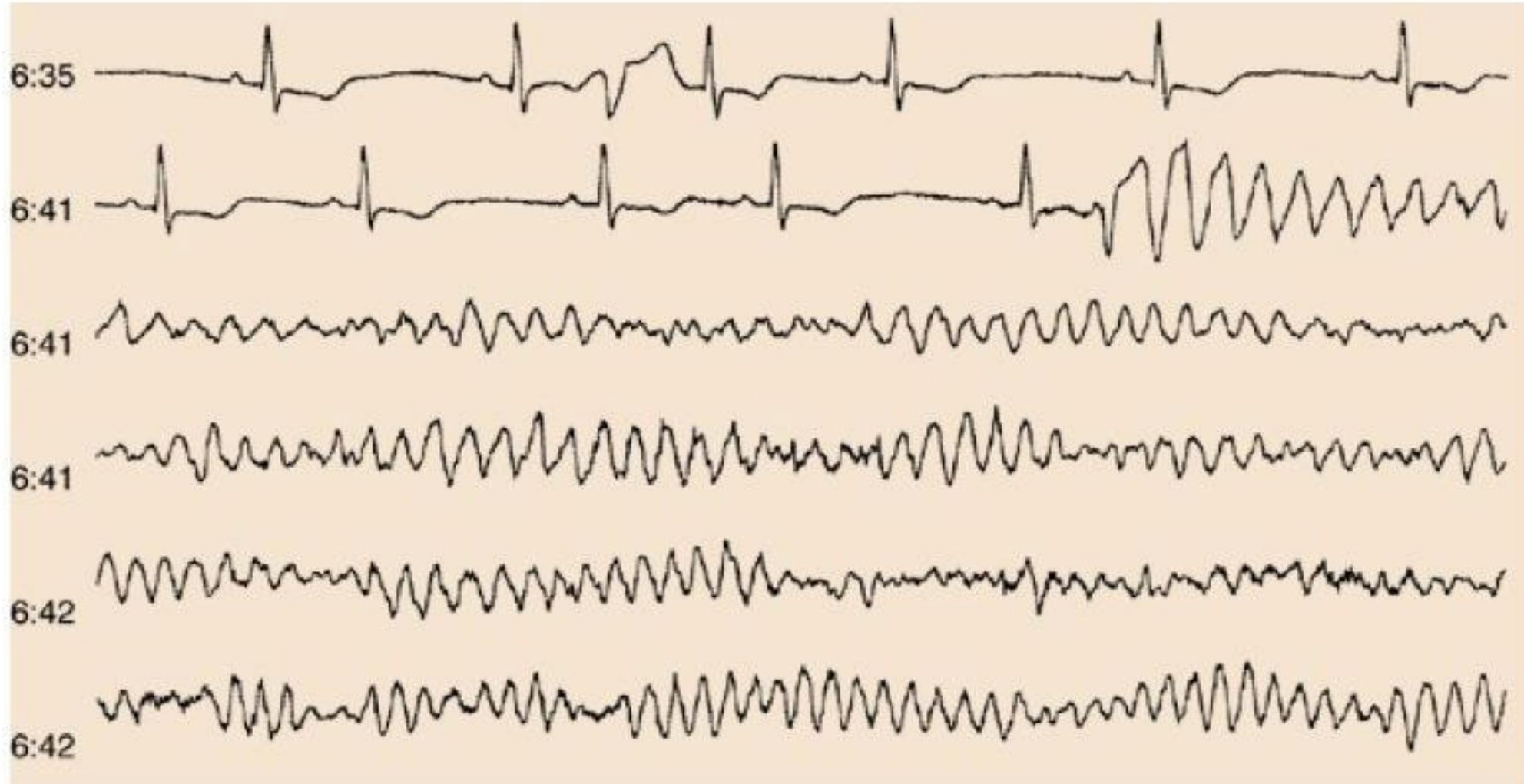
- **450 000 décès/an aux Etats-Unis et 400 000 en Europe de l'ouest**
- **environ 50 000 décès/an en France (135-140 victimes par jour)**
- **63% des décès de cause cardiaque**
- **15% de la mortalité totale (environ 70% entre 35 et 44 ans)**

Mort subite cardiaque



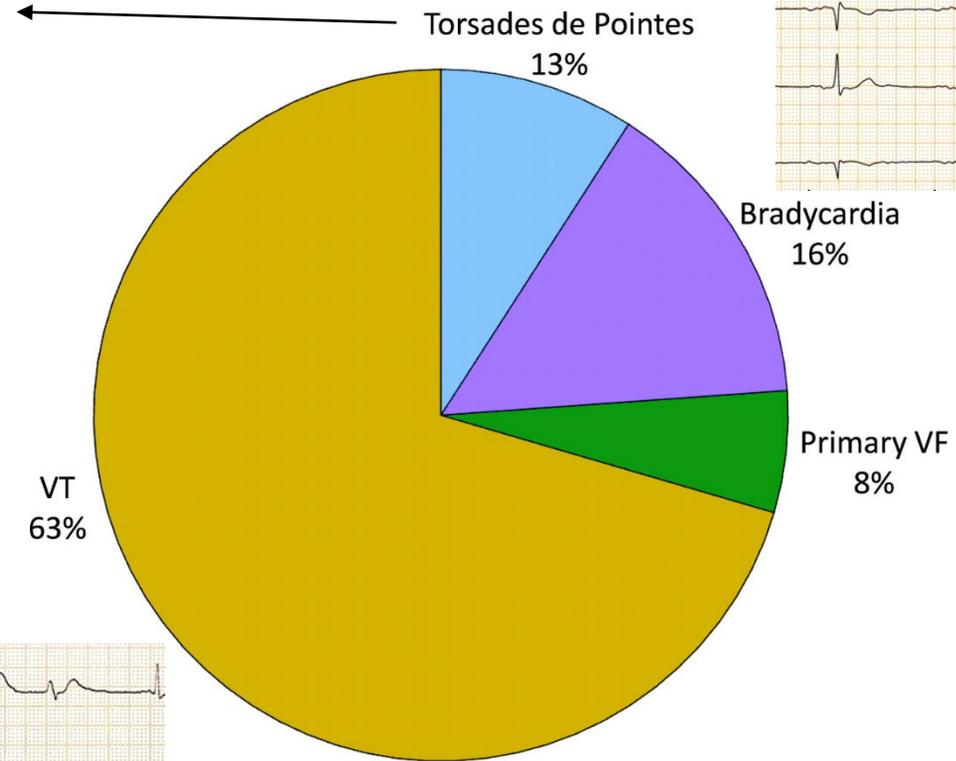
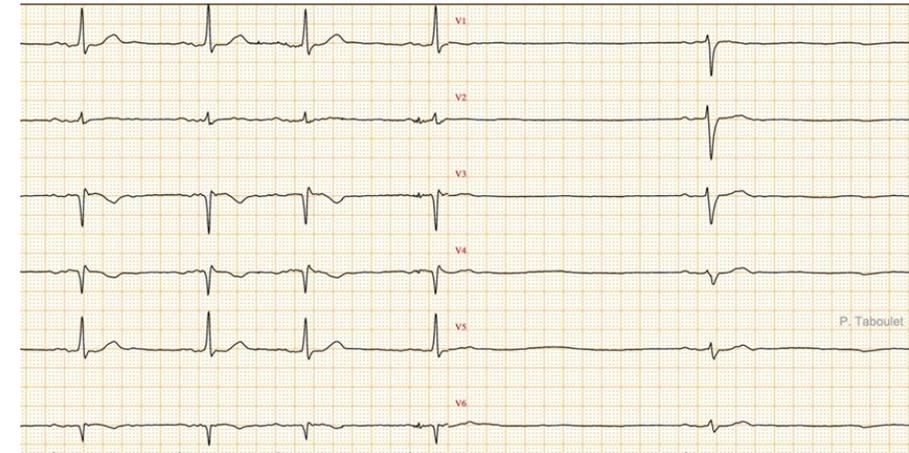
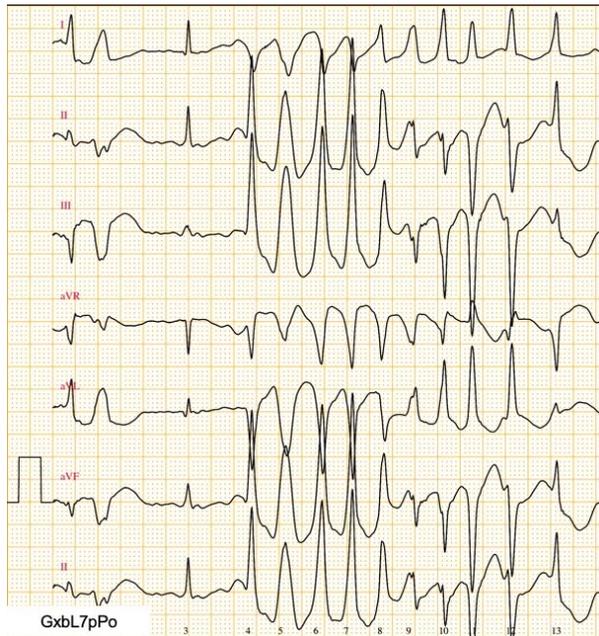
SCD: sudden cardiac death

Causes arythmiques de la mort subite



➔ **80-85% des cas : fibrillation ventriculaire (primaire ou secondaire à une tachycardie ventriculaire)**

Causes arythmiques de la mort subite



VT
63%

Torsades de Pointes
13%

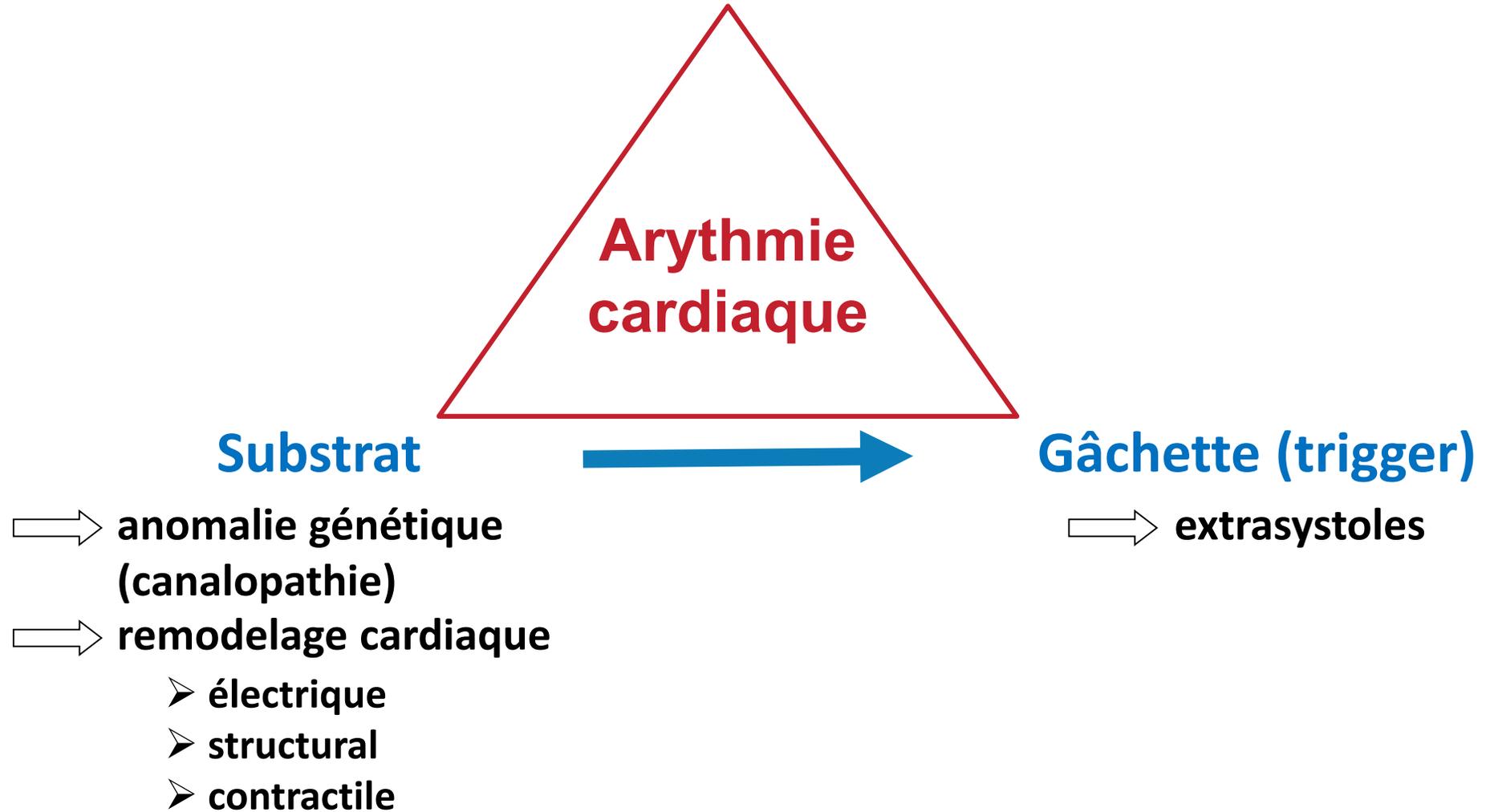
Bradycardia
16%

Primary VF
8%

VF: ventricular fibrillation
VT: ventricular tachycardia

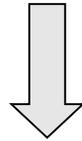
Le triangle de Coumel

Systeme nerveux autonome



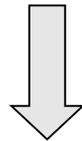
Causes moléculaires des troubles du rythme

Remodelage ionique = altération de l'expression des gènes codant pour des sous-unités de canaux ioniques (anomalies du **transcriptome**)

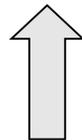


Remodelage électrique = altération de l'activité électrique des myocytes cardiaques

(+ remodelage structural & contractile)



Troubles du rythme cardiaque



Canalopathies (anomalies du **génome**)

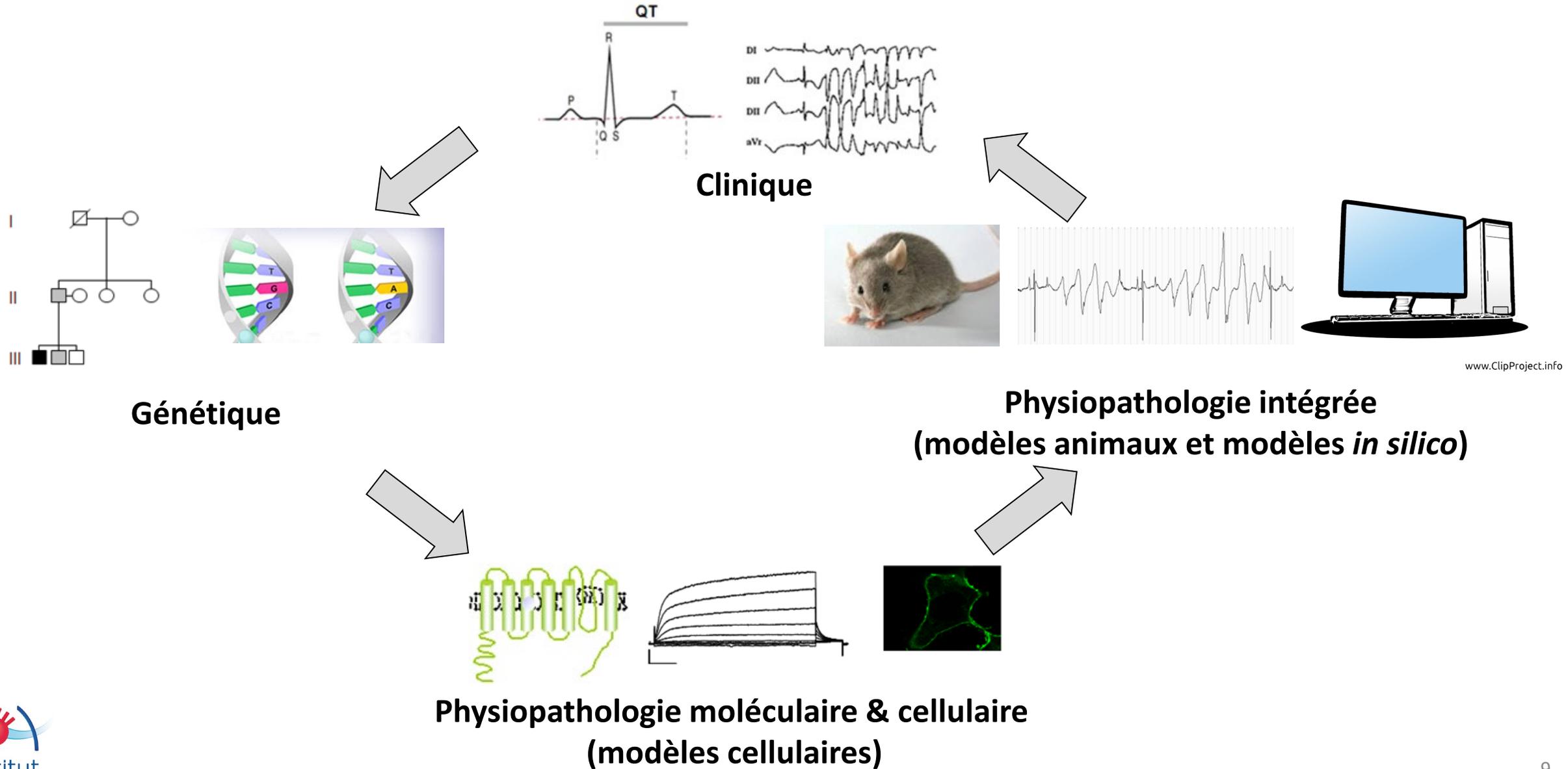
Pathologies cardiaques fréquentes

Arythmies héréditaires

"Canalopathies" cardiaques

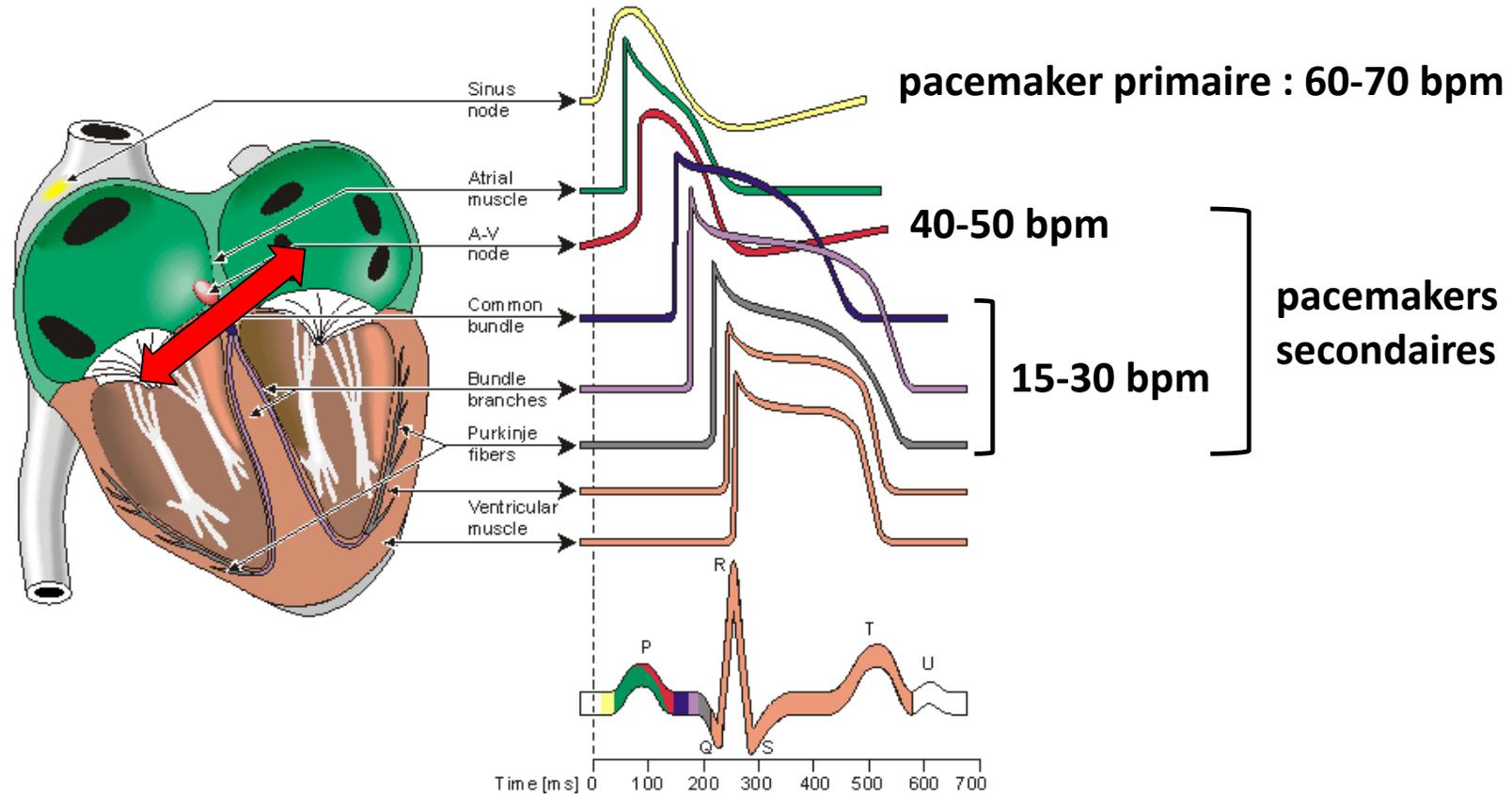
- long QT syndromes (Romano-Ward, Jervell & Lange-Nielsen, Andersen, Timothy)
- short QT syndrome
- **Brugada syndrome**
- **cardiac conduction diseases (congenital, progressive)**
- catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia
- early repolarization syndrome
- sick sinus syndrome
- atrial fibrillation
- **multiple ectopic Purkinje-related premature contractions**
- overlap syndromes
 - PCCD and Brugada syndrome
 - PCCD and long QT syndrome
 - PCCD and Brugada and long QT syndrome
- (dilated cardiomyopathy)

Du gène à sa fonction : comprendre les canalopathies cardiaques



www.ClipProject.info

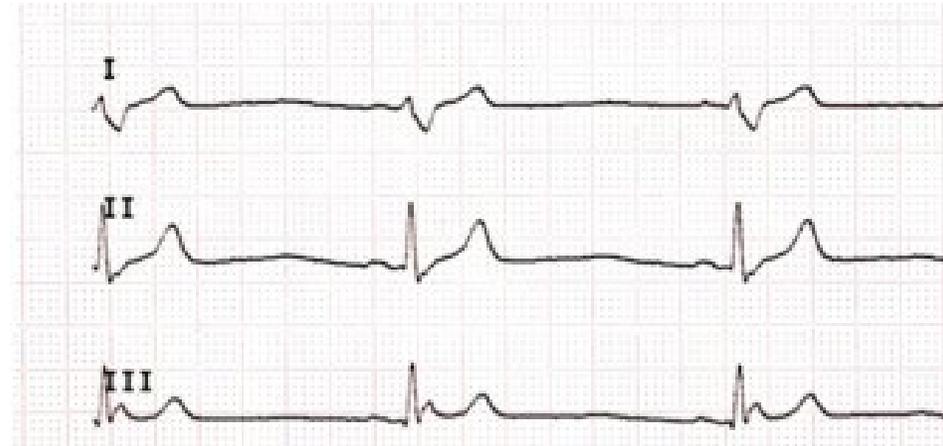
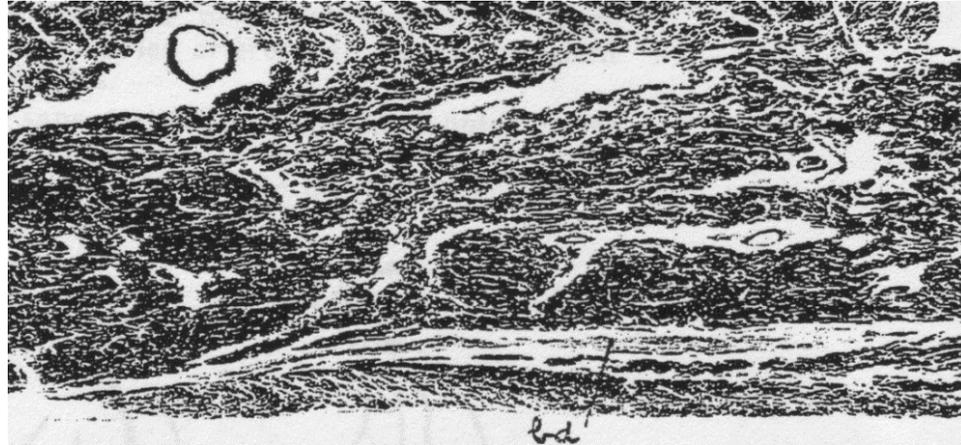
Bloc auriculo-ventriculaire



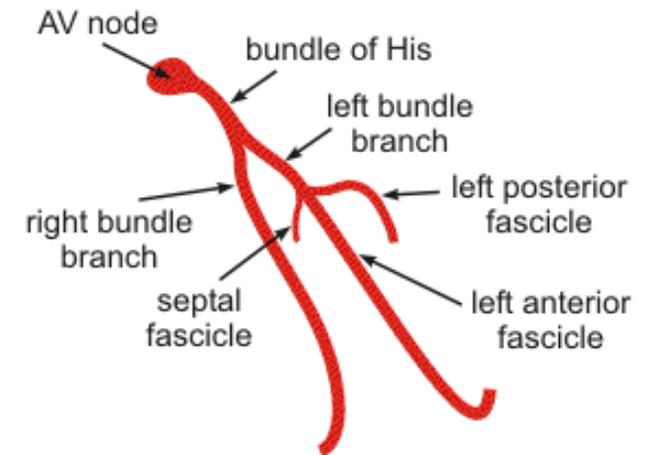
bloc auriculo-ventriculaire



Troubles progressifs de la conduction cardiaque

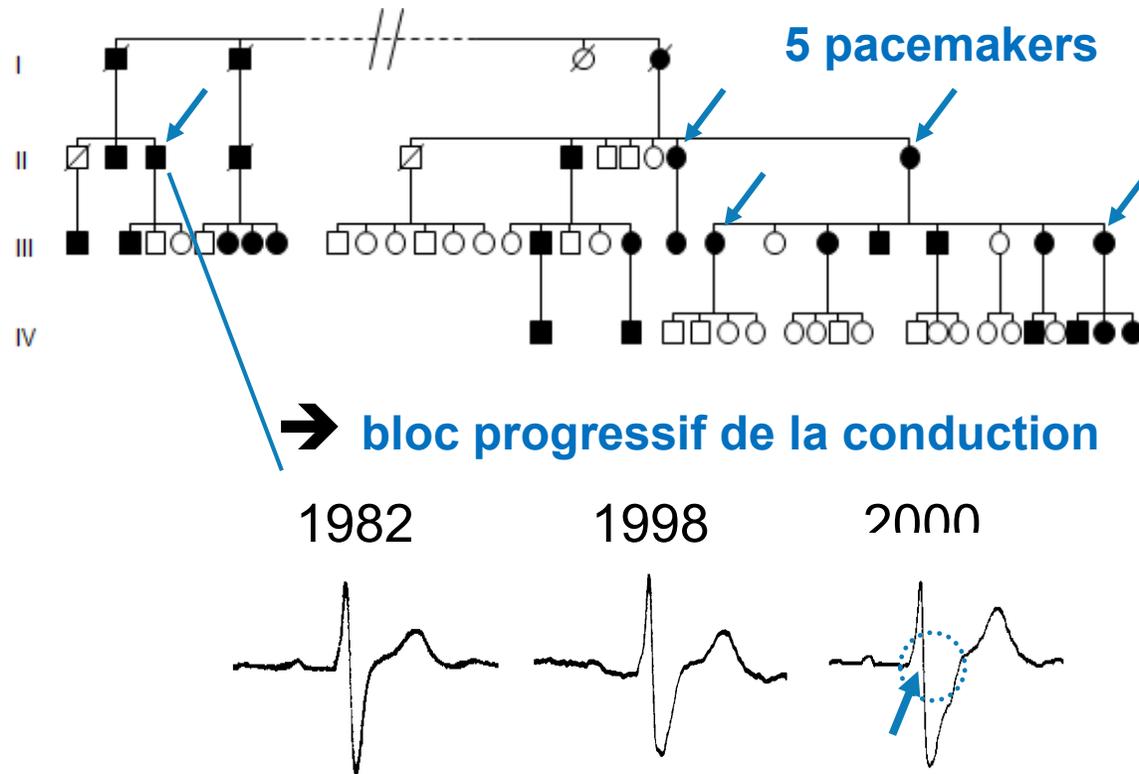


- une des principales causes d'implantation de pacemakers
- un processus lent se développant sur des décennies
- atteinte des faisceaux de His et de ses branches
- différents aspects à l'ECG: blocs de branche, BAV...
- fibrose *post-mortem*

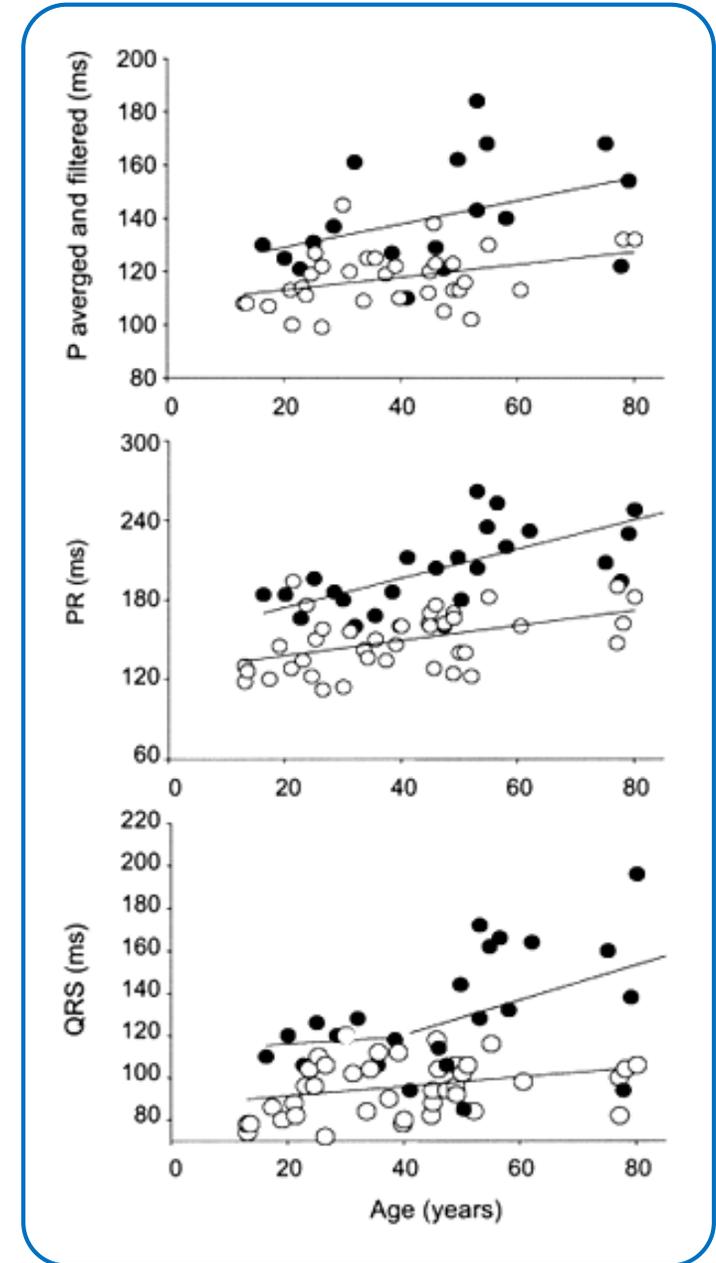


➔ **Hypothèse de Lenègre : maladie dégénérative due à l'apparition de fibrose avec l'âge**

Troubles progressifs de la conduction cardiaque



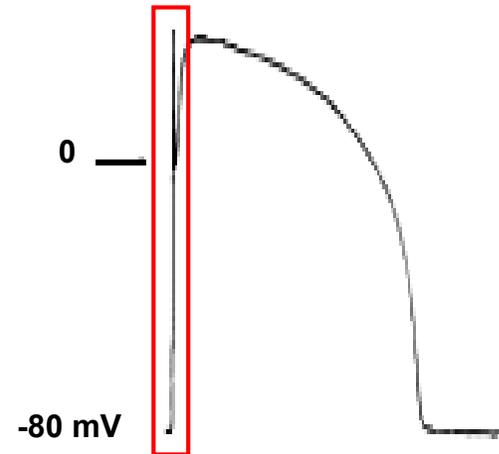
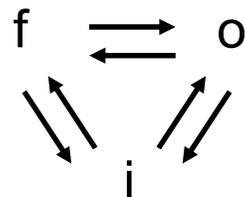
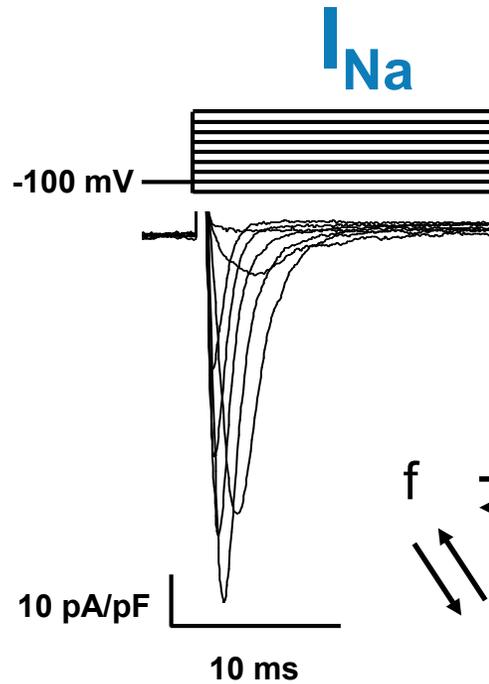
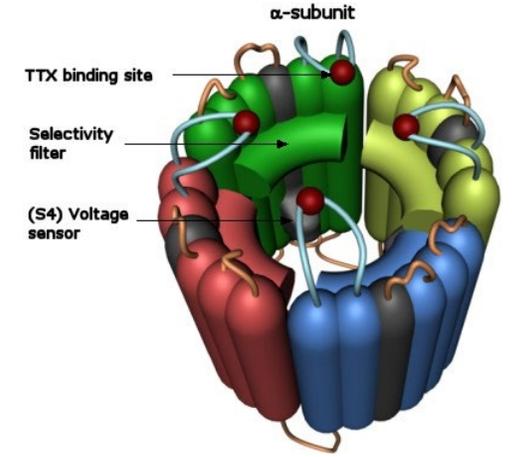
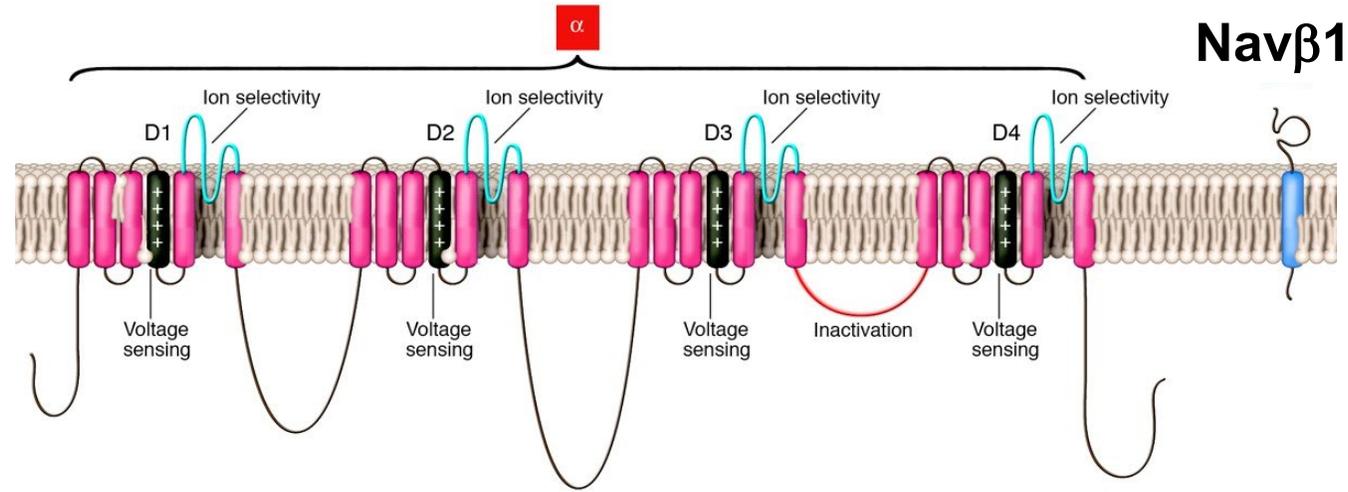
- Augmentation progressive des troubles de la conduction
- Variabilité des défauts de conduction



Le gène impliqué : *SCN5A* (canal $Na_v1.5$)



(3p21) *SCN5A*



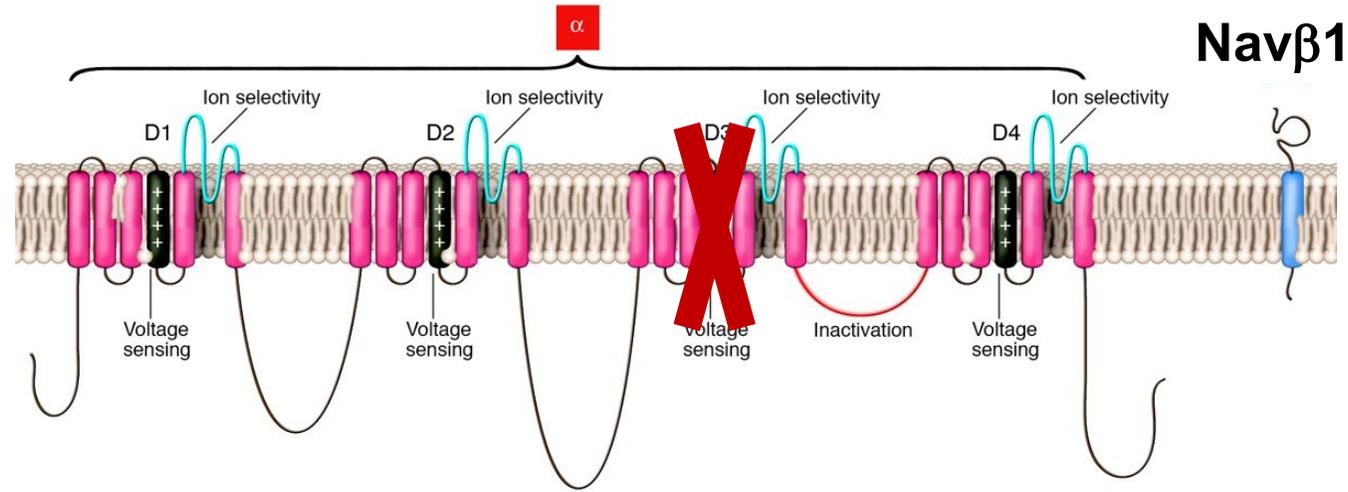
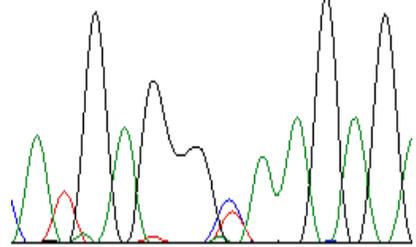
Conduction de l'influx électrique cardiaque

Le gène impliqué : *SCN5A* (canal $Na_v1.5$)

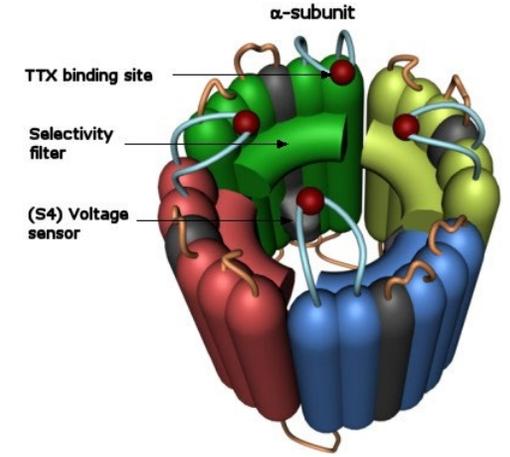


(3p21) *SCN5A*

IVS.22+2T→C

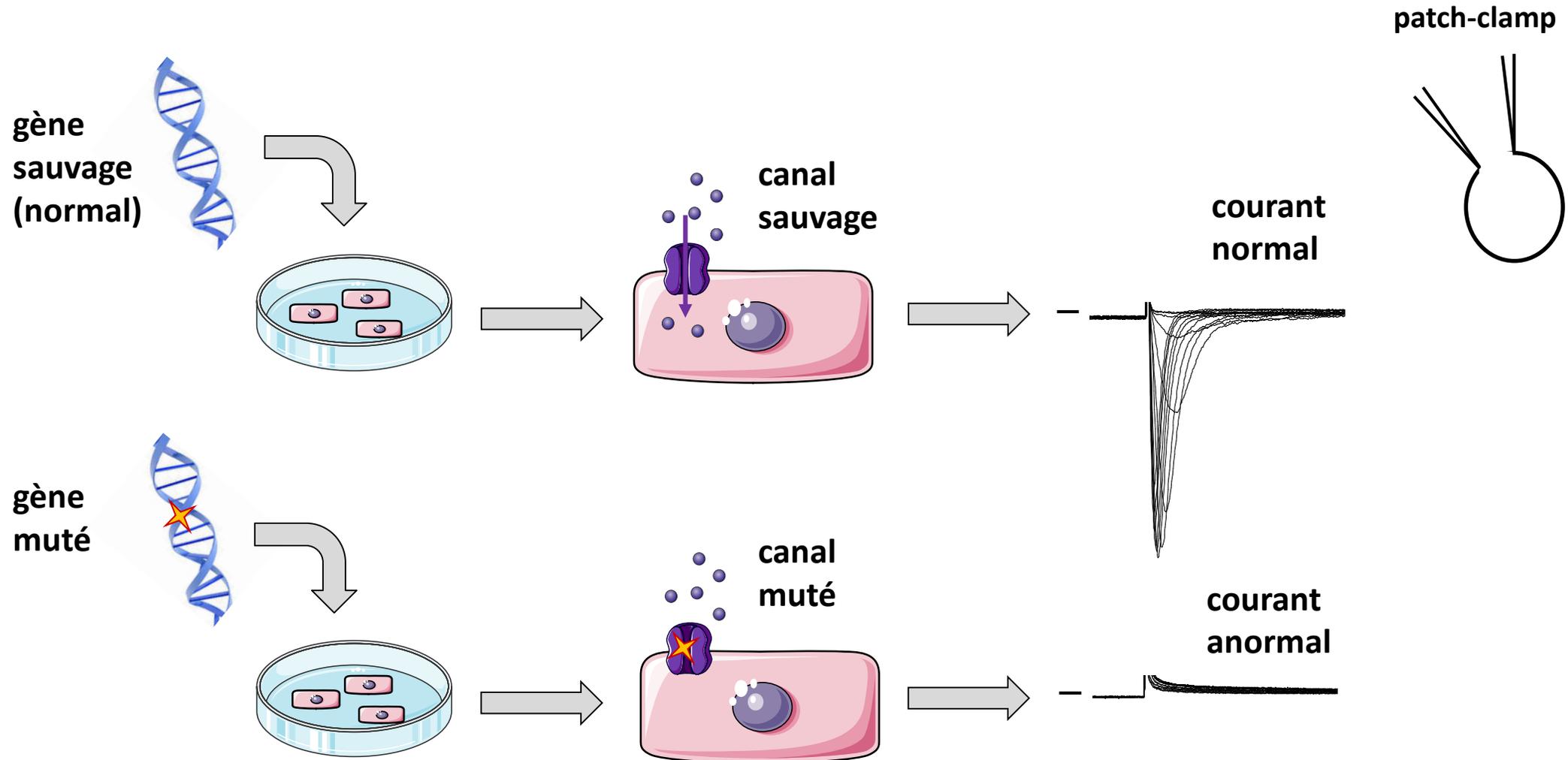


Délétion de l'exon22 → DIII-S4

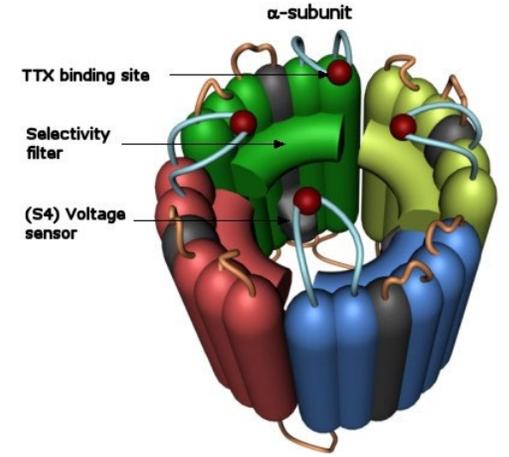
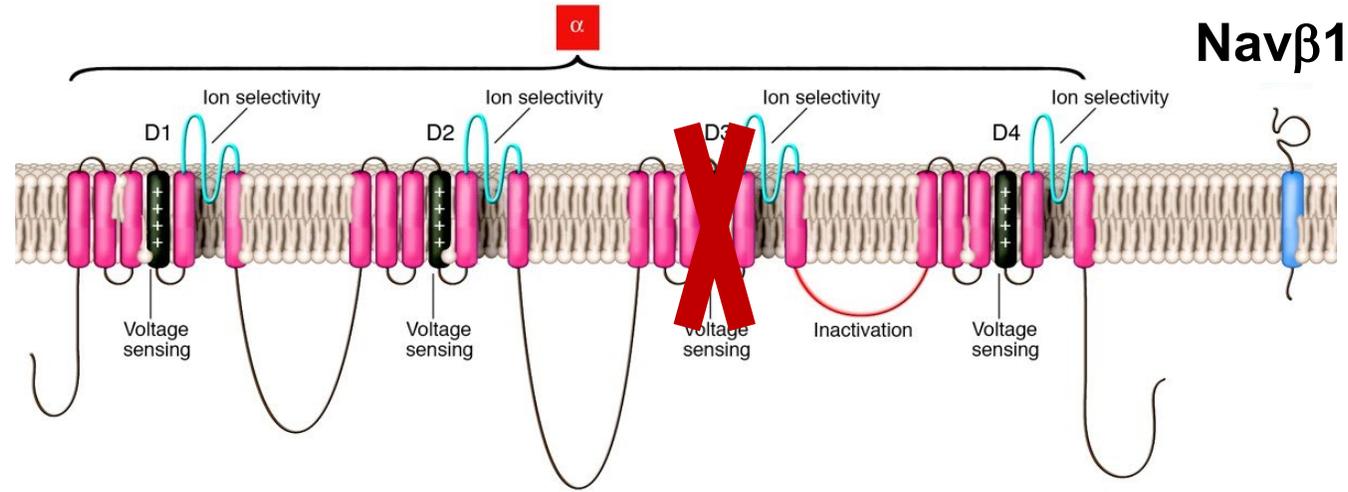
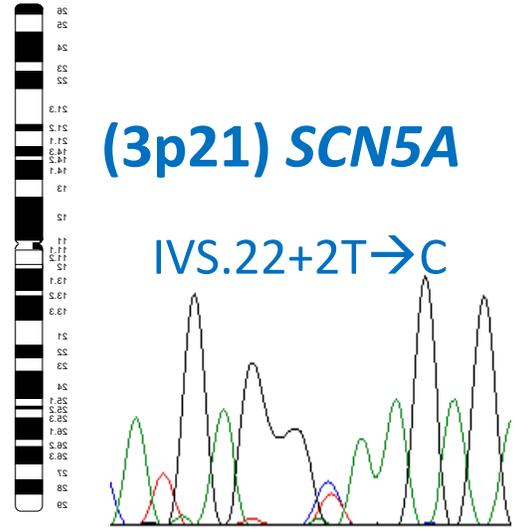


Caractérisation des effets des mutations

- nécessité de développer des modèles cellulaires alternatifs aux cardiomyocytes des patients
- cellules en culture ne possédant pas les canaux ioniques cardiaques



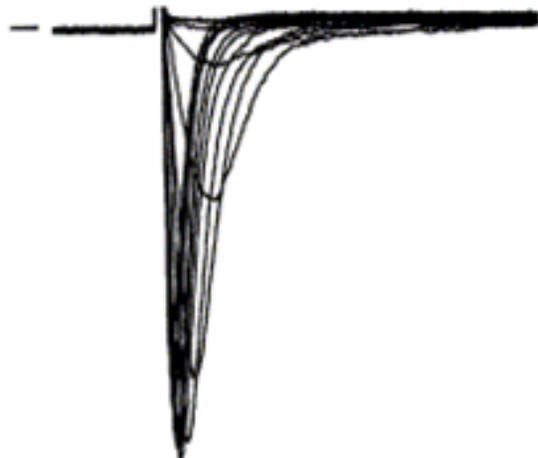
Perte de fonction du canal $Na_v1.5$



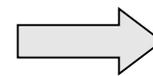
Délétion de l'exon22 → DIII-S4

$Na_v1.5$ WT + $Na_v\beta1$

$Na_v1.5$ Δ ex.22 + $Na_v\beta1$

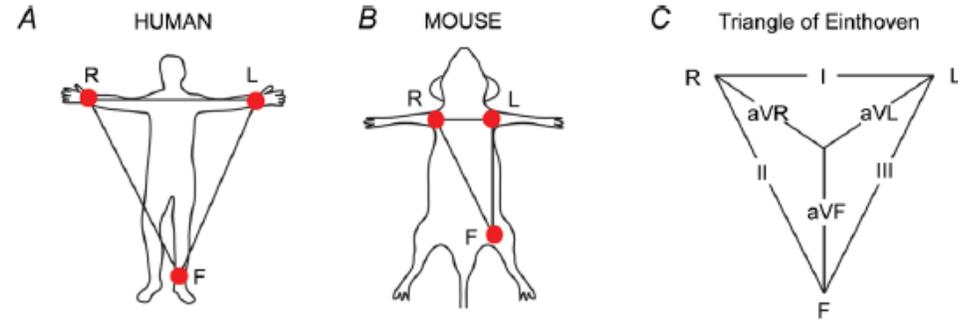


Haplo-insuffisance (50% de réduction d'I_{Na})

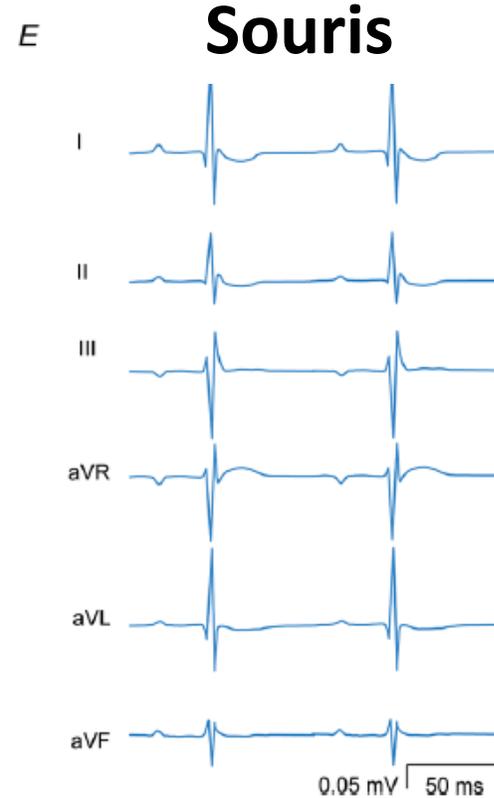
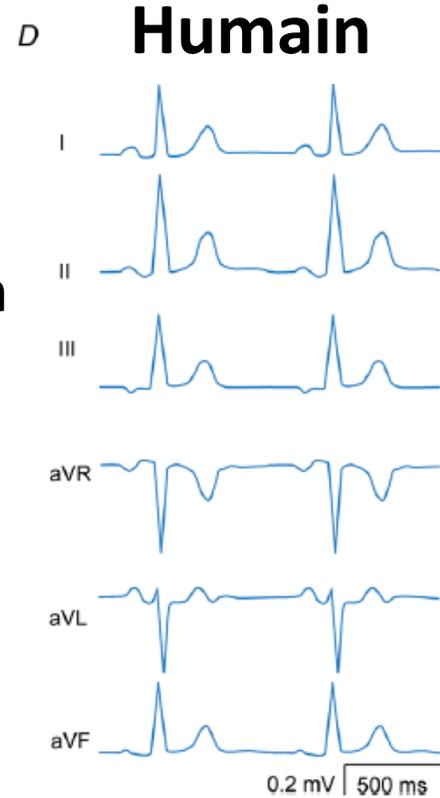


effets du vieillissement ?

Limites du modèle murin

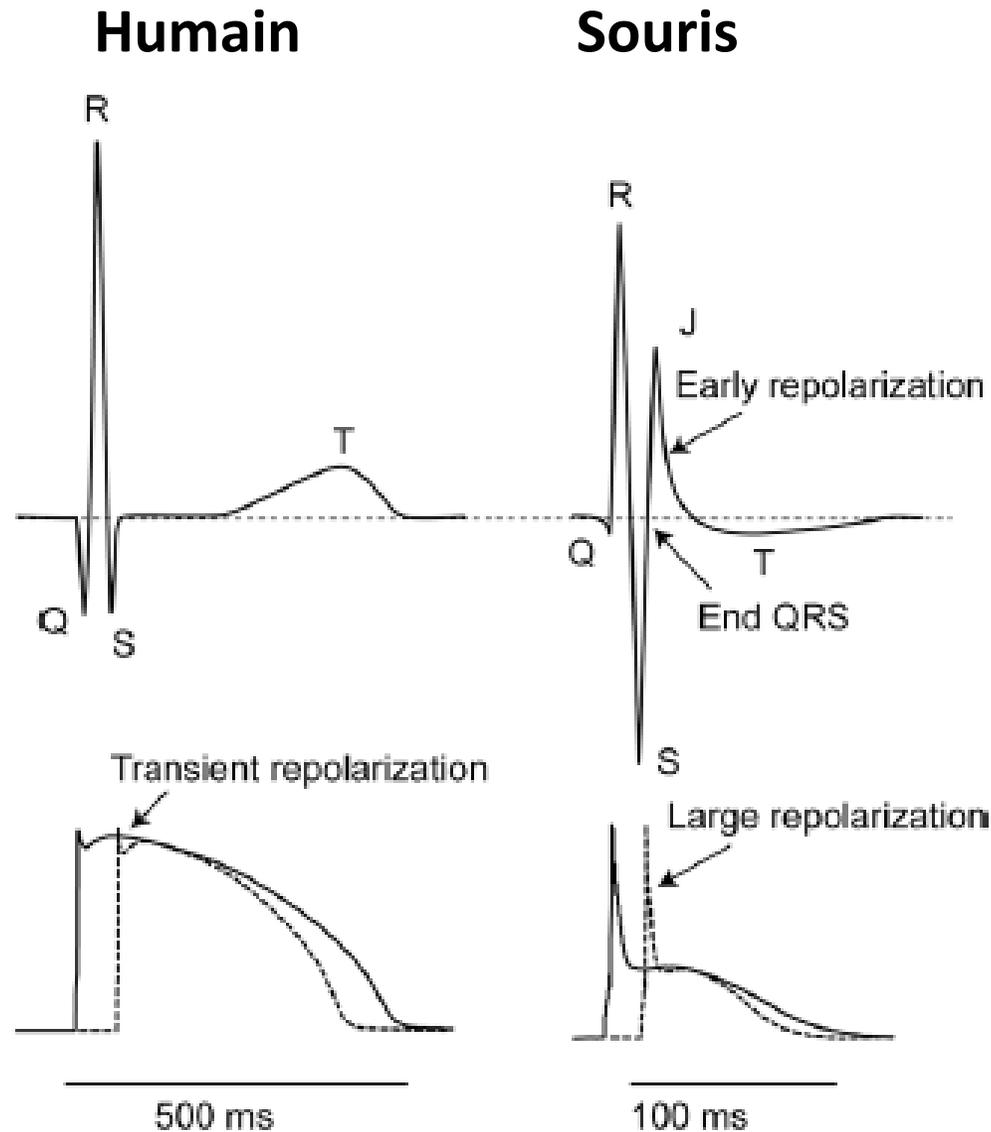


60-70/min



600/min

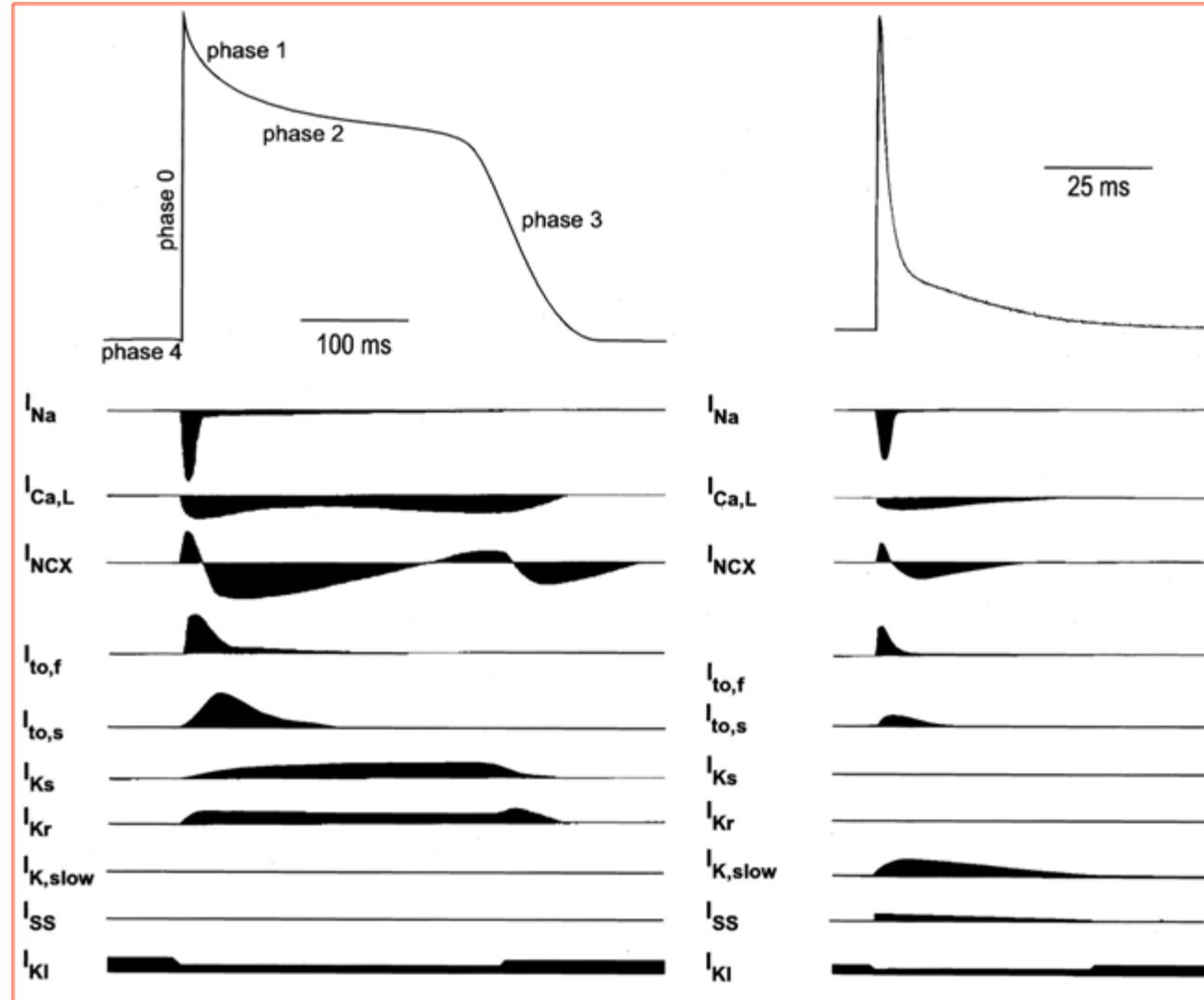
Limites du modèle murin : la repolarisation



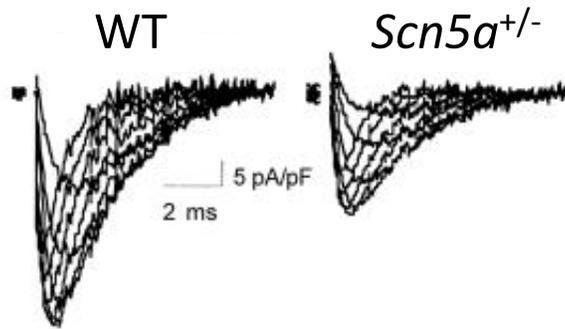
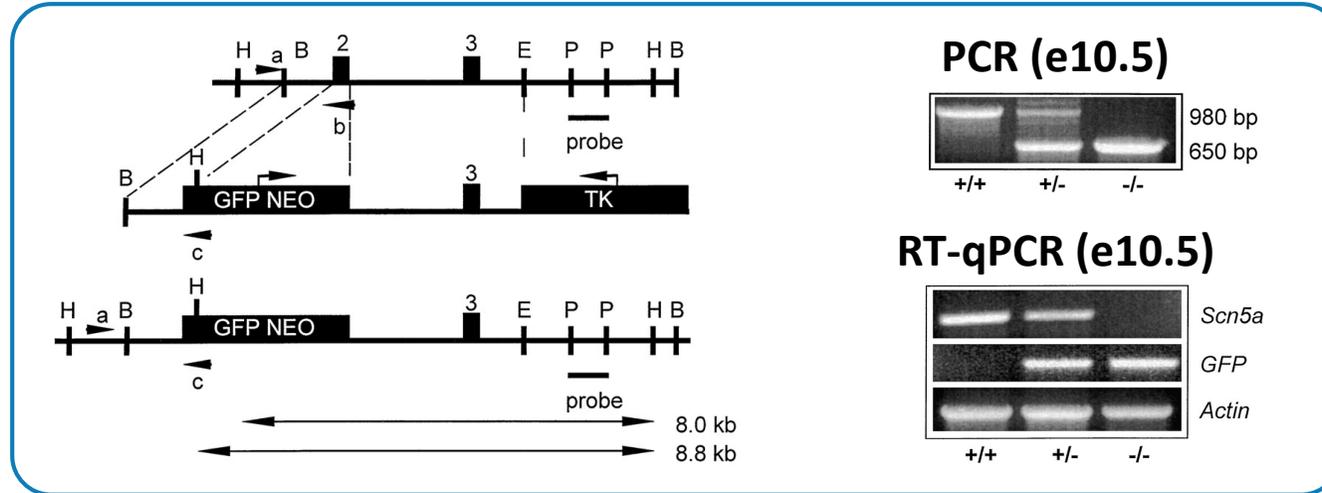
Limites du modèle murin : la repolarisation

Homme

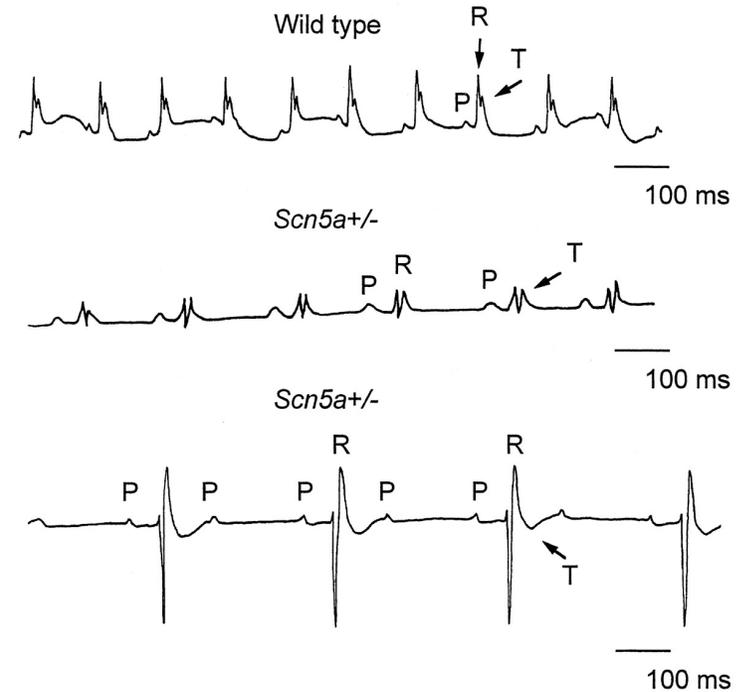
Souris



La souris *Scn5a*^{+/-}



≈ 50% diminution d'*I*_{Na}



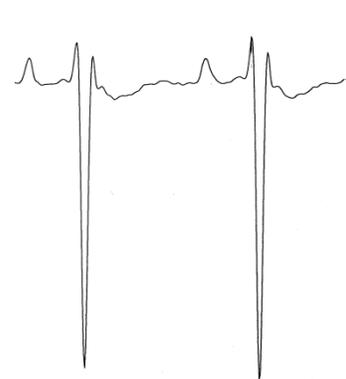
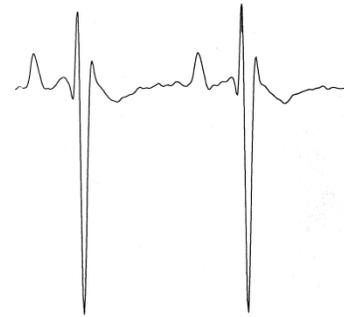
Les souris *Scn5a*^{+/-} présentent un phénotype hétérogène

10 weeks old

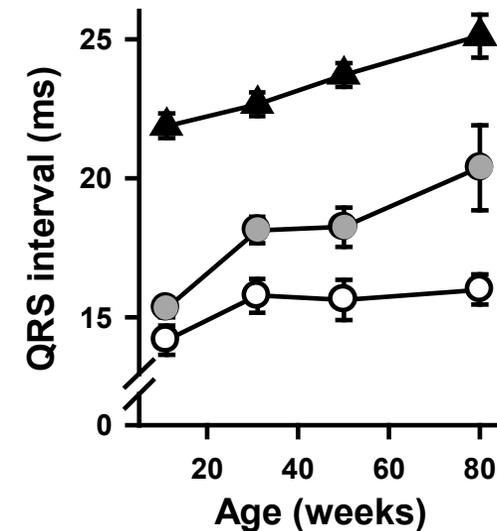
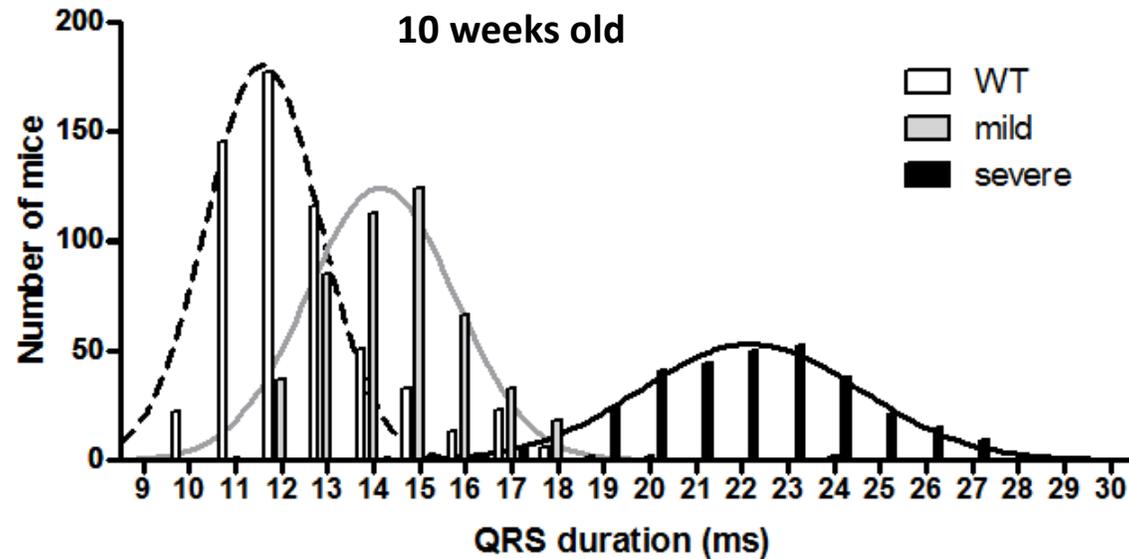
□ WT

■ mild *Scn5a*^{+/-}

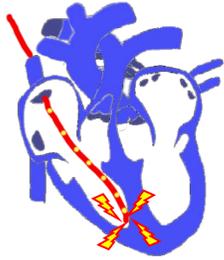
■ severe *Scn5a*^{+/-}



WT = wild type (contrôle)

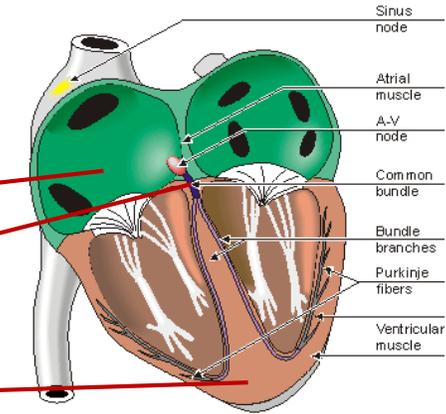
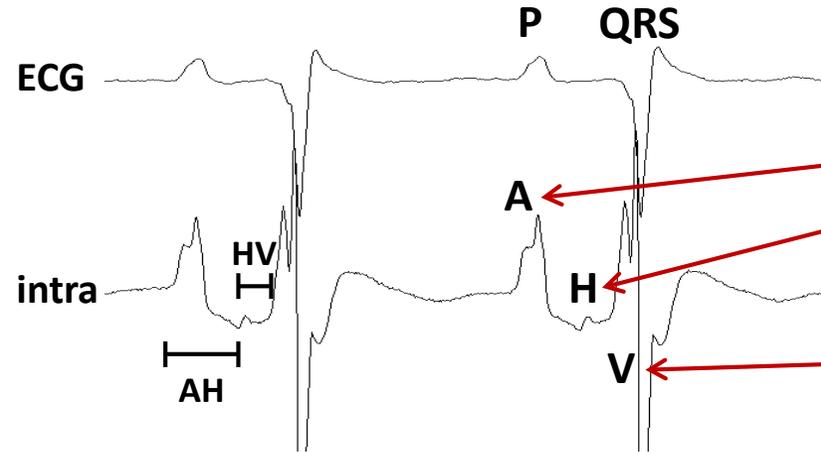


Altération de la conduction dans le réseau His-Purkinje



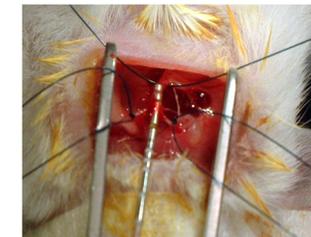
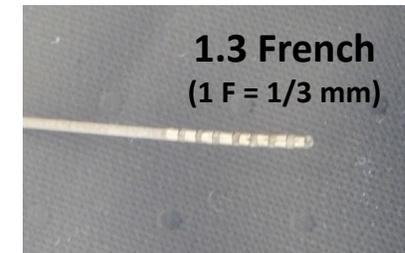
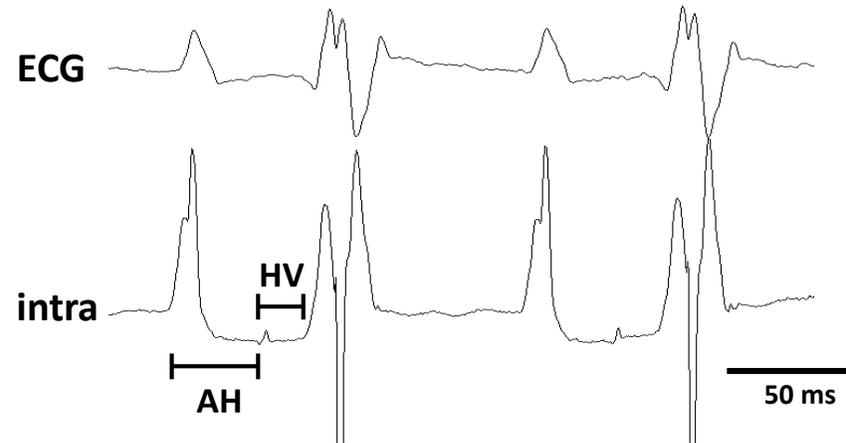
Wild-type
(n=10; 19 ± 1 weeks old)

AH: 33.1 ± 2.5 ms
HV: 12.6 ± 1.1 ms



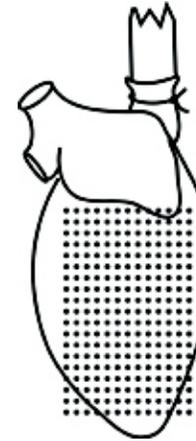
Scn5a^{+/-}
(n=15; 21 ± 1 weeks old)

AH: 35.6 ± 1.8 ms
HV: 18.7 ± 1.7 ms **



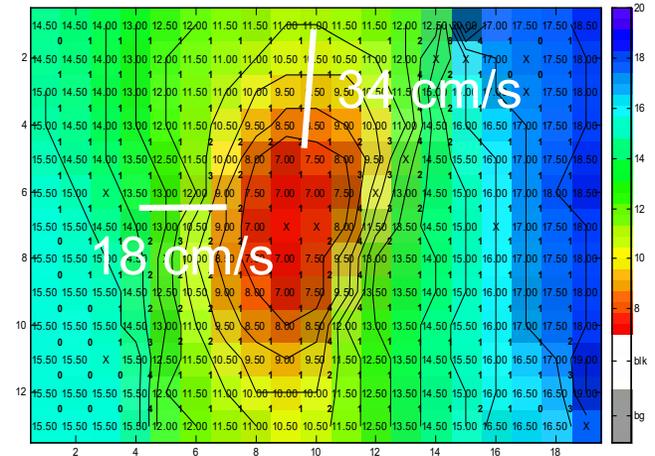
Altération de la conduction ventriculaire

technique de Langendorff

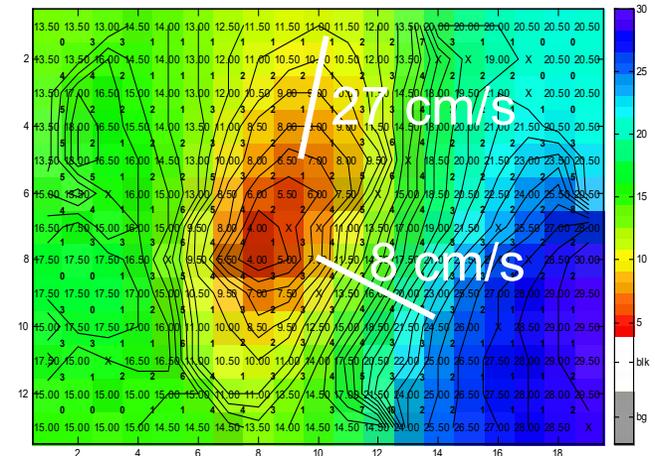


réseau d'électrodes

WT



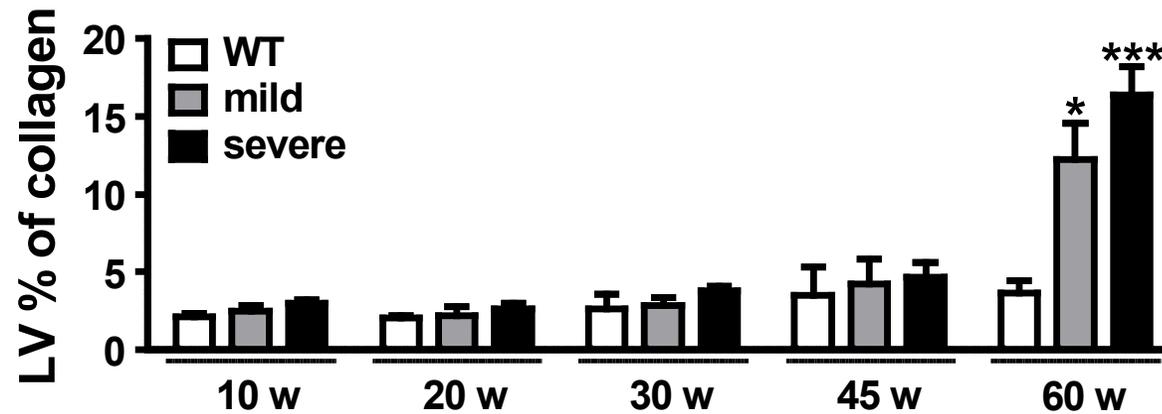
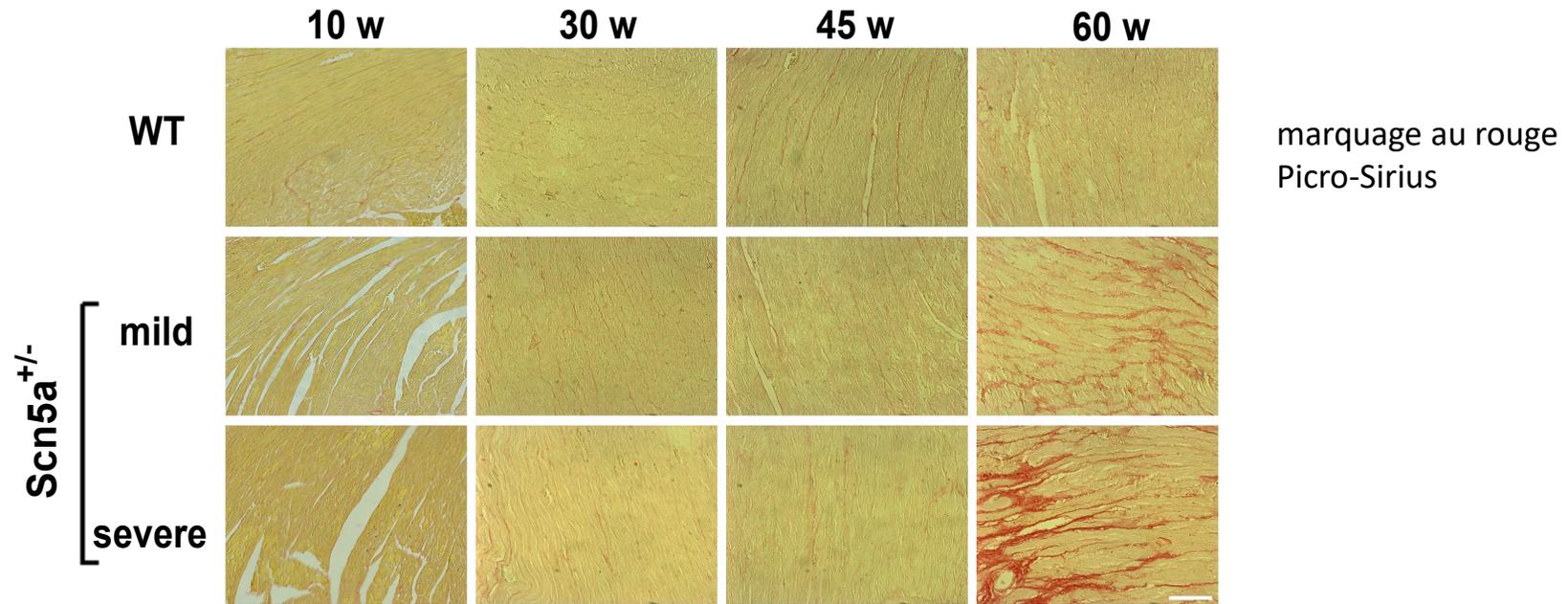
Scn5a^{+/-}



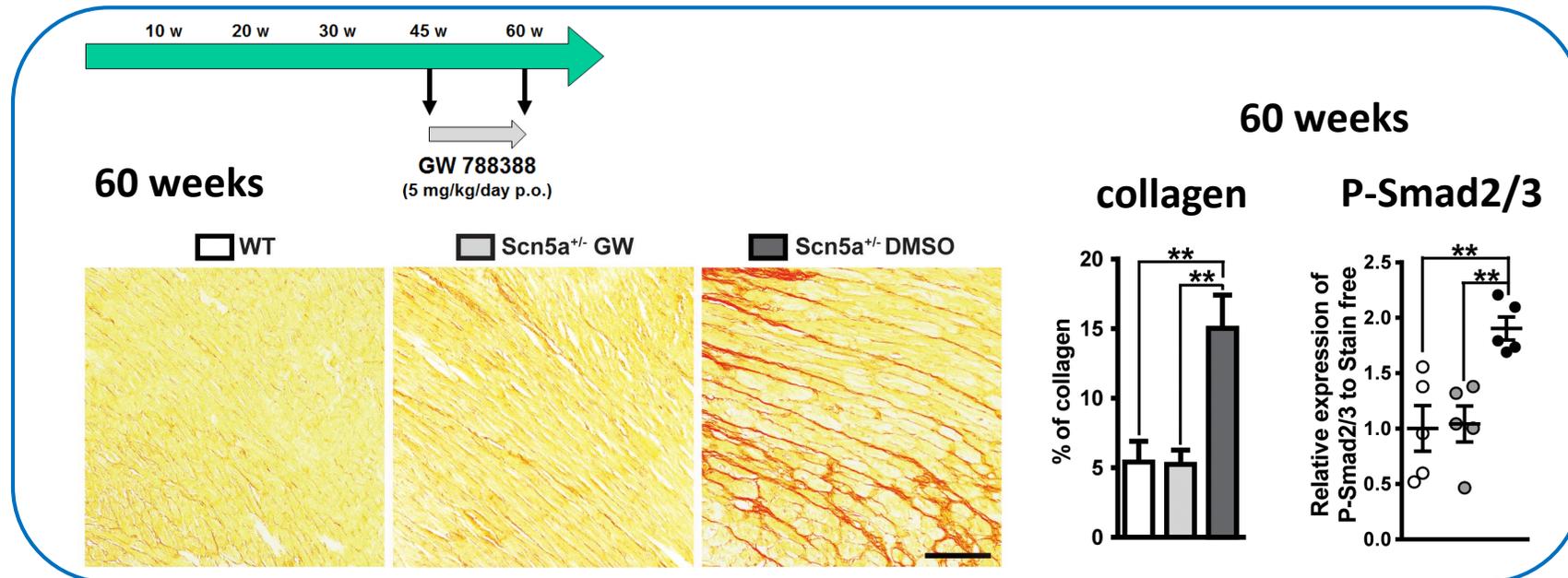
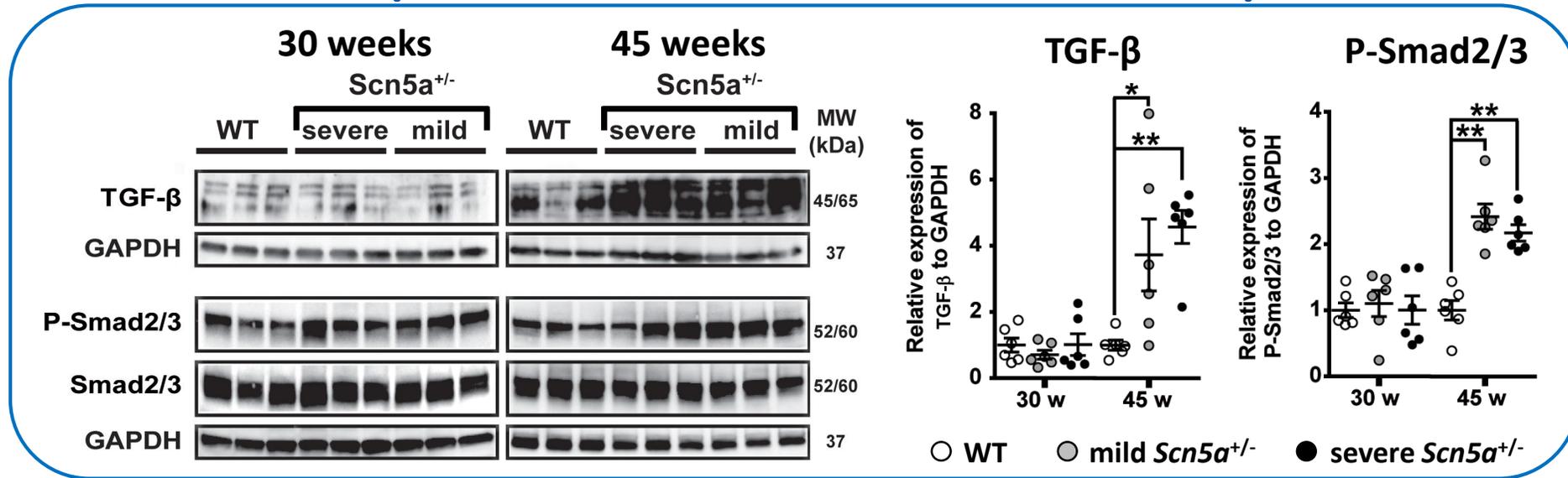
Cartographie électrique :

- conduction plus altérée chez les souris âgées
- conduction plus altérée (et plus tôt) dans le ventricule droit que dans le ventricule gauche

Apparition de fibrose au cours du vieillissement



Implication de la voie du TGF- β



Conclusion

Les souris *Scn5a*^{+/-} représentent un bon modèle de troubles de la conduction cardiaque liés à *SCN5A*.

L'haplo-insuffisance de *Scn5a* conduit à des défauts de conduction qui s'aggravent au cours du vieillissement à cause d'un développement secondaire de fibrose par l'activation de la voie du TGF- β et une diminution naturelle de l'expression de la connexine 43.

Les troubles progressifs de la conduction cardiaque liés à une perte de fonction de *SCN5A* résultent non seulement de la mutation de *SCN5A* mais aussi d'un remodelage secondaire du myocarde.

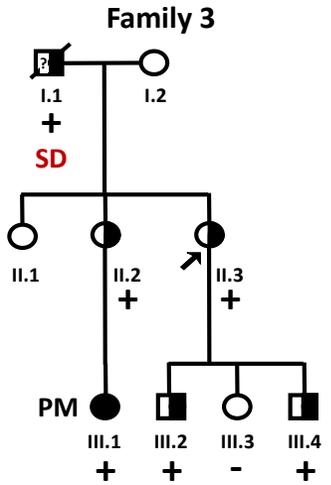
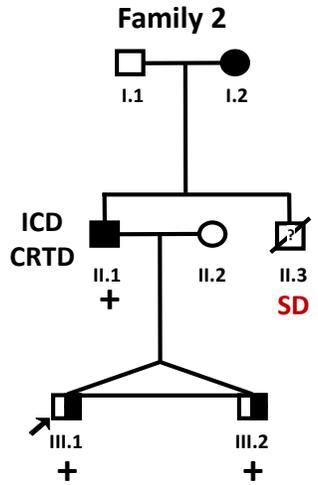
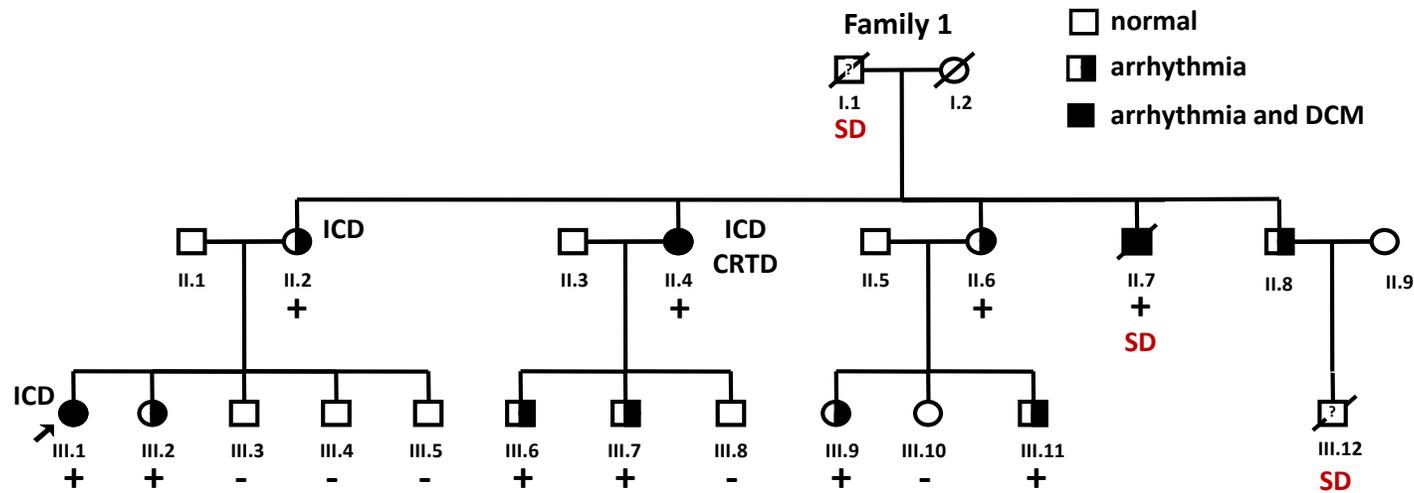
Multifocal Ectopic Purkinje-Related Premature Contractions

A New *SCN5A*-Related Cardiac Channelopathy

Gabriel Laurent, MD, PHD,* Samuel Saal, MD,† Mohamed Yassine Amarouch, PHD,‡§||
Delphine M. Béziau, MSC,‡§|| Roos F. J. Marsman, MSC,¶|| Laurence Faivre, MD, PHD,†
Julien Barc, PHD,‡|| Christian Dina, PHD,‡|| Geraldine Bertaux, MD,* Olivier Barthez, MD,*
Christel Thauvin-Robinet, MD, PHD,† Philippe Charron, MD, PHD,# Véronique Fressart, MD, PHD,**
Alice Maltret, MD,†† Elisabeth Villain, MD,†† Estelle Baron, BA,‡|| Jean Mérot, PHD,‡§||
Rodolphe Turpault, PHD,‡‡|| Yves Coudière, PHD,‡‡|| Flavien Charpentier, PHD,‡§||§§
Jean-Jacques Schott, PHD,‡||§§ Gildas Loussouarn, PHD,‡§|| Arthur A. M. Wilde, MD, PHD,¶||
Jean-Eric Wolf, MD, PHD,* Isabelle Baró, PHD,‡§|| Florence Kyndt, PHARM D, PHD,‡|| ||||
Vincent Probst, MD, PHD‡||§§

Dijon, Nantes, and Paris, France; and Amsterdam, the Netherlands

Multiple Ectopic Purkinje-related Premature Contractions (Tachycardie Ventriculaire Multifocale)

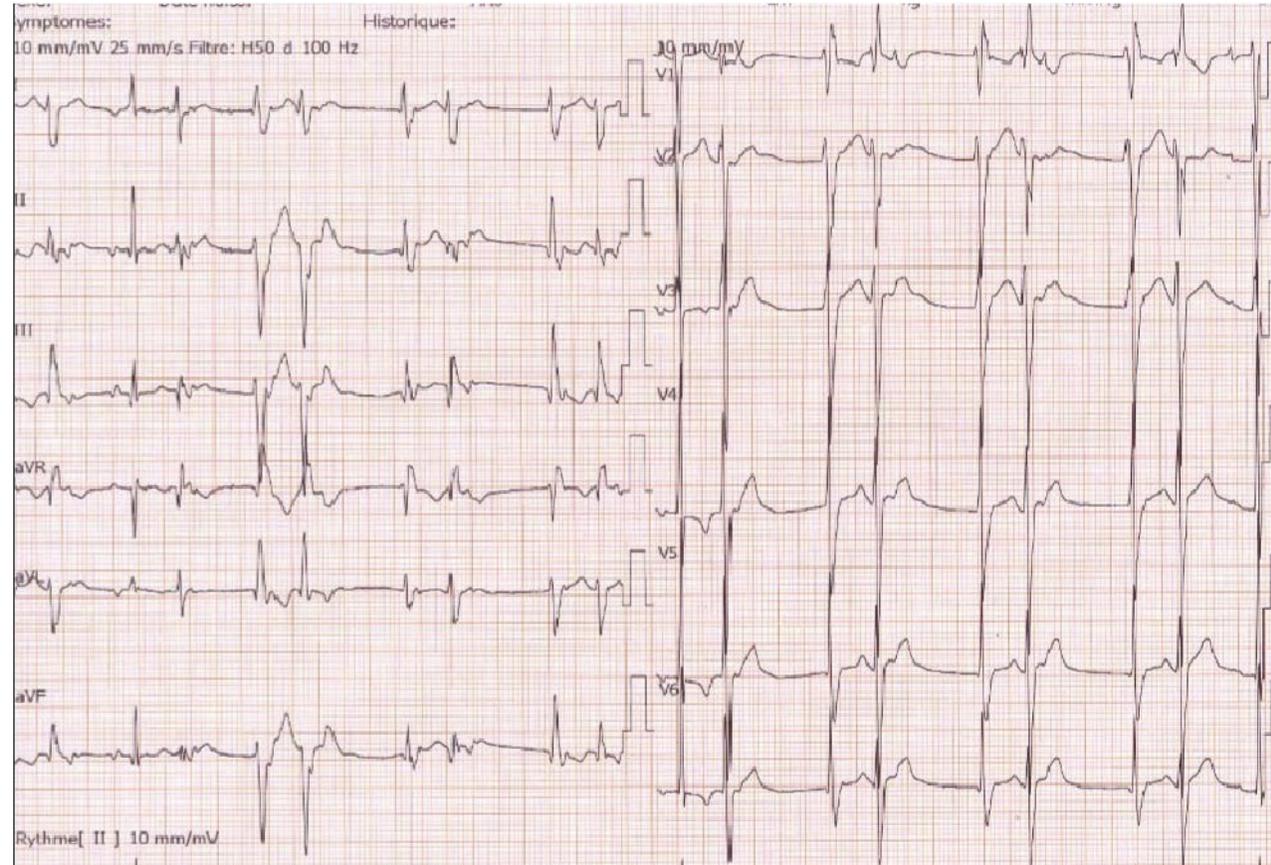


DCM : dilated cardiomyopathy
SD : sudden death



Phénotype du propositus

Patient III.1 (10 ans)



DDVG : diamètre du ventricule gauche en diastole
FEVG: fraction d'éjection du VG

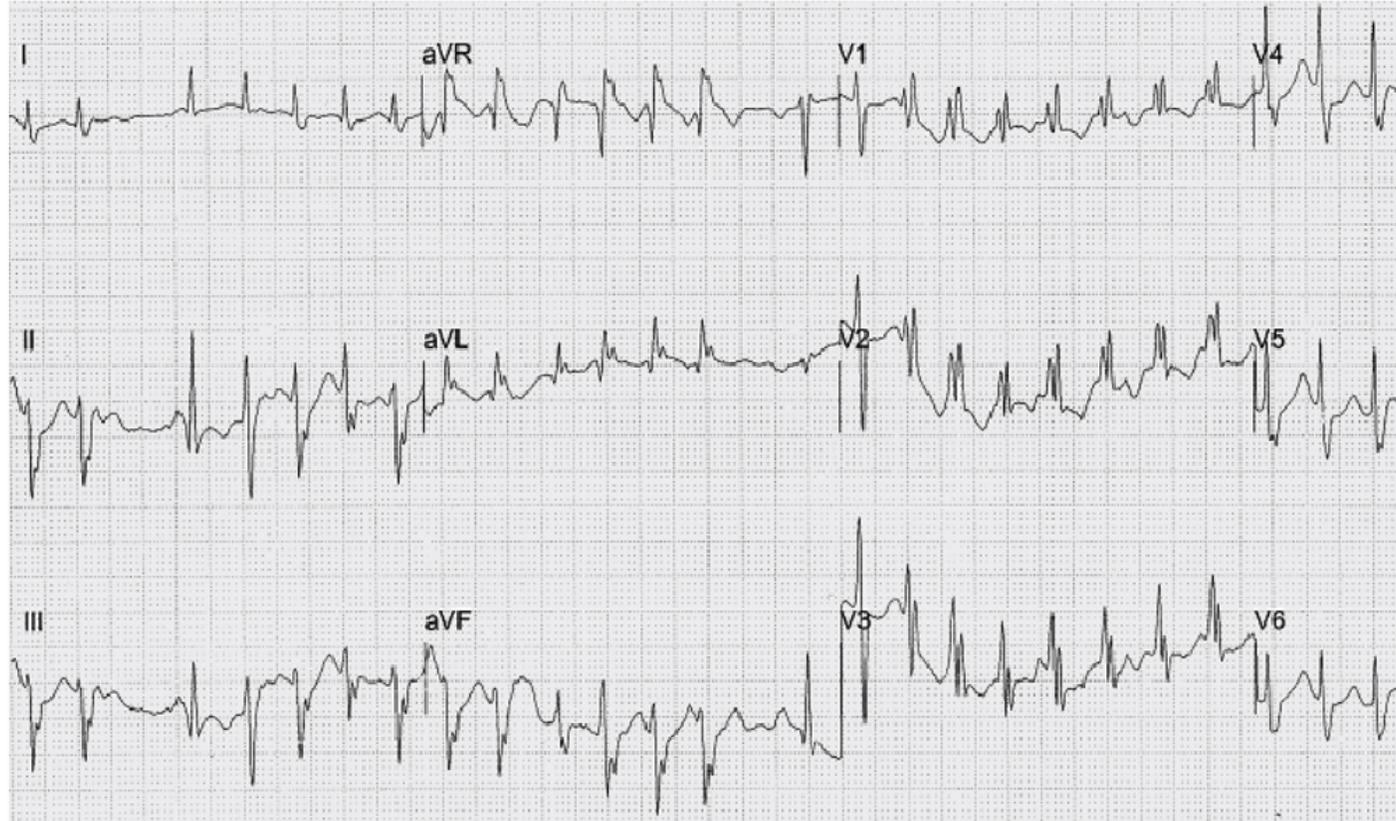
Enregistrement Holter : >50 000 extrasystoles ventriculaires (ESV) / 24h

Exercice sur tapis roulant → disparition des ESV

Echocardiographie : dilatation mineure (DDVG = 54 mm, >97^{ème} centile) ; FEVG = 62%

Phénotype du propositus

Patient III.1 (13 ans)

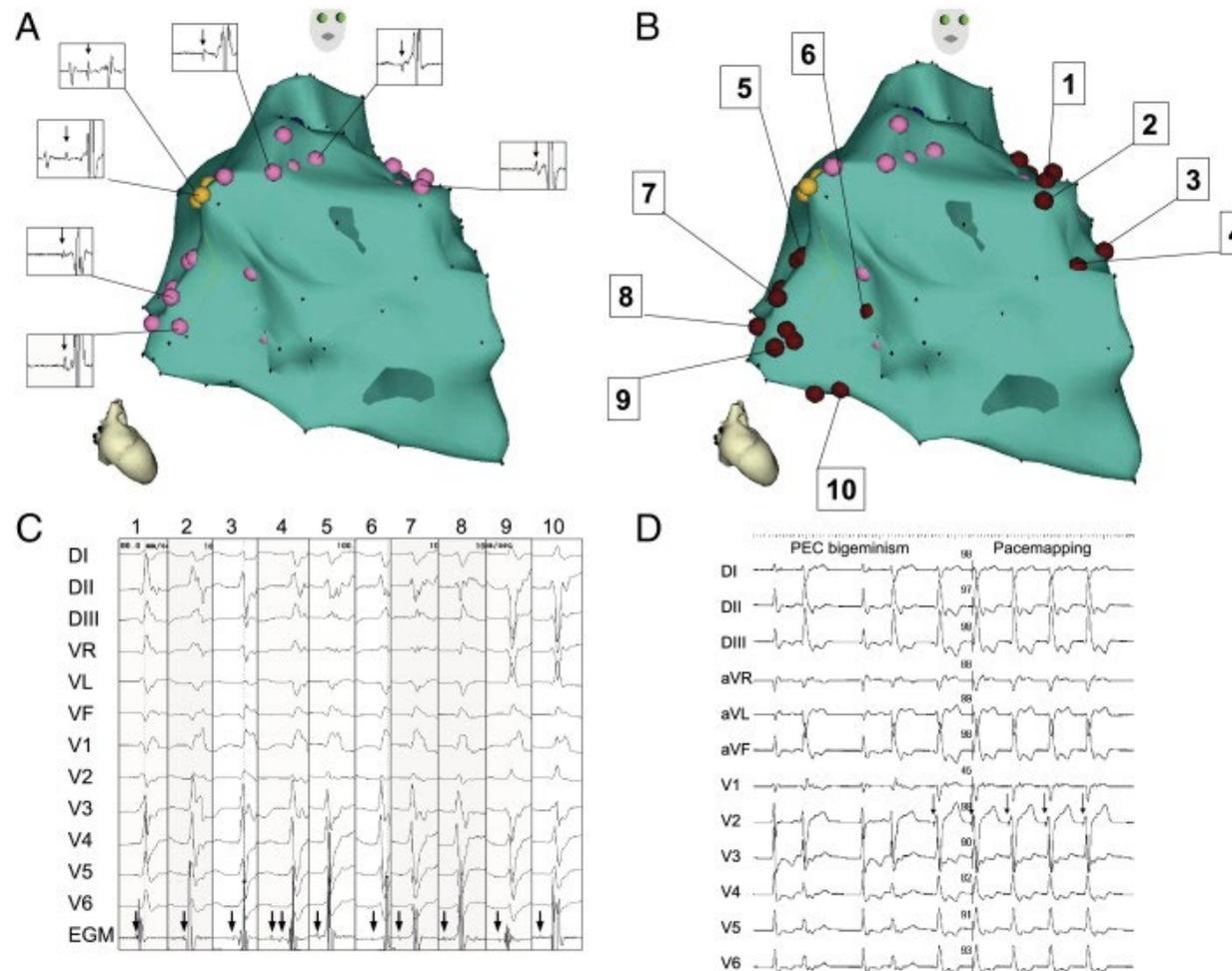


Pertes de conscience répétitives au repos (concomitantes avec tachycardie ventriculaire non soutenue)

Echocardiographie : dilatation ventriculaire (DDVG = 62 mm) et FEVG = 32%

Phénotype des patients

Patient II.4

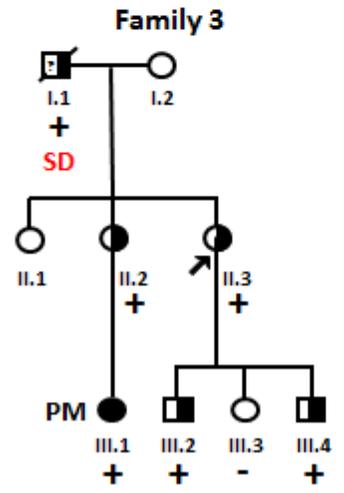
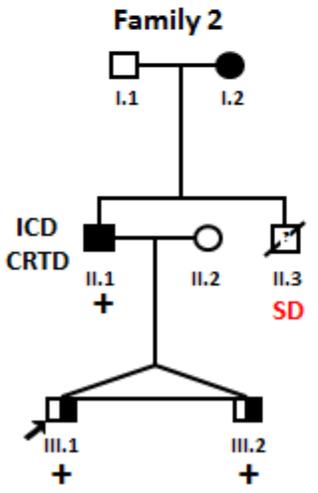
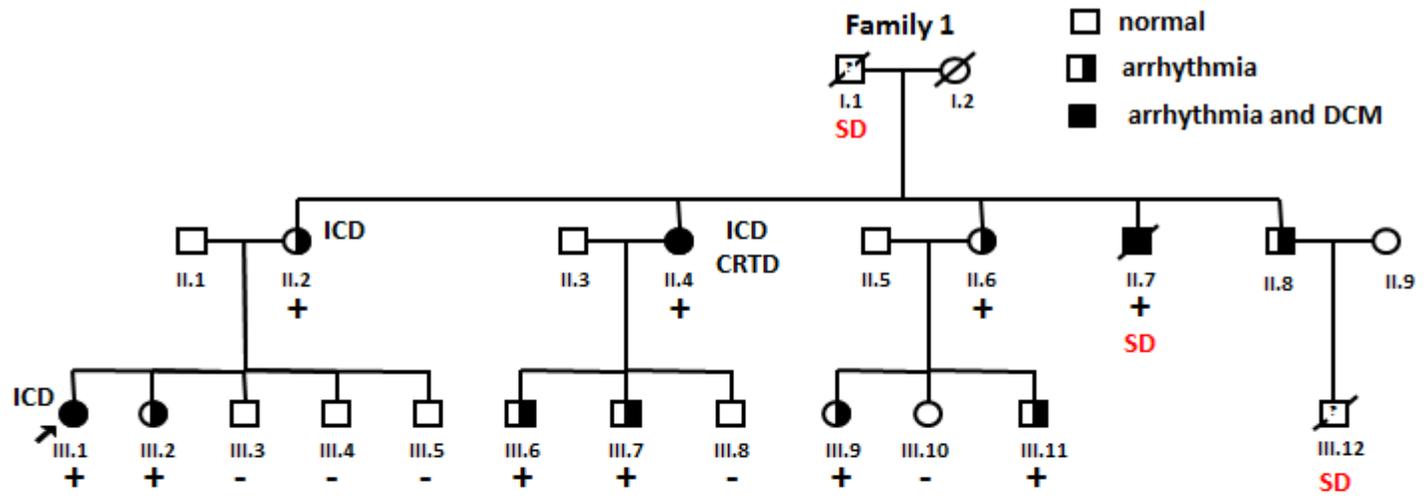


ESV = extrasystole ventriculaire

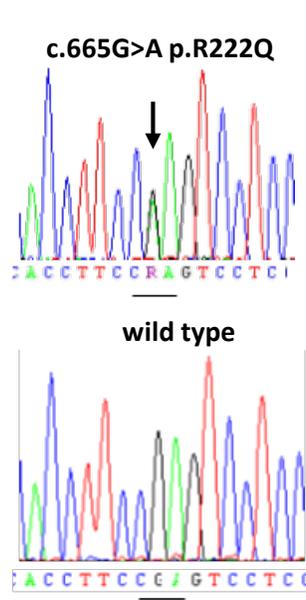
Patient III.1

- Plus de 10 foyers d'ESV le long des faisceaux antérieur et postérieur gauches → pas d'ablation possible des foyers arythmogènes
- Implantation d'un défibrillateur + hydroquinidine → ↓ESV, FEVG = 55% après 6 mois

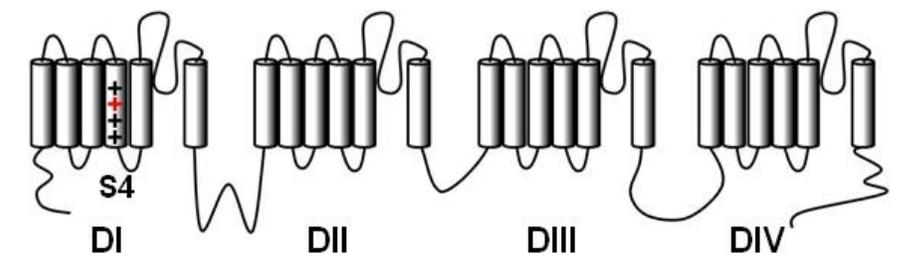
Identification d'une mutation sur *SCN5A*



+ : R222Q Nav1.5 mutation carriers

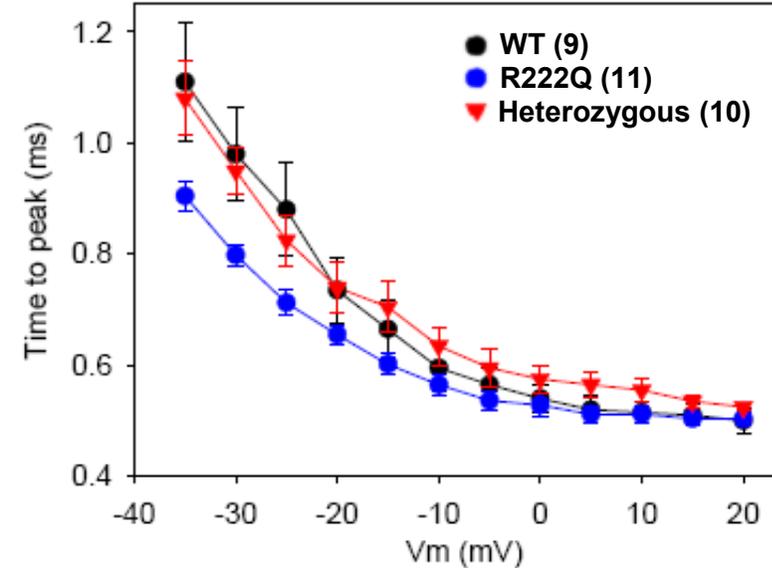
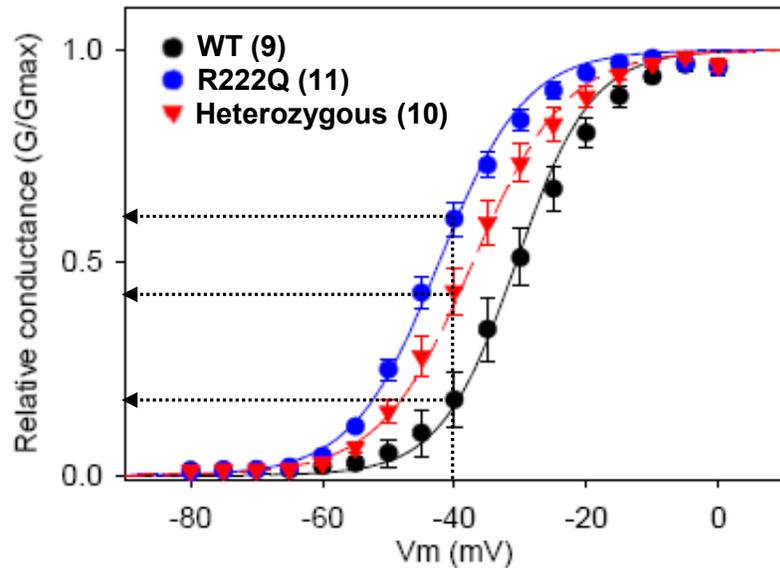
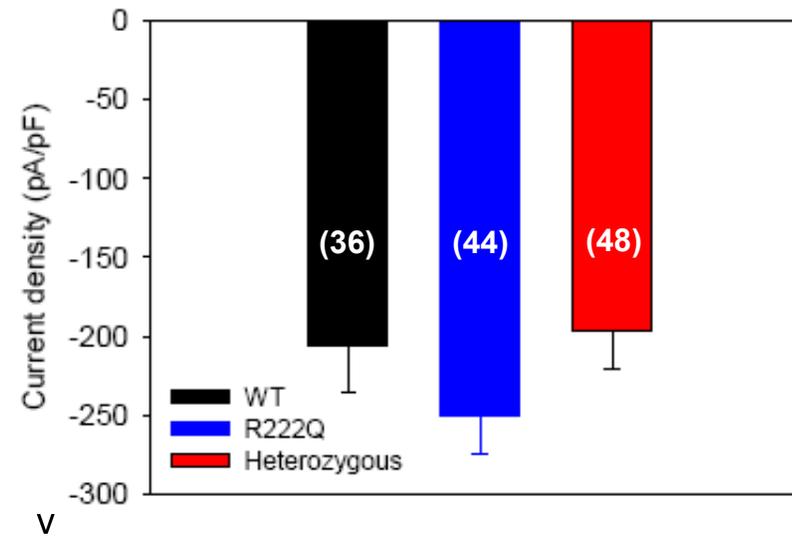
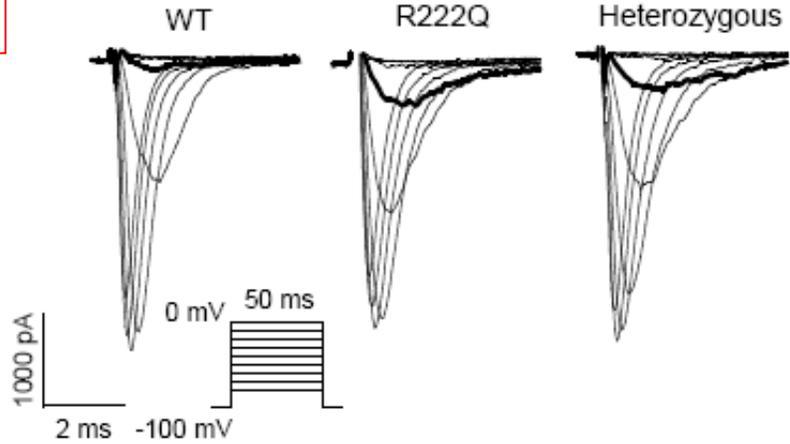
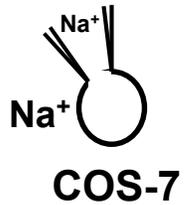


	222
Human	AYTTEFVDLGNVSALR TFR VLRLAKTISVISG
Rat	AYVSENI KLGNLSALR TFR VLRLAKTISVIPG
Mouse	AYVSENI KLGNLSALR TFR VLRLAKTISVIPG
Dog	AYTTEFVDLGNVSALR TFR VLRLAKTISVISG
Zebrafish	AYVTEFVDLGNVSALR TFR VLRLAKTISVIPG

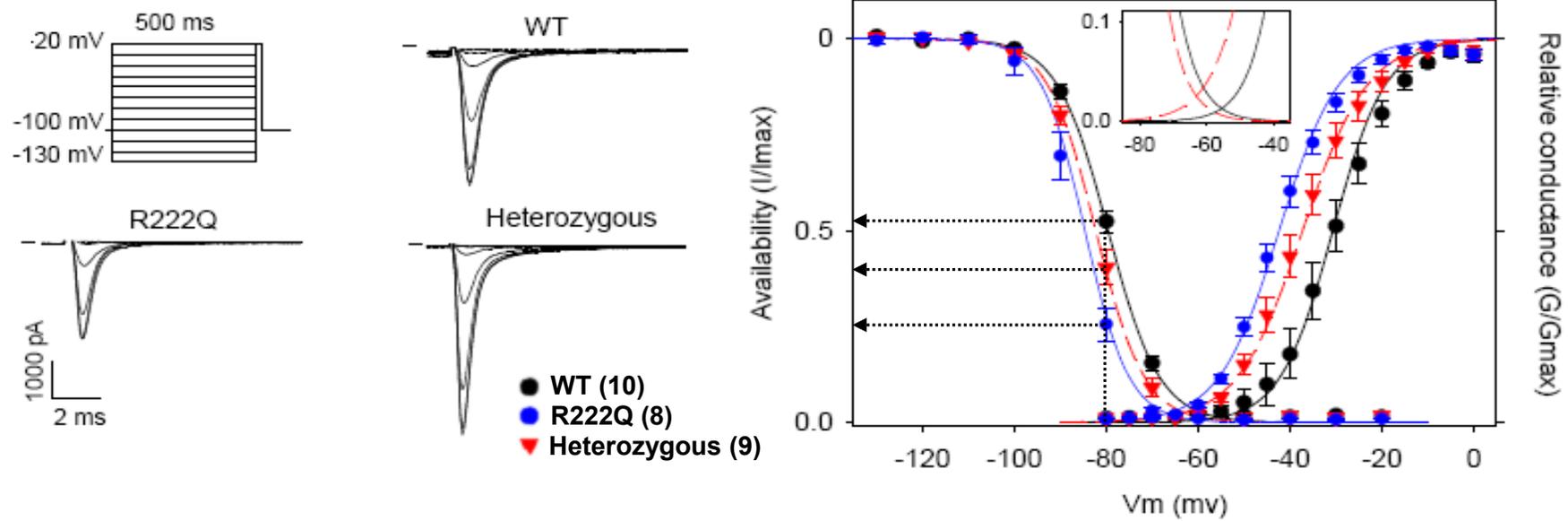


Conséquences biophysiques de la mutation

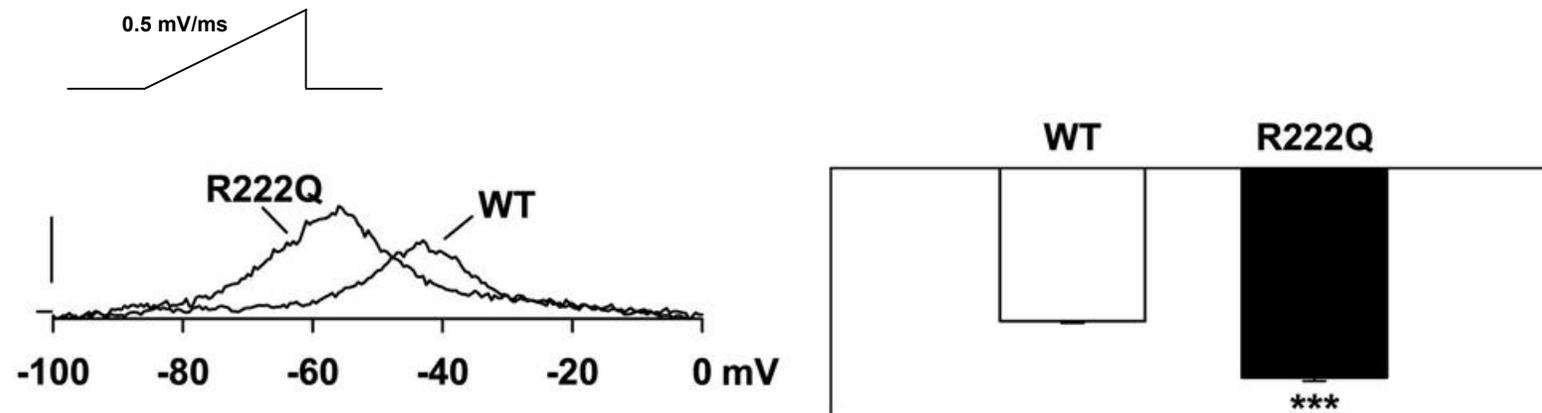
Na_v1.5 + Na_vβ1



Conséquences biophysiques de la mutation



Courant de fenêtre Na^+ sensible à la tétrodotoxine ($30 \mu M$)



Conséquences biophysiques de la mutation

- Déplacement vers des potentiels plus négatifs de la courbe d'activation
→ plus de courant
- Déplacement (plus faible) vers des potentiels plus négatifs de la courbe d'inactivation → moins de courant
- Augmentation du courant de fenêtré Na^+ , déplacé vers des potentiels plus négatifs → courant persistant
→ effets sur la repolarisation ?
- Accélération des cinétiques d'inactivation → moins de courant

Quelles sont les conséquences physiologiques de ces anomalies ?

Modélisation mathématique

IKs current

$$I_{K_S} = G_{K_S} \cdot x_f \cdot x_s \cdot (V - E_K)$$

$$E_K = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_o}{[K]_i}$$

$$G_{K_S} = 0.0281$$

$$\alpha_s = k_{\alpha_s} \cdot \frac{(V - V_{is})}{1 - \exp(-\lambda_{\alpha_s} \cdot (V - V_{is}))}$$

$$\beta_s = k_{\beta_s} \cdot \exp(\lambda_{\beta_s} \cdot V)$$

$$\alpha_f = k_{\alpha_f} \cdot \frac{(V - V_{if})}{1 - \exp(-\lambda_{\alpha_f} \cdot (V - V_{if}))}$$

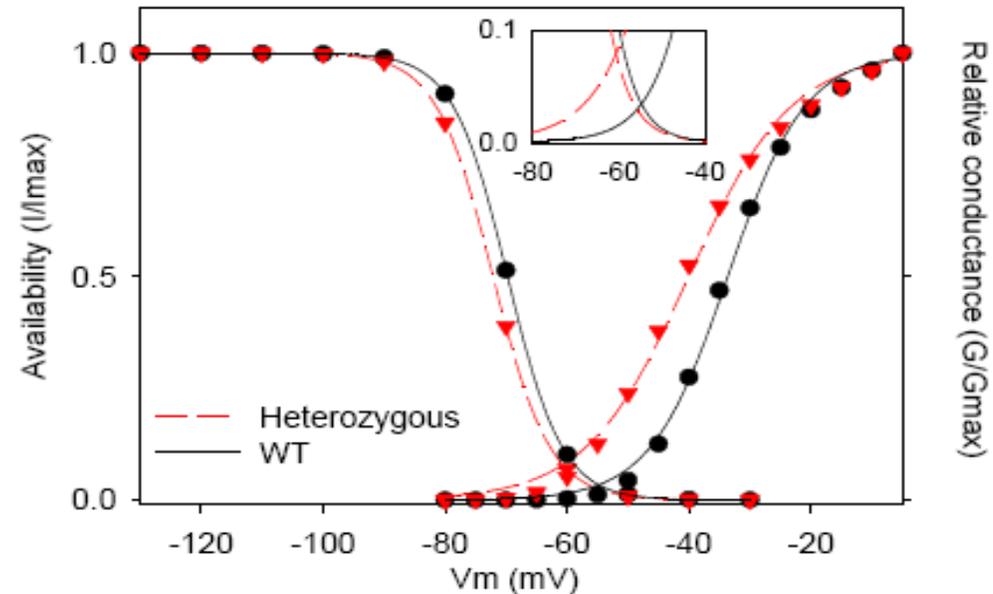
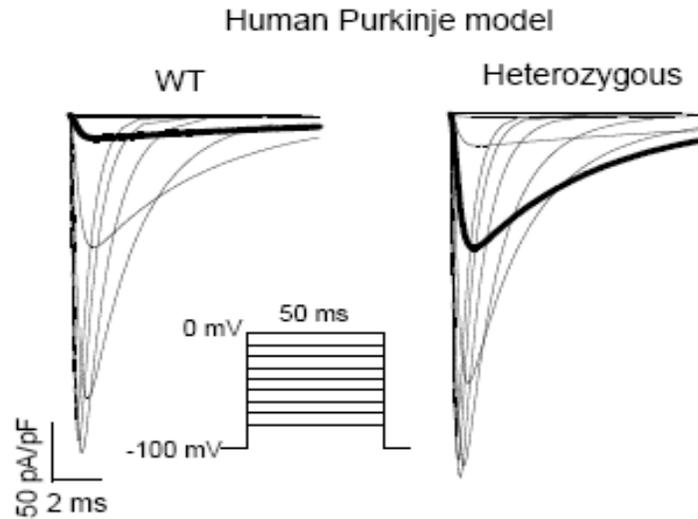
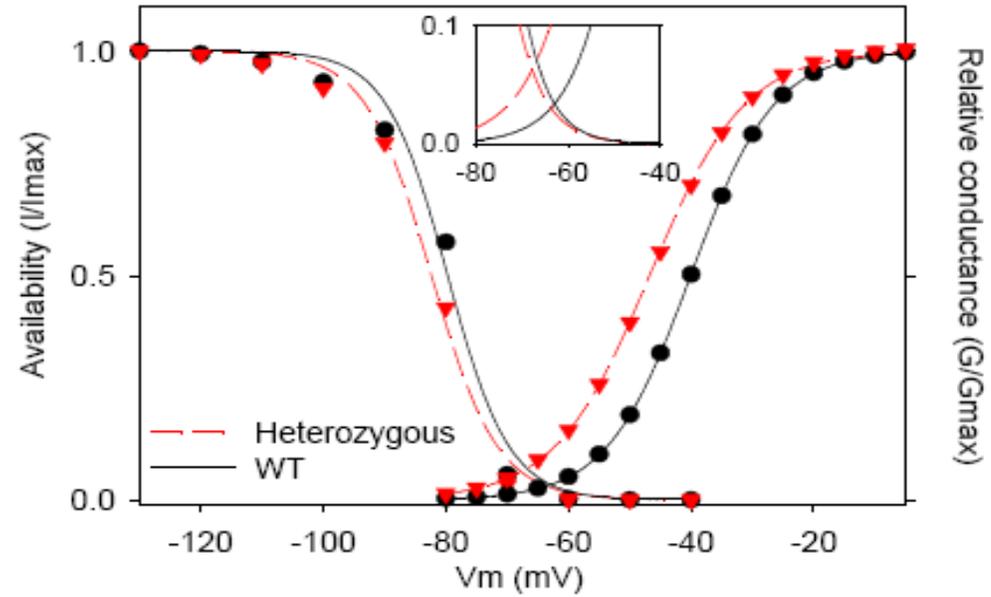
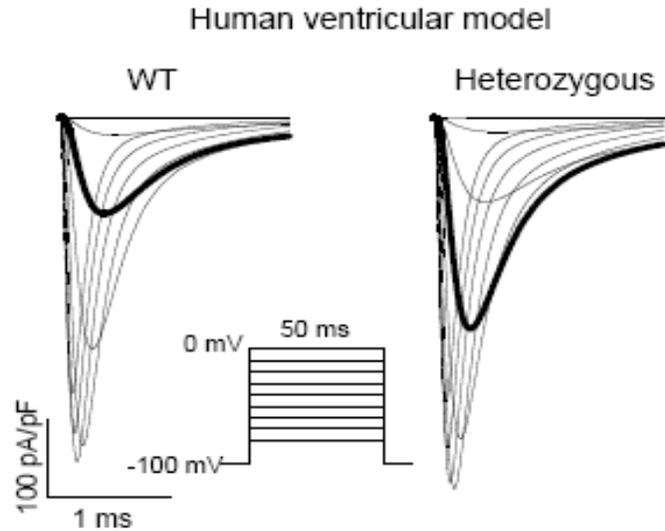
$$\beta_f = k_{\beta_f} \cdot \exp(\lambda_{\beta_f} \cdot V)$$

$$dx_s/dt = \alpha_s \cdot (1 - x_s) - \beta_s \cdot x_s$$

$$dx_f/dt = \alpha_f \cdot (1 - x_f) - \beta_f \cdot x_f$$

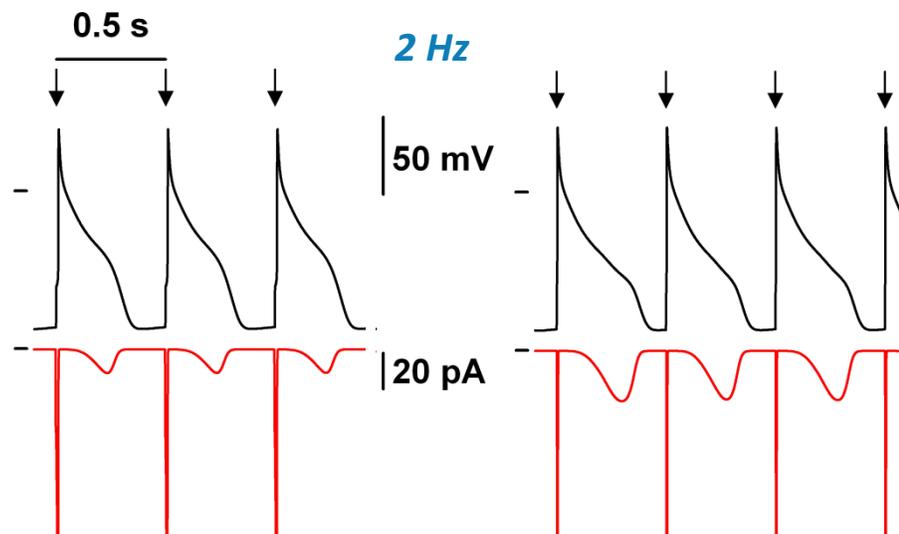
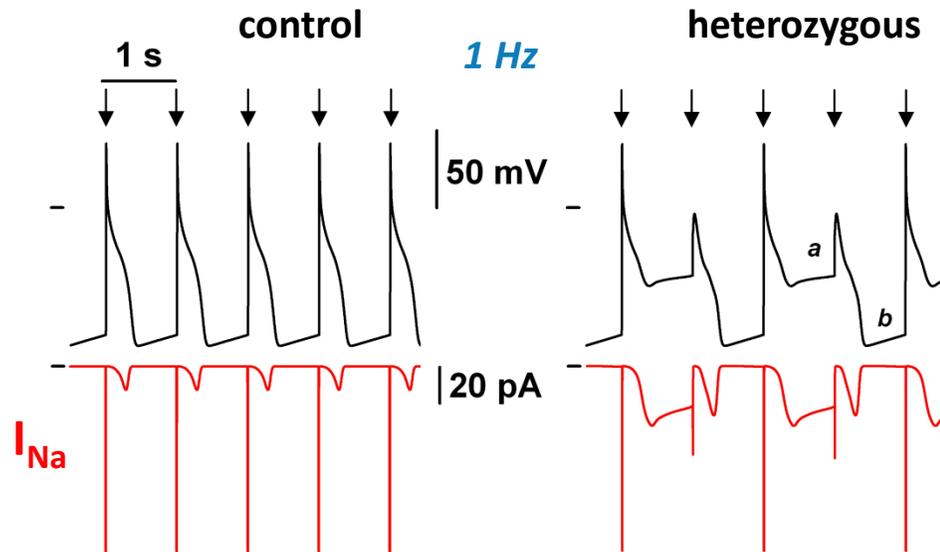
Rate constant	Value
k_{α_s}	0.033 msec ⁻¹
k_{β_s}	0.0001 msec ⁻¹
λ_{α_s}	0.130 mV ⁻¹
λ_{β_s}	-0.015 mV ⁻¹
V_{is}	-11 mV
k_{α_f}	0.146 msec ⁻¹
k_{β_f}	0.00091 msec ⁻¹
λ_{α_f}	0.078 mV ⁻¹
λ_{β_f}	-0.028 mV ⁻¹

Modélisation mathématique

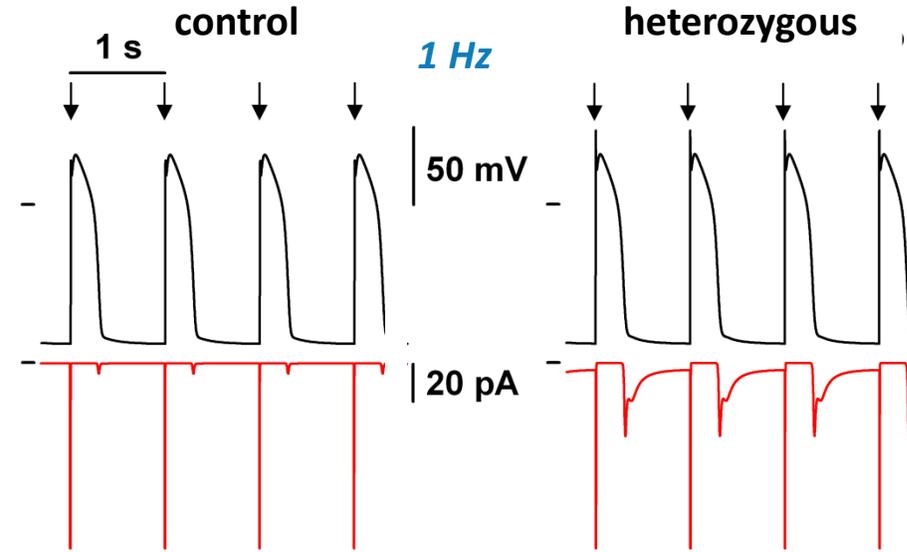


Potentiels d'action des modèles unicellulaires

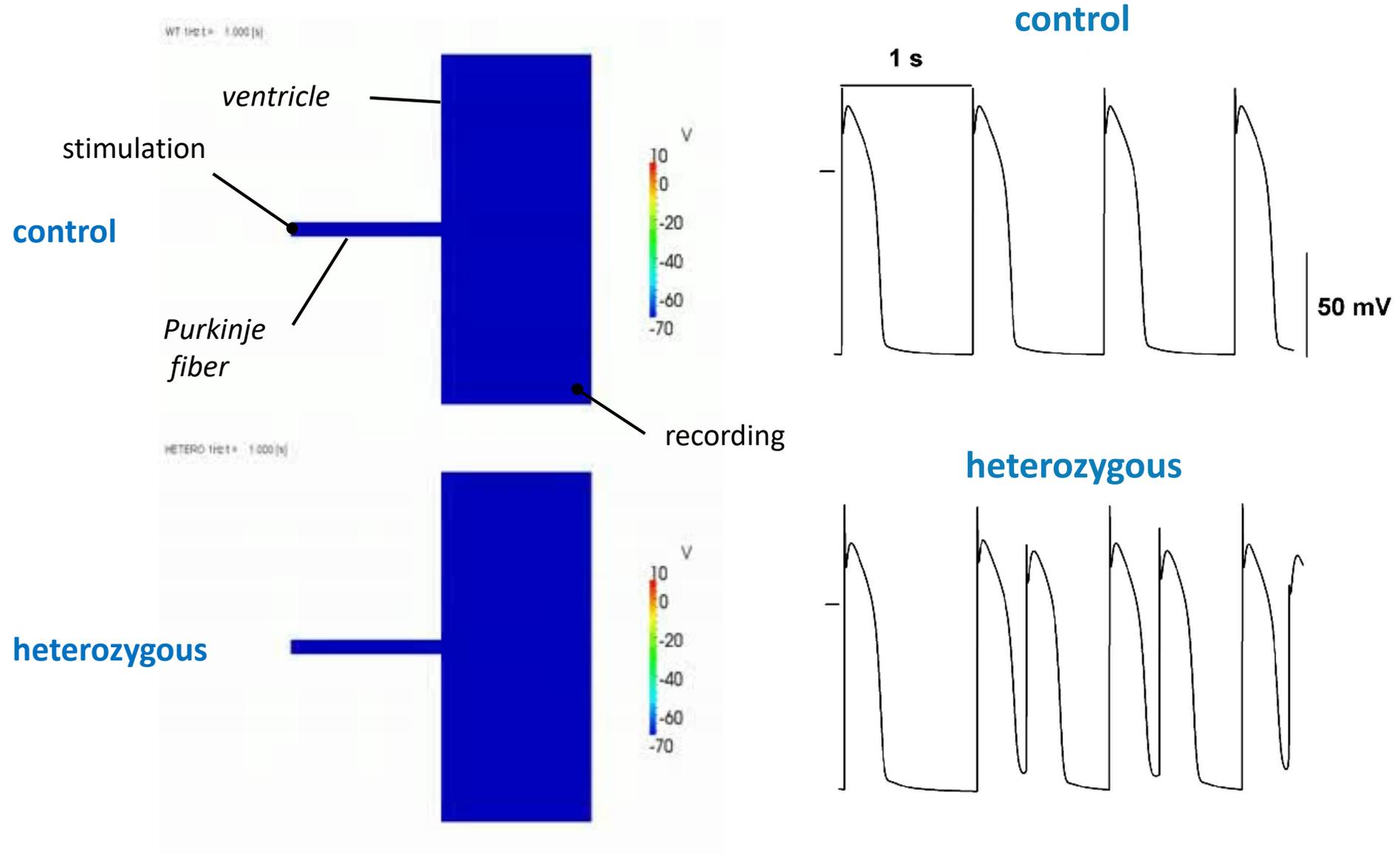
Purkinje cell



Left ventricular cell



Modèle multicellulaire



Conclusion

La mutation p.R222Q de *SCN5A* induit :

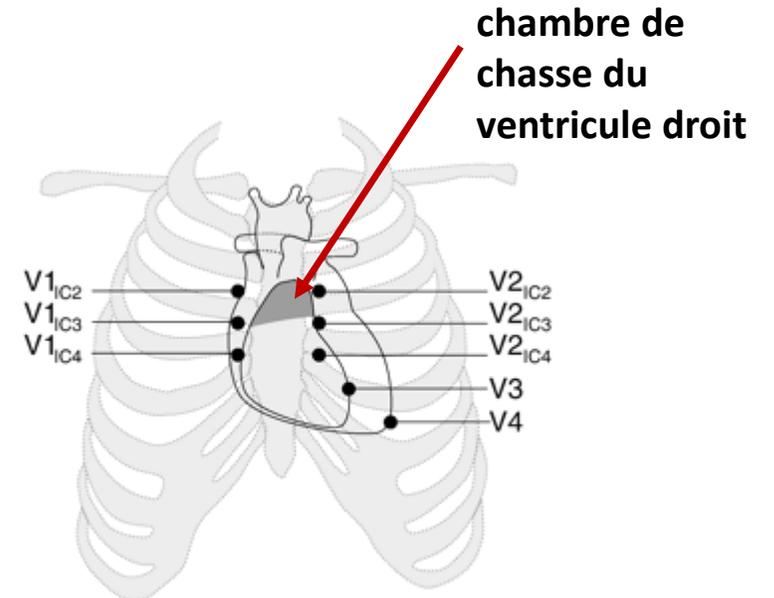
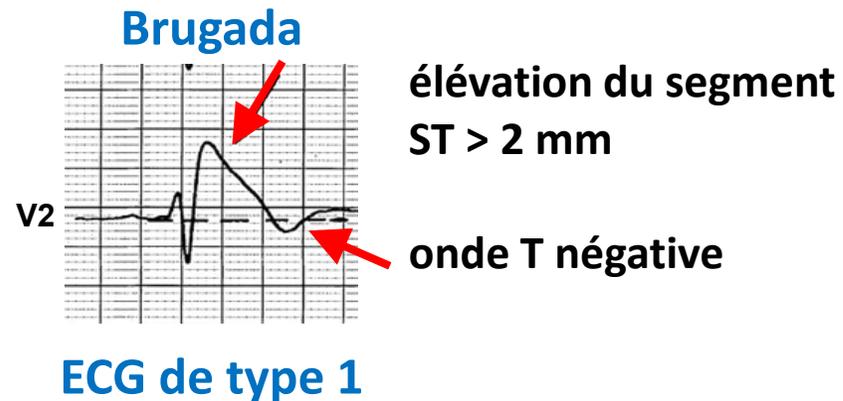
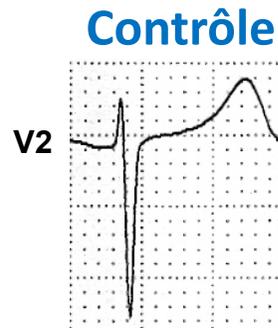
- **une accélération des cinétiques d'activation et d'inactivation de I_{Na}**
- **une augmentation et un déplacement vers des potentiels plus négatifs du courant de fenêtre sodique**

Relations genotype-phénotype :

- **la mutation p.R222Q-*SCN5A* affecte peu l'activité électrique du myocarde ventriculaire**
- **la mutation p.R222Q-*SCN5A* prolonge la repolarisation dans les fibres de Purkinje**
- **la repolarisation anormale des fibres de Purkinje déclenche des potentiels d'action prématurés dans le myocarde ventriculaire**

Le syndrome de Brugada

- maladie rare (1-5/10 000), affectant principalement les hommes ($\approx 80\%$)
- pas de signes cliniques d'anomalies structurales cardiaques
- complications : tachycardie et/ou fibrillation ventriculaire → **syncope et mort subite**
- à l'origine de près de 20% des morts subites des patients avec un cœur structurellement normal
- diagnostic : signe typique mais labile sur les dérivations précordiales droites (V1-V3) de l'ECG
 - ➔ condition basale
 - ➔ après test pharmacologique (ajmaline, flecainide...)



- traitement : implantation d'un défibrillateur chez les patients symptomatiques

Le syndrome de Brugada : une canalopathie complexe

- > 25 gènes associés au SBr (approches gènes candidats)
- *SCN5A* : 20-25% de tous les cas identifiés
➔ perte de fonction du canal Nav1.5
- autres gènes : <1%
- 70-75% des patients sans gène identifié
- > 60% des cas sont sporadiques
- pénétrance faible
- phénotopies fréquentes

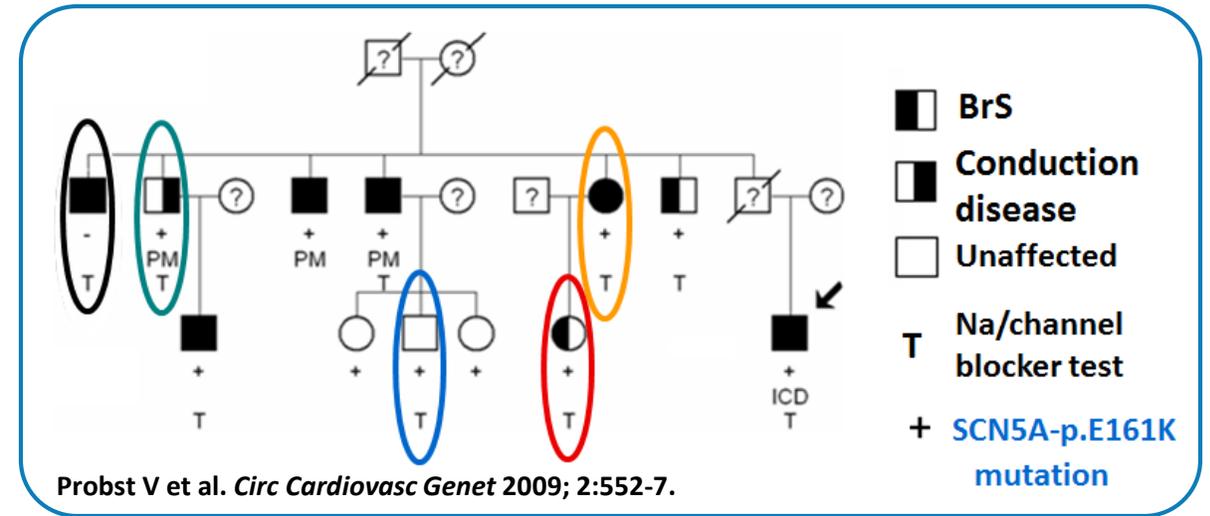


Table 1 Burden tests results for 45 genes linked to cardiac arrhythmias

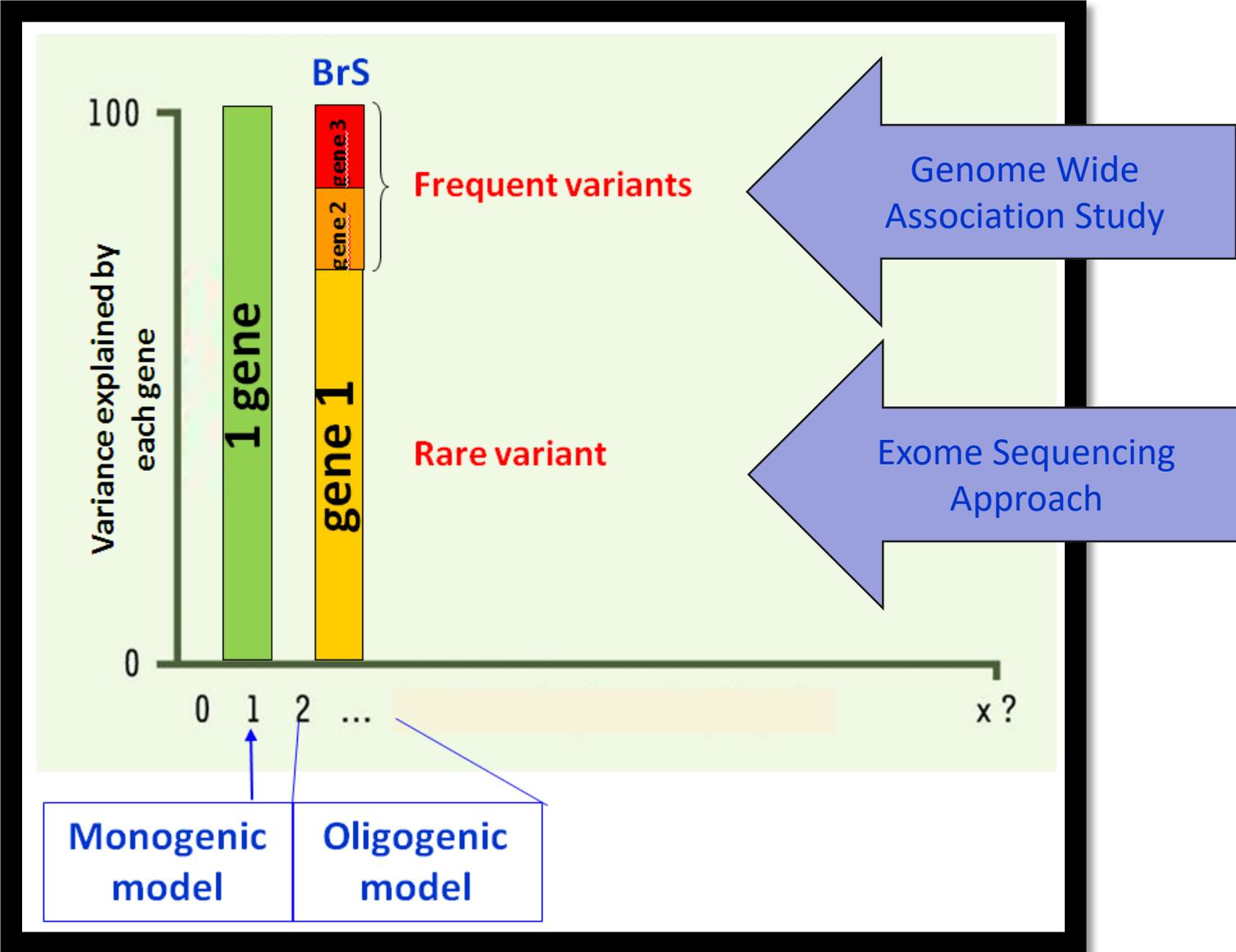
Gene	BrS cases (n = 167)	Internal controls (n = 167)	P-value 1	UK10K controls (n = 881)	P-value 2
BrS-susceptibility genes					
SCN5A	20.4% (34)	2.4% (4)	1.4×10^{-7a}	2.4% (21)	1.7×10^{-15a}
SCN10A	6% (10)	2.4% (4)	0.170	3.5% (31)	0.131
CACNA1C	3% (5)	6.6% (11)	0.199	2% (18)	0.395
PKP2	3% (5)	2.4% (4)			
CACNB2	1.8% (3)	1.2% (2)			
KCNH2	1.2% (2)	3.6% (6)			
TRPM4	1.2% (2)	3% (5)			
KCND3	0.6% (1)	1.2% (2)			
CACNA2D1	0.6% (1)	0.6% (1)			
HEY2	0.6% (1)	0.6% (1)			
SCN2B	0.6% (1)	0.6% (1)			
SCN3B	0.6% (1)	0.6% (1)			

A *Nav*_v1.5 (*SCN5A*)

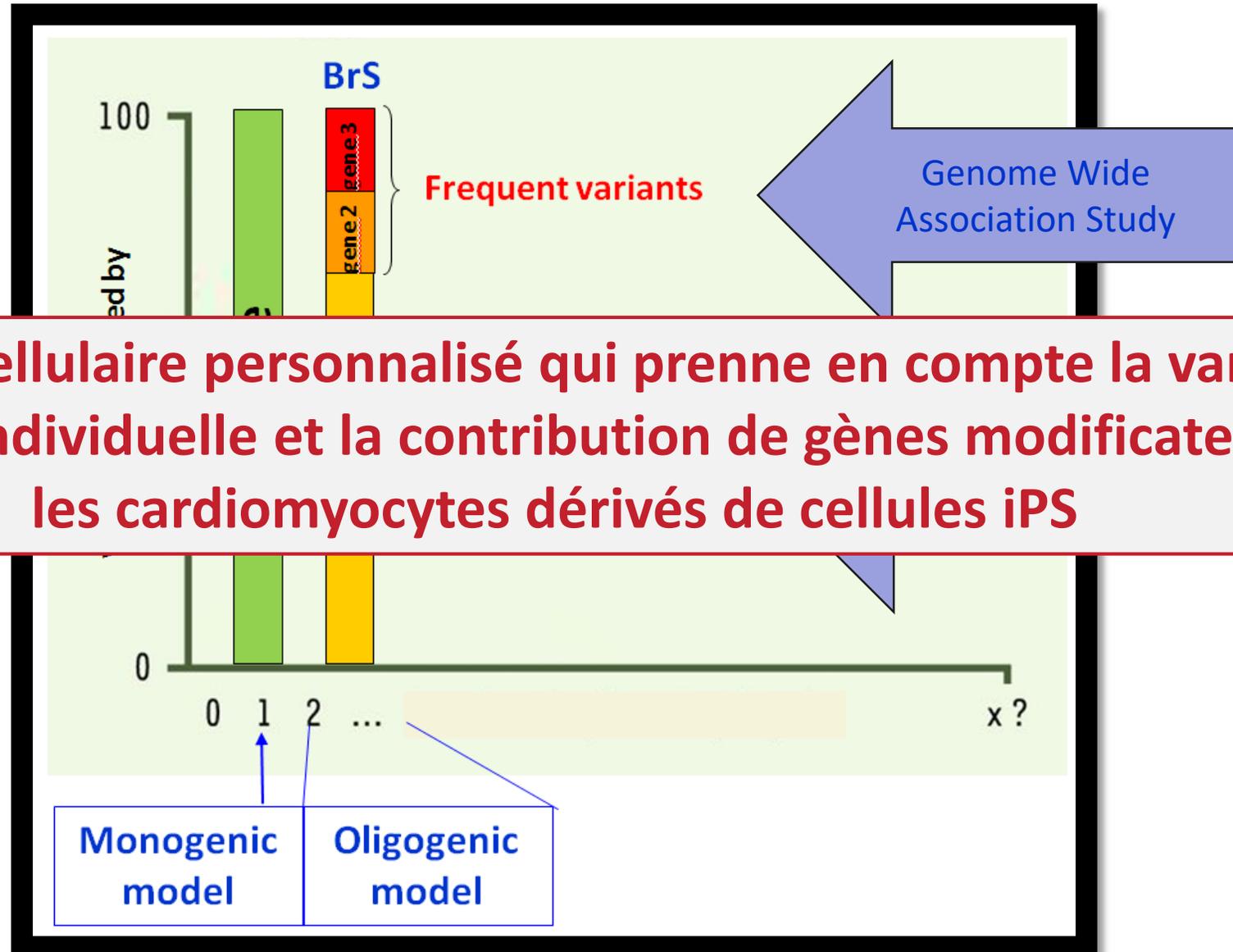
Cases (red arrows)
Controls (blue arrows)

Le Scouarnec S et al. *Hum Molec Genet* 2015; 24: 2757-63.

Le syndrome de Brugada : une maladie oligogénique



Le syndrome de Brugada : une maladie oligogénique



→ modèle cellulaire personnalisé qui prenne en compte la variabilité inter-individuelle et la contribution de gènes modificateurs : les cardiomyocytes dérivés de cellules iPS

Cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS)

2007

Cell

Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi,¹ Koji Tanabe,¹ Mari Ohnuki,¹ Megumi Narita,^{1,2} Tomoko Ichisaka,^{1,2} Kiichiro Tomoda,³ and Shinya Yamanaka^{1,2,3,4,*}

¹Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

²CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

³Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA 94158, USA

⁴Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

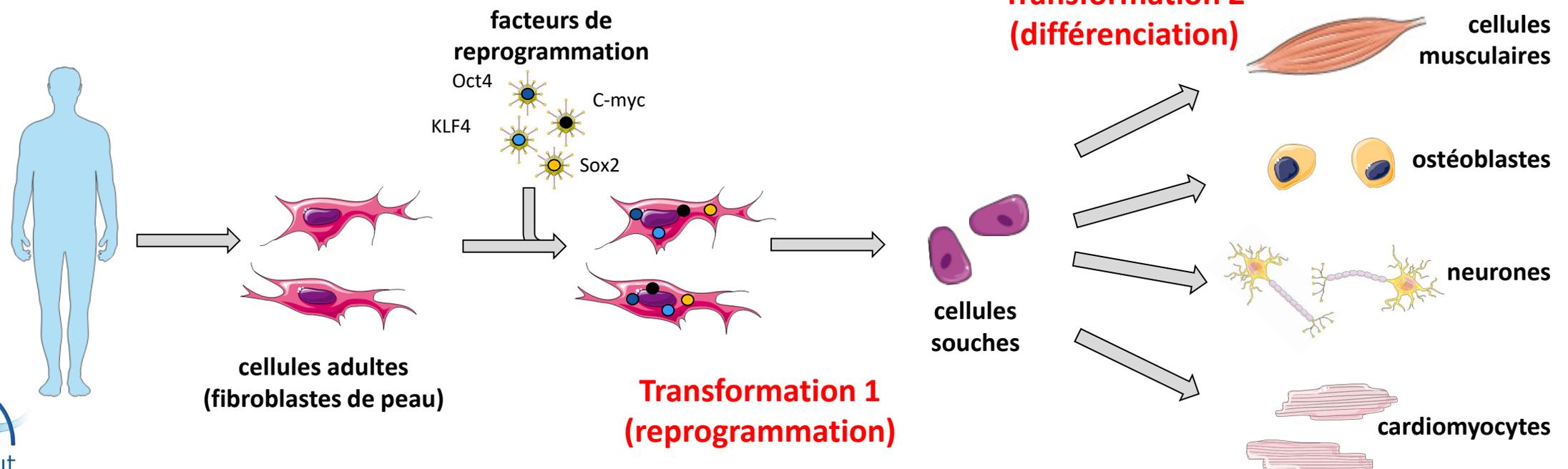
*Correspondence: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp

DOI 10.1016/j.cell.2007.11.019



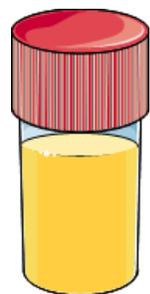
Shinya Yamanaka

Prix Nobel de médecine 2012



Cardiomyocytes dérivés de cellules iPS humaines

Sang

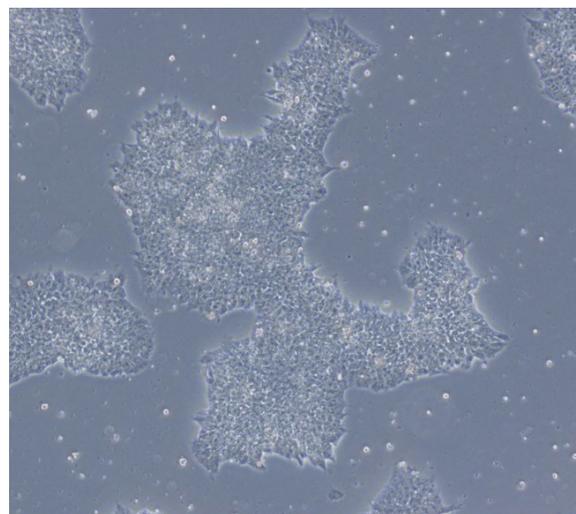


Urine

reprogrammation



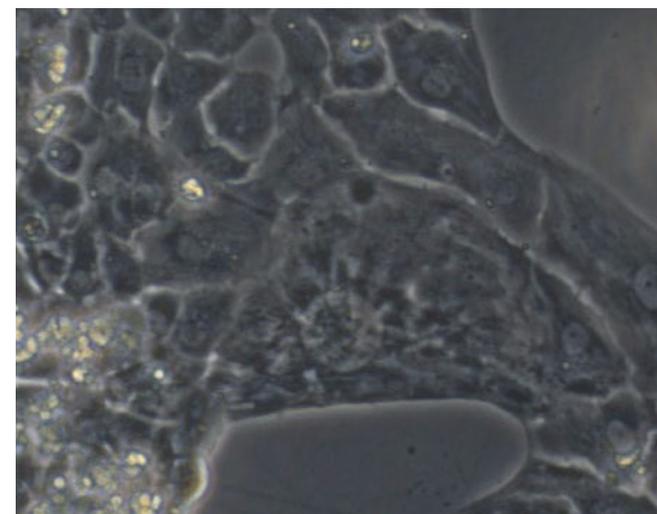
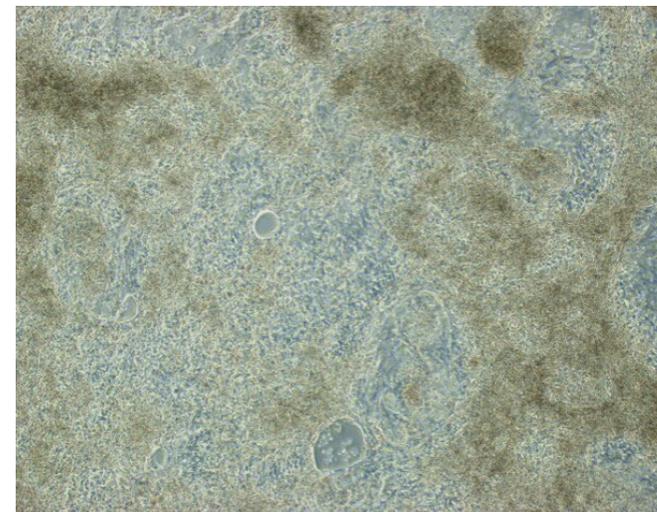
Cellules iPS humaines



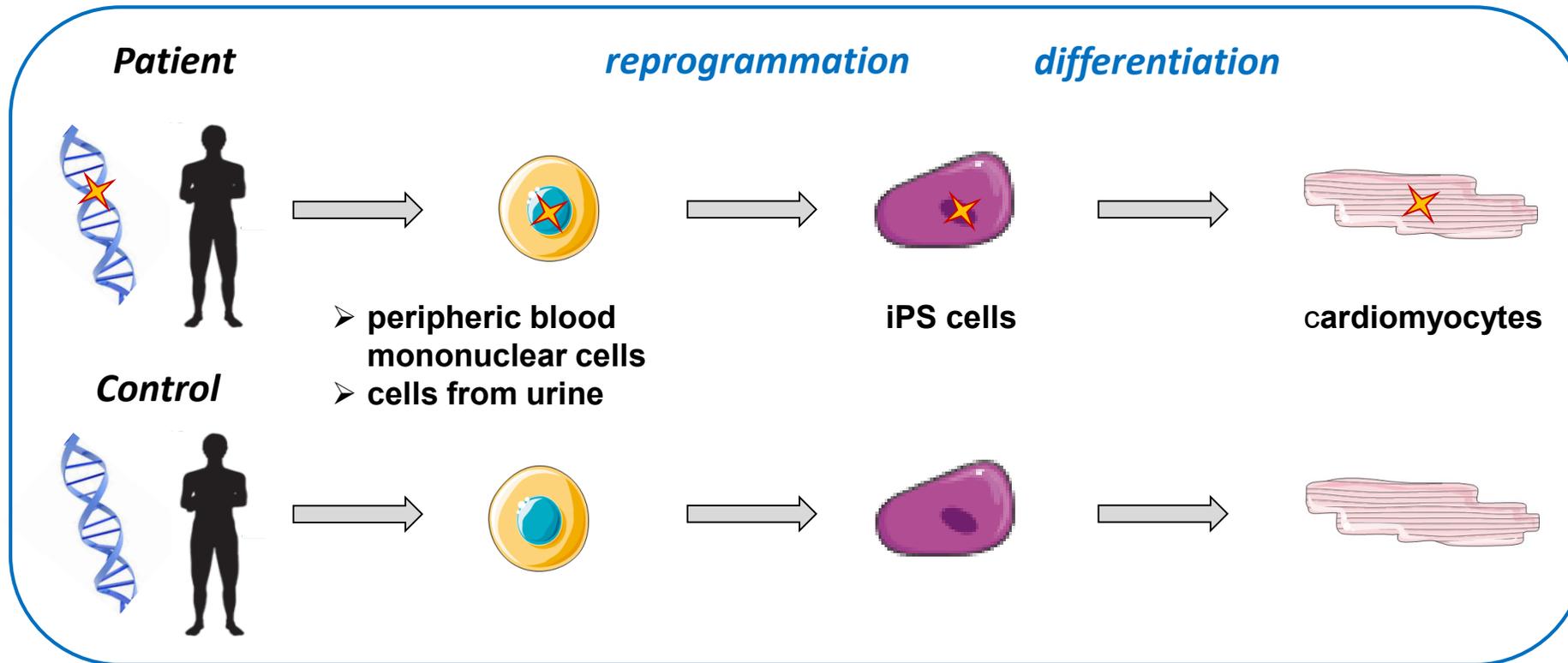
différenciation



Cardiomyocytes dérivés d'iPS



Les cellules iPS : des modèles personnalisés de canalopathies



➔ **cardiomyocytes avec :** - la mutation du patient
- le profil génétique du patient

RRAD mutation causes electrical and cytoskeletal defects in cardiomyocytes derived from a familial case of Brugada syndrome

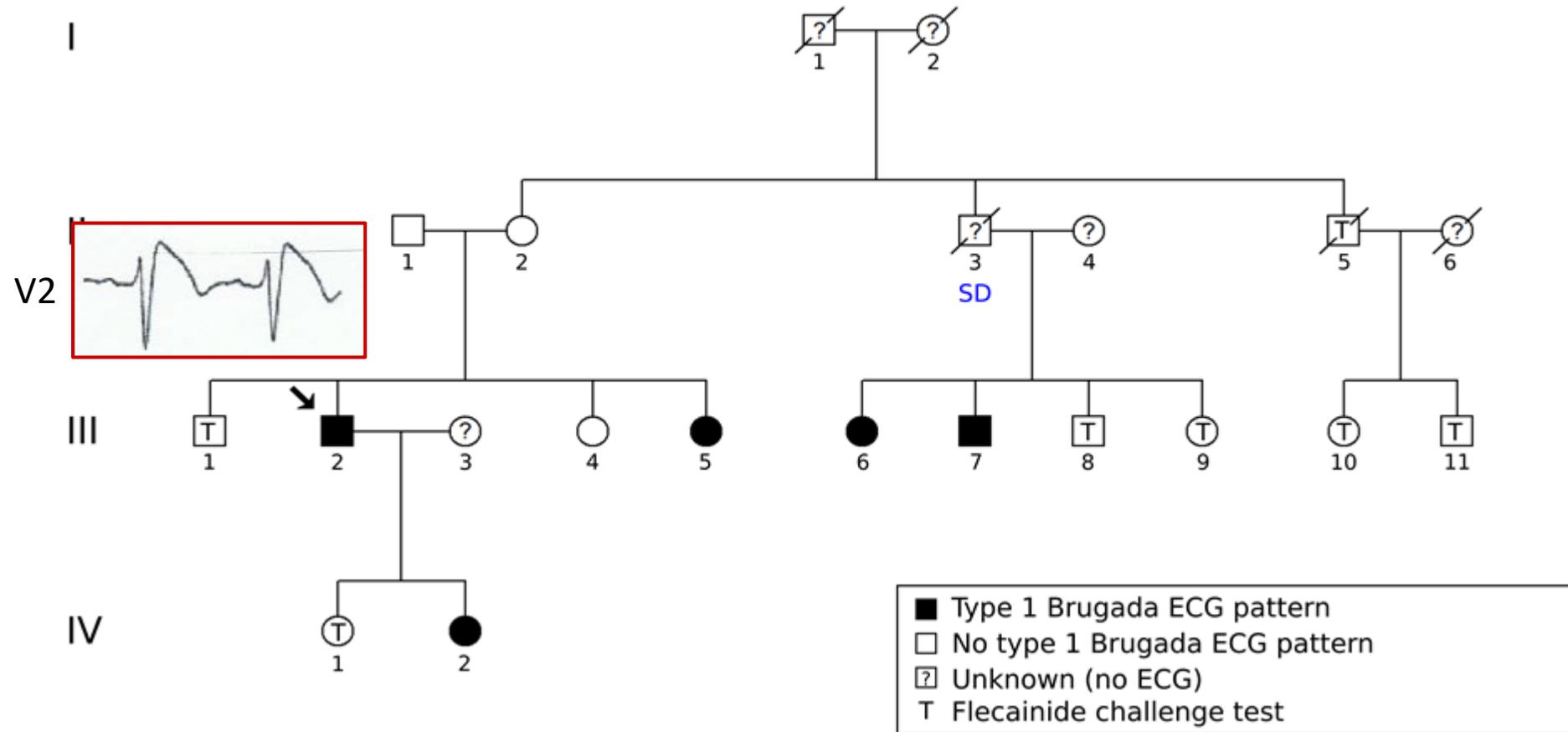
Nadjet Belbachir^{1,2†}, Vincent Portero^{1†}, Zeina R Al Sayed¹, Jean-Baptiste Gourraud^{1,3}, Florian Dilasser¹, Laurence Jesel⁴, Hongchao Guo², Haodi Wu², Nathalie Gaborit¹, Christophe Guilluy⁵, Aurore Girardeau¹, Stephanie Bonnaud^{1,3}, Floriane Simonet^{1,3}, Matilde Karakachoff^{1,3}, Sabine Pattier³, Carol Scott⁶, Sophie Burel¹, Céline Marionneau¹, Caroline Chariou⁷, Anne Gaignerie⁷, Laurent David^{7,8}, Emmanuelle Genin⁹, Jean-François Deleuze¹⁰, Christian Dina^{1,3}, Vincent Sauzeau¹, Gervaise Loirand¹, Isabelle Baró¹, Jean-Jacques Schott^{1,3}, Vincent Probst^{1,3}, Joseph C. Wu ², Richard Redon^{1,3‡}, Flavien Charpentier^{1,3*‡}, and Solena Le Scouarnec^{1*‡}

¹l'institut du thorax, INSERM, CNRS, UNIV Nantes, 8 quai Moncoussu, 44007 Nantes cedex 1, France; ²Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Stanford Cardiovascular Institute, Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ³l'institut du thorax, CHU Nantes, Nantes, France; ⁴CHU Strasbourg, Service de Cardiologie, Strasbourg, France; ⁵Institute for Advanced Biosciences, INSERM, CNRS, Grenoble, France; ⁶The Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, UK; ⁷INSERM, CNRS, UNIV Nantes, CHU Nantes, SFR François Bonamy, iPSC core facility, Nantes, France; ⁸Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie UMR 1064, INSERM, UNIV Nantes, Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN), CHU Nantes, Nantes, France; ⁹Inserm UMR-1078, CHRU Brest, University Brest, Brest, France; and ¹⁰Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Institut de Génomique, CEA, Evry, France

Received 8 November 2017; revised 13 April 2018; editorial decision 26 April 2019; accepted 2 May 2019; online publish-ahead-of-print 21 May 2019

See page 3094 for the editorial comment on this article (doi: 10.1093/eurheartj/ehz448)

Une forme familiale du syndrome de Brugada

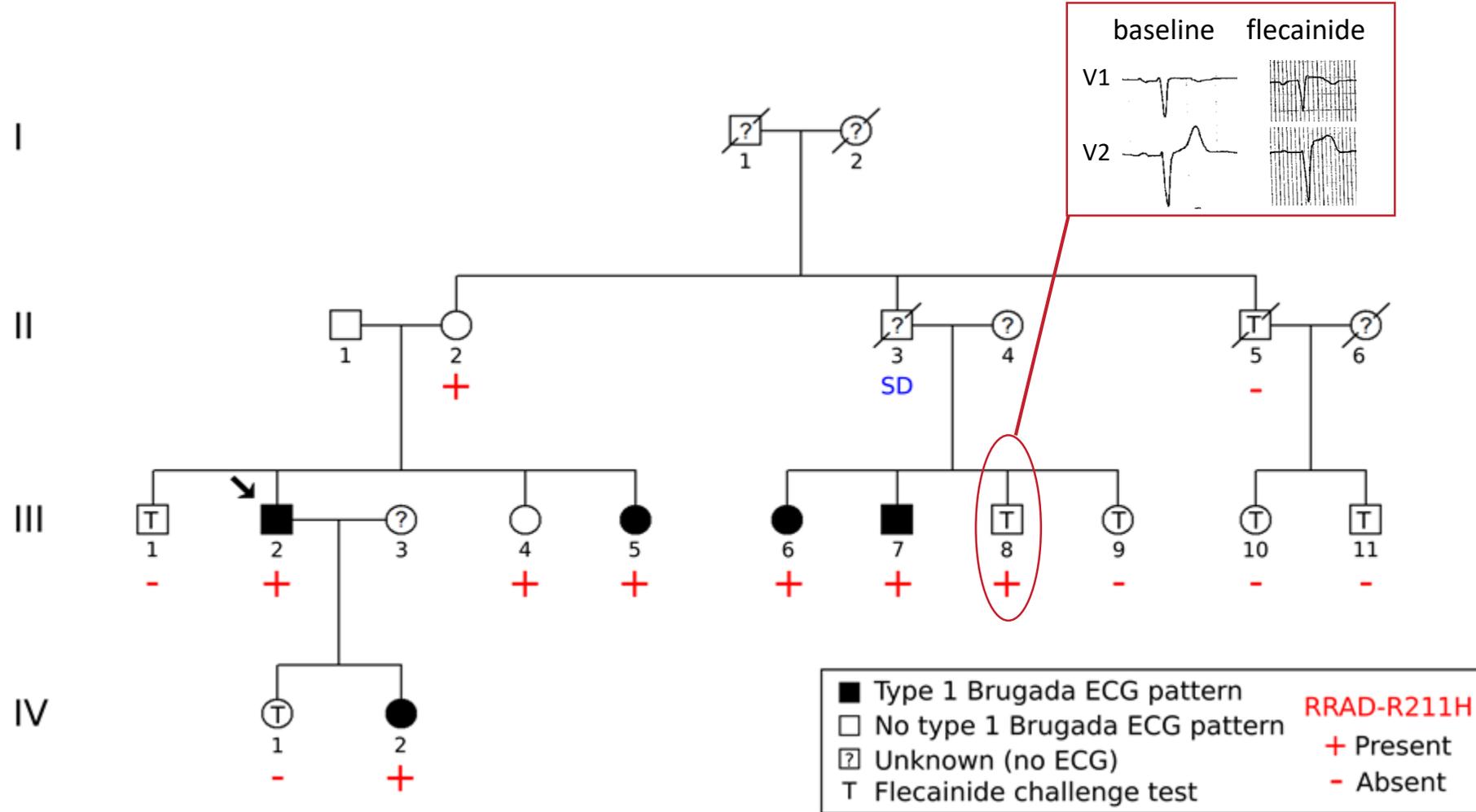


Un nouveau gène impliqué dans le syndrome de Brugada : *RRAD*



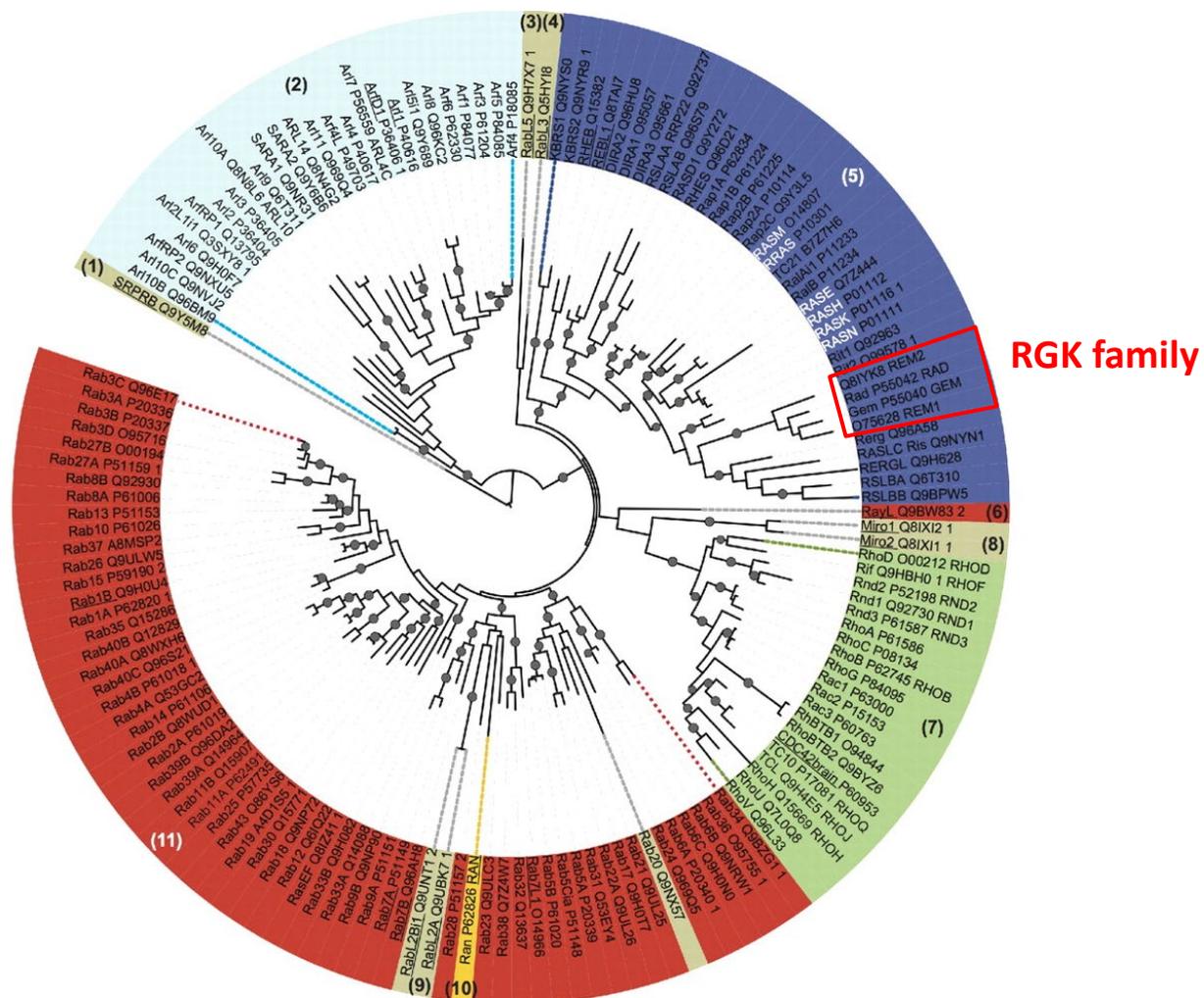
	Exome sequencing (patient III:2)
Coding +/- 8 bp*	22,562
Functional**	10,412
Rare in ExAC***	217
In shared genomic regions	9
Validated and shared by the 5 BrS patients	6 missense variants (<i>RRAD</i> , <i>FHOD1</i> , <i>H6PD</i> , <i>SNAP23</i> , two in <i>SPTBN5</i>)
Predicted deleterious (SIFT and PolyPhen)	<i>RRAD</i> (R211H)

Un nouveau gène impliqué dans le syndrome de Brugada : *RRAD*



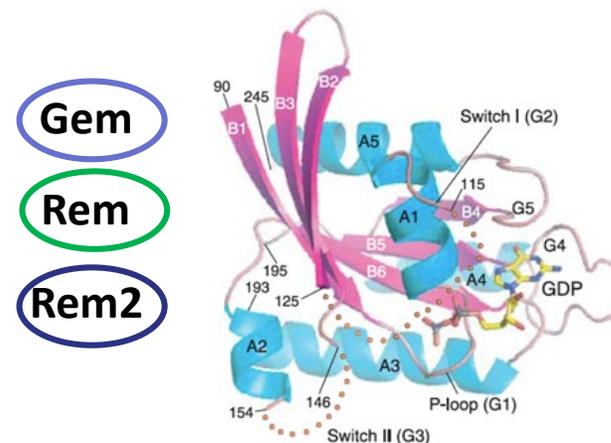
+ 3 mutations non-sens additionnelles chez 3/186 patients avec syndrome de Brugada non liés à la famille

La GTPase Rad (Ras Associated with Diabetes)

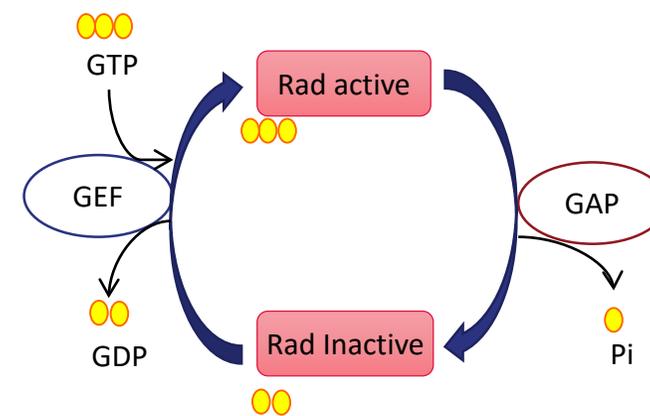


Famille RGK

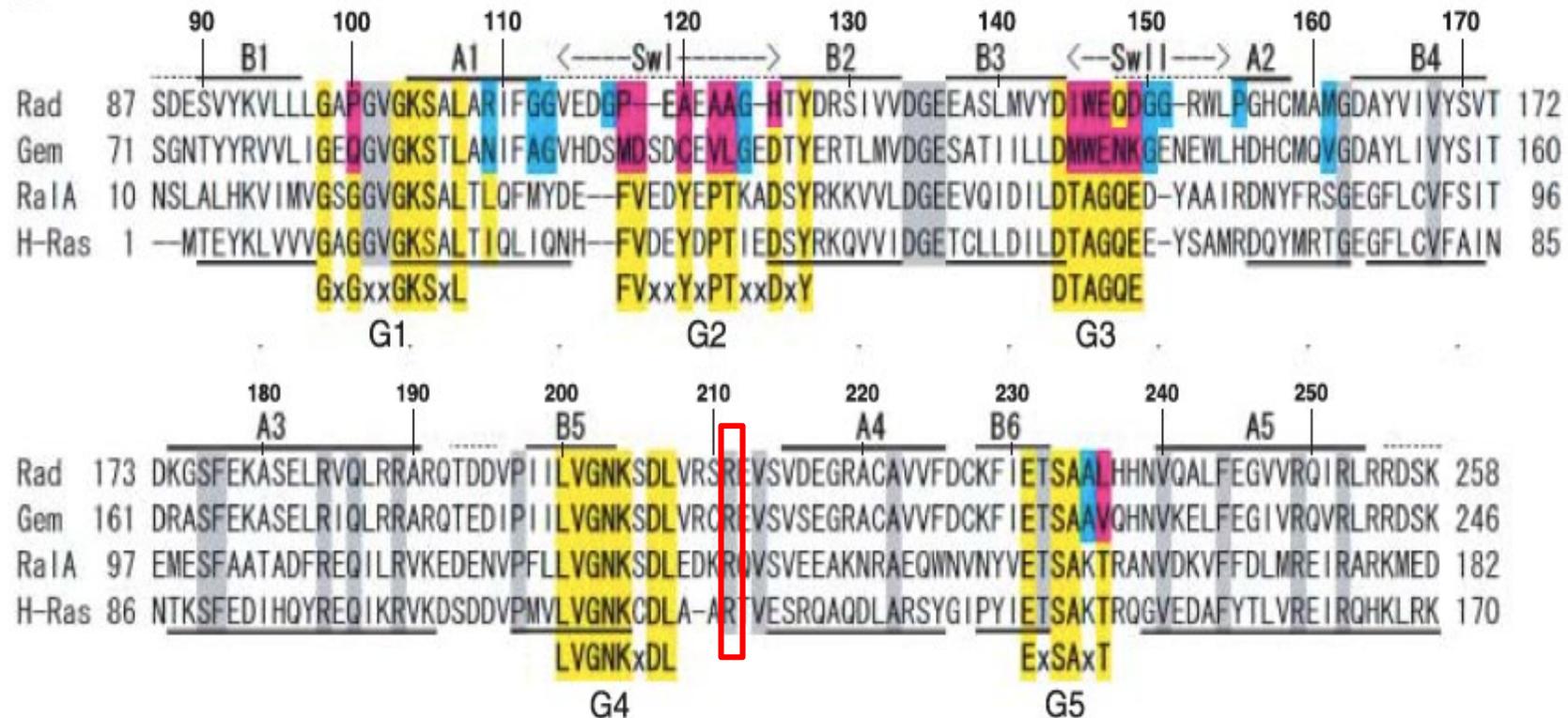
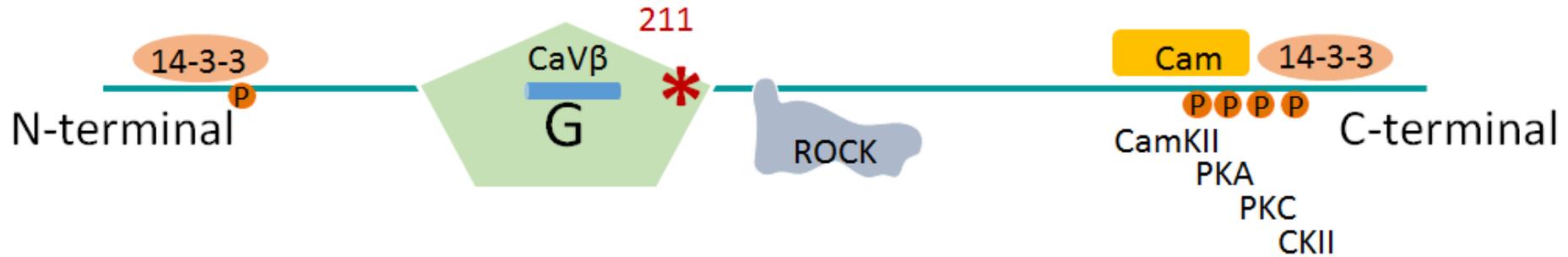
Rad



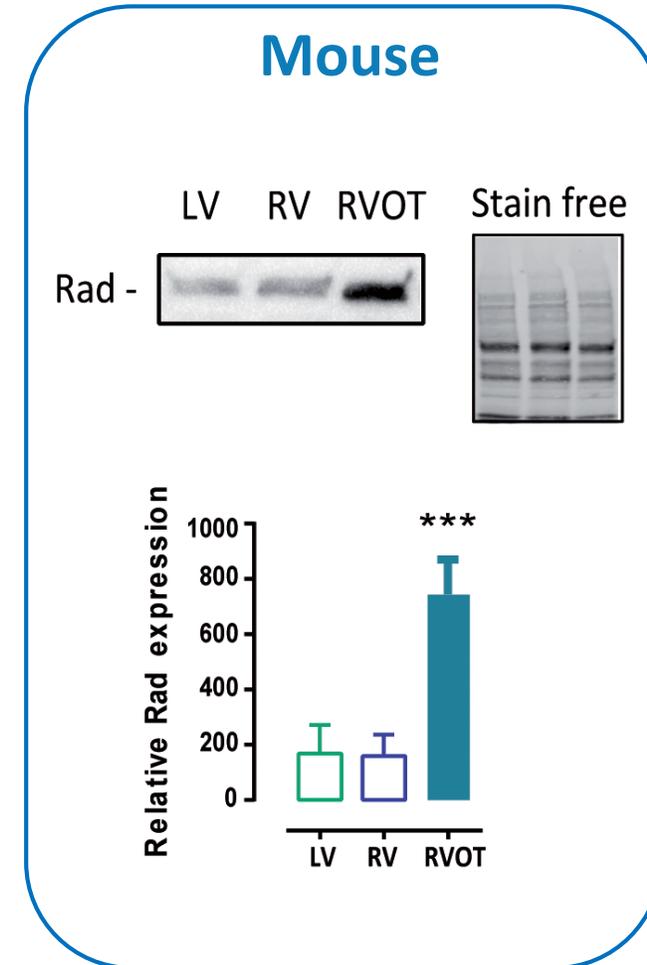
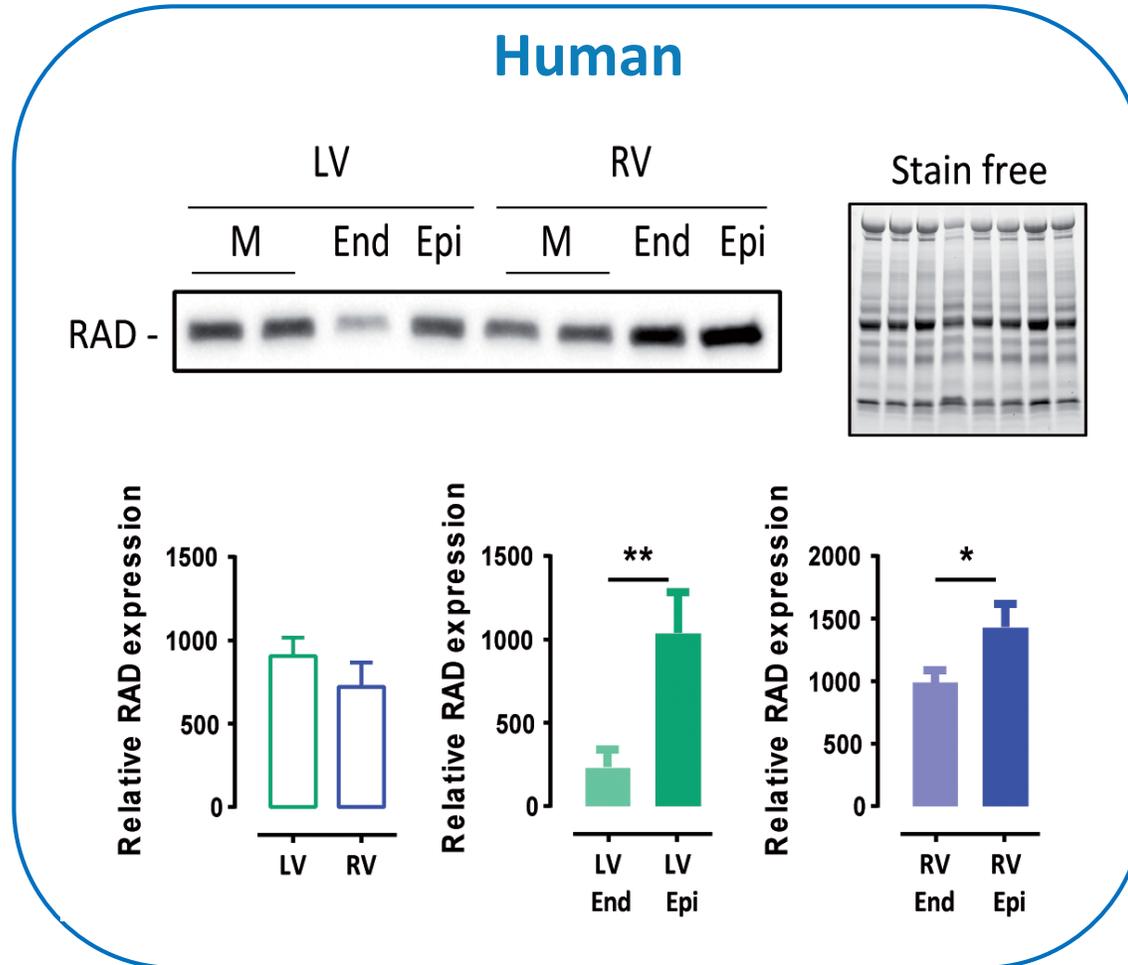
Activité GTPasique de Rad



Localisation du variant p.R211H



Expression cardiaque de la GTPase Rad

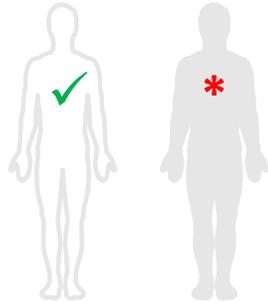


LV: left ventricle; RV: right ventricle
 End: subendomyocardium; Epi: subepicardium;
 M: midmyocardium

RVOT: right ventricular outflow tract

Sélection des individus pour la différenciation des cellules iPS

Ctl1 BrS1



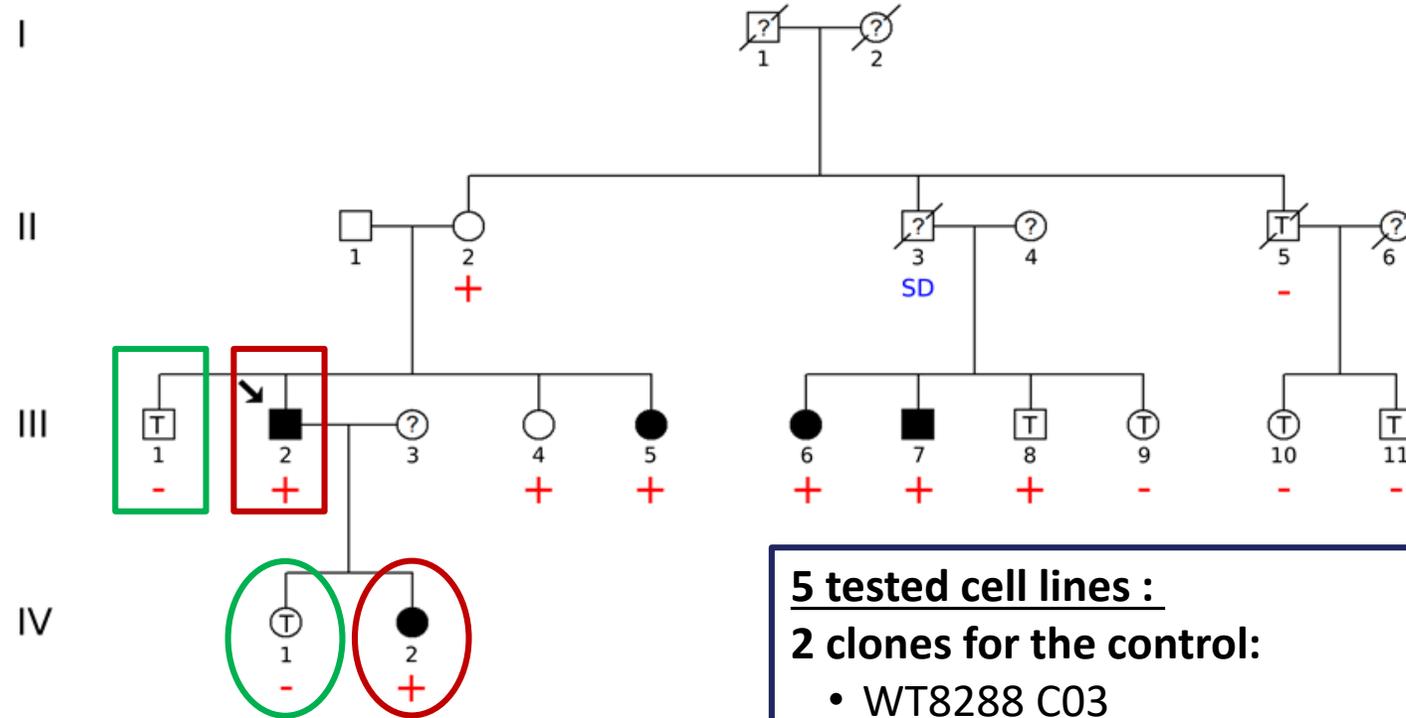
PBMCs



iPSCs



Cardiomyocytes (iPSC-CM)



5 tested cell lines :

2 clones for the control:

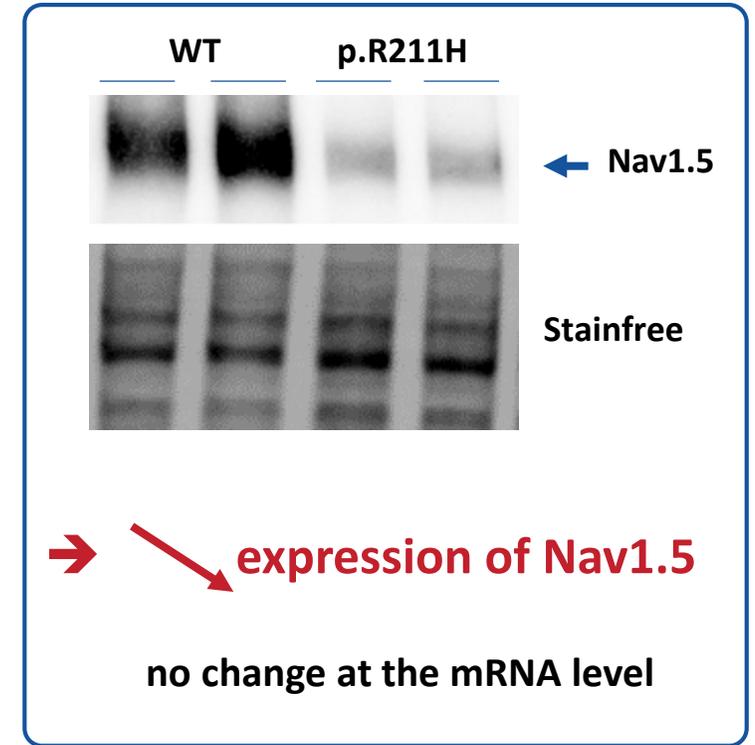
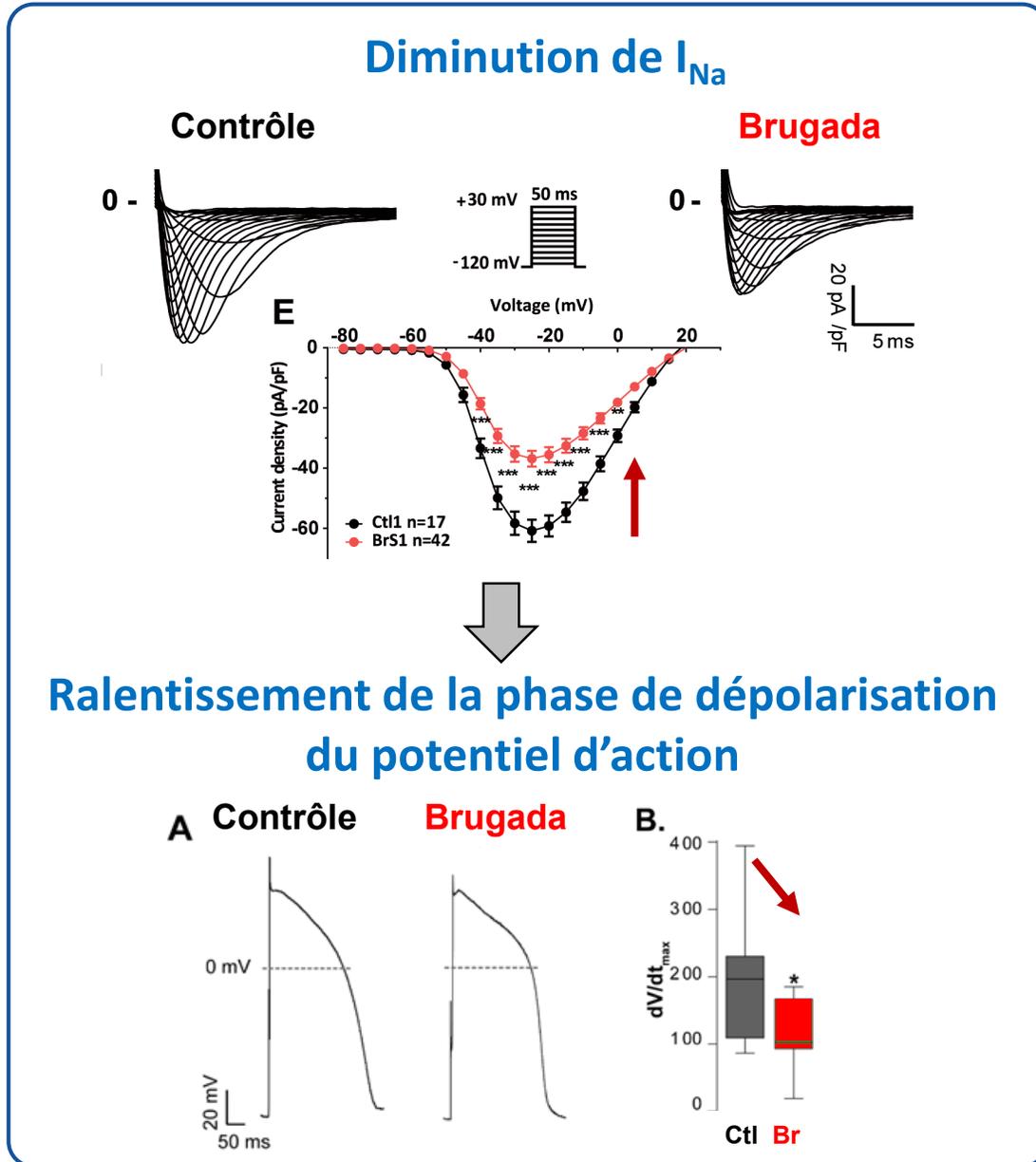
- WT8288 C03
- WT8288 C04

3 clones for the Brs patient:

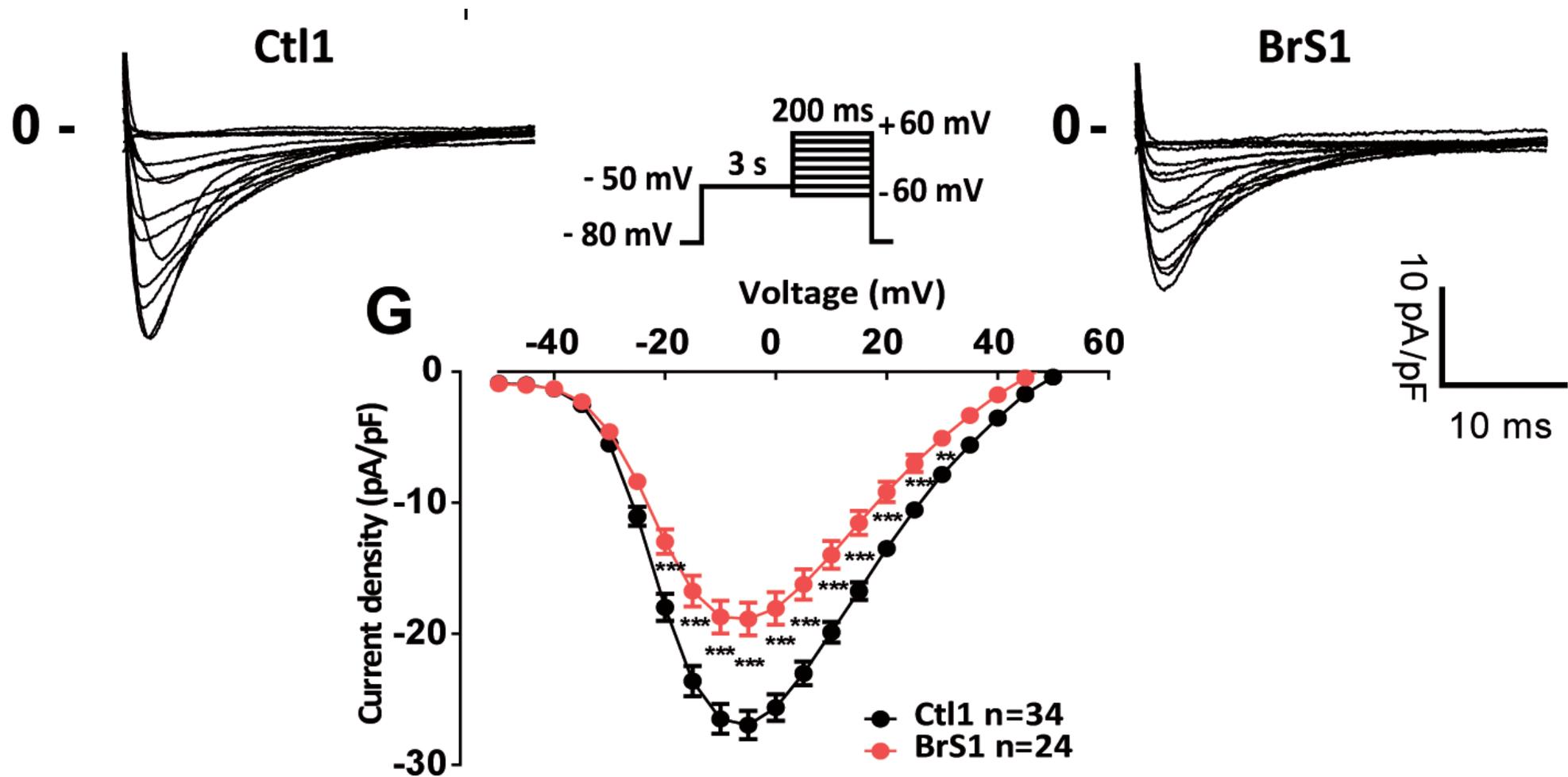
- BR334 C01
- BR334 C02
- BR334 C03

~ 3 differentiations/clone/exp^t

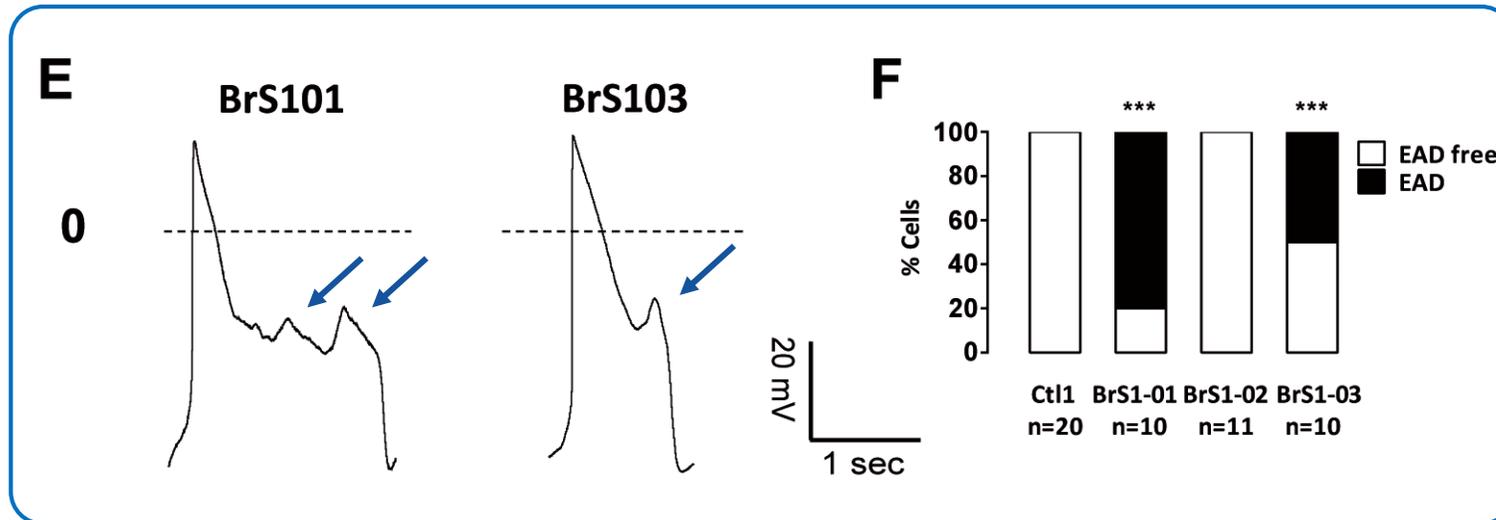
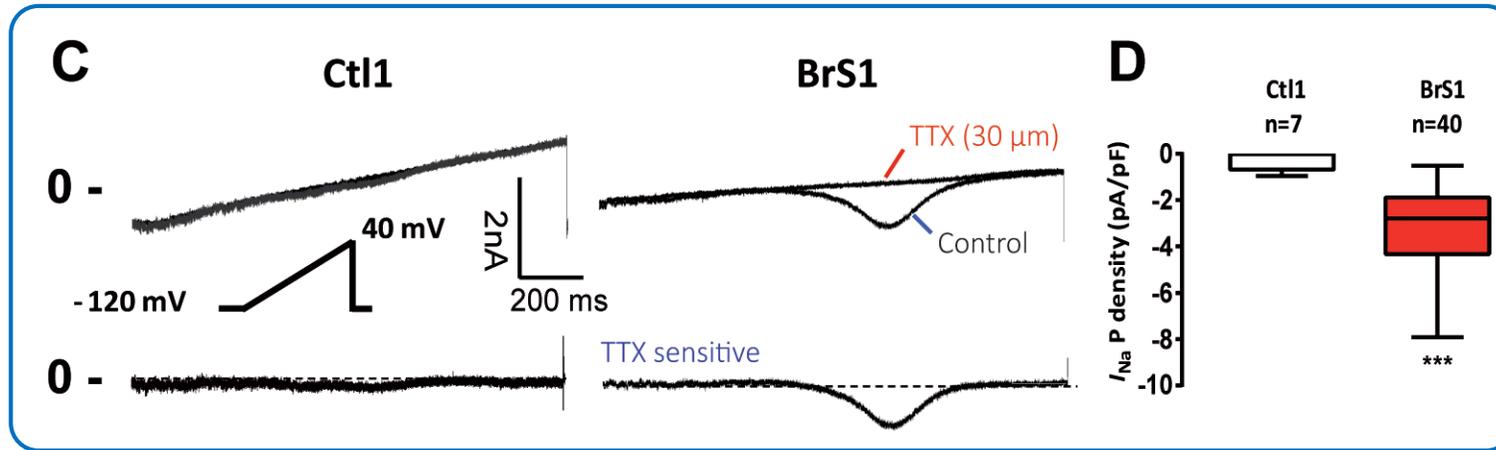
Les cellules du patient présentent une diminution d' I_{Na}



Les cellules du patients présentent une diminution d' $I_{Ca,L}$

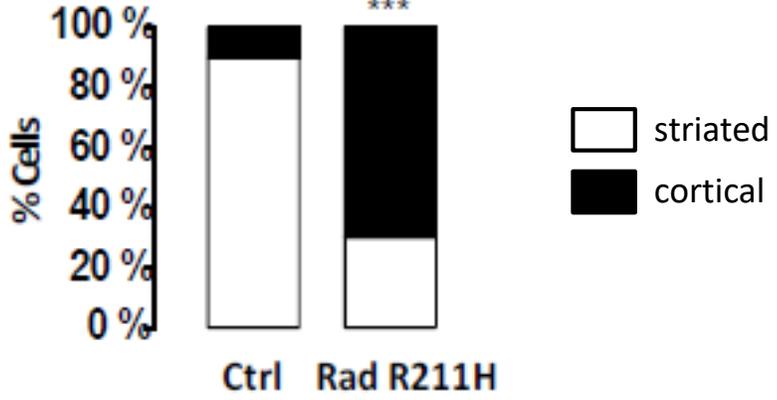
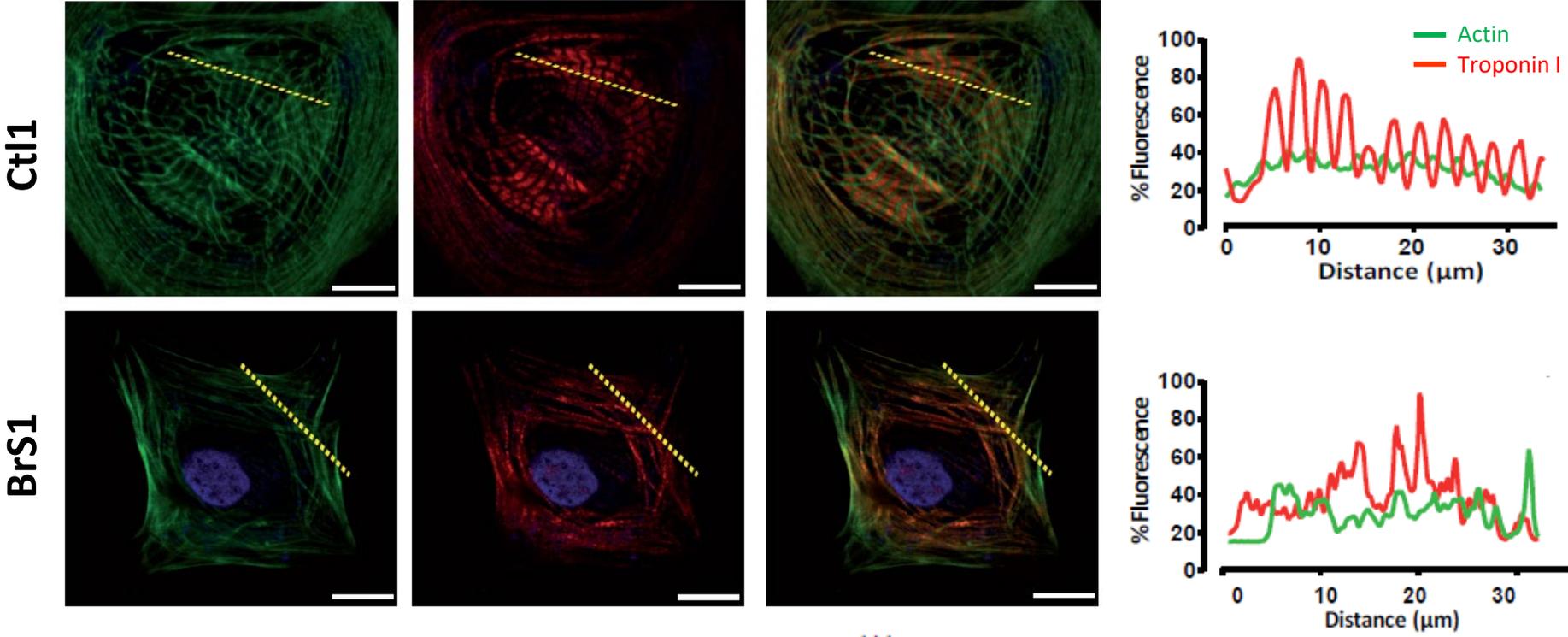


Les cellules du patient présentent un courant Na^+ persistant



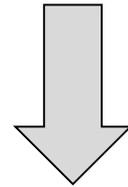
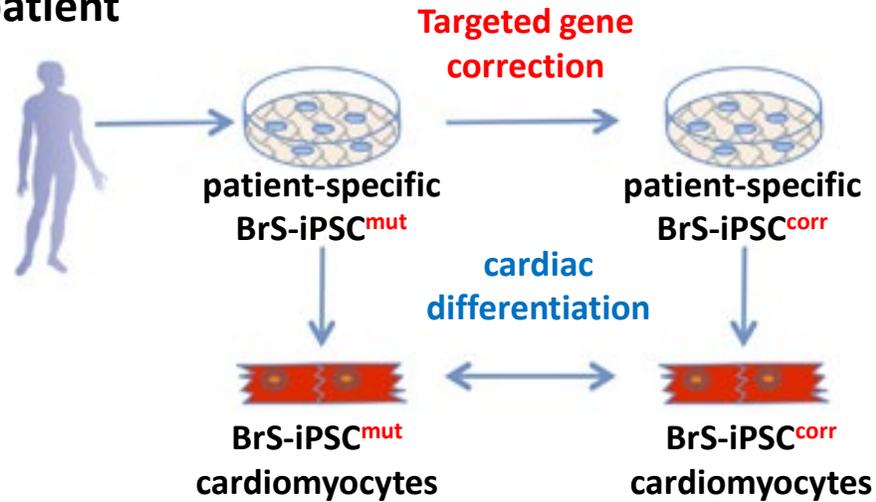
EAD = early afterdepolarization (post-dépolarisation précoce)

Les cellules du patients ont des anomalies du cytosquelette



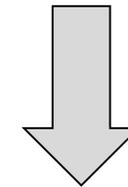
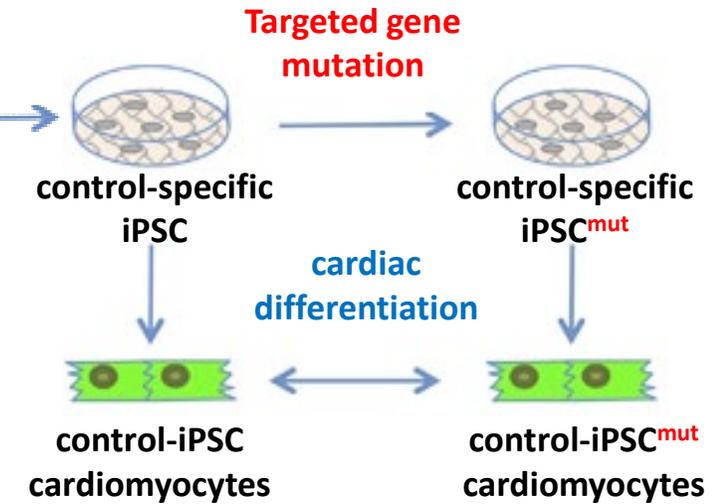
Contrôle isogénique

patient



La mutation est (n'est pas) **nécessaire** à l'apparition du phénotype

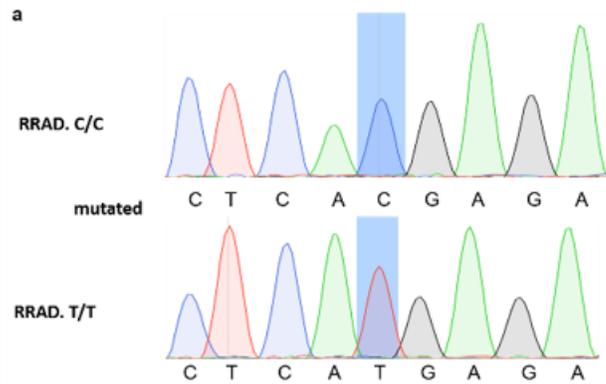
control



La mutation est (n'est pas) **responsable** du phénotype

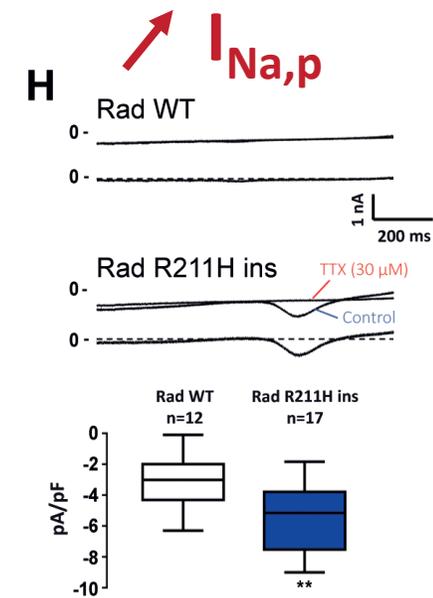
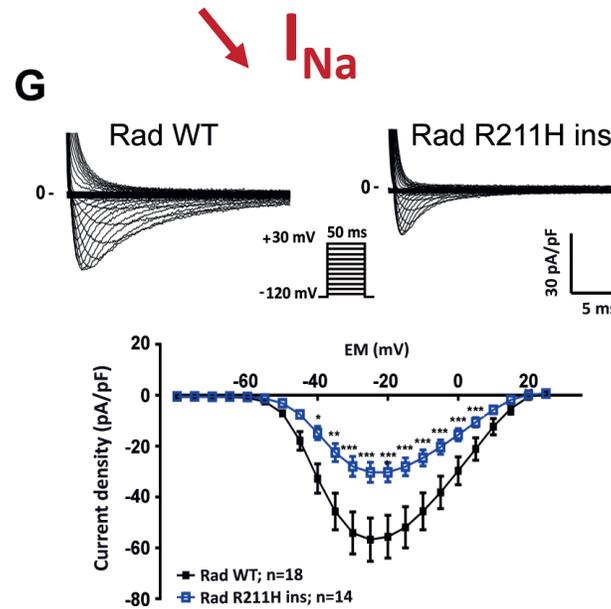
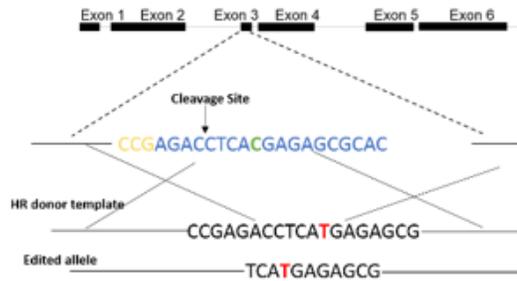
Effets de l'insertion du variant dans des cellules contrôles

Edition de génome (CRISPR/Cas9)

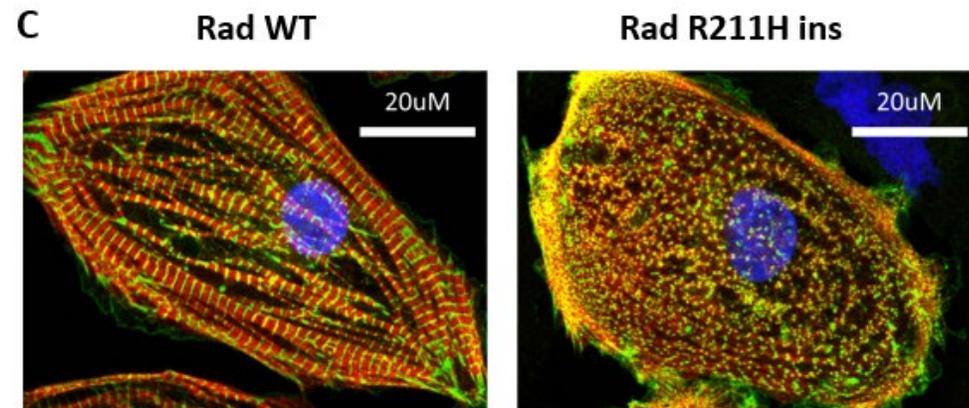


b

RRAD locus

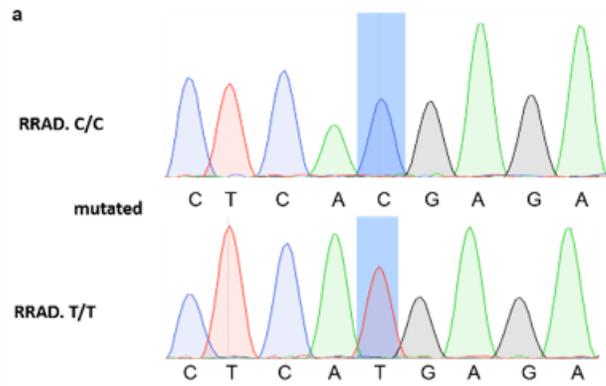


Défauts structuraux



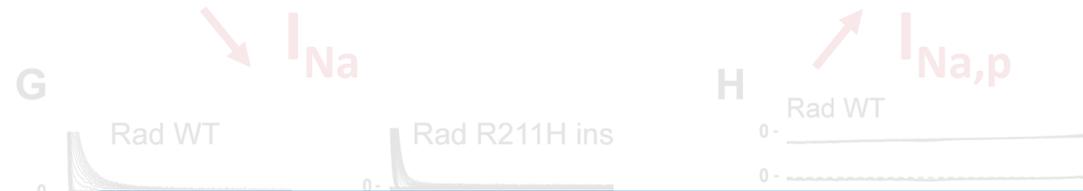
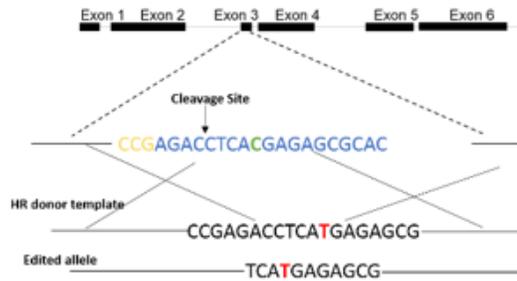
Effets de l'insertion du variant dans des cellules contrôles

Genome editing (CRISPR/Cas9 technology)

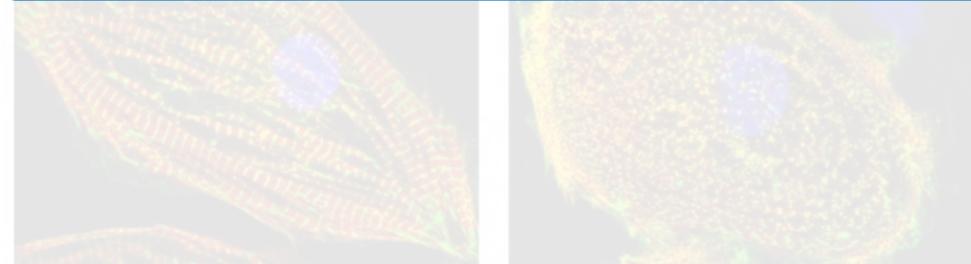
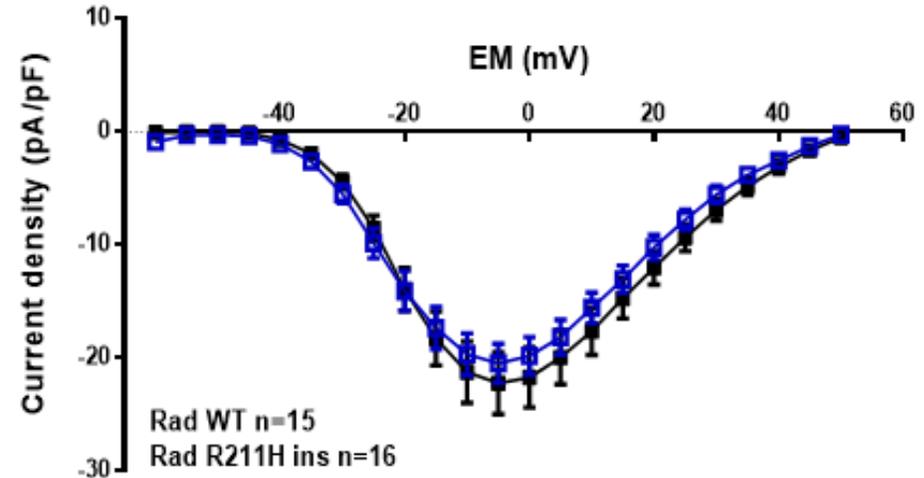


b

RRAD locus



No change in $I_{Ca,L}$



Conclusion

- ✓ Identification d'un **nouveau gène/variant** impliqué dans le syndrome de Brugada : ***RRAD* p.R211H**
- ✓ Dans les cardiomyocytes humains, le variant ***RRAD* p.R211H**
 - réduit l'amplitude des courants Na^+ et Ca^{2+}
 - diminue la vitesse de dépolarisation des potentiels d'action
 - induit un courant Na^+ persistant
 - prolonge les potentiels d'action et déclenche des post-dépolarisations précoces
 - induit des anomalies structurales

→ **conséquences structurales dans le tissu cardiaque (souris knock-in) ?**

}] **mécanismes ?**
- ✓ Le modèle isogénique
 - valide que le variant de ***RRAD*** est suffisant pour provoquer un phénotype arythmogène
 - suggère que la diminution du courant Ca^{2+} de type L dans la famille nécessite d'autre(s) facteur(s) en plus du variant p.R211H de ***RRAD***

Modificateurs génétiques et non génétiques d'une canalopathie

