



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 septembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Rosa DONATE PUERTAS**

Titre de la thèse : « Approche Omique de la fibrillation atriale »



Résumé

La fibrillation atriale (FA) est un problème de santé publique majeur dans le monde entier. Le remodelage électrique, structurel et neuronal est sous-jacent à la myopathie atriale. La pharmacothérapie actuelle est souvent inefficace en raison du manque de connaissance de la pathophysiologie de la FA.

Pour comprendre comment se réalise le remodelage atrial, une approche Omique qui explore le transcriptome, l'épigénome (méthylome et microOme) et le génome de patients atteints de FA a été réalisée. Parallèlement, le phénotype de vieux rats spontanément hypertendus (SHRs) a été caractérisé et une étude pharmacologique avec la décitabine (5-Aza- 2'-désoxycytidine) a été menée.

Les patients atteints de FA présentent un profil transcriptomique et d'expression de miARN altéré dans l'oreillette gauche (OG), soulignant le rôle important d'un processus de "morphogénèse de la structure anatomique". L'expression réduite de *Pitx2* était inversement corrélée à la taille de l'OG et ne pouvait pas être expliquée par les facteurs de transcription. *Smyd2* est une cible de miR-519b-3p. Les SHRs, similairement aux observations chez l'homme, ont développé des arythmies dépendantes de l'âge associées au remodelage atrial et ventriculaire gauche. La FA a été trouvée associée à l'hyperméthylation du promoteur de *Pitx2* à la fois chez l'homme et chez les SHRs. L'agent hypométhylant décitabine a amélioré le profil arythmique de l'ECG et les activités superoxyde dismutase, et la réduction de la fibrose dans le ventricule gauche des SHRs. En utilisant une approche de séquençage de nouvelle génération basée sur un panel personnalisé de 55 gènes candidats à la myopathie atriale dans une cohorte de 94 patients atteints de FA, 11 nouveaux variants faux-sens potentiellement pathogènes impliqués dans le remodelage structurel ont été identifiés. Des études fonctionnelles de ces variants ont débuté. Trois patients sont également des porteurs de variants dans les gènes connus de la FA.

Les résultats actuels suggèrent que 1) la régulation épigénétique peut jouer un rôle dans la pathophysiologie de la FA 2) les agents hypométhylants doivent être

considérés comme une nouvelle thérapie de la FA 3) une approche Omique peut aider à découvrir de nouveaux mécanismes sous-jacents à la myopathie atriale.