

Characterization of emerin missense LEM-domain mutations present in patients with exclusive atrial cardiac defect

Résumé

Nada Essawy

La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED) est l'une des dystrophies musculaires génétiques humaines les plus répandues. L'implication cardiaque dans la maladie est le symptôme qui met le plus la vie en danger et la principale cause de mortalité. La majorité des cas de son type liée à l'X sont dus à des mutations dans un gène codant pour une protéine de l'enveloppe nucléaire, l'émerine. Malgré les progrès considérables qui ont été réalisés en termes de caractérisation de la structure de l'émerine, ses différents partenaires de liaison, et ses fonctions dans le corps humain, le tableau est encore assez incomplet. Cinquante ans après que la DMED ait été documentée pour la première fois, les chercheurs n'ont toujours pas compris la pathophysiologie de la maladie. Il n'est donc pas surprenant qu'à ce jour, il n'existe pas de traitement décrit pour la DMED. Cette thèse est une première tentative pour caractériser trois mutations faux-sens du domaine LEM de l'émerine (P22L, DK37, et T43I) présentes chez des patients présentant uniquement des symptômes cardiaques. L'objectif principal de cette thèse est d'étudier l'effet des trois mutations sur la structure de l'émerine, son auto-assemblage, et les interactions avec certains de ses partenaires de liaison bien décrits. Le travail présenté souligne que malgré la présence des trois mutations dans la seule région repliée de l'émerine, les variants ne présentent aucun défaut global dans leur structure, à l'exception de la déstabilisation du domaine LEM du variant DK37. Il est important de noter que les mutants sont capables de s'auto-assembler, mais avec une cinétique de polymérisation rapide. En outre, l'étude a montré que les trois variants, bien que mutés dans le domaine de liaison à BAF, sont étonnamment capables de se lier à la protéine BAF. De plus, l'analyse ne révèle aucune différence dans les interactions des variants avec l'Ig-fold de la lamine A/C. De plus, il n'y a pas de défaut dans la phosphorylation du variant DK37 par la kinase Src. La caractérisation préliminaire de la mutation DK37 dans des fibroblastes humains

immortalisés n'a pas montré de défauts manifestes en mécanobiologie et dans l'expression des protéines de l'enveloppe nucléaire ou du cytosquelette.

Pris dans son ensemble, le travail présenté souligne que les trois mutations faux-sens de l'émerine ne provoquent aucun défaut dans plusieurs propriétés importantes de l'émerine, qui sont testées dans cette thèse. Sur la base des résultats de la recherche menée, nous avons acquis des connaissances considérables en ce qui concerne les conséquences des mutations d'intérêt. En d'autres termes, le travail présenté montre qu'il faut continuer les recherches sur l'émerine, afin d'explorer d'autres propriétés ou fonctions de cette protéine qui pourraient être associées à la physiopathologie de la DMED.