



Amalia Stantzou

Titre de la thèse :

La signalisation BMP contrôle le développement musculaire postnatal.

Résumé :

Les facteurs de croissance de plusieurs familles de molécules de signalisation régulent le développement et la régénération musculaire, et déterminent ainsi une fonction musculaire normale. Cependant, les mécanismes de régulation qui coordonnent le temps de génération de cellules précurseurs du muscle et leur différenciation, et par conséquent la formation du nombre et de la taille finale des fibres musculaires sont peu compris. Il a été montré qu'une sous-famille des facteurs de croissance TGF- β , dénommée "Bone Morphogenetic Proteins" (BMPs), joue un rôle clef dans la régulation de cellules précurseurs du muscle embryonnaire et fœtal, pendant la myogenèse prénatale, ainsi que dans la régulation de cellules souches musculaires adultes, dénommées "cellules satellites", lorsque celles-ci sont actives dans le contexte de régénération du muscle. Les objectifs principaux de ma thèse étaient d'une part de déterminer si la signalisation BMP joue un rôle pendant la phase de croissance du muscle postnatale/juvénile dépendante des cellules satellites, et d'autre part d'investiguer si cette voie est impliquée dans la maintenance de la masse musculaire squelettique adulte. J'ai ainsi trouvé que les composants de la voie de signalisation BMP sont exprimés dans les cellules satellites du muscle de souris néonatales, juvéniles et adultes. Par ailleurs, j'ai utilisé des lignées de souris transgéniques pour surexprimer l'inhibiteur Smad6 de la cascade de signalisation BMP de manière conditionnelle d'une part dans les cellules satellites et d'autre part dans le muscle squelettique différencié. Par ces expériences, j'ai pu démontrer que la signalisation BMP est requise pour une prolifération correcte des cellules satellites et pour leur différenciation en myonuclei, assurant que les fibres musculaires en croissance atteignent une taille finale normale. Par ailleurs, mes travaux révèlent que le nombre final de cellules souches musculaires est établi pendant la phase de croissance postnatale/juvénile et que celle-ci dépend de la cascade de signalisation BMP. Enfin, je fournis des preuves montrant que la signalisation BMP est un puissant signal hypertrophique dans le muscle squelettique adulte et que sa présence est indispensable pour le maintien du tissu musculaire. En résumé, mes résultats de recherche démontrent que les BMPs sont des facteurs de croissance essentiels pour le muscle squelettique postnatal.