



## RÉSUMÉ

Les facteurs de croissance de la superfamille TGF- $\beta$  jouent un rôle dans toutes les étapes de la myogenèse prénatale et régissent l'entretien des tissus musculaires adultes. Les protéines morphogénétiques osseuses (bone morphogenetic proteins - BMPs) sont membres de la sous-famille des TGF- $\beta$  et sont à l'origine de signaux clés régulant le développement musculaire embryonnaire et foetal. Cette thèse étudie le rôle de la signalisation BMP dans les cellules souches musculaires, dénommées cellules satellites, du muscle postnatal. Ces cellules sont nécessaires pour la croissance postnatale du muscle squelettique. Les molécules de signalisation fournissent des repères essentiels pour les cellules satellites en régulant leur activation, prolifération, auto-renouvellement et différenciation. J'ai montré qu'après la naissance les BMPs régulent la croissance des fibres musculaires dépendante des cellules satellites et la génération des nouvelles cellules satellites. Suite à l'inhibition de la signalisation BMP, j'ai observé que les précurseurs myogéniques deviennent quiescents et sont contraints de progresser vers la différenciation, tandis que le traitement avec BMP4 suffit pour réactiver leur programme myogénique.

La signalisation BMP n'affecte pas seulement la croissance des fibres musculaires dépendante des cellules satellites, mais aussi la taille du muscle de façon indépendante des cellules satellites. J'ai observé que les BMPs fournissent un signal hypertrophique et protègent de l'atrophie musculaire suite à une dénervation. Dans les conditions précédentes, la signalisation BMP inhibe l'expression de l'ubiquitine ligase E3, Fbxo30. J'ai également analysé l'interaction entre la myostatine et la signalisation BMP. La myostatine est un autre membre de la superfamille des TGF- $\beta$ , mais elle se lie à des récepteurs différents de ceux des BMPs. Les souris déficientes en myostatine ont des muscles hypertrophiés. Les travaux effectués par d'autres groupes ont mis en évidence le rôle de la myostatine dans la régulation de la masse musculaire chez adulte de manière indépendante des cellules satellites. J'ai observé que la fonction musculaire des souris déficientes en myostatine varie selon l'âge et le sexe. De manière intéressante, en l'absence de myostatine, l'hypertrophie musculaire dépend entièrement de la signalisation BMP. La dénervation musculaire chez les souris déficientes en myostatine provoque une forte atrophie musculaire, aggravée par l'inhibition de la signalisation BMP. Par conséquent, la voie BMP est un signal hypertrophique essentiel dans le muscle adulte qui prédomine sur la signalisation de la myostatine.

En conclusion, j'ai démontré que la signalisation BMP contrôle la croissance musculaire postnatale dépendante des cellules satellites puis régule la croissance et l'homéostasie des muscles squelettiques de manière indépendante des cellules satellites chez l'adulte.