

Thèse de Doctorat
présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences

Régulation de voies de signalisation par deux
acteurs de la voie *Nonsense-mediated Decay*,
Dhx34 et Nbas:
le cas particulier de l'adénohypophyse

Windhausen Thomas

Promoteur: Professeur Marc Muller

Année académique 2016-2017

Université de Liège

Faculté des Sciences

Groupe Interdisciplinaire de Génomique Appliquée (GIGA)

Laboratoire d'Organogenèse et Régénération (LOR)

Dans cet ouvrage vous est présenté le sujet principal de ma thèse intitulé « *Régulation de voies de signalisations par deux acteurs de la voie Nonsense-mediated decay (NMD), Dhx34 et Nbas : le cas particulier de l'adénohypophyse* ». Celui-ci a pour objectif premier l'étude de l'impact qu'a la voie NMD sur la formation de l'adénohypophyse, ainsi que sur la différenciation des différentes lignées endocrines qui la composent. La voie NMD est surtout connue pour son rôle protecteur, détectant et dégradant les ARNms contenant un codon stop au sein de leur séquence codante. De ce fait, cette voie empêche l'accumulation de protéines tronquées potentiellement toxiques pour l'organisme. Cependant, de nombreuses études récentes suggèrent que le champ d'action du NMD est bien plus large que celui d'un simple mécanisme de contrôle qualité et qu'il est capable de réguler l'abondance de nombreux transcrits physiologiques. Malheureusement, les études du NMD chez la souris sont fortement freinées en raison de la létalité très précoce des embryons déficients en un acteur de cette voie. Le poisson zèbre est particulièrement bien adapté à ce genre d'étude génétique puisqu'il permet d'étudier un grand nombre d'individus en une période de temps très courte et qu'un panel très large de méthodes d'inactivation et de diminution d'expression génétique est disponible. Le choix de l'adénohypophyse comme organe d'étude repose sur 3 critères : le développement de l'adénohypophyse est un processus déjà bien décrit, la glande comprend un nombre restreint de cellules et son importance physiologique est indéniable. Nous avons pu constater que l'inactivation de la voie NMD, via la diminution de l'expression de deux facteurs cruciaux de la voie NMD, Dhx34 ou Nbas, ainsi que l'établissement de lignées mutantes déficientes pour Dhx34, induit de sérieuses anomalies dans la différenciation endocrine de l'adénohypophyse. Afin d'en comprendre l'origine, l'expression de différents facteurs de transcription ainsi que l'activité des différentes voies de signalisation régissant le développement de l'adénohypophyse furent analysés. Les données que nous avons pu recueillir sur les voies de signalisation Shh, Fgf3 et Notch, sont des plus intéressantes puisqu'elles révèlent que l'inactivation du NMD induit une dérégulation de la dynamique des voies de signalisation. Loin de se limiter à l'hypophyse, cette dérégulation du réseau signalétique touche tout l'embryon et, comme nous l'avons montré, a un lourd impact sur le développement de nombreux autres tissus.

En annexe, vous est également présenté un autre sujet intitulé « *La voie de signalisation BMP régule le développement osseux en promouvant la fonction des ostéoblastes* » et qui m'a permis de constituer ma première publication. Ce sujet porte sur l'étude chez le poisson zèbre, de l'impact qu'a la voie de signalisation BMP sur les premières étapes de formation des différents os crâniens. De manière surprenante, nous avons pu mettre en évidence qu'au-delà d'un certain stade, la signalisation BMP a peu ou pas d'influence sur la différenciation des cellules qui produisent l'os, les ostéoblastes, mais est très importante pour leur fonction.