



Margaret Buckingham

Élue Membre le 29 novembre 2005 dans la section Biologie intégrative

Directeur de recherche au CNRS, Professeur à l'Institut Pasteur

Œuvre scientifique

Margaret Buckingham, de nationalités française et britannique, née en 1945, est diplômée (B.A., M.A., D. Phil.) de l'université d'Oxford. Depuis 1971, elle a mené sa carrière scientifique en France, d'abord dans le laboratoire de François Gros, puis à partir de 1987, en tant que chef de l'Unité de génétique moléculaire du développement, puis Professeur à l'Institut Pasteur où elle a été directrice du Département de biologie du développement. Elle est directeur de recherche au CNRS.

Elle a présidé la section de Biologie du développement et de la reproduction au CNRS de 2001 à 2004 et la Société Française de Biologie du Développement de 2008 à 2011. Elle est actuellement membre du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE).

Les recherches de Margaret Buckingham portent sur les mécanismes qui conduisent une cellule naïve à entrer dans un programme de différenciation tissulaire pendant le développement de l'organisme. Elle étudie les gènes qui régulent la formation et la régénération du muscle de squelette, ainsi que les populations cellulaires qui forment le cœur.

Margaret Buckingham a effectué des études pionnières sur l'organisation des gènes du muscle et leurs différents modes d'expression pendant le développement. Parmi les gènes des facteurs de régulation myogénique, de la famille *MyoD*, l'expression de *Myf5* précède la myogenèse chez l'embryon. En son absence, les cellules adoptent d'autres destins cellulaires, démontrant ainsi le rôle de *Myf5* comme facteur de détermination myogénique. L'analyse du contrôle transcriptionnel de *Myf5* a révélé la complexité de la régulation spatiotemporelle d'un tel gène. Avec son équipe, elle a démontré qu'un autre gène régulateur, *Pax3*, intervient avec *Myf5* en amont de la hiérarchie génétique qui contrôle l'initiation de la myogenèse. Récemment, elle a identifié une réserve de cellules souches qui alimente les masses musculaires. Ces cellules expriment *Pax3* et *Pax7* ; chez le double mutant *Pax3/Pax7*, *Myf5* et *MyoD* ne sont pas activés, entraînant un déficit majeur du muscle. Les cellules satellites du muscle adulte sont vraisemblablement issues de cette population cellulaire. La purification de ces cellules adultes permet de démontrer leur capacité à régénérer efficacement les muscles endommagés. En plus de leur rôle comme régulateurs du destin myoénique, *Pax7* chez l'adulte et *Pax3* chez l'embryon agissent aussi comme facteurs de survie, soulignant l'importance de la co-ordination de ces deux fonctions dans les cellules souches.

Margaret Buckingham a également apporté des contributions importantes à la cardiogenèse. La démonstration d'un deuxième champ cardiaque chez l'embryon de souris a bouleversé le modèle

classique de formation du cœur. En accord avec la présence d'une deuxième source de cellules du myocarde, elle a, par une analyse clonale rétrospective, montré l'existence de deux lignages de cellules, avec des contributions différentes à chaque compartiment du cœur. Ceci a des implications importantes pour l'interprétation des malformations congénitales chez l'homme, ainsi que dans le contexte de l'évolution du cœur.

Mots clés : myogenèse, cardiogenèse, régénération musculaire, Pax3 et Pax7

Distinctions et Prix

Membre de l'European Molecular Biology Organisation (EMBO) (1979)
Membre de l'Academia Europaea (1998)
Associé étranger de la National Academy of Sciences des États-Unis (2011)
Membre associé de la Royal Society (2013)

Prix Boehringer de la Fédération européenne des sociétés de biochimie (1980)
Prix Jaffé de l'Académie des sciences (1990)
Médaille d'argent du CNRS (1999)
Officier de la Légion d'Honneur (2002)
Officier de l'Ordre national du Mérite (2008)
Médaille d'or du CNRS (2013)

Publications les plus représentatives

MINTY, A.J., ALONSO, S., CARAVATTI, M., BUCKINGHAM, M.E.
A fetal skeletal muscle actin mRNA in the mouse and its identity with cardiac actin mRNA
Cell (1982) 30, 185-192

ROBERT, B., DAUBAS, P., AKIMENKO, M.A., COHEN, A., GARNER, I., GUÉNET, J.-L., BUCKINGHAM M.
A single locus in the mouse encodes both myosin light chains 1 and 3, a second locus corresponds to a related pseudogene
Cell (1984) 39, 129-140

ROBERT, B., BARTON, P., MINTY, A., DAUBAS, P., WEYDERT, A., BONHOMME, F., CATALAN, J., CHAZOTTES, D., GUÉNET, J.-L., BUCKINGHAM, M.
Investigation of genetic linkage between myosin and actin genes using an interspecific mouse back-cross
Nature (1985) 314, 181-183

SASSOON, D., LYONS, G., WRIGHT, W.E., LIN, V., LASSAR, A., WEINTRAUB, H., BUCKINGHAM, M.

Expression of two myogenic regulatory factors myogenin and MyoD1 during mouse embryogenesis

Nature (1989) 341, 303-307

TAJBAKHS, S., ROCANCOURT, D., BUCKINGHAM, M.

Muscle progenitor cells failing to respond to positional cues adopt non-myogenic fates in *myf-5* null mice

Nature (1996) 384, 266-270

TAJBAKHS, S., ROCANCOURT, D., COSSU, G., BUCKINGHAM, M.

Redefining the genetic hierarchies controlling skeletal myogenesis: *Pax-3* and *myf-5* act upstream of *MyoD*

Cell (1997) 89, 127-138

KELLY, R., BROWN, N., BUCKINGHAM, M.

The arterial pole of the mouse heart forms from *Fgf10* expressing precursor cells in pharyngeal mesoderm

Dev. Cell. (2001) 1, 435-440

MEILHAC, S.M., ESNER, M., KELLY, R.G., NICOLAS, J-F., BUCKINGHAM, M.E.

The clonal origin of myocardial cells in different regions of the embryonic mouse heart

Dev. Cell (2004) 6, 685-698

RELAIX, F., ROCANCOURT, D., MANSOURI, A., BUCKINGHAM, M.A.

A *Pax3/Pax7*-dependent population of skeletal muscle progenitor cells

Nature (2005) 435, 948-953

MONTARRAS, D., MORGAN, J., COLLINS, C., RELAX, F., CUMANO, A.,

PARTRIDGE, T., BUCKINGHAM, M.

Direct isolation of muscle satellite cells demonstrates their major role in skeletal muscle self renewal

Science (2005) 309: 2064-2067

LAGHA, M., BRUNELLI, S., MESSINA, G., KUME, T., RELAX, F., BUCKINGHAM, M.

Pax3/7:Foxc2 reciprocal repression in the somite modulates multipotent stem cell fates

Dev. Cell (2009) 17: 892-899

WATANABE, Y., ZAFFRAN, S., KUROIWA, A., HIGUCHI, H., OGURA, T., HARVEY, R.P., KELLY, R.G., BUCKINGHAM, M.

Fibroblast growth factor 10 gene regulation in the second heart field by *Tbx1*, *Nkx2-5*, and *Islet1*, reveals a genetic switch for down-regulation in the myocardium

Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2012) 109: 18273-18280

CRIST, C., MONTARRAS, D., BUCKINGHAM, M.

Muscle satellites cells are primed for myogenesis, but maintain quiescence with sequestration of Myf5 mRNA targeted by microRNA-31 in mRNP granules
Cell Stem Cell (2012) 11: 118-126