

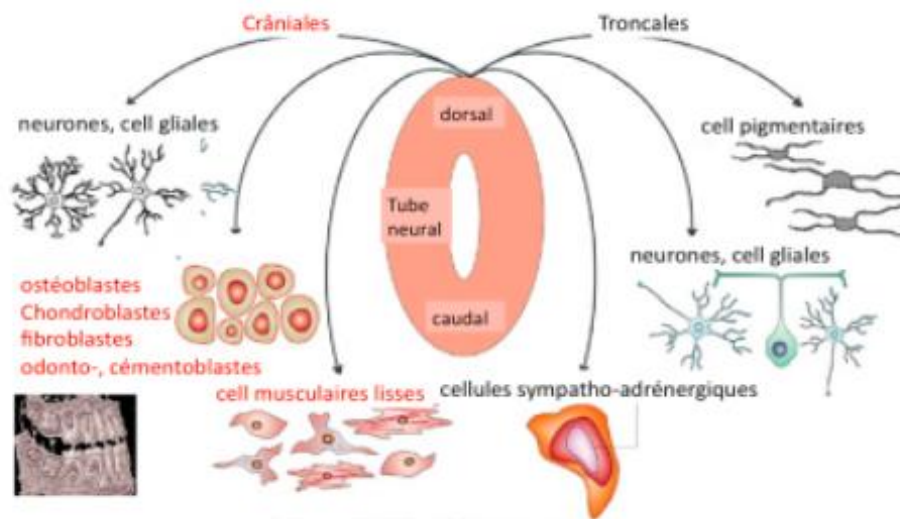
# ORIGINES ET DEVENIR DES CCNs

Les **crêtes neurales** (CCNs) sont à l'origine d'un essaimage cellulaire à travers tout l'embryon. Le développement embryonnaire est le résultat de la mise en place de 3 feuillets :

**Endoderme** -> viscères

**Mésoderme** -> muscles + squelette

**Ectoderme** -> SN + peau



Les **CCNs, multipotentes**, induisent une grande variété morphologique.

## CCNs craniales :

- neurones
- cellules gliales
- ostéoblastes
- chondroblastes
- fibroblastes
- odontoblastes
- cémentoblastes
- cellules musculaires lisses

## CCNs troncales :

- neurones
- cellules gliales
- cellules pigmentaires

Ce mésenchyme **dérivé des CCNs (PAS du mésoderme)** est appelé **ECTOMESENCYME = 4<sup>ème</sup> feuillet embryonnaire**.

**J17** : stade **didermique**, disque ovoïde dont l'extrémité **rostrale** est la **plus large**, un sillon (ligne primitive) se creuse sur la moitié de l'embryon. La mise en place du **3<sup>ème</sup> feuillet** est la **gastrulation** puis des cellules du mésoderme migrent en avant de la mb pharyngienne pour donner le **futur cœur**.

**J17 – 19** : Des cellules ectodermiques constituent le **processus chordal (future colonne vertébrale)** qui s'arrête avant la mb pharyngienne au niveau des capsules auditives à hauteur du rhombencéphale.

- **L'information** morphogénétique est dans **l'ectoderme (placodes)**.

- **L'organisation** de cette morphogénèse est dans le **mésenchyme** colonisé par les CCNs.

**J19 – 20** : La neurulation est le 1<sup>er</sup> stade de l'évolution des 3 feuillets vers les différenciations tissulaires.

L'ectoderme donne 2 structures :

-le **neuroectoderme** (plaque neurale)

-l' **ectoderme**

**J20** : Les bords latéraux se soulèvent vers le plan médian donnant la gouttière neurale, la jonction entre ectoderme et les bords de la gouttière constitue les CNs.

**J21** : Les cellules ectodermiques expriment les gènes **Par1, 2 -> fermeture de la gouttière** qui commence au milieu : **4<sup>ème</sup> somite**.

Les extrémités rostrales et caudales restent **ouvertes** : **neuropores**.

Lors de la fusion les **CCNs s'isolent dans le mésenchyme sous-jacent**.

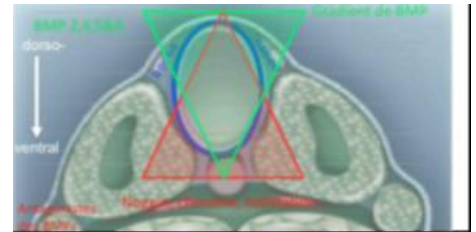
Le mésoblaste forme 3 bandes longitudinales (**para-axial, intermédiaire, latéral**). Le mésoderme para-axial se segmente en somites dans le sens **cranio-caudal**, **4 à 7 paires** au J21.

La **fermeture de la gouttière** marque le **début morphologique de l'organogénèse**.

Les cellules organisatrices de la diversité tissulaire subissent une **transformation épithélio-mésenchymateuse (TEM)** puis migrent.

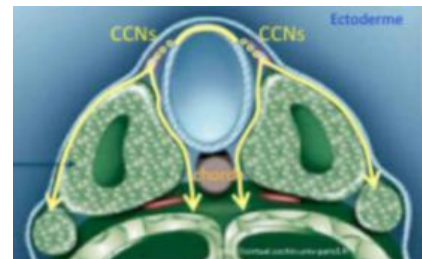
La fermeture de la gouttière a un rôle morphogène en produisant un gradient inverse de :

- **BMP** produit par **l'ectoderme**
- Ses **antagonistes** = **chordine**, **follistatine**, **noggin** produit surtout par la **chorde** et le **mésoderme somotique**.



Les CCNs migrent en direction ventrale : \*

- entre **somite/ectoderme**
- entre **somite/chorde**
- envahissent le mésoderme céphalique (**placodes**)



Les CCNs ont des **capacités migratoires importantes** et une **grande diversité phénotypique terminale**.

**J24** : le **neuropore céphalique** se ferme et les **arcs pharyngés** sont nettement dessinés.

**J26** : le **neuropore caudal** se ferme, un défaut de fermeture provoque une protrusion des méninges dans la région lombaire/sacrée = spina bifida (**1/2000 naissances**)

Les niveaux de **BMP** (facteur de croissance de la famille du **TGF- $\beta$**  \*) sont cruciaux pour la spécification de la plaque neurale et de la CN.

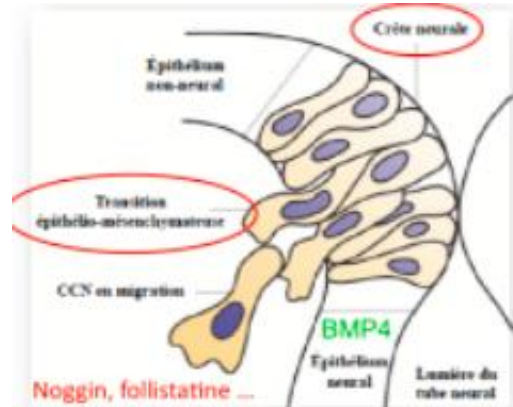
Les **BMP 2, 4, 5 et 8** sont présentes **dans tout l'ectoderme la veille de la gastrulation** (donc avant la formation du tube neural et du système nerveux).

Il s'établit un **gradient dorso-ventral** et **cranio-caudal** subtil (\*) qui induit une différenciation cellulaire du TN et des CCNs. Les taux de **BMP** varient très peu. Le résultat de cette spécification rend quasiment unique la destinée de chaque cellule

Avant la migration les CCNs subissent la **TEM**, elles passent du phénotype **épithélial** -> **mésenchymateux**, la TEM est **réversible**.

La TEM des CCNs se fait sous l'influence de gènes :

- des **cellules non migratrices neuroectodermiques** de la plaque neurale : **BMP 4, 7**
- et **mésenchymateuse** en bordure de la CN et sous jacentes qui expriment : **chordine, noggin et follistatine**



Les étapes aboutissant aux CCNs prémigratoires sont sous la dépendance de la **BMP4** qui contrôle la **spécification** puis la **délamination**.

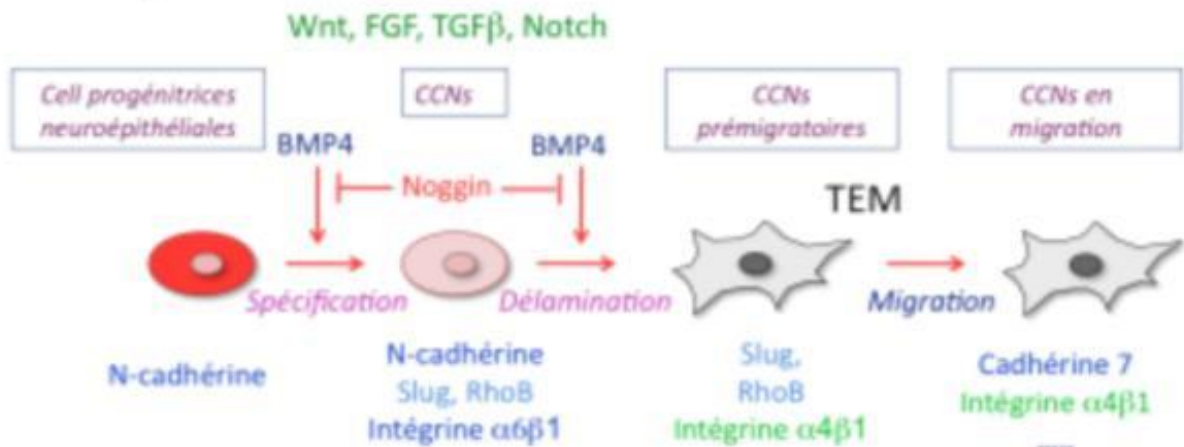
Les CCNs expriment **Wnt, FGF, TGF- $\beta$ , Notch** et induisent chez les cellules du TN l'expression des protéines **FoxD3, RhoA/B, Slug, Sox9, ID3**.

**RhoB** et **Slug** agissent sur les **changements du cytosquelette**. **Slug** active la **dissociation des desmosomes** et la **perte d'expression des cadhérines**. **Id3** régule la **transcription** et provoque la **multiplication des CCNs** quand surexprimé.

Après leur transformation, les CCNs modifient leurs sécrétions. Les cellules **progénitrices** sécrètent des protéines typiques des cellules **épithéliales** : **N-cadhérine**.

Les cellules **prémigratoires** n'expriment plus les N-cadhérines mais d'autres intégrines comme l'  **$\alpha 4 \beta 1$** , protéine spécifique des **cellules mésenchymateuses**, leur permettant de **se déplacer** sur la matrice extracellulaire (MEC).

### Transition épithélio-mésenchymateuse



Au **2<sup>ème</sup> mois (5<sup>ème</sup> semaine)** les CCNs deviennent **mobiles** et se déplacent sur des voies de migrations, elles **ne contiennent pas l'information qui leur permettrait de se diriger**. \* (rappel : l'information est dans les placodes de l'ectoderme)

Les migrations se font selon une **programmation spatiotemporelle** stricte grâce aux protéines de la MEC :

**fibronectine (+)** stimule, **éphrine (-)** bloque. \*

Les cellules se déplacent principalement **vers les arcs pharyngés** ★

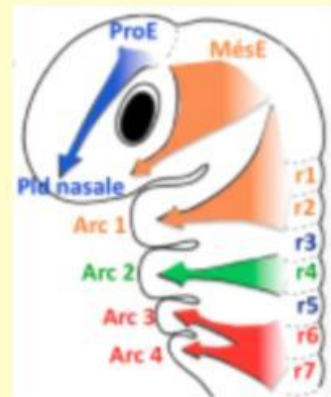
**ProE + MésE anté** → **placodes nasales**

**MésE post + r1, r2** → **Arc 1**

**r4** → **Arc 2**

**r6, r7** → **Arc 3, 4**

Les **rhombomères 3 et 5** ne produisent pas de cellules migrantes et subissent une **apoptose**.

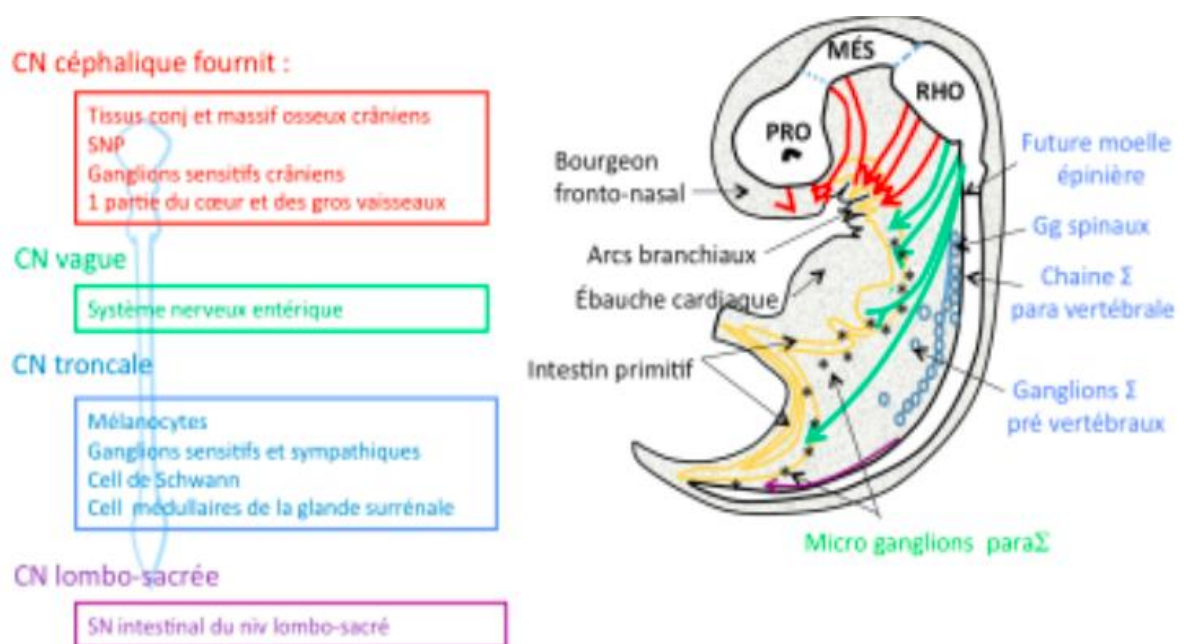


Les **cellules en migration** expriment le **même répertoire de gènes homéotiques** que la **région du tube neural d'où elles proviennent**

**mais aussi que la zone où elles vont.** Les **gènes Hox** s'expriment de manière progressive dans l'ordre Hox 1, 2, 3... de **l'avant vers l'arrière** déterminant les trajets et dérivés spécifiques. \*

*Des fibroblastes greffés restent immobiles mais des CCNs étrangères, cellules cancéreuses migrent et se distribuent comme le feraient les CCNs de l'hôte.*

Il existe **4 sources de CCNs selon leur position** sur l'axe rostro- caudal : crête neurale céphalique, vagale (base du rhombencéphale), troncale et lombo-sacrée : \*



### **CN céphalique :**

- tissu mésenchymateux du squelette crânien
- totalité du SNP
- quasi-totalité du système sensitif
- une partie du cœur et gros vaisseaux

### **CN vagale :**

- système nerveux entérique



### CN troncale :

- mélanocytes
- gg sympathiques/sensitifs
- cellules de Schwann
- cellules de la medulla de la glande surrénale

### CN lombo-sacrée :

- système nerveux intestinal du niveau lombo-sacré

La **CN céphalique** provient du neuroectoderme de 3 secteurs : \*

- **proencéphale** (futur cerveau antérieur = tÉE + diE)
- **mésencéphale** (futur cerveau moyen = tubercules quadrijumeaux + pédoncules cérébraux)
- **rhombencéphale** (futur cerveau postérieur = bulbe rachidien + protubérance annulaire + cervelet)

### La CN céphalique : \*

- la **masse fronto-nasale** + **3 premiers Arcs** -> quasi-totalité du squelette cranio-facial (de l'os frontal à l'os hyoïde) à l'exception de l'**occipital** et de la **partie post hypophysaire du sphénoïde** qui dérivent du mésoderme para-axial.
- tissu conjonctif des **muscles striés** du **crâne** et de la **face**.
- **derme** de la **face** et de la **région antérieure du cou**.
- mésenchyme de la thyroïde, parathyroïdes, thymus, gl salivaires, gl lacrymales, hypophyse.
- **odontoblastes** + cellules de la **pulpe** dentaire (**pas l'email**).
- une **sous population du rhombencéphale** (CN cardiaque) -> cellules musculaires lisses de la paroi de la crosse aortique et du septum aortico-pulmonaire.

La **CN céphalique** fournit **tout le SN crânien** : \*

• <b>Neurones bipolaires des gg sensitifs :</b>	• <b>Placodes neurogènes = épibranchiales :</b>
- gg du trijumeau <b>V</b> (Arc 1)	
- gg <u>sup</u> du nerf facial <b>VII</b> (Arc2)	- gg <u>inf</u> du <b>VII</b> (géniculé)
- gg <u>sup</u> commun des glossopharyngien <b>IX</b> + vague <b>X</b> (Arcs 3,4)	- gg <u>inf</u> du <b>IX</b> (pétreux)
	- gg <u>inf</u> du <b>X</b> (noueux)

• **Neurones multipolaires des gg parasympathiques :**

- gg ciliaires annexés au **occulo-moteur III** (motricité pupillaire)
- gg ptérygo-palatins et sous mandibulaires annexés au **facial VII**
- gg otiques annexés au **glossopharyngien IX**
- gg entériques annexés au **vague X**

Les **placodes** sont des épaisissements ectoblastiques où se condensent et se différencient les CCNs. Elles sont à l'origine de la 1<sup>ère</sup> ébauche des organes sensoriels et des gg nerveux.

Quelques placodes sensorielles :

- **otique** -> oreille interne
- **cristallinienne** -> cristallin
- **dentaires**
- **olfactive** -> nerf olfactif



La **CN troncale** dérive de la portion de la gouttière neurale correspondant à la **future moelle épinière**. 2 voies de migration :\*

- **superficielle** entre **ectoderme/somite** -> **mélanocytes** qui produisent de la mélanine captée par les **kératinocytes**.
- **profonde** au travers des **somites** -> **gg spinaux, gg du système nerveux autonome et de la médullosurrénale**.

Les facteurs de croissance **BMP** (famille du **TGF- $\beta$** ), **Wnt**, **Notch**, **FGFs** et **RA** modulent et conditionnent l'action des **gènes** **contrôlant l'activation** et la **maturation** des CCNs. \*

Ces gènes jouent un rôle dans la **compétence**, la **survie** puis la **migration** des CCNs.

Leurs actions principales : **contrôle du cycle cellulaire, adhésion intercellulaire et modification du cytosquelette**.\*

Le **résultat** de leur **activité multifactorielle** : \*

- **détermination dorso ventrale**
- **inhibition de l'apoptose**
- **ségrégation des CCNs –TEM**

**Les CCNs ne remontent jamais à contre-sens !**

*Résultats de l'expérience chimère souris-poulet : les CCNs ont perdu le signal qui permet aux placodes odotogènes de produire la BMP-4*

*On sait depuis 2003 que les poules peuvent avoir des dents. Elles ont dans leur ectoderme mandibulaire et maxillaire des placodes odontogènes porteurs des gènes qui initient l'odontogénèse. Il semble que ce soit le signal au niveau des CCNs qui ait été perdu.*

