
ORIGINES ET DEVENIR DES CCNS

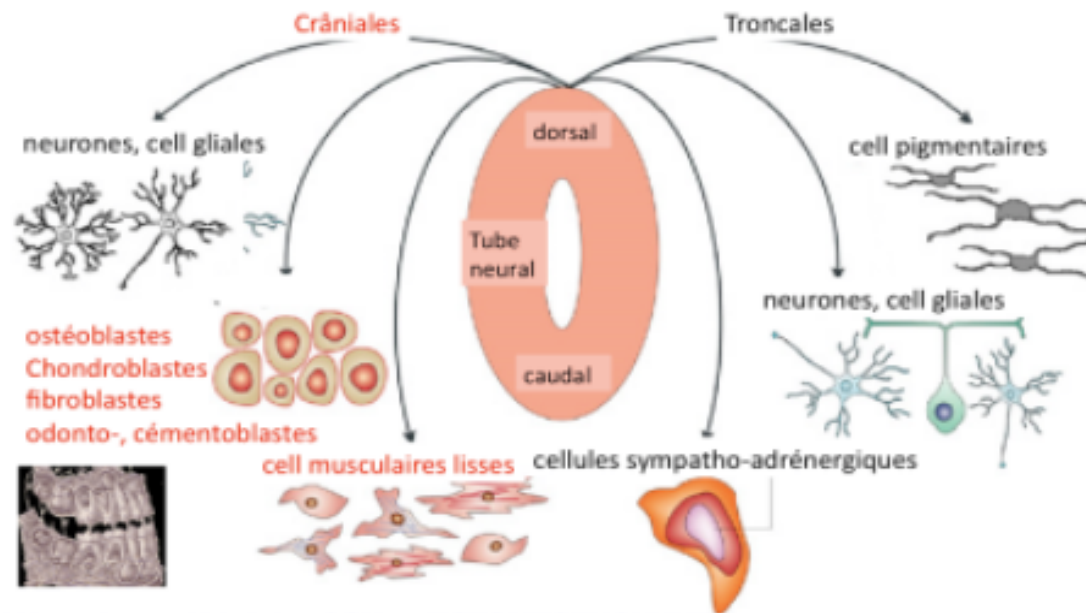
RAPPEL :

Endoderme -> viscères

Mésoderme -> muscles + squelette

Ectoderme -> SN + peau

EMBRYOLOGIE:



CCNS -> MULTIPOTENTES

- 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)**

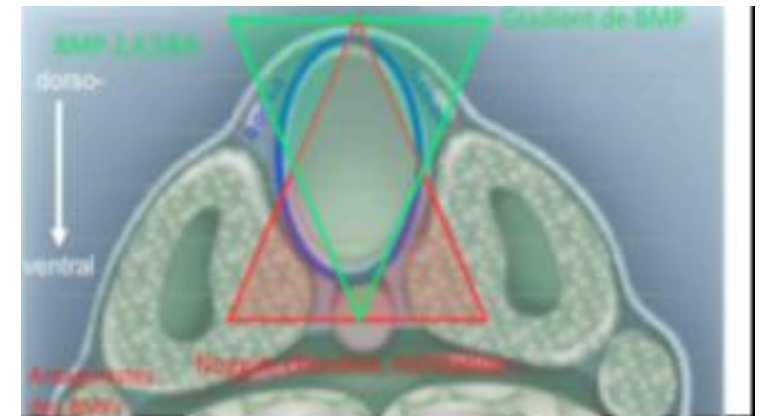
- **ECTOMESENCHYME = 4^{ème} feuillet embryonnaire.**

- 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^{ème} 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^{er} stade de l'évolution des 3 feuillets vers les différenciations tissulaires.
- L'ectoderme donne 2 structures :
- le **neuroectoderme** (plaque neurale)
- l' **ectoderme**

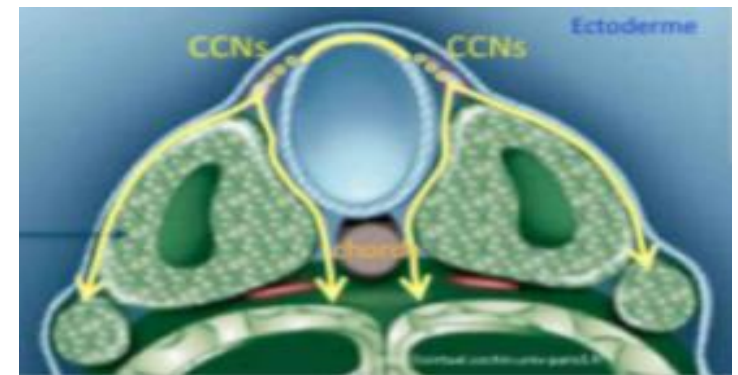
- **J20** : Les bords latéraux se soulèvent vers le plan médian donnant la gouttière neurale, la jonction entre ectoderme et les bords de la gouttière constitue les CNs.
-
- **J21** : Les cellules ectodermiques expriment les gènes **Par1,2** -> **fermeture de la gouttière** qui commence au milieu : **4^{ème} 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*)

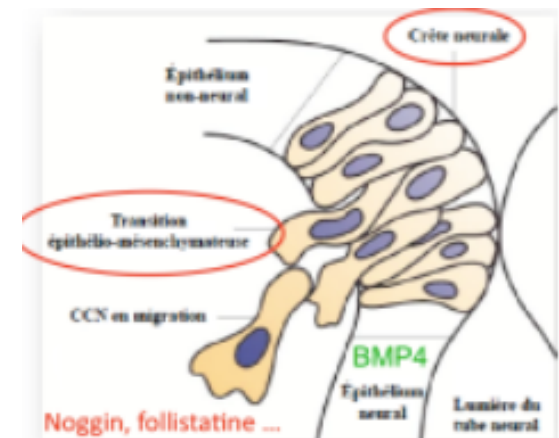
- 
- 
- Les niveaux de **BMP** (facteur de croissance de la famille du **TGF- β** *) sont cruciaux pour la spécification de la plaque neurale et de la CN.
 - Les **BMP 2, 4, 5** et **8** sont présentes dans tout l'ectoderme la veille de la gastrulation (donc avant la formation du tube neural et du système 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

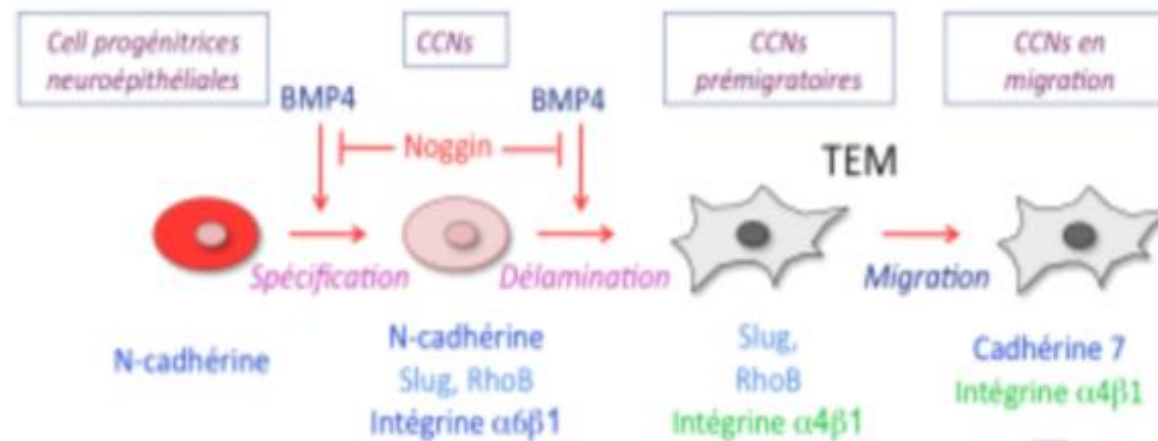



- 
- 
- Les étapes aboutissant aux CCNs prémigratoires sont sous la dépendance de la BMP4 qui contrôle la spécification puis la délamination.
 - Les CCNs expriment Wnt, FGF, TGF- β , Notch et induisent chez les cellules du TN l'expression des protéines FoxD3, RhoA/B, Slug, Sox9, ID3.
 - *RhoB et Slug 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' **$\alpha4\beta1$** , protéine spécifique des cellules mésenchymateuses, leur permettant de **se déplacer** sur la matrice extracellulaire (MEC).

Transition épithélio-mésenchymateuse

Wnt, FGF, TGF β , Notch



- 
- Au 2^{ème} mois (5^{ème} 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 ★

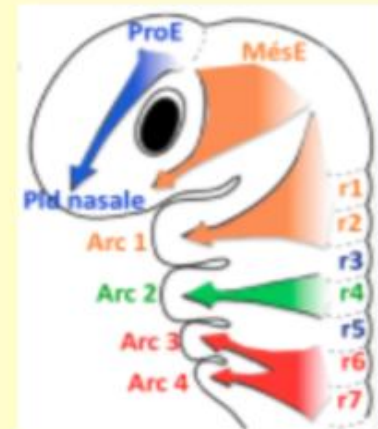
ProE + MésE anté → placodes nasales


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 fournit :

Tissus conj et massif osseux crâniens
SNP
Ganglions sensitifs crâniens
1 partie du cœur et des gros vaisseaux

CN vague

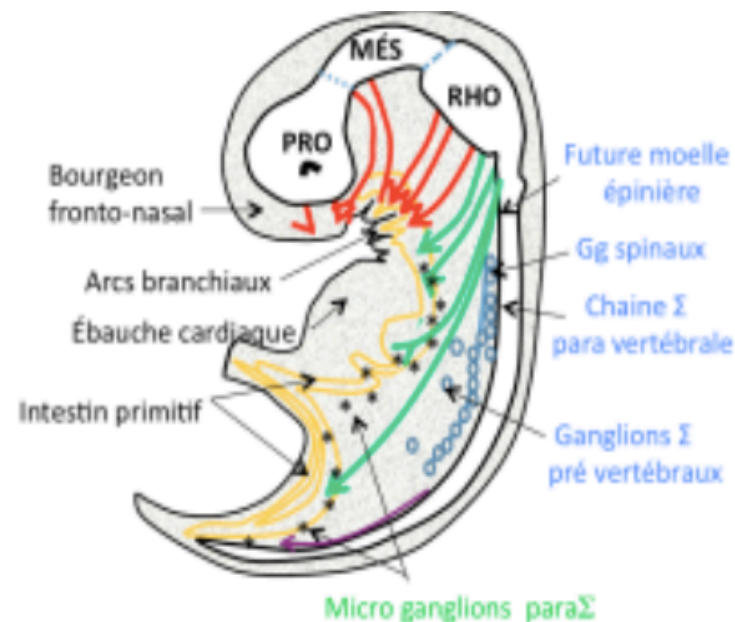
Système nerveux entérique



CN troncale

Mélanocytes
Ganglions sensitifs et sympathiques
Cell de Schwann
Cell médullaires de la glande surrénale

CN lombo-sacrée

SN intestinal du niv lombo-sacré



- 
- 
- La **CN céphalique** provient du neuroectoderme de 3 secteurs :
 - **proencéphale** (futur cerveau antérieur = télE + 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'émail).
- 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 :



<ul style="list-style-type: none">• Neurones bipolaires des gg sensitifs :	<ul style="list-style-type: none">• Placodes neurogènes = épibranchiales :
<ul style="list-style-type: none">- gg du trijumeau V (Arc 1)	
<ul style="list-style-type: none">- gg <u>sup</u> du nerf facial VII (Arc2)	<ul style="list-style-type: none">- gg <u>inf</u> du VII (géniculé)
<ul style="list-style-type: none">- gg <u>sup</u> commun des glossopharyngien IX + vague X (Arcs 3,4)	<ul style="list-style-type: none">- gg <u>inf</u> du IX (pétreux)- gg <u>inf</u> du X (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 épaissements ectoblastiques où se condensent et se différencient les CCNs. Elles sont à l'origine de la 1^{ère} ébauche des organes sensoriels et des gg nerveux.



- **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 migrations:

- Superficielle entre ectoderme/somite -> mélanocytes qui produisent de la mélanine captée par les kératinocytes.
- Profonde au travers des somites -> gg spinaux, gg du SNA et de la médullosurrénale

- 
- 
- Les facteurs de croissance BMP (famille du TGF- β), 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 !