

ORIGINE ET DEVENIR DES CELLULES DES CRETES NEURALES



Les CCNs sont à l'origine d'une immense **diversité** de cellules à travers l'embryon, dont le développement se fait à travers 3 feuillettes :

- ▷ **Endoderme** → Viscères
- ▷ **Mésoderme** → Muscles, Squelette
- ▷ **Ectoderme** → Système nerveux, Peau

Malgré un développement initial quasi identique chez les embryons, ces cellules **multipotentes** que sont les CCNs induisent une grande **variété morphologique**

PRINCIPALES STRUCTURES DERIVEES DES CCNs

Les CCNs présentent des **capacités migratoires** remarquables ainsi qu'une **diversité phénotypique** importante

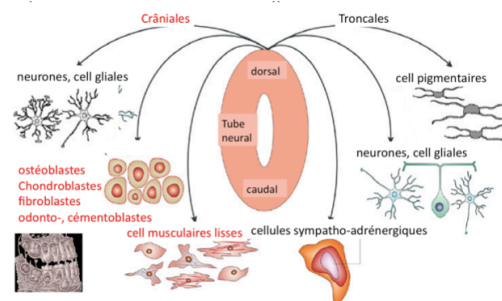
Plusieurs origines pour les CCNs :

* CRANIALES

Neurones
Cellules gliales
Osteoblastes
Chondroblastes
Fibroblastes
Odontoblastes
Cémentoblastes
Cellules musculaires lisses

* TRONCALES

Neurones
Cellules gliales
Cellules pigmentaires
Cellules sympato-adrénergiques



Le mésenchyme dérivé des CCNs (et non pas du mésoderme) sera appelé **ECTOMESENCHYME** ou 4ème feuillet embryonnaire

EMBRYOGENESE

STADE DIDERMIQUE J17

- L'embryon est un **disque ovoïde** dont **l'extrémité la plus large est l'extrémité rostrale** (= céphalique)
- On note un **axe longitudinal** et une **symétrie bilatérale**
- La région caudale va s'épaissir et se creuser d'un **sillon** sur la moitié de l'embryon → C'est la **LIGNE PRIMITIVE**
- Cette ligne primitive s'arrêtera dans la région rostrale au niveau du **noeud primitif** (noeud de Hensen chez les oiseaux)

GASTRULATION

- **L'ectoderme** va s'enrouler autour de la ligne primitive et va s'insinuer **entre l'ectoderme et l'endoderme** → Cette couche forme le **mésoderme**

Au **niveau caudal**, de **l'ectoderme** et de **l'endoderme** restent en contact → C'est la **membrane cloacale**

Au **niveau rostral**, de **l'ectoderme** et de **l'endoderme** restent en contact → C'est la **membrane pharyngienne**

- Au niveau de la ligne primitive (qui s'était arrêté au niveau du noeud primitif) s'invaginent des **cellules ectodermiques** de **façon latéro-craniale** (sur les cotes vers l'avant) → C'est ce qui formera le **mésoderme rostral** (=céphalique)
- Des **cellules du mésoderme** migrent en avant de la membrane pharyngienne → C'est la future **zone du coeur**

ORIGINE ET DEVENIR DES CELLULES DES CRETES NEURALES

MISE EN PLACE DE LA CHORDE J17-19

- Des **cellules de l'ectoderme**, s'invaginent a partir du noeud primitif **entre l'ectoderme et l'endoderme** ce qui va constituer un **cordon cellulaire** → c'est le **processus chordal**, **ébauche du squelette axial** (future colonne vertebrale)
- Ce processus **s'arrête avant la membrane pharyngienne** au niveau des **capsules auditives**, a hauteur du **rhombencéphale**
- **En avant** de cette région, la corde laisse place a du mésenchyme qui entourera la partie céphalique

L'information morphogénétique nécessaire a la formation cranio-faciale, se situe **dans l'ectoderme sous forme de placodes**, mais **l'organisation de cette morphogenèse** réside **dans le mésenchyme**, qui sera colonisé par les CCNs

- La corde va s'épaissir et **proliférer vers la partie caudale** de l'embryon et va **repousser le noeud primitif vers la membrane cloacale**
- La corde constitue un **axe cellulaire médian** qui va assurer la **stabilité tissulaire** lors de la formation de la plaque neurale

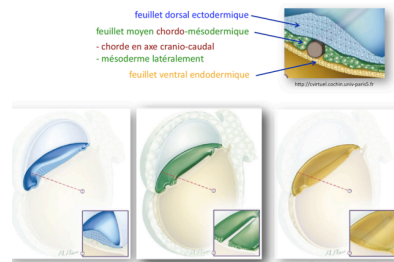
STADE TRIDERMIQUE J19

- L'embryon est un **disque de trois feuillets** :

♥ **Feuillet dorsal = Ectoderme**

♥ **Feuillet moyen chordo-mésoblastique**
= La corde en axe cranio-caudal/Le mesoblaste latéralement

♥ **Feuillet ventral = Endoderme**



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite

NEURULATION (Formation du SN) J19-21

C'est le premier stade de l'évolution des 3 feuillets vers les différenciations tissulaires

- L'ébauche du SN se forme dans la **région dorsale** de l'embryon
- La corde va induire un **épaississement de l'ectoderme**, cet épaississement prend la forme d'une raquette qui est **plus large dans sa partie cranial** → C'est la **plaque neurale**.
- Cette plaque s'étend **vers la partie caudale**, la croissance cellulaire est ici **très rapide**

L'ectoderme est a l'origine de **2 structures**

- ↳ **Le neur ectoderme** (plaque neurale)
- ↳ **L'ectoderme** (le reste du feuillet dorsal)

- Vers le **20ème jour**, les **bords latéraux** de la plaque se soulèvent et se rapprochent, **la plaque devient alors gouttière neurale**. La jonction entre l'ectoderme et les bords de la gouttière constitue les **CCNs**
- **J21** les **cellules ectodermiques** expriment **les gènes Par1 et Par2** qui **induisent la fermeture de la gouttière**, cette fermeture :

↳ Commence **au milieu du disque, 4ème somite**

↳ Les bords de la gouttière fusionnent pour former **le tube neural**

C'est a ce moment que les CCNs s'isolent dans le mesenchyme sous jacent de part et d'autre du tube neural

↳ Les **parties rostrale et craniale** restent ouvertes, ce sont les **neuropores ant et post**

↳ La gouttière se ferme et **l'ectoderme recouvre le TN et les CCNs**

ORIGINE ET DEVENIR DES CELLULES DES CRETES NEURALES

MESODERME

Il se situe de chaque cote de la corde, il se développe de façon très active et se segmente en **3 bandes longitudinales** :

- ⊙ Le mésoblaste **para-axial**
- ⊙ Le mésoblaste **intermédiaire**
- ⊙ Le mésoblaste **latéral**

⇒ Mésoderme para-axial

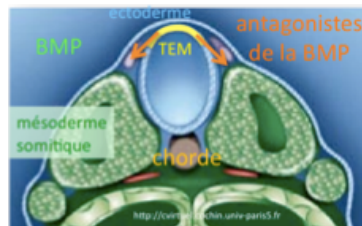
- Dans ce mesenchyme les cellules vont se regrouper en **amas** qu'on appelle **somites**, ces somites se disposent **par paires** de chaque coté du tube neural et de la corde.
- Cette segmentation **commence dans la région craniale** et progresse vers la **région caudale**
- Au **J21**, on compte **4 a 7 somites disposés de façon symétrique**

Cette fermeture de la gouttière marque le **début morphologique de l'organogenèse**. Cela commence par la mise en place d'un **flux constant de cellules migratrices**, elles sont issues de la **face dorsale du tube neural**.
→ Elle vont subir une **transformation épithélio-mésenchymateuse (TEM)**

Les CCNs sont des cellules organisatrice de la diversité tissulaire !

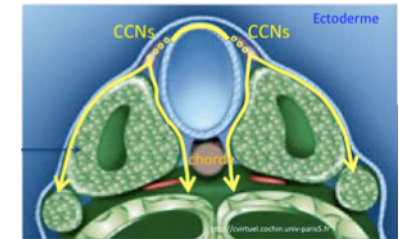
Cette fermeture de la gouttière a un **rôle morphogène** car elle produit un **gradient morphogénétique du a la BMP**

- **La BMP** est produite par **l'ectoderme**
- D'autres molécules qu'on appelle «**antagonistes**» de la **BMP** sont elles produites par **la corde surtout et par une partie du mésoderme somitique**



Les CCNs vont migrer en **direction ventrale**, elles vont s'insinuer :

- ✓ Entre les **somites et l'ectoderme**
- ou
- ✓ Entre les **somites et la corde**



+++ Elles vont aussi envahir le **mésoderme céphalique** et surtout les **PLACODES** ce sont des **amas cellulaires ectodermiques** qui ont la potentialité de se **différencier** !

LES CCNs PRESENTENT DES CAPACITES MIGRATOIRES IMPORTANTES AINSI QU'UNE GRANDE DIVERSITE PHENOTYPIQUE TERMINALE

RESUME DE LA FORMATION DU TUBE NEURAL

J22

Les bords latéraux de la gouttière neurale fusionnent en **région médiale**, ce qui laisse ouvert les **neuropores céphalique et caudal** a chaque extrémité

Le tube **augmente en longueur** et les bords se soudent

On distingue des formations comme le **renflement cardiaque** ou les **somites** (qui sont les futurs corps vertébraux)

J24

Le **neuropore céphalique se ferme** et les **arcs pharyngés** sont nettement dessinés

J26

Le **neuropore caudal se ferme**

3

ORIGINE ET DEVENIR DES CELLULES DES CRETES NEURALES

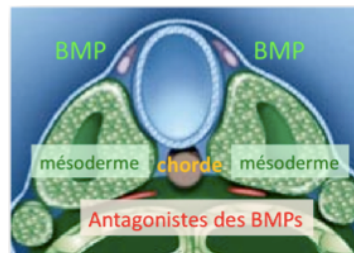
!!! Un défaut de fermeture (principalement à l'extrémité caudale) provoque une **protrusion des méninges** dans la région lombaire ou sacrée, on appelle cette pathologie **SPINA BIFIDA** et cela concerne **1 naissance sur 2000**

NIVEAUX DE BMP

Les niveaux de BMP (*Bone Morphogenetic Protéin, facteur de croissance de la famille du TGFβ*) sont cruciaux pour la **spécification de la plaque neurale et de la crete neural**

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

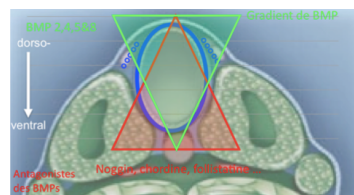
Elles sont **exprimées tout le long de l'axe dorsal cranio-caudal** de l'embryon. Leurs **molécules antagonistes** sont produites en situation **ventrale** par le mésoderme et surtout par la chorde



GRADIENT DORSO-VENTRAL ET CRANIO-CAUDAL

Ce gradient constitue un **champ morphogénétique spécifique** qui va induire une **différenciation cellulaire du tube neural et ces CCNs**

Par simplicité les seuls antagonistes à retenir sont : **chordine, noggin et follistatine**



LES BMPs ET LEURS INHIBITEURS (ANTAGONISTES) ONT UN GRADIENT INVERSE

C'est cela qui va permettre de contrôler efficacement les mécanismes de différenciation

Les taux de BMP varient très peu d'un niveau à l'autre, mais ils sont **suffisants** pour établir une **différenciation cellulaire à chaque niveau**. Le résultats de cette spécification rend quasiment **unique** la destinée de chaque cellule.

TRANSITION EPITHELIO-MESENCHYMATEUSE (TEM)

Cela veut dire que **les cellules passent du phénotype épithélial au phénotype mésenchymateux**, cette transition peut être **RESERVABLE**

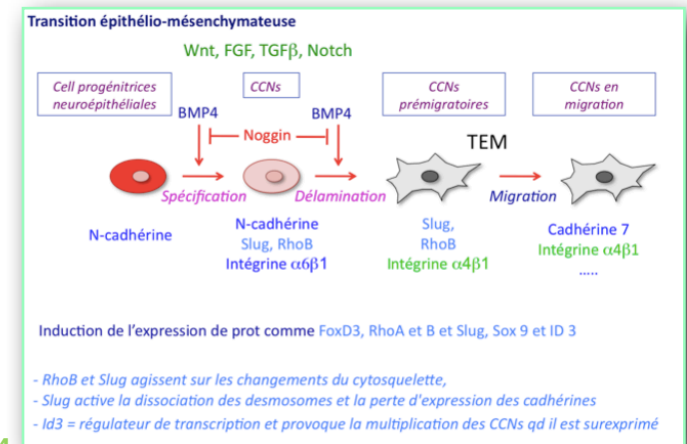
Pour les CCNs, cette transition se fait sous l'influence de gènes portés par les cellules **NON MIGRATRICES neuroectodermiques** de la plaque neurale, ces cellules expriment les **BMP 4 et 7**

LES ETAPES DE LA TEM

Cette TEM va permettre aux CCNs de **devenir des cellules migratoires**, les étapes de cette transformation sont **sous la dépendance de la BMP4** (qui va contrôler la spécification puis la délimitation, cf diapo)

On rappelle que les antagonistes (*noggin par exemple*) sont produits par le **mésenchyme sous-jacent**

DIAPHO IMPORTANTE !



ORIGINE ET DEVENIR DES CELLULES DES CRETES NEURALES

Tout est dit sur la diapo

Après cette transformation, les CCNs modifient leurs sécrétions :

⇒ Au début les cellules progénitrices sécrètent des protéines typique des cellules épithéliales : **les N-cadhérines**

⇒ Puis **les N-cadhérines disparaissent** au niveau des **cellules pré-migratoires**

⇒ Puis les cellules vont acquérir d'autres intégrines comme la $\alpha4\beta1$ qui est une **protéine spécifique des cellules mésenchymateuse** qui va leur permettre de se déplacer sur la matrice extracellulaire

LES COURANTS DE MIGRATION CEPHALIQUE 5ème semaine

Les CCNs sont des cellules mobiles qui se déplacent sur des **voies de migration**, mais **elles ne contiennent pas l'information qui leur permettrait de se diriger** → Les migrations vont donc s'effectuer selon une **PROGRAMMATION SPATIO TEMPORELLE STRICTE**

Des protéines de la matrice vont guider la migration ou la freiner :

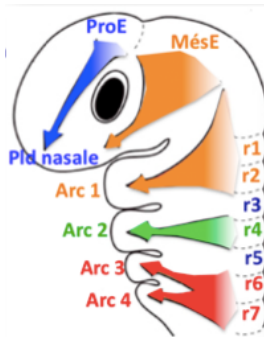
- La **fibronectine stimule**
- L'**éphrine bloque**

Les cellules se dirigent surtout vers les arcs pharyngés !

- * Les **placodes nasales** seront envahie par les **cellules du proencéphale**
- * Le **premier arc** sera envahie par les cellules du **mésencéphale et des rhombomère r1 et r2**

Ces cellules en migration expriment les mêmes gènes homéotiques de la où elles viennent et de la où elles vont.

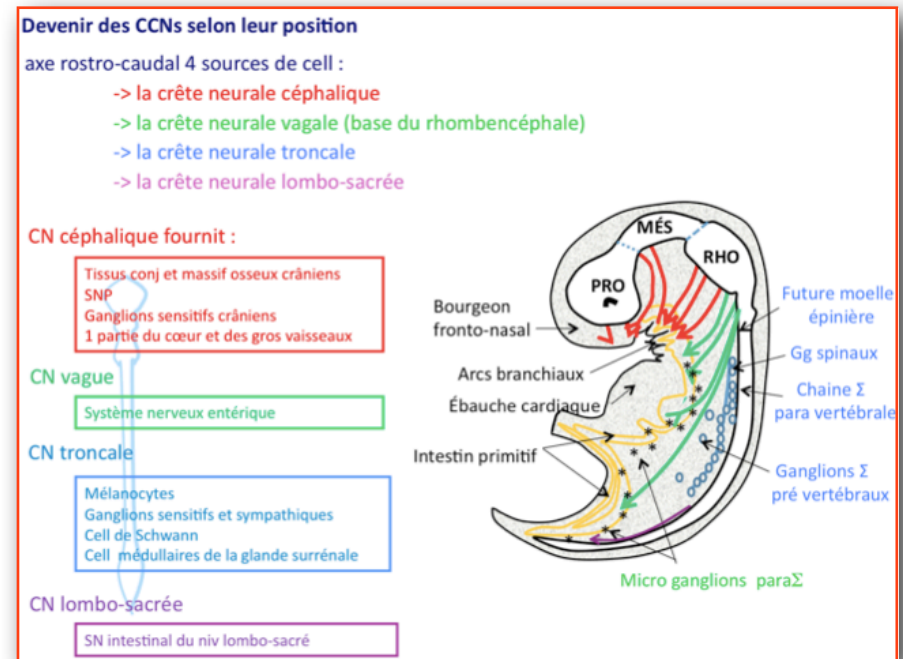
Ces gènes homéotiques s'expriment dans l'ordre Hox 1,2,3 ... ce qui pourrait déterminer les **trajets spécifiques**



Des **fibroblastes** sont greffés dans les voies de migration des CCNs, ils resteront **immobiles**. Par contre, des **CCNs étrangères cancéreuses** peuvent être **mobiles** et peuvent **se distribuer**

DEVENIR DES CCNs SELON LEUR POSITION

DIAPO IMPORTANTE !



On distingue donc pour les CCNs les **4 sources de cellules** citées dans la diapo : **Céphalique, Vague, Troncale, Lombo-sacrée**. Sont cité ci dessus leurs dérivés

ORIGINE ET DEVENIR DES CELLULES DES CRETES NEURALES

LES CCNs CEPHALIQUES

Elles proviennent de **3 parties du neuroectoderme** :

- ★ **PROENCEPHALE** → Futur **cerveaux antérieur** (*télocéphale et diencéphale*)
- ★ **MESENCEPHALE** → Futur **cerveau moyen** (*tubercule quadrijumeaux et pédoncules cérébraux*)
- ★ **RHOMBENCEPHALE** → Futur **cerveau postérieur** (*bulbe rachidien, protubérance annulaire et cervelet*)

Les CCNs migrent **sous l'ectoderme** dans des **espaces peu cellulux**

Les CCNs céphaliques vont fournir :

La **presque totalité du squelette cranio-facial** qui est dérivé de la masse fronto nasale et des 3 premiers arcs pharyngiens

A L'EXCEPTION DE **L'OCCIPITAL ET DE LA PARTIE POST-HYPOPHYSIARE DU SPENOIDE** QUI DERIVE DU MESODERME PARA-AXIAL
(*donc les compter faux pour les qcm type «des CCNs céphaliques proviennent...»*)

LE TISSU CONJONCTIF de tous les **muscles striés du crâne et de la face**

LE DERME de la **face et de la région antérieure du cou**

LE MESENCHYME de la **thyroïde, parathyroïde, thymus, glandes salivaires, glandes lacrymales, hypophyse**

Une **sous-population de la CN céphalique** est **originaire du rhombencéphale**, on appelle cette population la **CN cardiaque**, elle va donner naissance aux **cellules musculaires lisses de la paroi de la croisse aortique et du septum aortico-pulmonaire**

(*donc les compter vrais pour les qcm type «des CCNs céphaliques proviennent...»*)

LES CCNs CEPHALIQUES FOURNISSENT TOUT LE SYSTEME NERVEUX CRANIEN : Rien à comprendre ici, on apprend par coeur...

DERIVES NERVEUX

⇒ **Les neurones bipolaires des ganglions sensitifs des arcs pharyngiens**

Le GG du **trijumeau (V)** pour le **1er arc**
Le GG **supérieur du facial (VII)** pour le **2ème arc**
Le GG **supérieur commun des nerfs glossopharyngien (IX) et vague (X)** pour le **3ème et le 4ème arc**

⇒ **Les placodes neurogène = épibranchiale**

Les GGs **inférieurs du VII** : **Géniculé**
Les GGs **inférieurs du IX** : **Pétreux**
Les GGs **inférieurs du X** : **Nouveux**

⇒ **Les neurones multipolaires des ganglions parasympathiques annexés aux nerfs craniens**

Les GGs **cilliaires** annexés au **nerf oculo-moteur (III)**
Les GGs **ptérygo-palatin et sous mandibulaire** annexés au **nerf facial (VII)**
Les GGs **otique** annexé au **nerf glossopharyngien (IX)**
Ces ganglions contrôlent la sécrétion des glandes salivaires et lacrimales
Les GGs **entériques** annexés au **nerf vague (X)** (*neurone post gg*)

PLACODES

Epaissement ectodermique sur lesquels se condensent et se différencient les CCNs

⇒ **Les placodes sensorielles**

Placode otique → Oreille interne
Placode optique → Cristallin
Placode olfactive → Nerf olfactif
Placode dentaire (odontogène)

ORIGINE ET DEVENIR DES CELLULES DES CRETES NEURALES

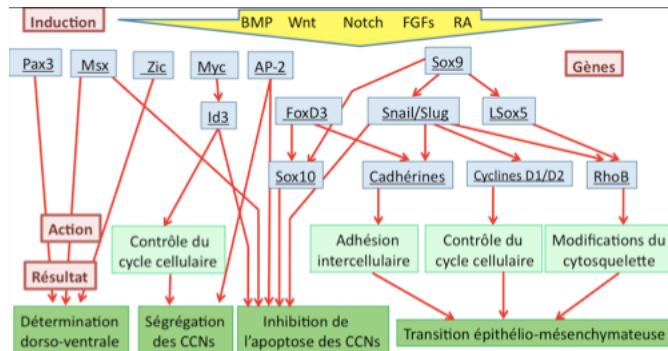
LES CCNs TRONCALES

LES CCNs TRONCALES DERIVENT DE LA PORTION DE LA GOUTIERE NEURALE CORRESPONDANT A LA FUTURE MOELLE EPINIERE

(Item fréquent)

La CN troncale utilise **deux voies de migration** :

SUPERFICIELLE	PROFONDE
Entre somites et ectoderme	A travers les somites
<p>↓</p> <p>Les mélanocytes <i>Les mélanocytes produisent de la mélanine captée par les kératinocytes (couleur de peau, protection UV)</i></p>	<p>↓</p> <p>GG spinaux et GG du système nerveux autonome et de la médullosurrénale</p>



Diapo a mon avis a ne pas retenir dans le détail!!! Ne retenir seulement les grandes fonctions que je vous remarque :

- ▶ **CONTROLE DU CYCLE CELLULAIRE**
- ▶ **ADHESION INTERCELLULAIRE**
- ▶ **MODIFICATION DU CYTOSQUELETTE**

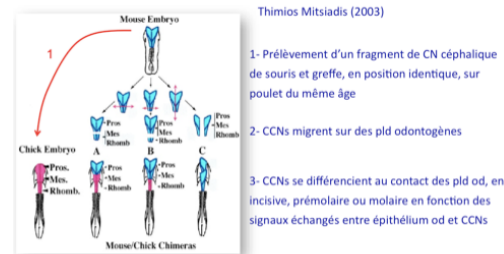
Et le résultat de cette activité :

- **Détermination dorso ventrale** (contexte directionnel des cellules)
- **Inhibition de l'apoptose** (contrôle de la mort cellulaire)
- **Ségrégation des CCNs** (préparation a la migration et l'individualisation)
- **Transition épithélio-mésenchymateuse** (prémisse a la migration)

Pour les diapos concernant les développement de germes dentaires chez le poulet, c'est une expérience ça m'étonnerais que ça tombe mais dans le doute je vous met les deux dernières diapo

Retenir peut être que **les CCNs on perdu le signal qui permet aux placodes de produire la BMP4** (si c'est toujours traité cette année)

Développe¹ de germes dentaires chez le poulet après transplanta² de CCNs de souris



Germes dentaires (avec les 3 gènes spécifiques des dents : Pax9, Barx 1, Msx1 & 2) se trouvent en bonne place au niveau du bec

=> CCNs ont perdu le signal permettant aux placodes od de produire la BMP-4.

On sait donc depuis 2003 que les poules peuvent avoir des dents. Elles ont dans leur ectoderme mand et maxill des placodes odontogènes et bien qu'ayant perdu leurs dents depuis 70 ou 80 millions d'années, les oiseaux sont encore porteurs des gènes qui initient l'odontogénèse. Il semble que ce soit le signal au niv des CCNs qui ait été perdu.



quand les poules auront des dents!