

ORIGINE ET DEVENIR DES CCNs

Les 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 feuillet :

Endoderme → viscères

Mésoderme → muscles + squelette

Ectoderme → SN + peau

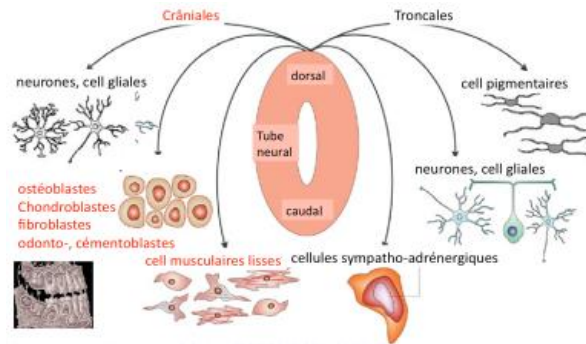
Les **CCNs**, **multipotentes**, induisent une grande variété morphologique.

CCNs craniales :

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

CCNs troncales :

- **neurones**
- **cellules gliales**
- **cellules pigmentaires**
- **cellules sympatho-adrénergiques**



Ce mésenchyme dérivé des **CCNs** (et pas du mésoderme) est appelé **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 feuillet **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**.

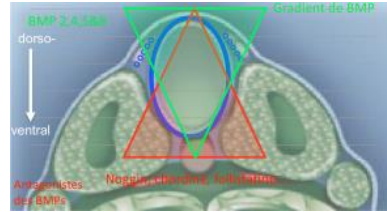
J21 Les cellules ectodermiques expriment les gènes **Par1, 2** -> fermeture de la gouttière qui commence au milieu (4^{ème} **somite**) mais les extrémités rostrales et caudales restent ouvertes (**neuropores**). Lors de la fusion les CCNs s'isolent dans le mésenchyme **sous-jacent**.

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**.

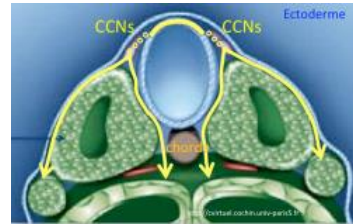
La **fermeture de la gouttière** marque le **début morphologique de l'organogénèse**. Les cellules organisatrices de la diversité tissulaire subissent une **transformation épithélio-mésenchymateuse (TEM)** puis **migrent**.

La fermeture de la gouttière a un rôle morphogène en produisant un gradient de **BMP (ectoderme)** et ses antagonistes **chordine, noggin, follistatine (chorde ++, mésoderme somitique)**.



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.

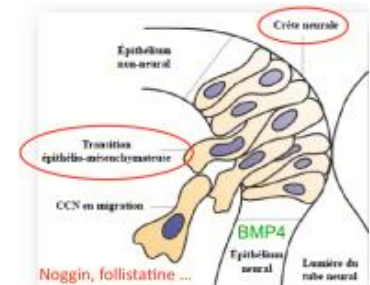
J26 le **neuropore caudal** se ferme, un défaut de fermeture provoque une protrusion des méninges dans la région lombaire/sacrée = **spina bifida (1/2000 naissances)**

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 les **noggin, chordine 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**.

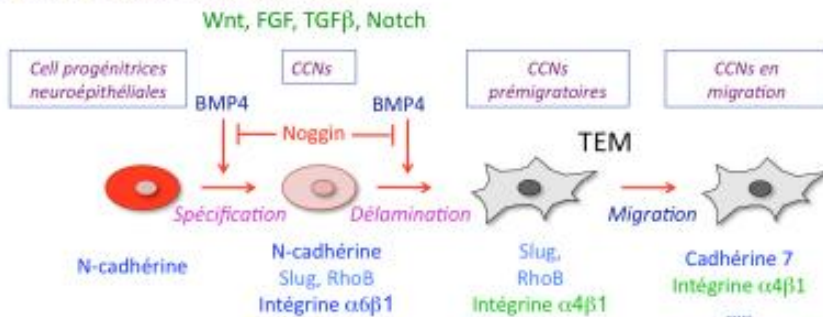
Id3 régule la **transcription** et provoque la **multiplication des CCNs** quand surexprimé.

Après leur transformation, les CCNs modifient leurs sécrétions.

Les cellules **progénitrices** sécrètent des **protéines typiques des cellules épithéliales** : **N-cadhérine**.

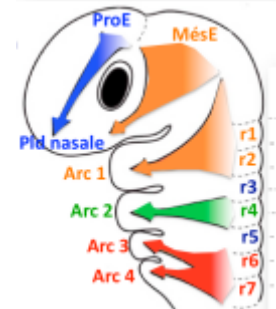
Les cellules **prémigratoires** n'expriment plus les N-cadhérines mais d'autres intégrines comme l'**α4β1**, **protéine spécifique** des cellules mésenchymateuses, leur permettant de **se déplacer** sur la matrice extracellulaire (MEC).

Transition épithélio-mésenchymateuse



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**, les migrations se font selon une **programmation spatio-temporelle** stricte grâce aux protéines de la MEC : **fibronectine** stimule, **éphrine** bloque.

Les cellules se déplacent principalement vers les arcs pharyngés.



ProEncéphale + Méscéphale anté → **placodes nasales**

Mésencéphale 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 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 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

CN céphalique fournit :

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

CN vague

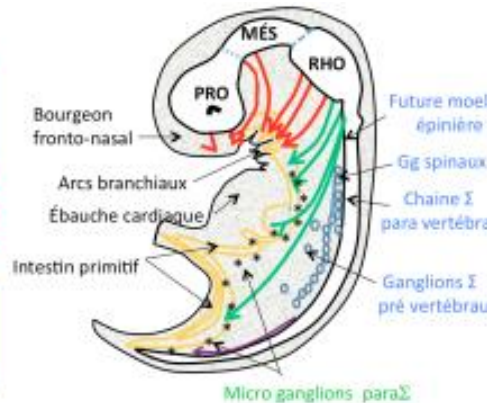
Système nerveux entérique

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 = télé + 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**.
- **odontoblastes** + cellules de la **pulpe dentaire** (**pas l'émail**).
- mésenchyme de la **thyroïde**, **parathyroïdes**, **thymus**, **gl salivaires**, **gl lacrymales**, **hypophyse**.
- 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** :

◇ neurones **bipolaires des gg sensitifs** :

- gg du **trijumeau V** (Arc 1)
- gg **sup** du **nerf facial VII** (Arc2)
- gg **sup** **communs** des **glossopharyngien IX** + **vague X** (Arcs 3,4)

◇ **placodes neurogènes = épibranchiales :**

- gg **inf du VII** (géniculé)
- gg **inf du IX** (pétreux)
- gg **inf du X** (nouveux)

◇ Neurons multipolaires des gg parasymphatiques :

- 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^{ère} ébauche** des **organes sensoriels** et des **gg nerveux**.

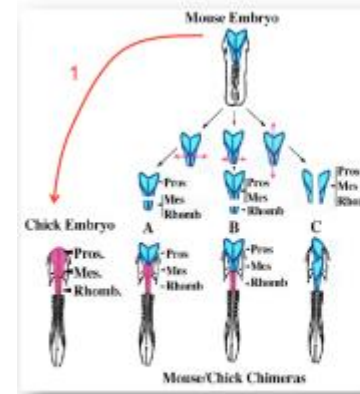
Quelques placodes sensorielles :

- **otique** → oreille interne
- **crystallinienne** → cristallin
- **dentaires**
- **olfactive** → nerf olfactif

La **CN troncale** dérive de la portion de la gouttière neurale correspondant à la **future moelle épinière**. Elle utilise 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**.

Développe^t de germes dentaires chez le poulet après transplanta^t de CCNs de souris



Thimios Mitsiadis (2003)

1- Prélèvement d'un fragment de CN céphalique de souris et greffe, en position identique, sur poulet du même âge

2- CCNs migrent sur des plid odontogènes

3- CCNs se différencient au contact des plid od, en incisive, prémolaire ou molaire en fonction des signaux échangés entre épithélium od et CCNs

Germes dentaires (avec les 3 gènes spécifiques des dents : Pax9, Barx1, Msx1& 2) se trouvent en bonne place au niveau du bec

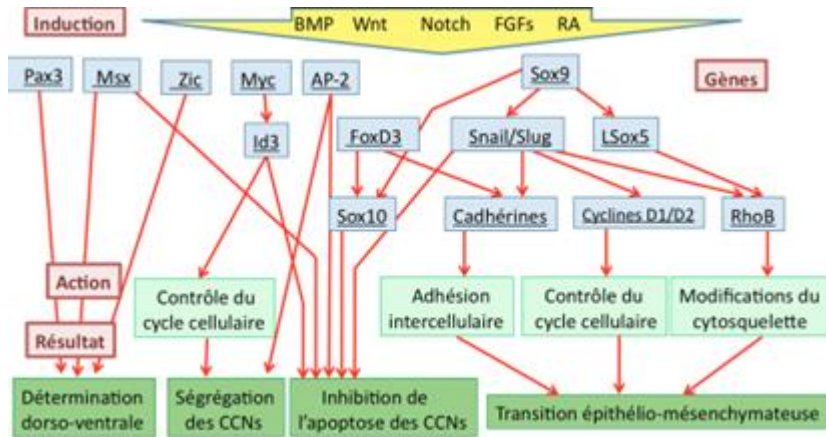
=> CCNs ont perdu le signal permettant aux placodes od de produire la BMP-4.

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 !



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 mand et maxill 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.

