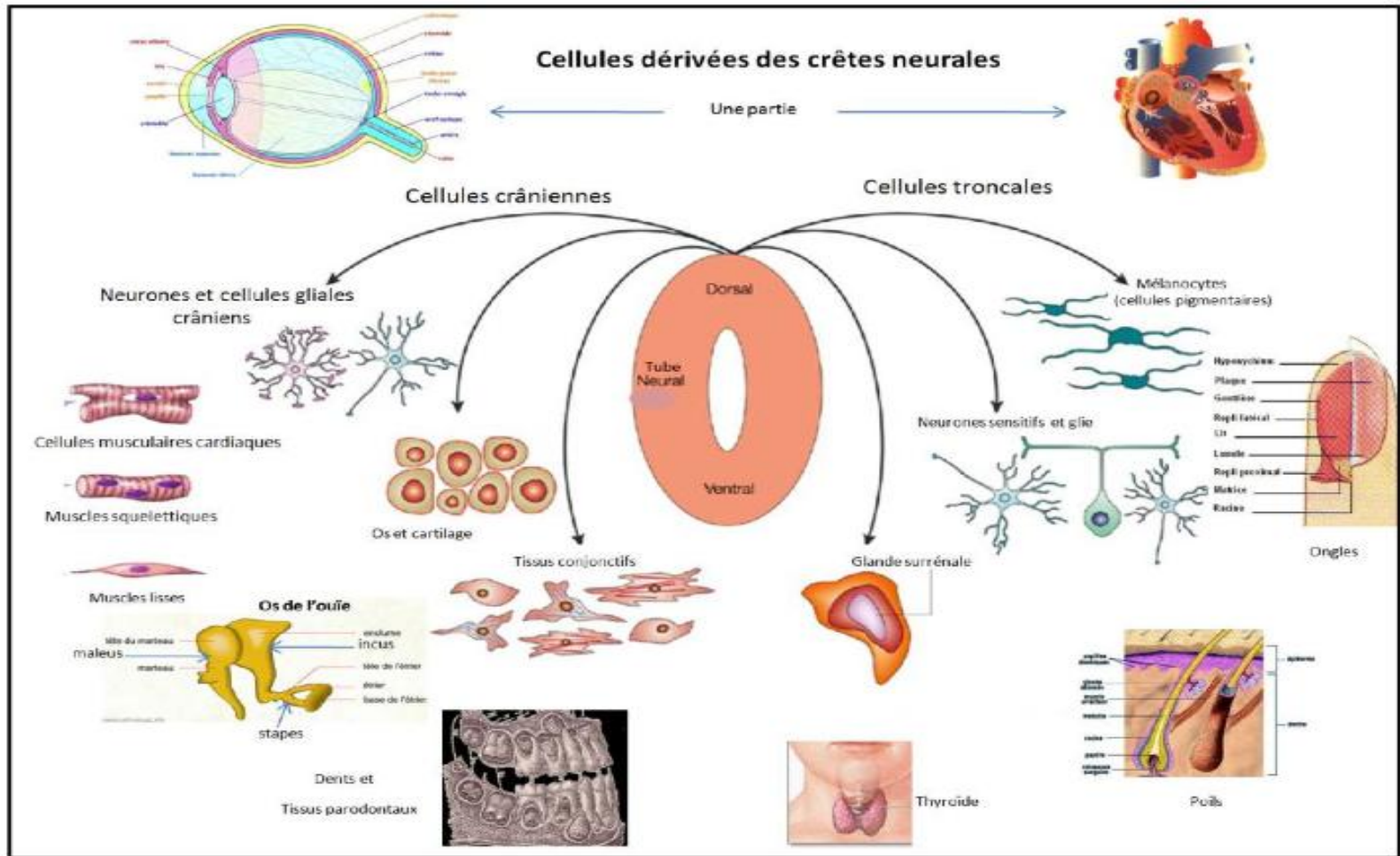


Les cellules des crêtes neurales (CCNs)

- Les **crêtes neurales** = bords de la gouttière neurale , se rejoignent pour former la **face dorsale** du tube neural
- Les CCNs proviennent de la face dorsale de l'épithélium neural , elle subissent une transition épithelio-mésenchymateuse , elle sont **multipotentes**

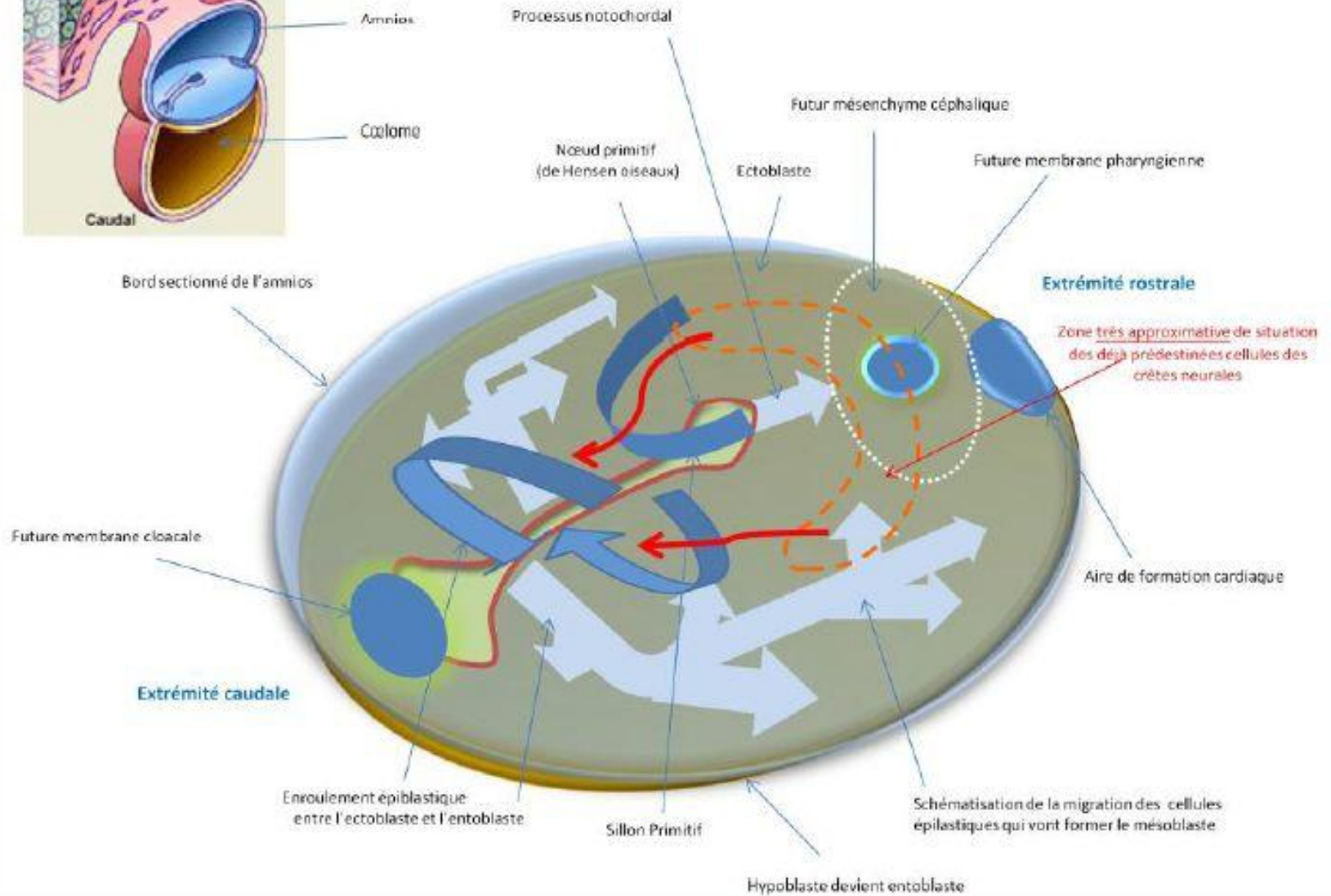
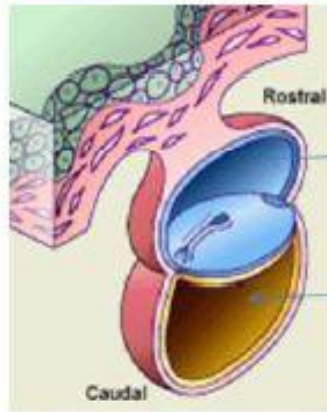


Elles donnent aussi **tout le système dentaire** (os alvéolaire, parodonte, dents, **attention** sauf **email** d'origine **ectoblastique**)

Gastrulation :

- > l'épiblaste qui s'insinue entre l'épi et hypoblaste devient le mésoblaste
- > processus notochordal qui s'individualise au centre du futur mésoderme
- > les CCNs migrent vers la partie caudale (la + étroite) pour devenir la future gouttière neurale
- > pour la formation cranio-faciale :
 - **Information** morphogénétique dans **ectoderme**
 - **MAIS organisation** de cette morphogenèse dans **mésenchyme** colonisé par CCNs

La gastrulation



Neurulation :

-> formation du système nerveux dans la région dorsale

-> plaque neurale forme gouttière neurale puis tube neural dans région troncale

-> fermeture du tube induite par série de protéases qui s'activent en cascade

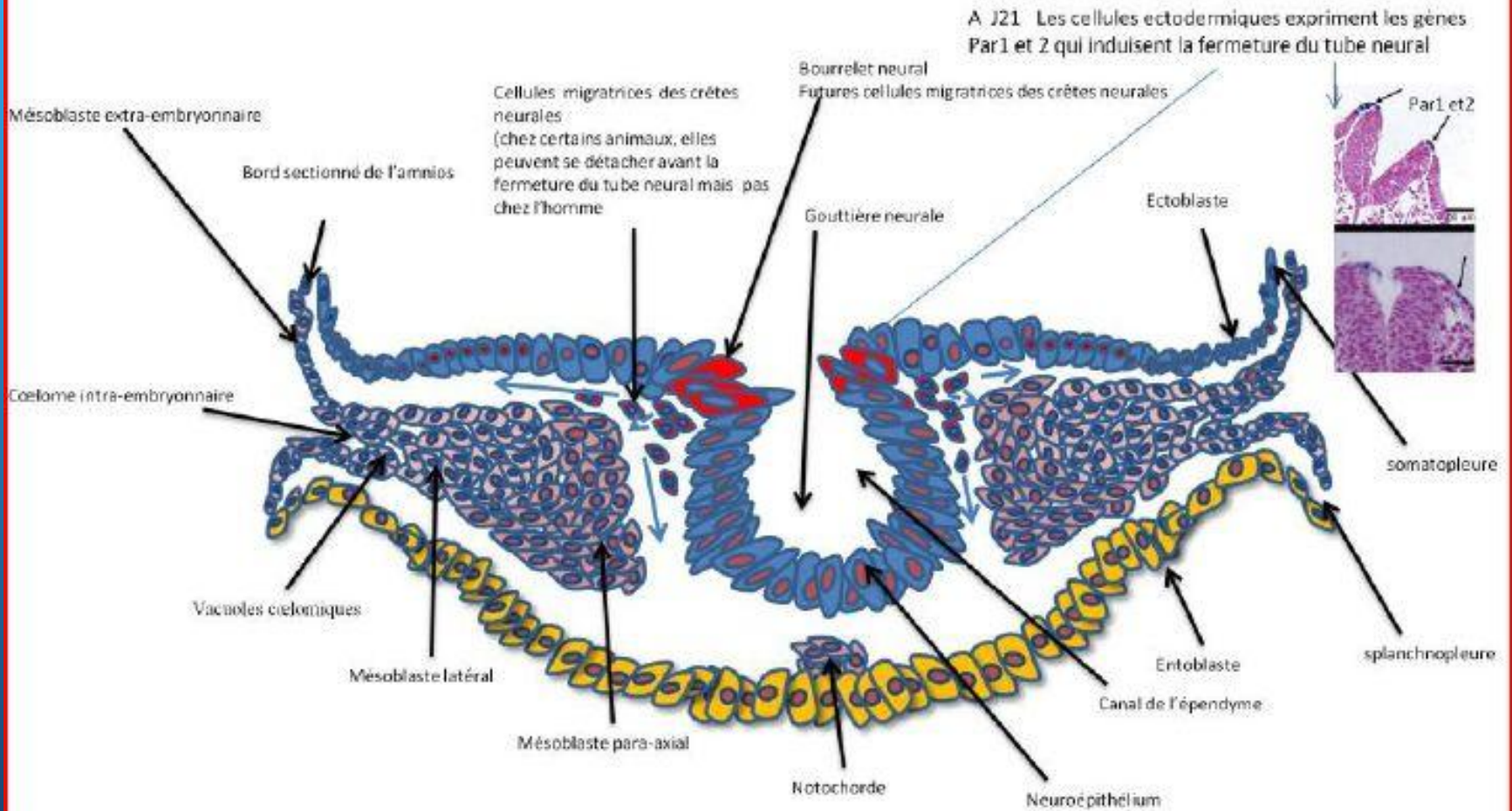
-> Au 21^e jour les cellules ectodermiques expriment les gènes Par 1 et Par 2 qui induisent la fermeture, ces gènes caractérisent l'épiblaste

-> les futures CCNs sont toujours recouvertes par une pellicule ectodermique monocellulaire

-> neuropore ant fermé J24/ post J26

-> Les CCNs sont à la jonction du tube neural, elles migrent en direction ventral dans le mésoblaste vers les zones de différenciation (+++ placodes : amas cellulaires ectodermique à potentialités différenciatrices)

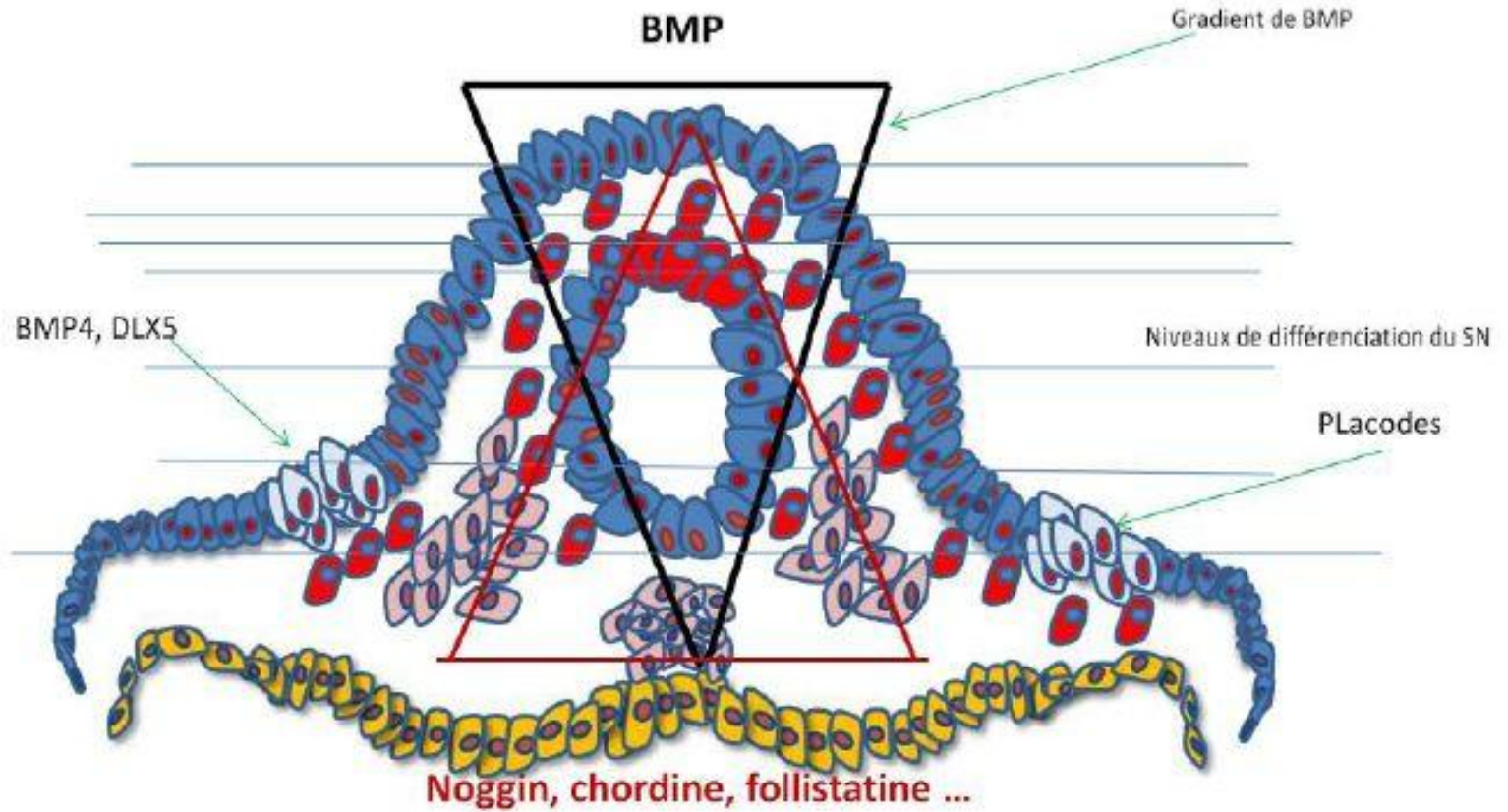
Fermeture du tube neural et mise en place des cellules migratrices des crêtes neurales



Les niveaux de BMP sont cruciaux pour la spécification de la plaque neurale et les crêtes.

- BMP = facteur de croissance
- les BMPs 2/4/5 et 8 présents dans tout l'ectoderme à la veille de la gastrulation (avant formation du tube neural) sur tout l'axe cranio-caudal coté dorsal
- les molécules antagonistes des BMPs sont produites au niveau ventral par mésoderme et chorde
- les taux de BMPs varient très peu d'un niveau à l'autre mais sont suffisants pour établir une différenciation cellulaire à chaque niveau. Cette spécification rend quasiment unique la destinée de chaque cellule.

Gènes, facteurs d'activation nucléaire et facteurs de croissance



Mise en évidence des CCNs

1. Marquage cellulaire

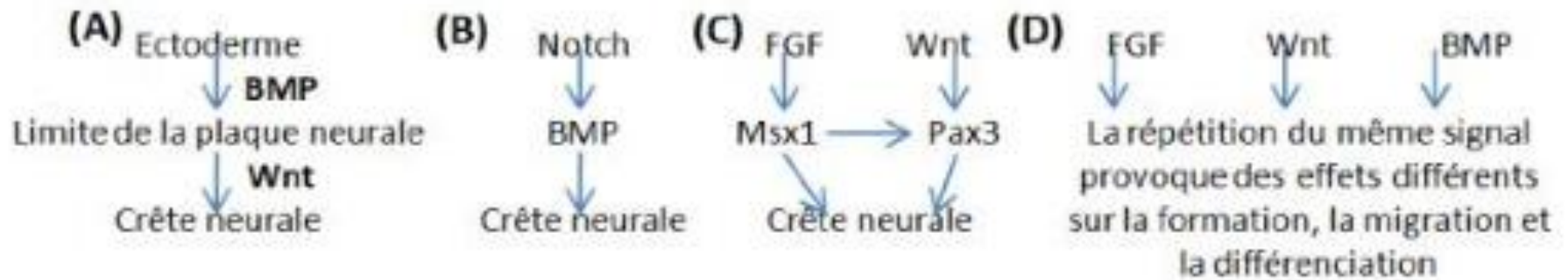
- viable, spécifique , durable
- Deux techniques : radio-isotopes et par fluorochrome
- Les CCNs sont des c souches mais elles se divisent activement ce qui dilue la coloration toutefois suffisante à l'obtention de résultats satisfaisants.

2. Techniques de transgénèse.

- Permettent de suivre de manière très ciblée in vivo des cellules pour lesquelles certains gènes sont exprimés spécifiquement à certain stade du développement (= **gène d'intérêt**)
- Pour suivre les gènes d'intérêt il faut les coupler à des gènes rapporteurs

3. Hybridation in situ

- Permettent de suivre les CCNs de maniere spécifique in vitro



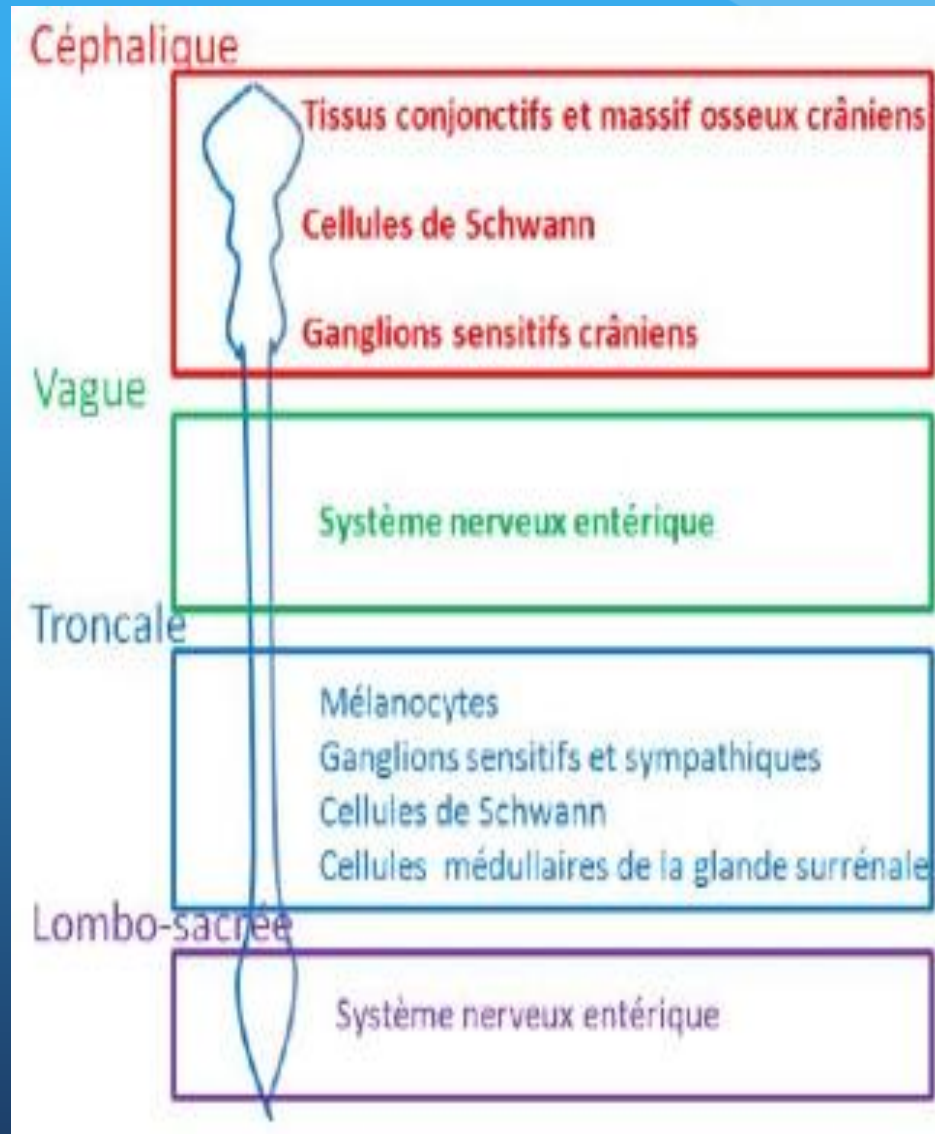
Hypothèse d'interactions géniques

- A - Il y a une combinaison interactive entre Wnts et BMPs dans l'induction et le maintien des CCNs. Les signaux s'activent de manière séquentielle : les BMPs agiraient comme des facteurs de compétence qui permettraient aux cellules de répondre à un signal de Wnts.
- B - Ils pourraient aussi agir selon un mode combinatoire : Notch module les signaux de BMPs qui induisent ou maintiennent les CCNs.
- C - La troisième solution serait des actions parallèles : FGFs et Wnts agissent sur des gènes différents qui, ensemble seraient nécessaires au maintien des CCNs
- D - La répétition des mêmes signaux ou de leur association provoque des effets différents sur la formation des CCNs, leur migration, différenciation ou apoptose.
- En E, qui n'est pas noté, tous ces effets peuvent agir, simultanément, séparément, en synergie ou en antagonisme.

Les CCNs sont-elles des cellules souches ?

- **CCNs multipotentes** : auto-renouvellement, clonage, différenciation : on les appelle cellules souches des crêtes neurales
- Certaines lignées de CCN sont « pré-différenciées » : l'avenir de ces cellules minoritaires est limité.
- La population des CCNs n'est donc pas totalement homogène, mais les cellules souches sont majoritaires.

Regionalisation et migration des CCNs



Le devenir des CCNs peut se réduire à 4 actions :

- 1- transition epithelio-mesenchymateuse sur face dorsale du tube neural
- 2- migration
- 3- agrégation dans leur secteur de différenciation puis avec les placodes
- 4- différenciation

1. CCN cephalique:

Fournit tout le système nerveux cranien dont:

- les **neurones bipolaires** des gg sensitifs des nerfs des arcs branchiaux.
- les **gg sensitifs** des nerfs craniens sont dérivés d'épaississement de l'ectoderme des arcs pharyngiens appelés placodes neurogènes/épibranchiales
- les **placodes neurogènes** donnent la totalité des neurones du gg du trijumeau, la totalité des gg inférieurs du VII IX et X
- les **placodes épibranchiales** fournissent les neurones d'origine **ectodermique** jusqu'au gg, puis au gg le relais est pris par les neurones originaire des **CCNs**
- ttes les placodes sont **mixtes**: neurones d'origine **epibranchiale** + **CCNs SAUF trijumeau qui contient que des neurones d'origine CCNs.**
- CCNs fournissent les **neurones multipolaires** des gg parasympathiques.
- quasi totalité du **massif osseux cranien SAUF os occipital + partie post du sphénoïde.**
- tissu dentaire SAUF email**
- origine des **dérivés mésenchymateux.**

2.CCN cardiaques (Jonction céphalique et tronchale):

-ces CCNs vont se différencier en c cardiaques et aortiques (thoracique) → septum aortico-pulmonaire

-la crête neurale cardiaque est une sous population de la crête neurale rhombencéphalique post optique sous la dépendance du gène **Gata 3** (regulateur du développement, mutation létale)

-Engrailed (**En**) et Sonic hedgehog (**SHH**) interviennent également dans le développement de la crête neurale cardiaque

3. Système parasympathique:

CCN céphalique (V, VII, et IX), troncales (issues du X) et sacrées.

4. Système sympathique:

- Les CCNs donnent des dérivés secondairement métamérisée (gg spinaux et gg sympathique)
- Elles sont à l'origine de cellules endocrines.

5. La lignée mélanocytaire:

- *La différenciation de la lignée mélanocytaire est stimulée par le stem cell factor (SCF) et l'endotheline 3 (ET3) :*

- SCF active c-kit

- ET3 active ETRB/B2

→ il semble qu'ET3 inhibe la différenciation prématurée des CCNs

les précurseurs de mélanocytes dépendent aussi de la protéine Wnt (gène Wingless pour la polarité dorso-ventrale + intégration site)

→ ET3 en culture peut reprogrammer le phénotype mélanocytaire (=> multipotentialité des CCNs).

Le **derme** provient **du mésoderme** sauf **le derme du cuir chevelu, de la face et de la partie ant du cou** qui proviennent du **mésoderme céphalique** colonisé par les CCNs

Transition épithélio-mésenchymateuse

1. apparition d'intégrines
2. perte d'adhésion cellulaire
3. transformation morphologique
4. migration

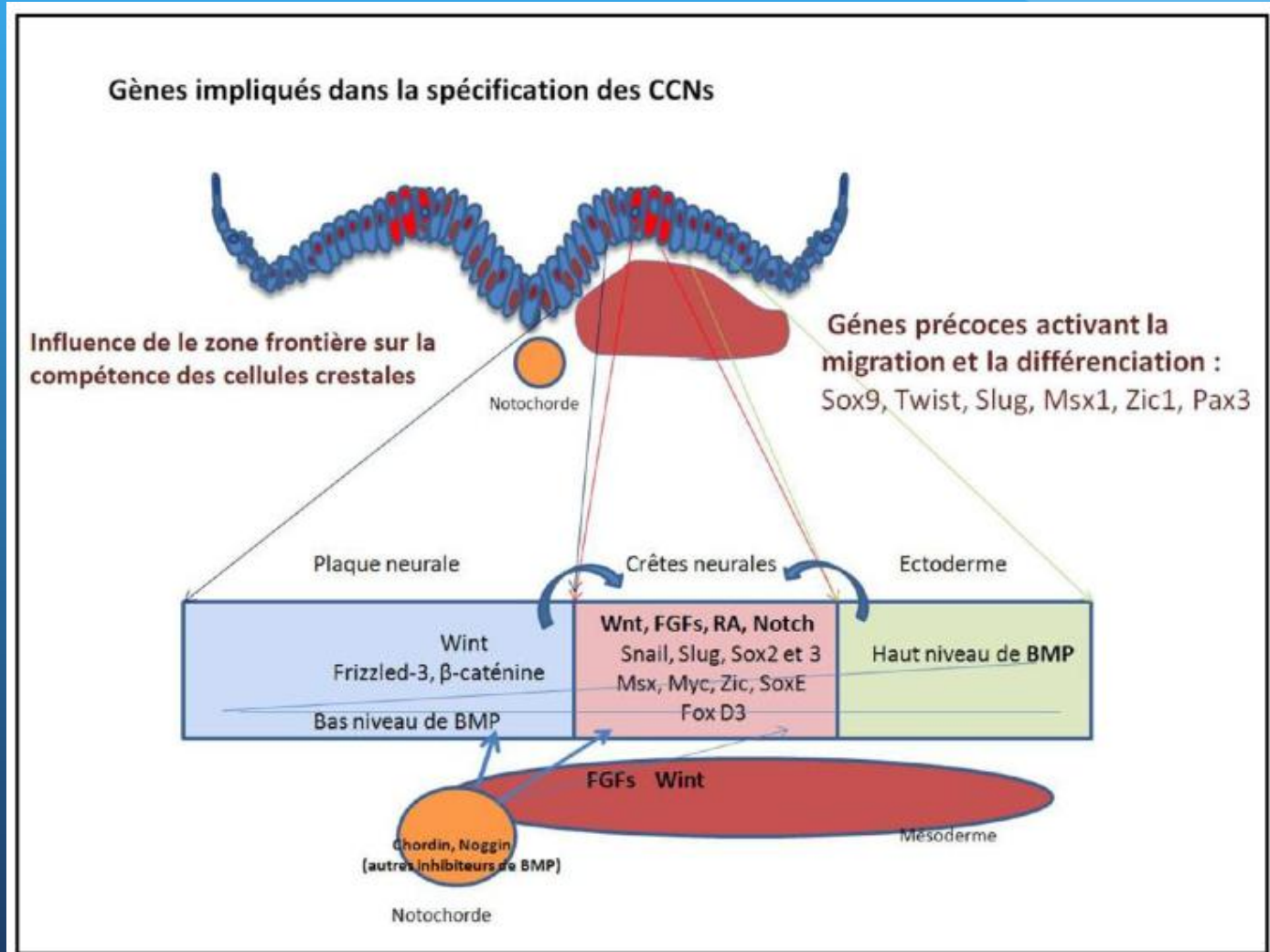
-> transition **reversible** et sous l'influence de gènes portés par des cellules non migratrices

-> les marqueurs mésenchymateux et épithéliaux sont différents

Leur chemin est balisé et leurs déplacements contrôlés par :

- L'intégrine $\alpha4\beta1$ permet aux CCNs de se déplacer sur la MEC
- La protéine **Noggin** bloque l'expression de la **BMP4**
- **RhoB** et **slug** (=snail2) agissent sur les changements du cytosquelette , slug active la dissociation des tights jonctions et la perte d'expression des cadhérines
- **Id3** : régulateur de transcription qui lorsqu'il est surexprimé provoque la multiplication des CCNs et augmente la migrat° cellulaire
- **Complexe SAGA** : facteur de remodelage = organisateur de la chromatine

Influences génétiques et rôles des facteurs de croissance




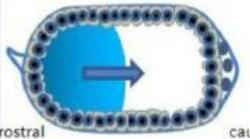
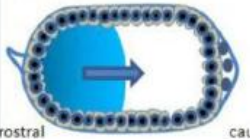
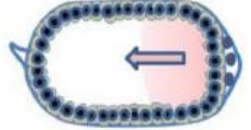



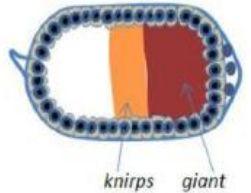



- Lors des premiers stades de spécifications des CCNs les gènes précoces : *Sox9*, *Twist*, *Slog (Snail)*, *Msx1 et 2*... sont activés de manière séquentielle par des signaux : du mésoderme, de l'ectoderme et des crêtes neurales.
- Il y a toujours présent, ce **champ morphogénétique** établi par **les BMPs 2,4,5,8** produits par l'**ectoderme**, et leurs **inhibiteurs** : *Noggin*, *Chordin*, *BMP3*... produits par le **mésenchyme somitique et la chorde**.
- Le gène *pax3* est responsable pour le **déterminisme de la migration** des cellules (determination dorso-ventrale) des crêtes neurales en provenance du tube neural. En son absence : malformations cardiaques graves.
- Si les gènes sont peu diversifiés, la complexité peut être augmentée par des contacts membranaires et par des facteurs d'activation nucléaires.

Résumé : Activation séquentielles dans un gradient variable de BMPs qui conditionnent la réponse des CCNs par des **facteurs d'activation cellulaire** (Wnt, FGF, acide rétinoïque, Notch) qui conditionnent l'action des **gènes** : **snail, snlug, Sox 2/3, Sox 8/9/10, Msx, Myc, Zic et Fox D3**, gènes qui jouent un rôle dans la maintenance puis dans la migration. Enfin, on trouve le résultat de leur activité multifactorielle :

- *détermination dorso-ventrale qui inscrit les cellules dans un contexte directionnel par Pax 3 ;*
- *ségrégation des CCN = préparation à la migration ;*
- *inhibition de l'apoptose = contrôle de la mort cellulaire ;*
- *transition épithélio-mésenchymateuse (prémisse à leurs départ et migration).*

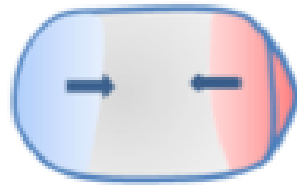
Quels sont les gènes et les évènements qui président à la détermination des cellules à migrer, à se transformer, à mourir ou à se diviser ?

Détermination:	<u>antérieure</u>	<u>postérieure</u>	<u>dorso-ventrale</u>
<p>Au stade de l'œuf les protéines sont produites et/ou activées par les cellules folliculaires ou nourricières.</p> 	<p>L'ARN <i>hunchback</i> est ubiquitaire L'ARN <i>nanos</i> est caudal</p> 	<p>Le récepteur Toll est ubiquitaire mais son ligand Spatzle est activé ventralement</p>  <p>Spatzle : (ligand apparenté à un neuropeptide)</p>	
<p>Au stade de blastoderme précoce Les ARNs maternels sont traduits en protéines</p>  <p>rostral caudal</p>	<p>La protéine bicoid forme un gradient antérieur</p> 	<p>La protéine nanos forme un gradient postérieur.</p> 	<p>La protéine dorsal est cytoplasmique sur la face dorsale</p>  <p>Sur la face ventrale la protéine dorsal est nucléaire</p>
<p>Au stade blastoderme cellulaire Les ARNs zygotiques sont transcrits</p> 	<p>L'ARN de <i>hunchback</i> remplit la région antérieure</p> 	<p>Bandes d'ARN de <i>knirps</i> et <i>giant</i></p>  <p><i>knirps</i> <i>giant</i></p>	<p>Les ARNs <i>dpp</i> et <i>zen</i> sont dorsaux</p>  <p>Les ARNs <i>twist</i> et <i>snail</i> sont ventraux</p>

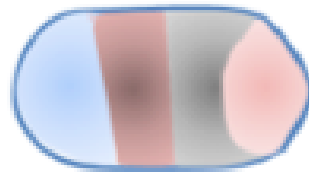
-> 3 bandes larges définissent l'axe cranio-caudal, 3 aussi pour l'axe dorso-ventral → elles partagent le mésoderme / le neurectoderme / l'ectoderme dorsal (CCN)

Les **gènes maternels** et les **gènes de segmentation** contrôlent des zones de plus en plus petites de l'embryon

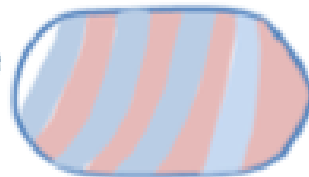
Les **gènes maternels** établissent des gradients antéropostérieurs



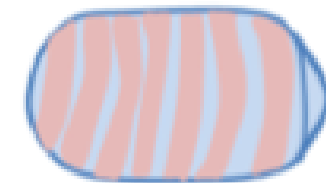
Les **gènes gap** déterminent 4 grandes régions dans l'œuf.



Les **gènes pair rule** déterminent 7 zones qui représentent chacune 1 paire de segments



Les **gènes de polarité de segments** déterminent 14 segments

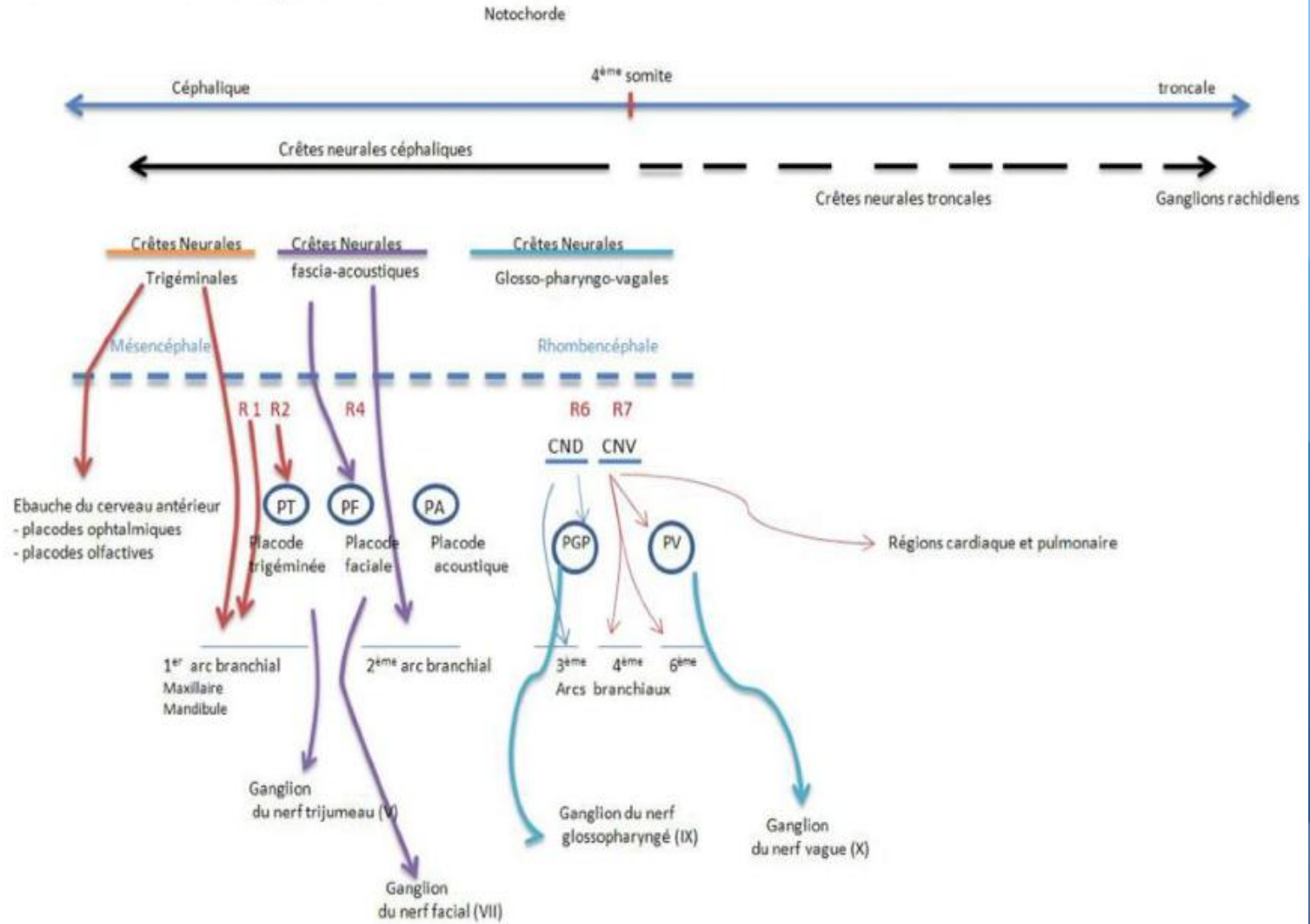


- un gène maternel peut avoir un effet direct sur un gène pair-rule
- pair-rule à retenir : engrailed (en), wingless (wg) et hedgehog (hh) sonic hedgehog (shh)

Les voies de migration

- Les migrations s'effectuent selon, une programmation spatio temporelle stricte, le plus souvent **en direction ventrale**.
- La migration est liée à de nombreuses molécules de la MEC : l'acide hyaluronique, la fibronectine, la laminine etc
- Les CCNs migrantes sont de type **mésenchymateux** et ont la capacité de se mouvoir.
- Ces migrations nécessitent :
 - des enzymes qui digèrent la matrice le long du trajet
 - des systèmes de reconnaissance, càd des récepteurs aux molécules de balisage (**Eph=récepteur** et les **éphrines=ligand**)
- **Les voies de progression sont prédéterminées** mais elles requièrent des signaux interactifs complexe du neuroépithélium, du mésoderme para axial, de l'ectoderme et de l'endoderme.

Schémas de la dispersion



Rôle de la matrice et des enzymes extracellulaire, des jonctions intercellulaires.

- L'acide hyaluronique a un rôle d'antiagrégant des cellules mésoblastiques
- Le balisage est à sens unique.
- Les intégrines présentent des sites de reconnaissances très spécifiques pour les constituants de la MEC et orientent aussi les comportements cellulaires.
- Ephrines et récepteurs Eph :
 - Agissent lors de la **transition mésenchymato-épithéliale**
 - Agissent en polarisant les blastomères

MERCI DE VOTRE ATTENTION

BON COURAGE

VOS TUTRICES DENTAIRES