

# Développement prénatal du système nerveux central

## Cytogenèse et histogenèse du tube neural.

### Cellules souches neurales

# Biologie du développement

1 cellule œuf ➔ organisme multicellulaire complexe et précise++

**Chaque cellule a le même génome**

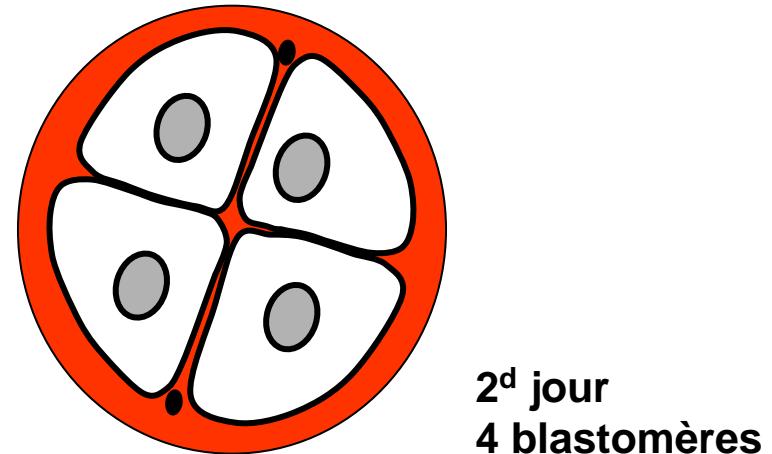
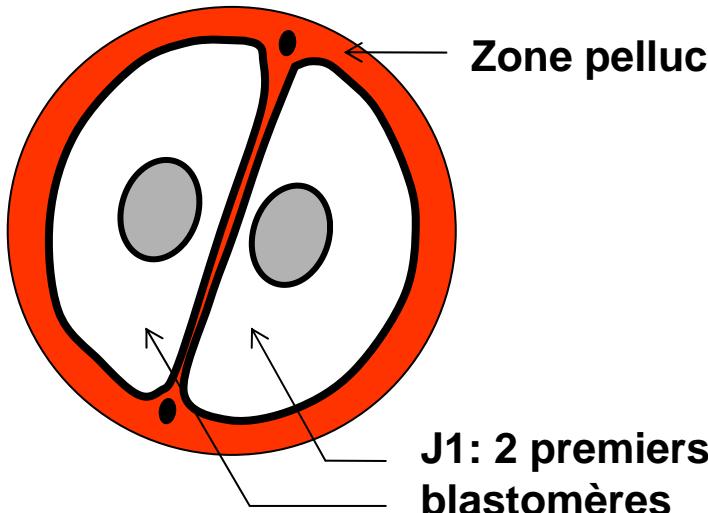
**Expression sélective de gênes** contrôlant 4 processus essentiels: prolifération, différenciation, interaction et mouvement cellulaire

**Mécanismes universels** du développement animal

Pas de commandement général

**Mémoire cellulaire**

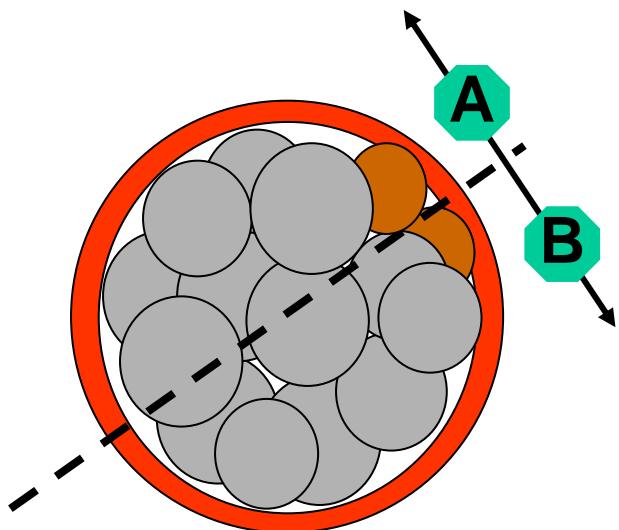
# Clivage de l'œuf fécondé



**blastomères totipotents**



# Morula



**J4 (morula)**

**16 à 30 blastomères**

**Divisions asynchrones et asymétriques**

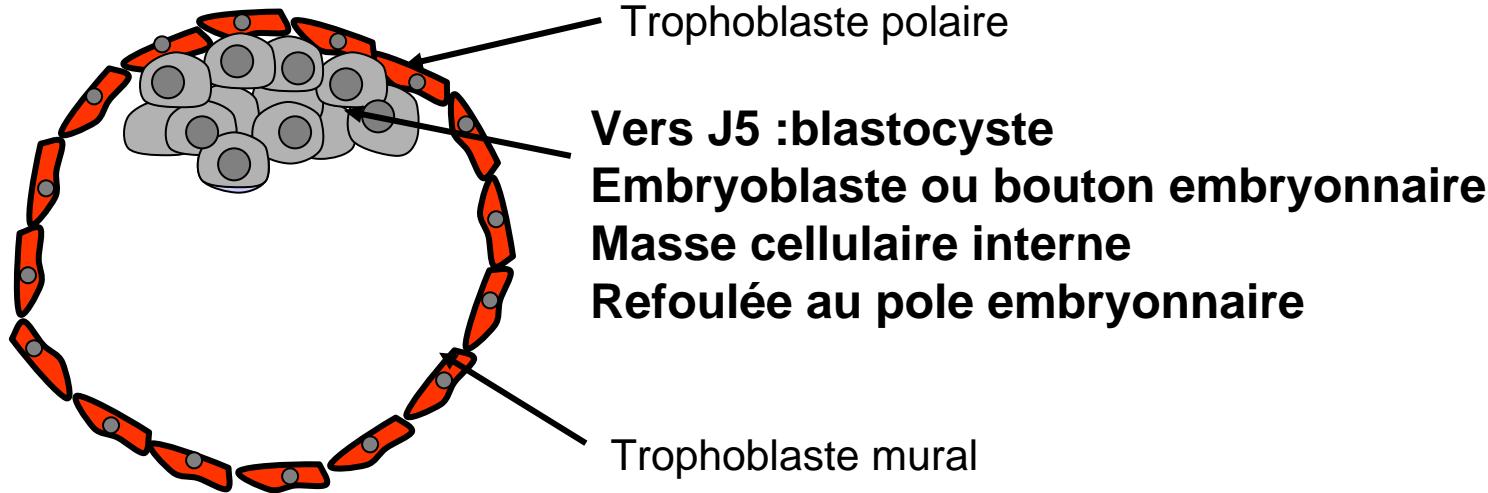
**Début du processus de polarisation (compaction)**

→ A : futur pole abembryonnaire

→ B : futur pole embryonnaire



# De la morula au blastocyste



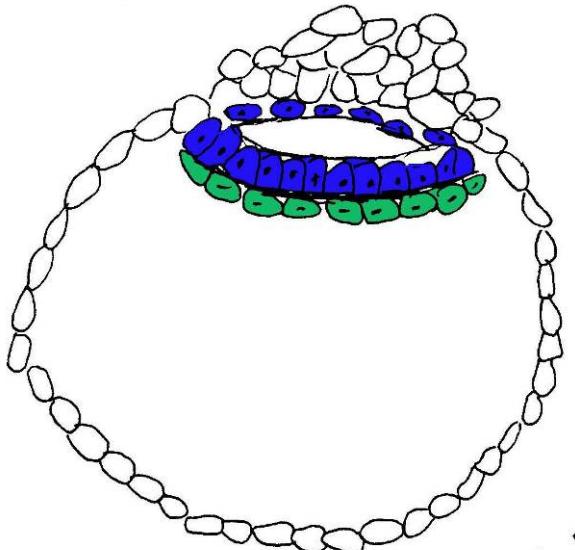
Cellules de la masse cellulaire interne sont pluripotentes  
Cellules souches embryonnaires

Capables de se différencier dans tous les lignages somatiques  
Capables sous certaines conditions de se différencier en gonocytes  
Sauf cellules du trophoblaste

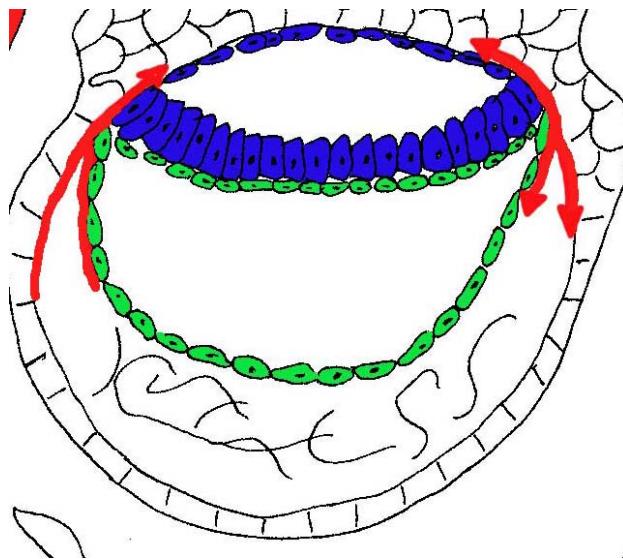
Clonage thérapeutique

Développement de tumeurs  
téратome

# deuxième semaine du développement : disque embryonnaire didermique



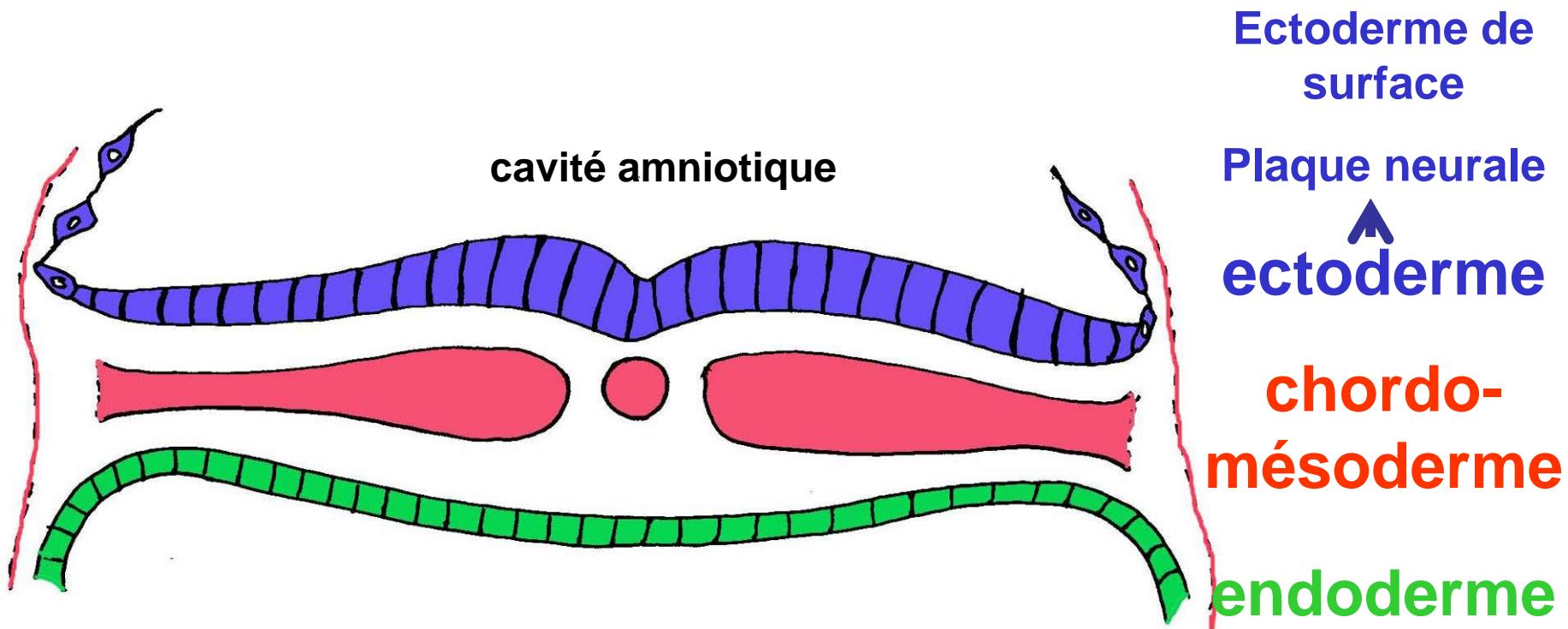
Vers J7-8  
Disque embryonnaire didermique  
**Épiblaste** donnant la *totalité de l'embryon*.  
**Hypoblaste**, tissu transitoire



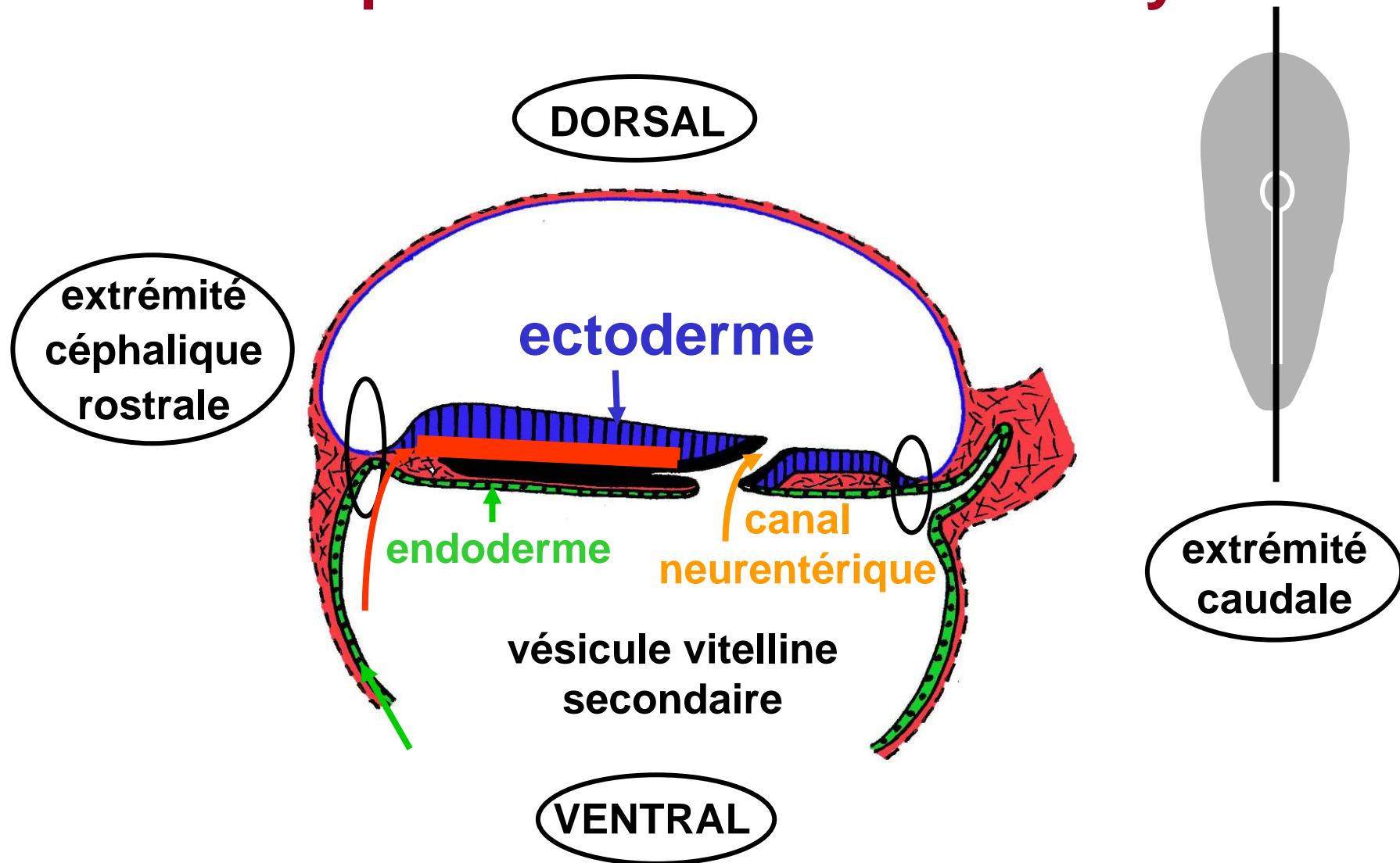
# Troisième semaine du développement :

## Gastrulation

### Embryon tridermique

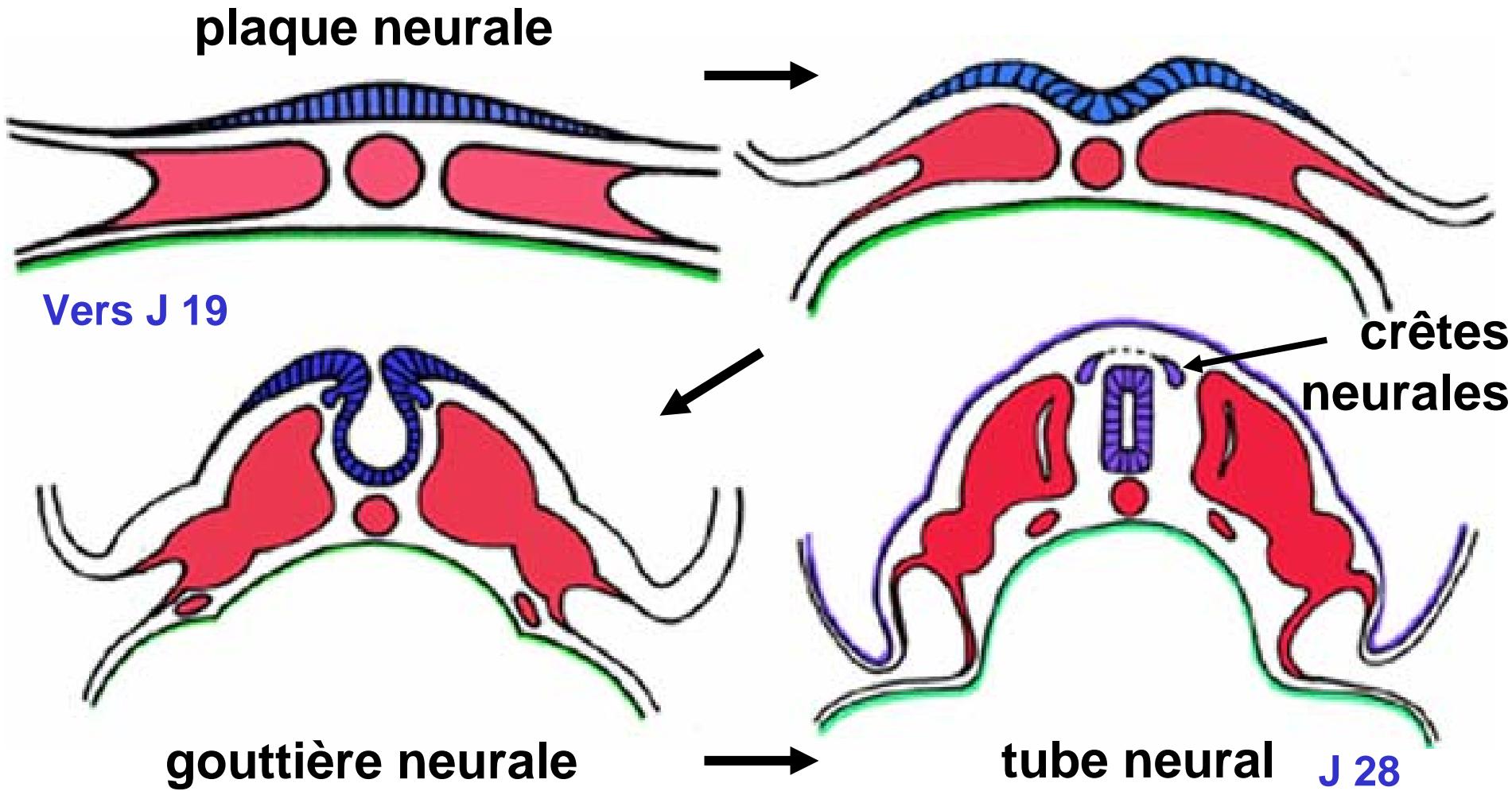


# 3ème semaine du développement : Mise en place des axes de l'embryon

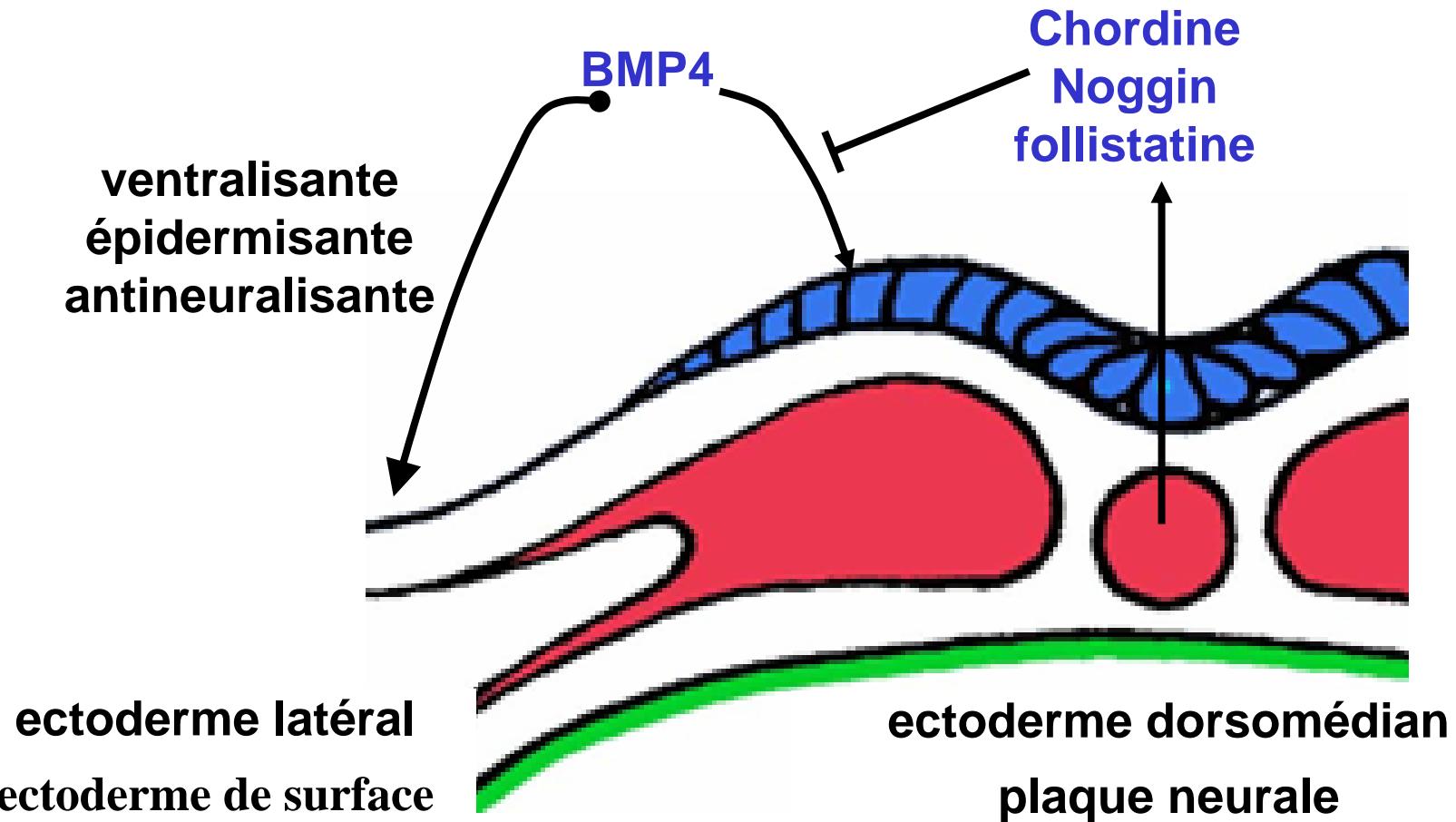


# Neurulation

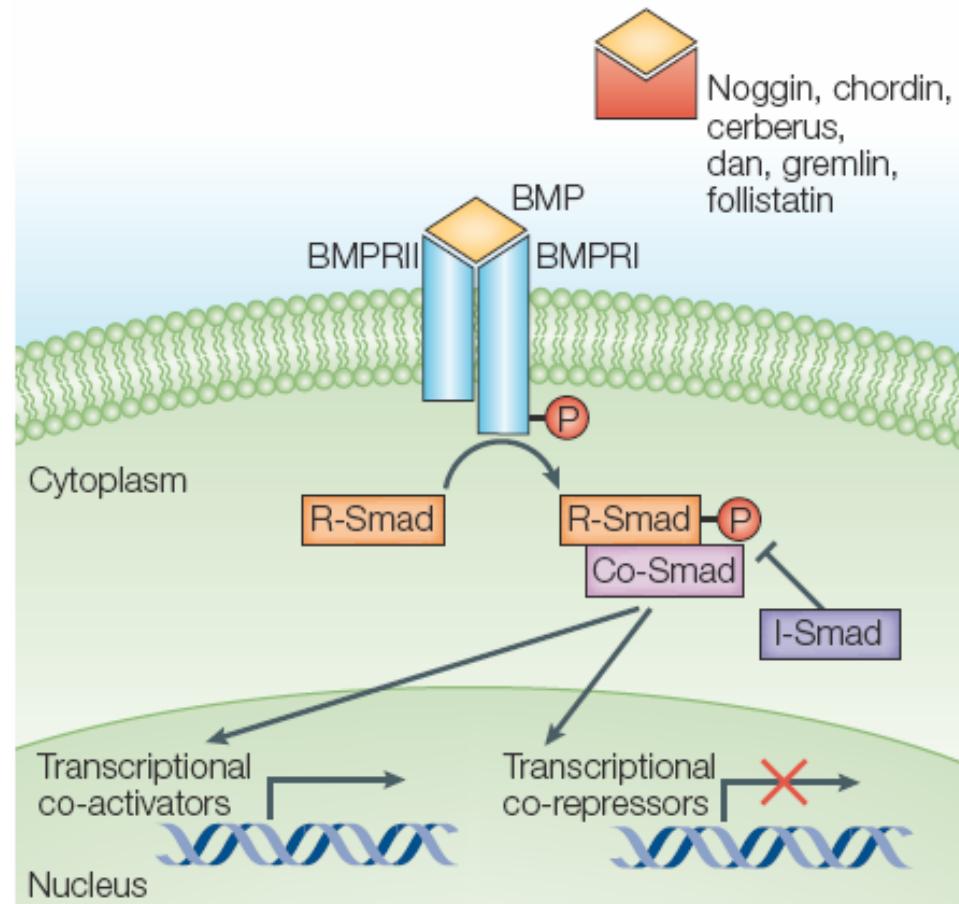
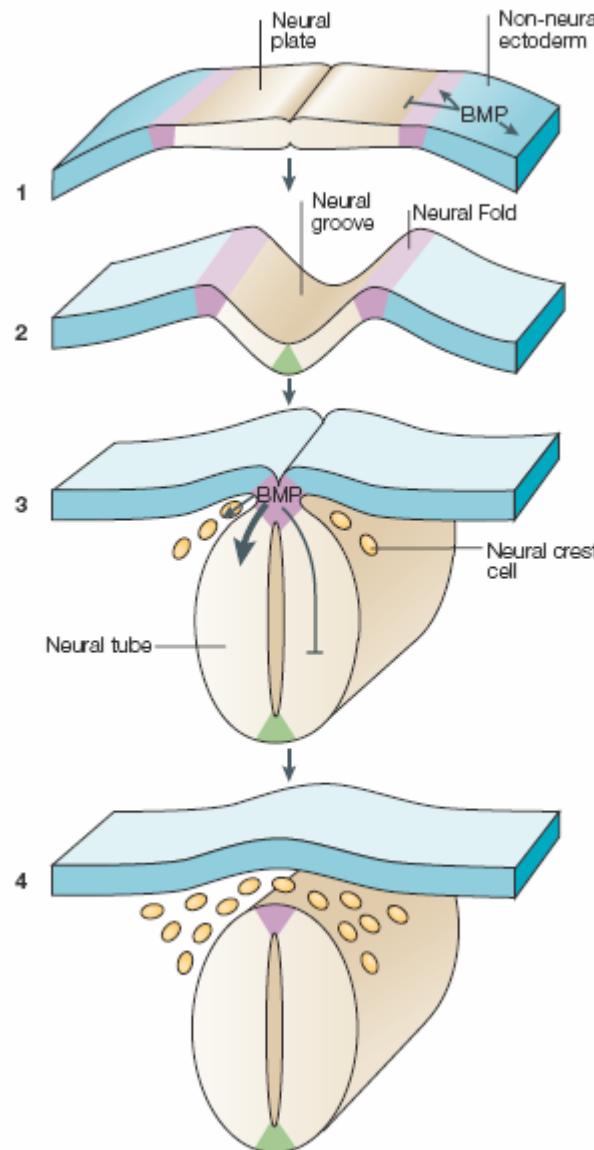
# Développement précoce du système nerveux: différenciation du tube neural et des crêtes neurales



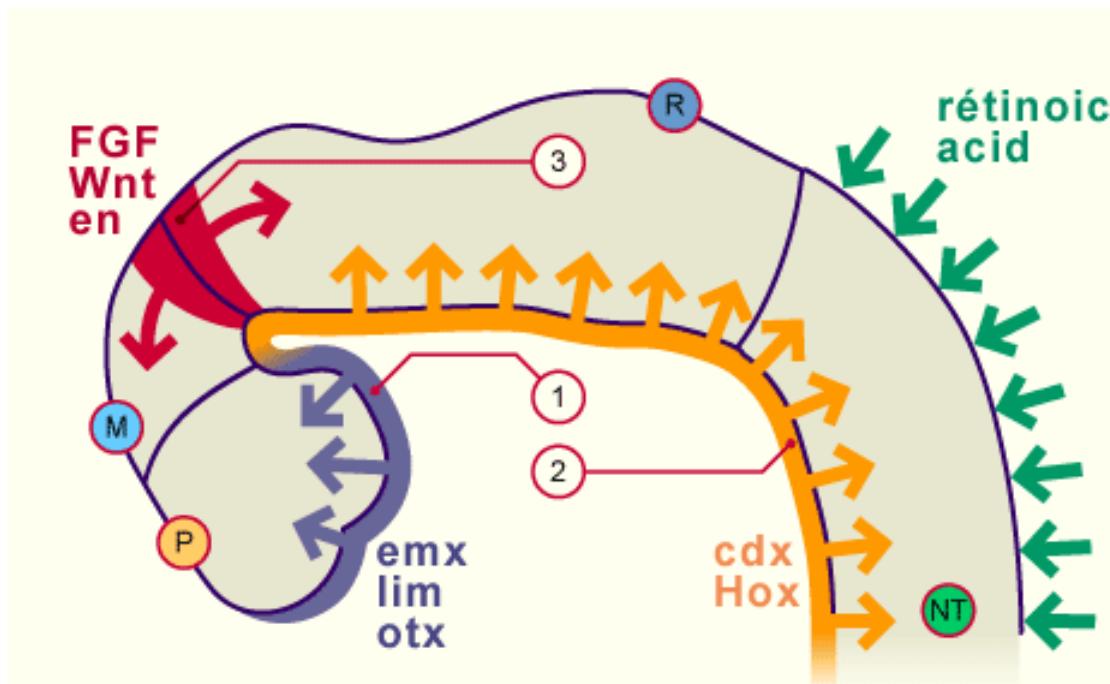
# Troisième semaine du développement : Induction neurale par défaut plaque neurale - neuroectoderme



# Bone Morphogenesis Proteins (TGF $\beta$ )

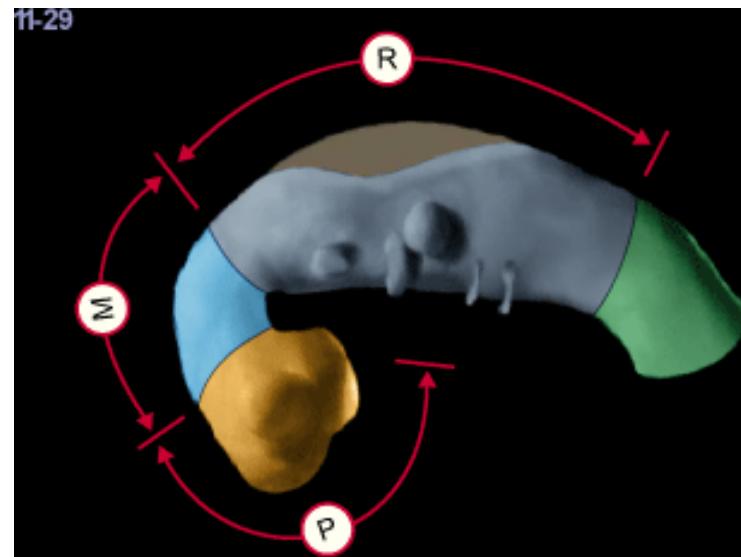
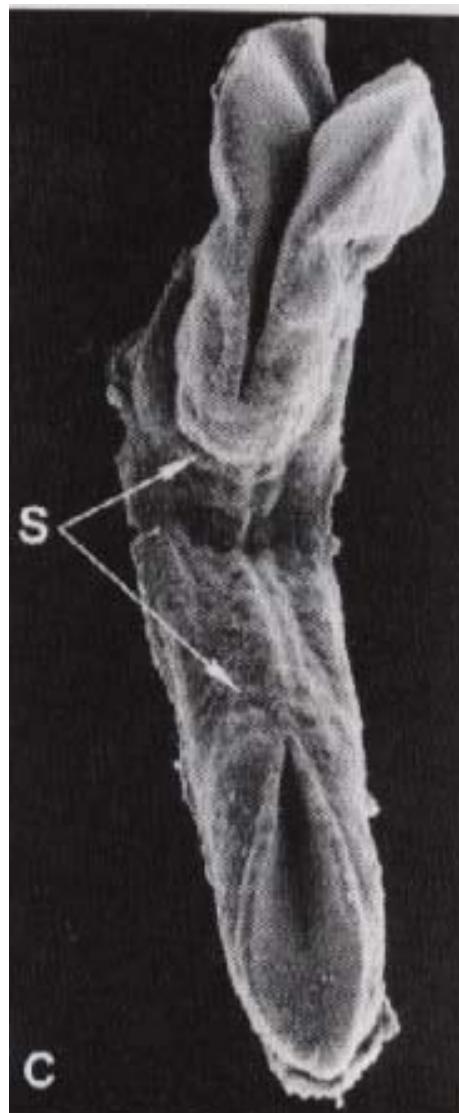


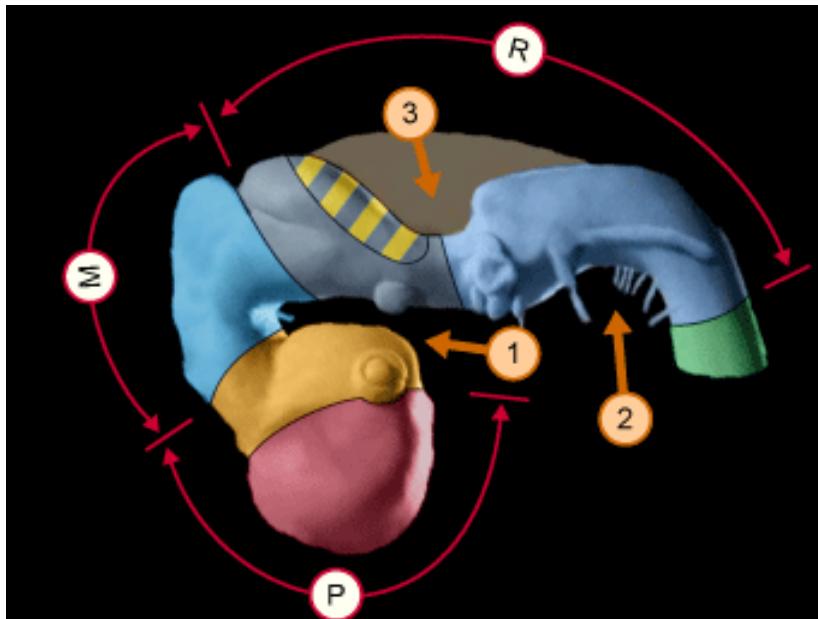
# Polarité antéro-postérieure du tube neural.



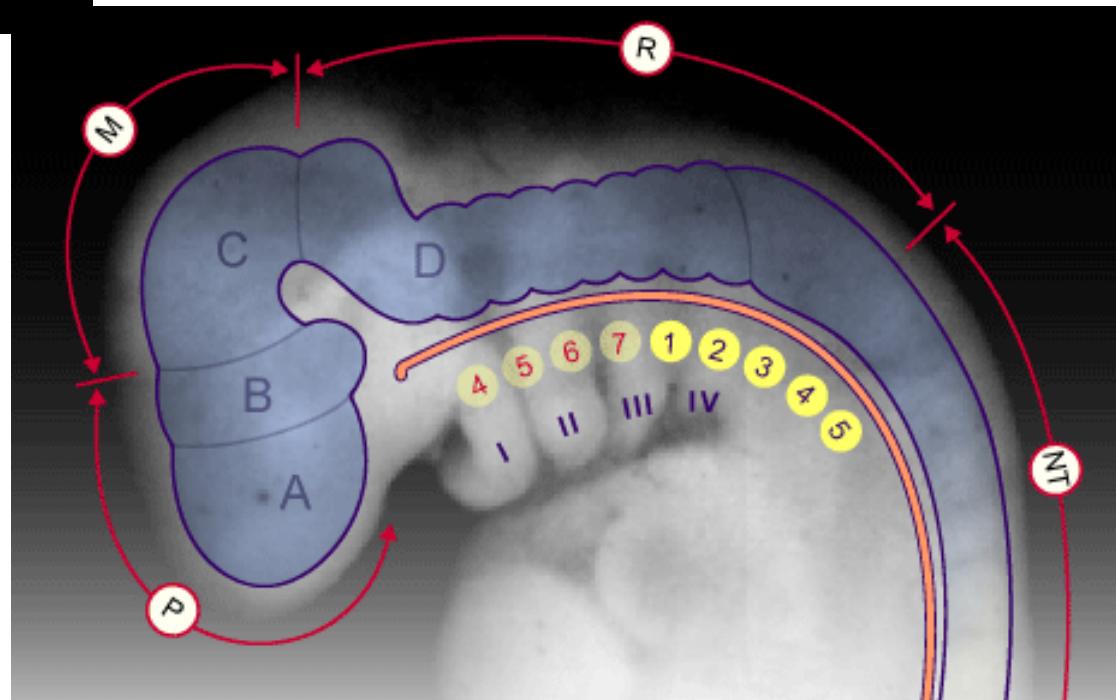
- 1 : plaque préchordale
- 2: notochrode
- 3 organisateur isthmique

# Formation des vésicules cérébrales primitives





- 1 courbure mésencéphalique
- 2 courbure cervicale
- 3 courbure pontique



# **Cytogenèse et histogenèse du tube neural.**

**Prolifération des cellules souches matricielles neuroépithéliales**

**Différenciation et migration cellulaire**

**Différenciation des neuroblastes**

**Différenciation des cellules gliales**

Ectoderme: épithélium prismatique simple



## Neuroépithélium prismatique pseudostratifié

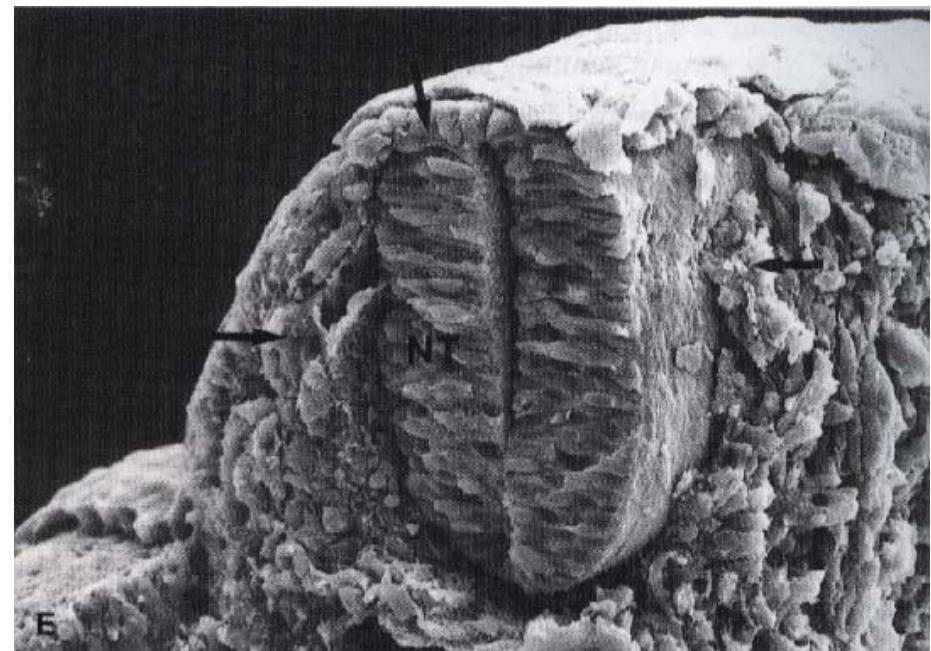
Cellules souches matricielles neuroépithéliales

Cellules bipolaires

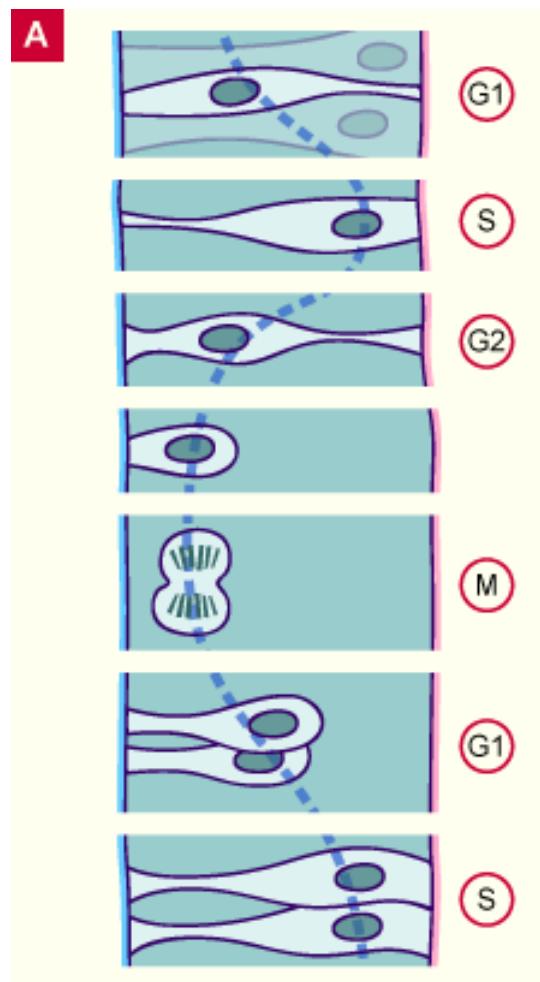
Complexes de jonction

Lame basale externe

Cycle mitotique + + +



# Prolifération des cellules souches matricielles

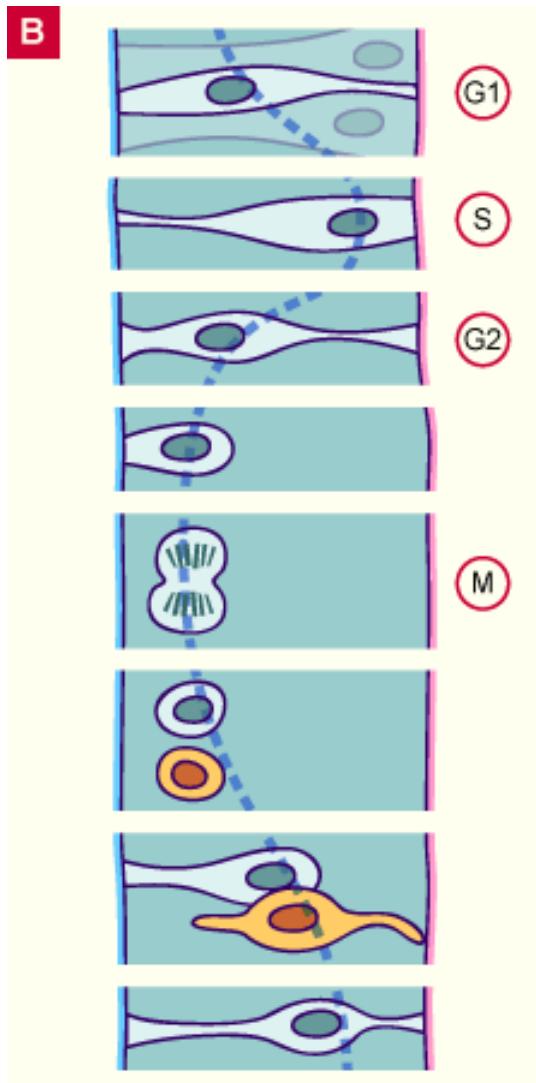


# Caryocinèse

## translocation périodique de leur noyau vers la région ventriculaire

- épithélium pseudo-stratifié : chaque cellule a un prolongement cytoplasmique basal
  - Matrice épithéliale + dense
  - augmentation de l'épaisseur

# Différenciation des cellules souches matricielles



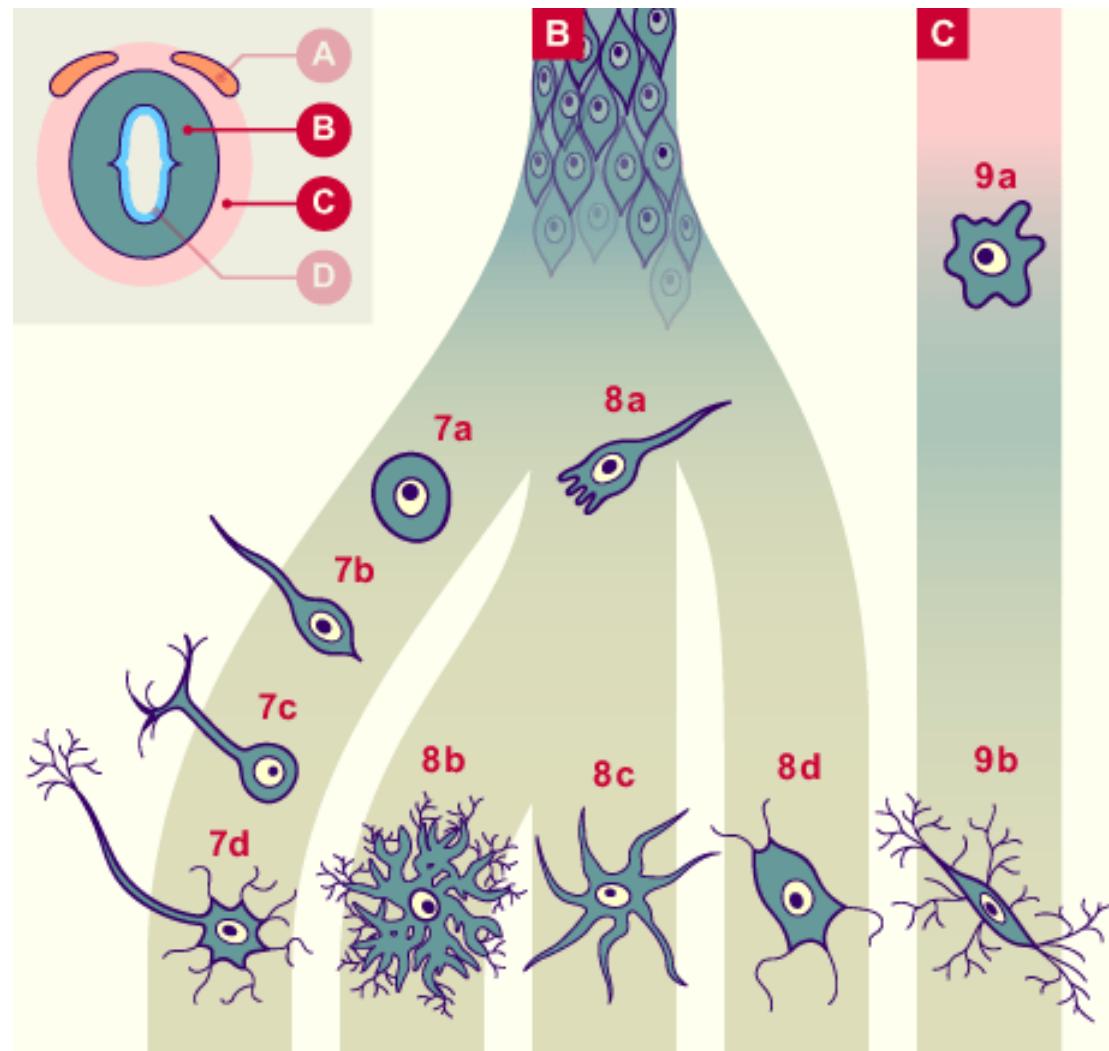
## Mitose asymétrique

Deux cellules filles

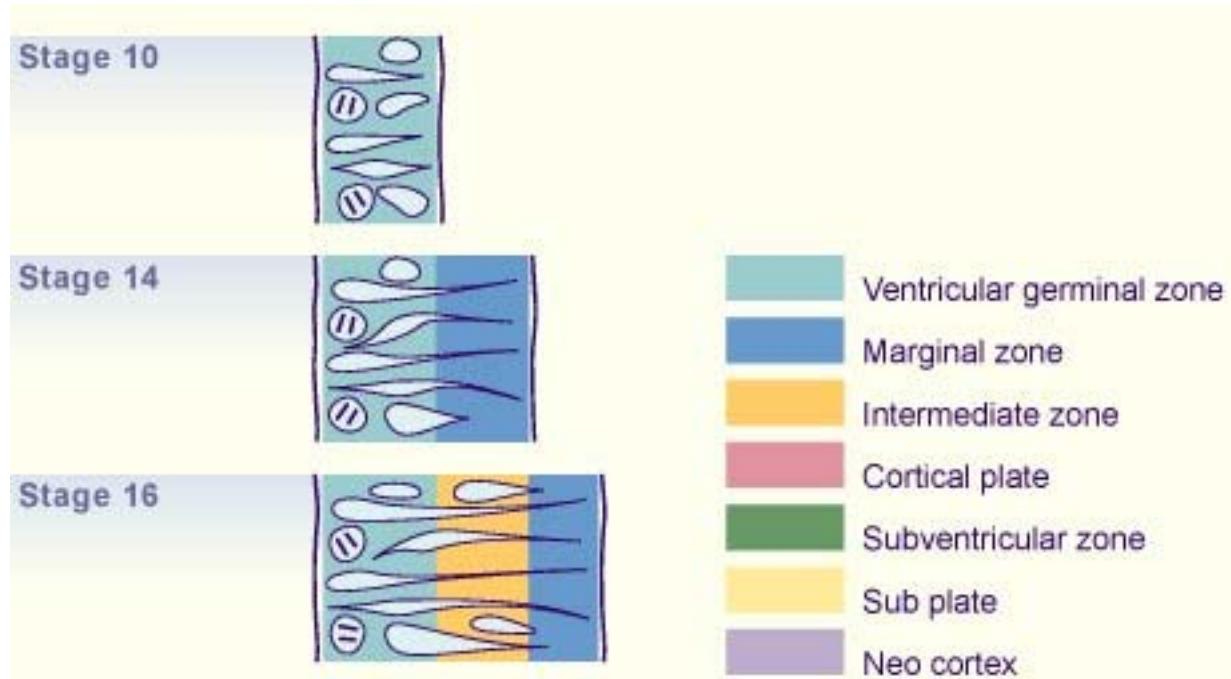
- ✓ Une cellule souche qui continue de se diviser (auto-renouvellement)
- ✓ Un neuroblaste post-mitotique qui sort du cycle cellulaire (jaune) et perd le contact avec la lame basale (engagée dans une voie de différenciation)

Système Notch-Delta

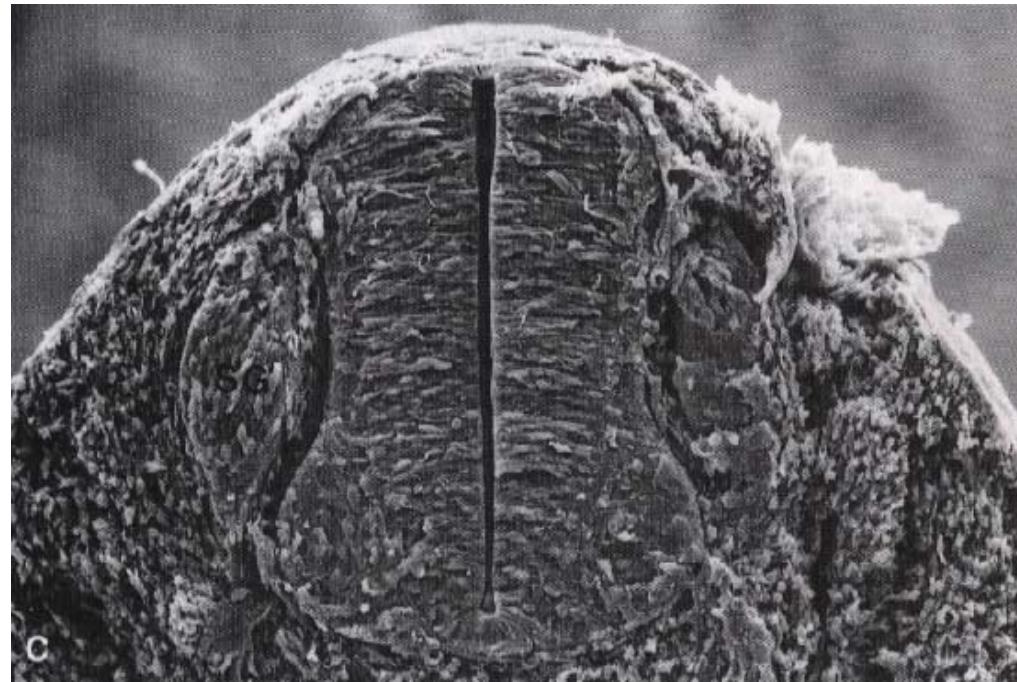
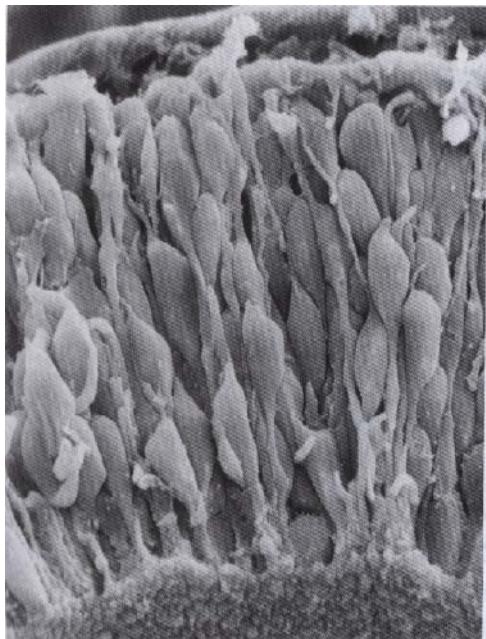
# Principales structures dérivées de la zone du manteau: neuroblastes et cellules gliales du SNC



# tube neural différencié en 3 zones



# Tube neural vers 6 semaine



# schéma de base du tube neural : 3 couches

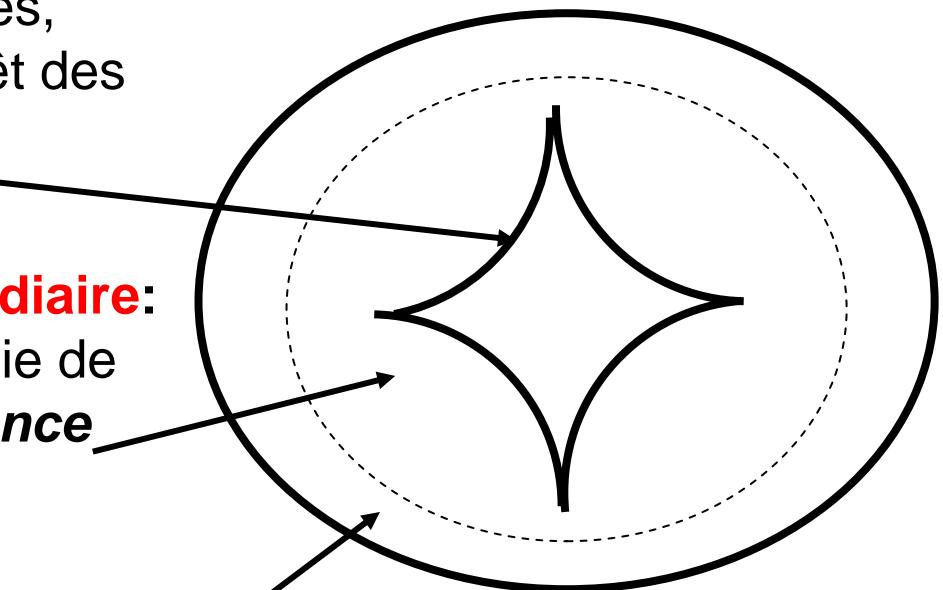
## couche ventriculaire ou germinative:

à l'origine des cellules souches donnant naissance aux neuroblastes et cellules gliales, puis cellules épendymaires, pituicytes et pinéalocytes. A l'arrêt des mitoses: **épendyme**

## couche du manteau ou intermédiaire:

neuroblastes ou glioblastes en voie de différenciation, formera la **substance grise**

**couche marginale:** rassemble des cellules gliales et prolongements neuronaux, formera la **substance blanche**,



# schéma de base du tube neural : évolution

**schéma de base :**

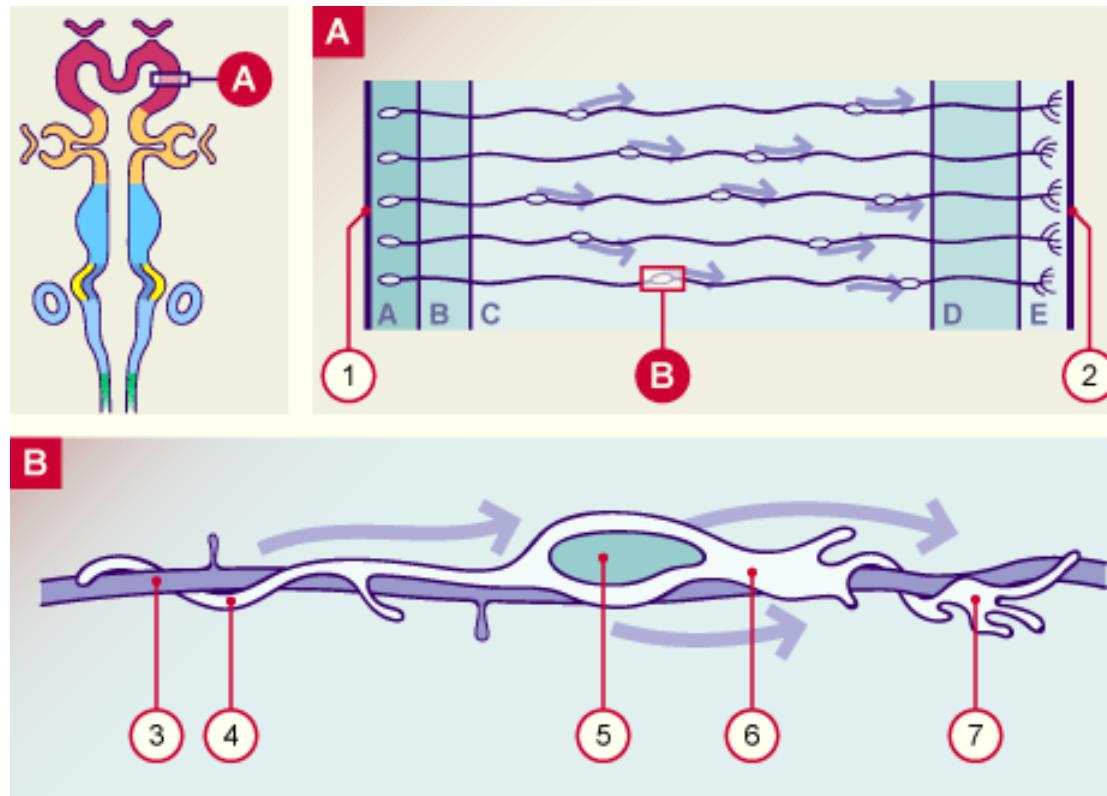
- conservé - **moelle épinière**,
- reconnaissable avec modifications - **tronc cérébral**,
- modifications très importantes - **hémisphères cérébraux**

**migrations neuronales et mouvements de croissance particuliers :**

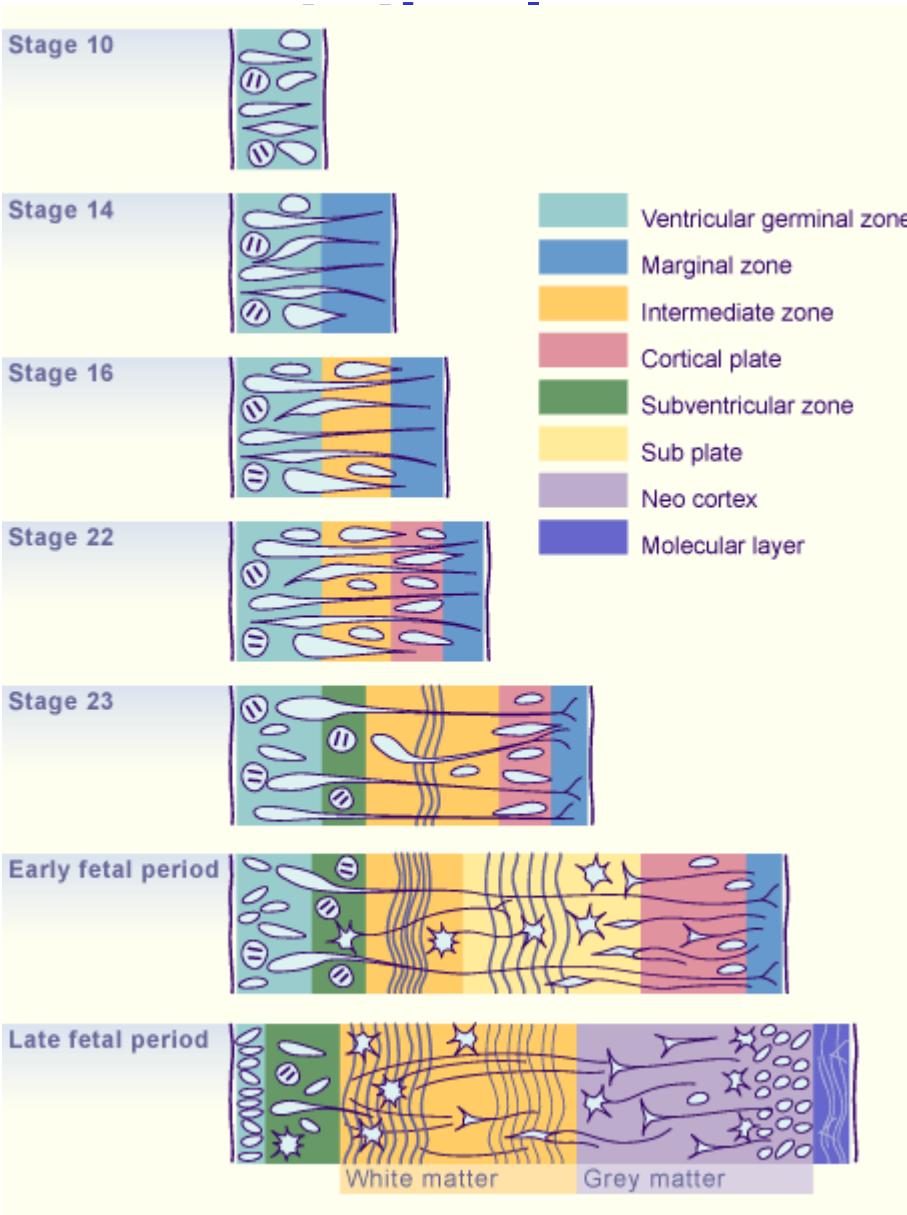
- \***migration de neurones** de la couche intermédiaire péri-épendymaire au-delà de la couche périphérique → **cortex**.
- \***neurones restant en place** → **noyaux gris centraux** en position profonde.

# Développement de l'encéphale: Migration radiaire

La plupart des neurones sont guidés dans leur migration de la zone ventriculaire au cortex par les cellules gliales radiales



# Cytodifférenciation du cortex



tube neural primitif

zone marginale

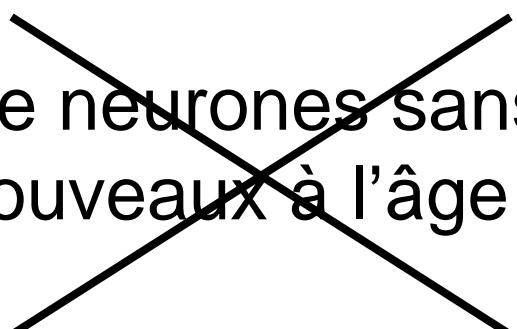
3 zones

Plaque corticale

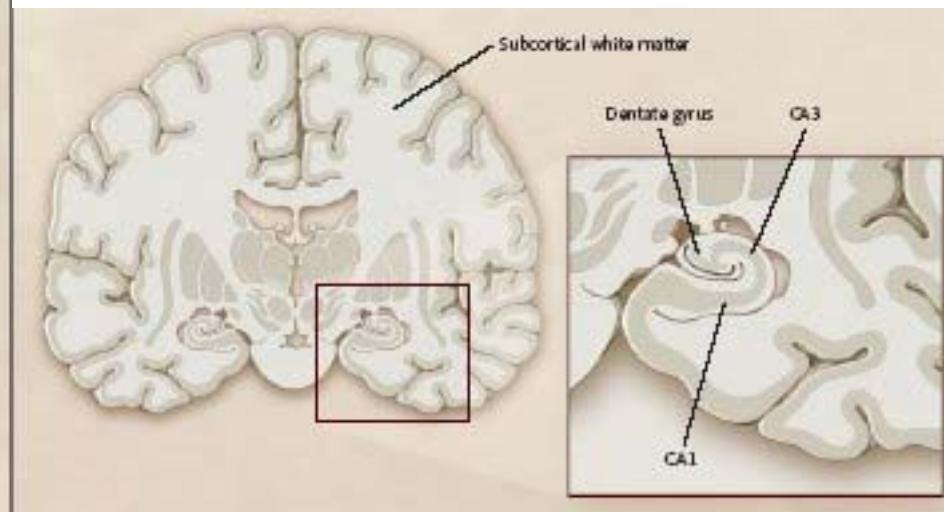
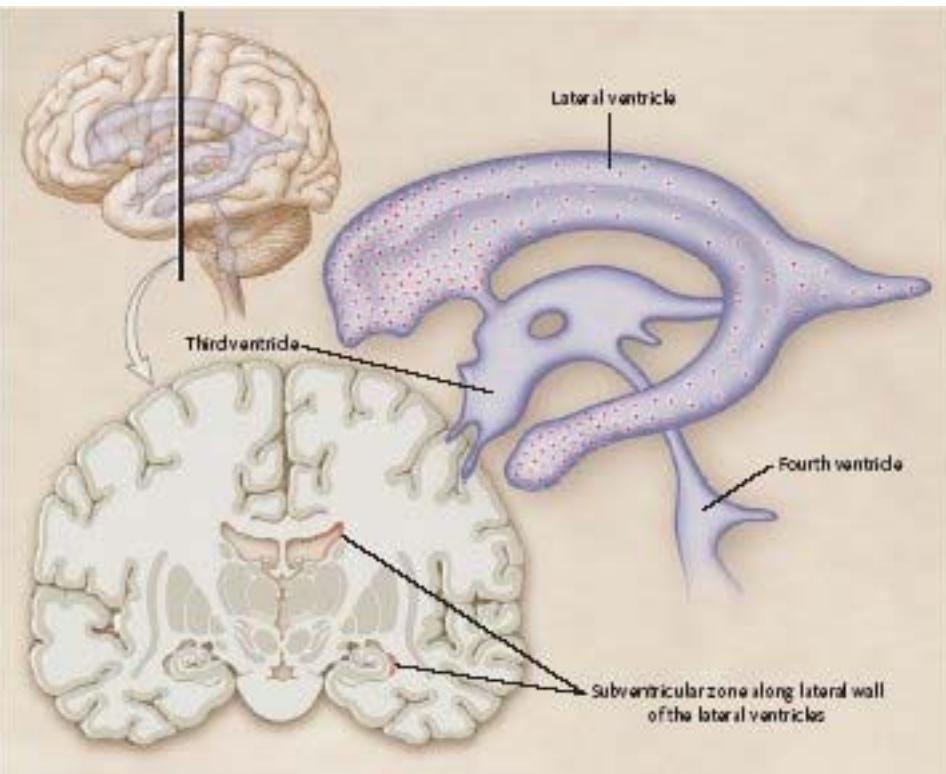
zone subventriculaire

# Neurogenèse chez l'homme adulte

Nombre limité de neurones sans possibilité d'en produire de nouveaux à l'âge adulte



# Neurogenèse chez l'homme adulte



girus denté de l'hippocampe

région sous ventriculaire.

# cellules souches neuronales adultes

capables de donner naissance aux principaux types cellulaires présents dans le cerveau

Isolées et caractérisées *in vitro*

Marqueurs : nestine musashi 1

origine gliale ? Cellules progénitrices circulant dans le sang?

Mécanismes contrôlant la persistance de ce compartiment (concept de niche) ?

Mécanismes contrôlant la détermination/ différenciation des cellules souches dans les lignées gliales et neuronales ?

# Cellules souches adultes

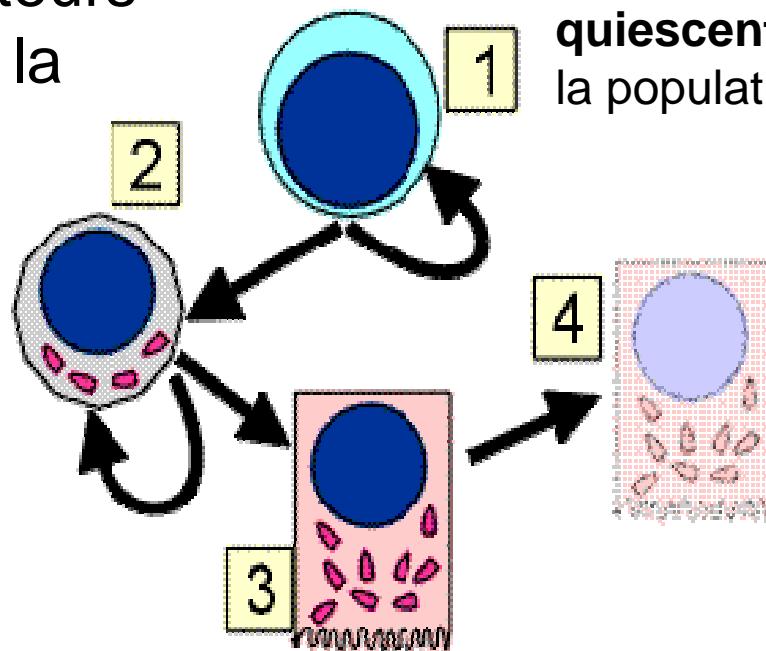
- Définies par l'organe dont elles sont dérivées ou observées *in vivo*: multipotente

(2) Capables de donner naissance à des progéniteurs engagés dans la voie de la différenciation

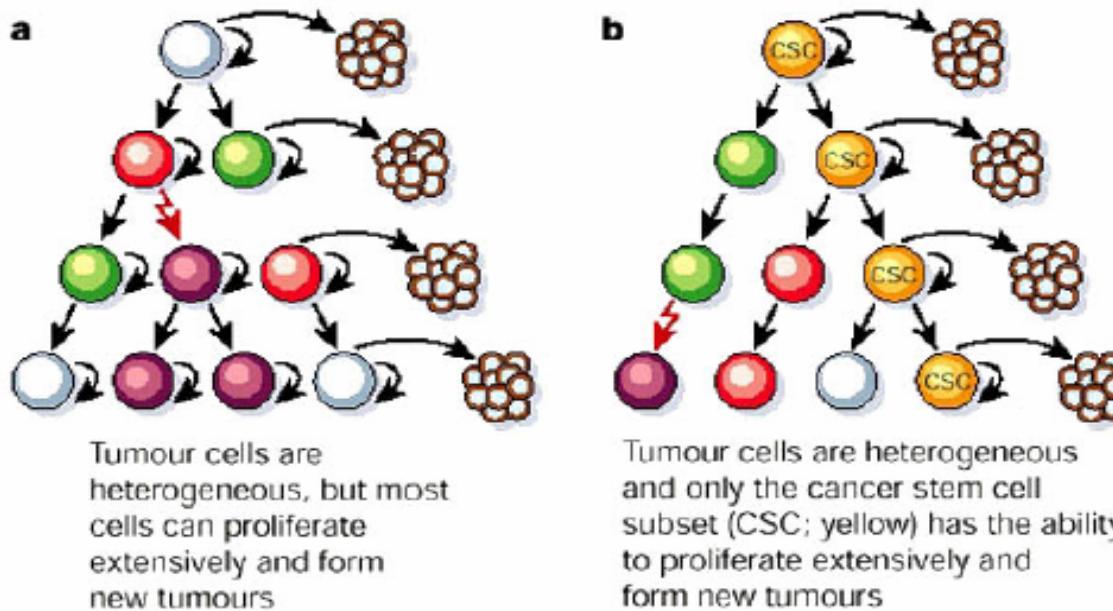
linéage

(1) Capables de s'auto-renouveler **quiescente** (survie de la population de CS)

clonage



## Cancer stem cell hypothesis



Reya et al, Nature 414, 105, 2001

- (a): toutes les cellules d'une tumeur ont la capacité à se diviser et à former de nouvelles tumeurs.
- (b) quelques cellules spécifiques sont capables de former de nouvelles tumeurs : les **cellules souches cancéreuses**

**La notion de cellules souches cancéreuses date des années 1950 au moins, mais pendant longtemps les scientifiques n'ont pas été en mesure de mener à bien les expériences nécessaires pour prouver leur existence en séparant les cellules souches cancéreuses des autres cellules de la tumeur.**

**Les premières expériences réussies ont été effectuées sur des cellules sanguines. En 1997, une équipe de chercheurs de l'université de Toronto a implanté dans des souris des cellules cancéreuses prélevées chez des patients atteints de leucémie**

**\* 1 cellule leucémique humaine sur un million est capable de reproduire la maladie.**

## Identification :

- les cellules souches de la leucémie myéloblastique aigue: **CD34+CD138-**
- la protéine **CD34** est également présent sur les cellules souches hématopoïétiques saines.
- la protéine **CD38** - observée sur la plupart des autres cellules leucémiques est systématiquement absente des cellules souches leucémiques humaines.

En 2003, une autre équipe de chercheurs dirigée par le docteur Muhammad Al-Hajj, a découvert qu'une petite minorité (**environ 1 à 2 %**) de cellules humaines de cancer du sein, pouvaient former des tumeurs une fois implantées dans des souris.

Selon ces chercheurs, il existe dans la tumeur une population de cellules souches programmées pour déclencher le cancer du cerveau. Ils l'ont identifiée à partir d'échantillons de tumeurs humaines, puis injectée chez des souris qui ont à leur tour développé une tumeur de la même nature que celle du patient d'origine (glioblastomes, médulloblastomes) **CD 133+**

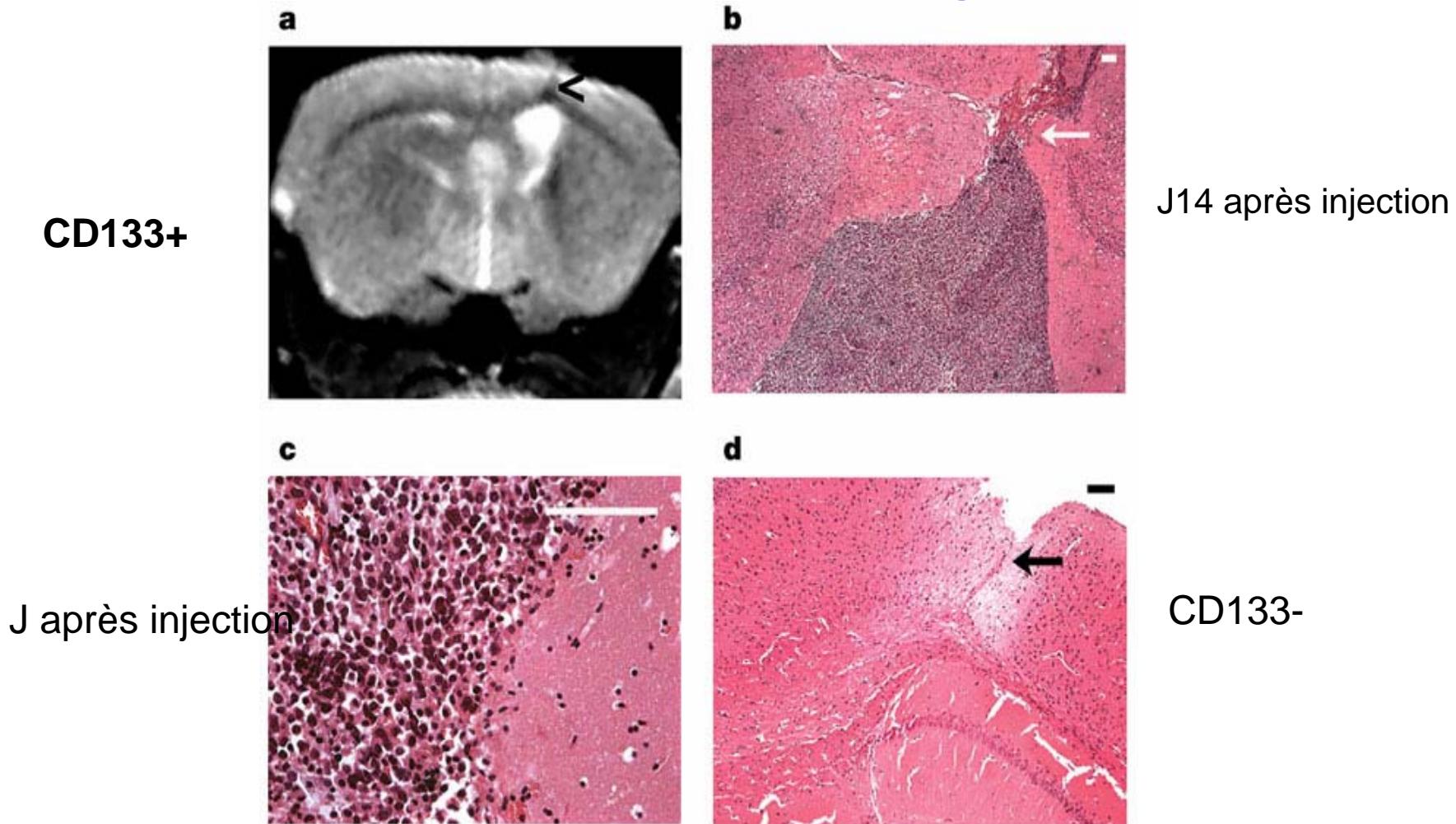
# Identification de cellules souches cancéreuses dans des cancers chez l'homme

1. Reya, T., Morrison, S. J., Clarke, M. F. & Weissman, I. L. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* **414**, 105–111 (2001).
2. Pardal, R., Clarke, M. & Morrison, S. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat. Rev. Cancer* **3**, 895–902 (2003).
3. Lapidot, T. *et al.* A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* **367**, 645–648 (1994).
4. Bonnet, D. & Dick, J. E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Med.* **3**, 730–737 (1997).
5. Al-Hajj, M., Wicha, M. S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S. J. & Clarke, M. F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 3983–3988 (2003).
6. Singh, S. K. *et al.* Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res.* **63**, 5821–5828 (2003).
7. Dick, J. E. Breast cancer stem cells revealed. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 3547–3549 (2003).

**Table 1.** Cell Types and Associated Tumors of the Central Nervous System.

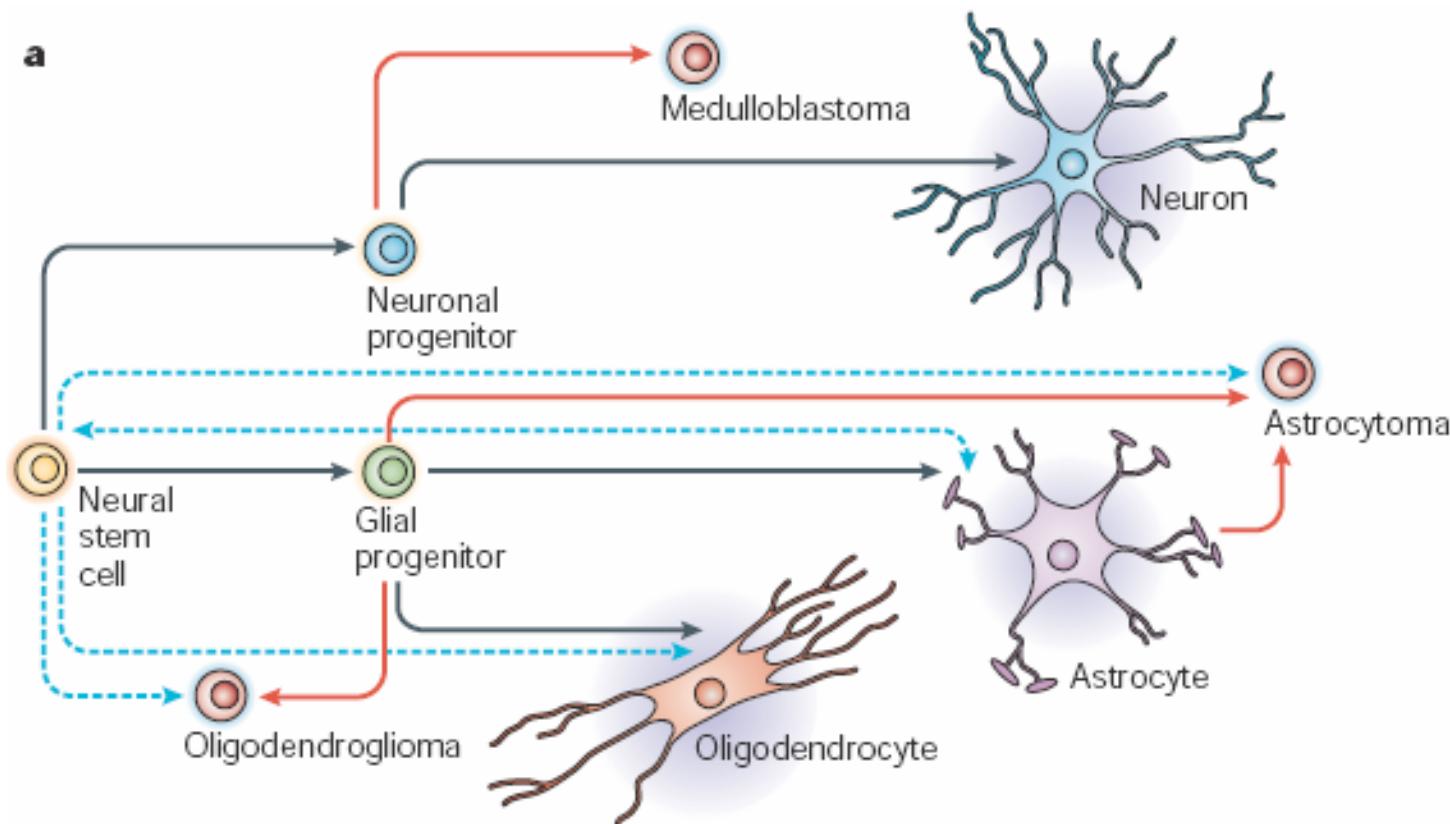
Cell Type	Function	Associated Tumors
Astrocyte	Provides nutrition, insulation, and structural support for neurons	Astrocytoma Pilocytic astrocytoma Diffuse astrocytoma Anaplastic astrocytoma Glioblastoma Oligoastrocytoma Pleomorphic xanthoastrocytoma Subependymal giant-cell astrocytoma
Neuron	Conducts electrical signals within neural systems	Ganglioglioma Gangliocytoma Central neurocytoma
Oligodendrocyte	Provides insulation to neuronal axons to facilitate signal conduction	Oligodendrogloma Oligoastrocytoma
Ependymal cell	Forms lining of the ventricular system	Ependymoma

## Identification of human brain tumour initiating cells : CD 133+



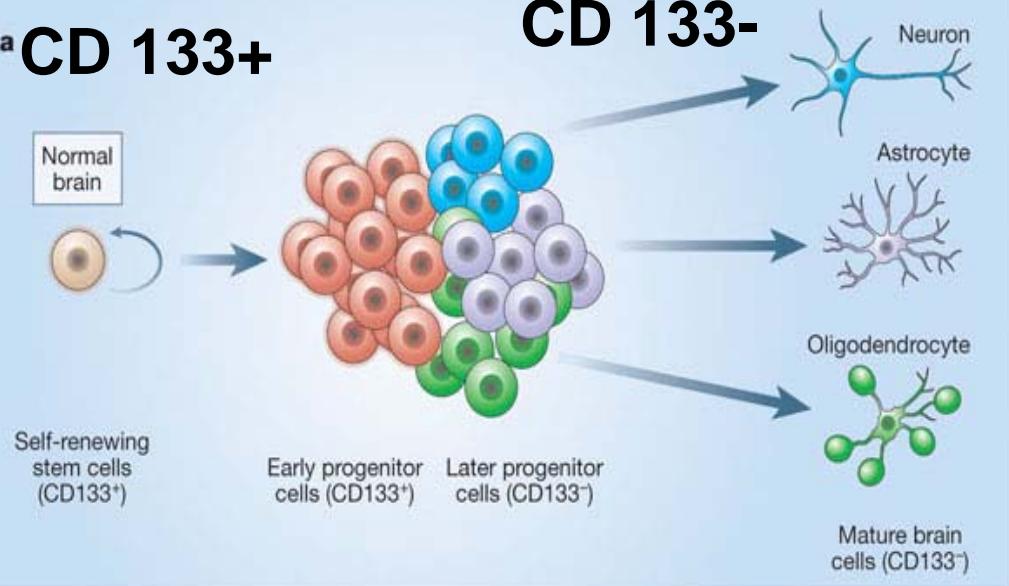
a, Magnetic resonance imaging (MRI) scan of a mouse injected with 1,000 CD133+ medulloblastoma cells shows an enhancing mass under the injection tract (arrowheads) 14 weeks post-injection. b, c, Low (b) and high (c) magnification histological sections of the xenograft show a highly cellular mass below the injection site (white arrow in b). d, Histological section of mouse brain injected with CD133- medulloblastoma cells shows the injection tract (black arrow), but no tumour formation. Scale bar on all panels represents 100 microns.

# Classification des tumeurs cérébrales



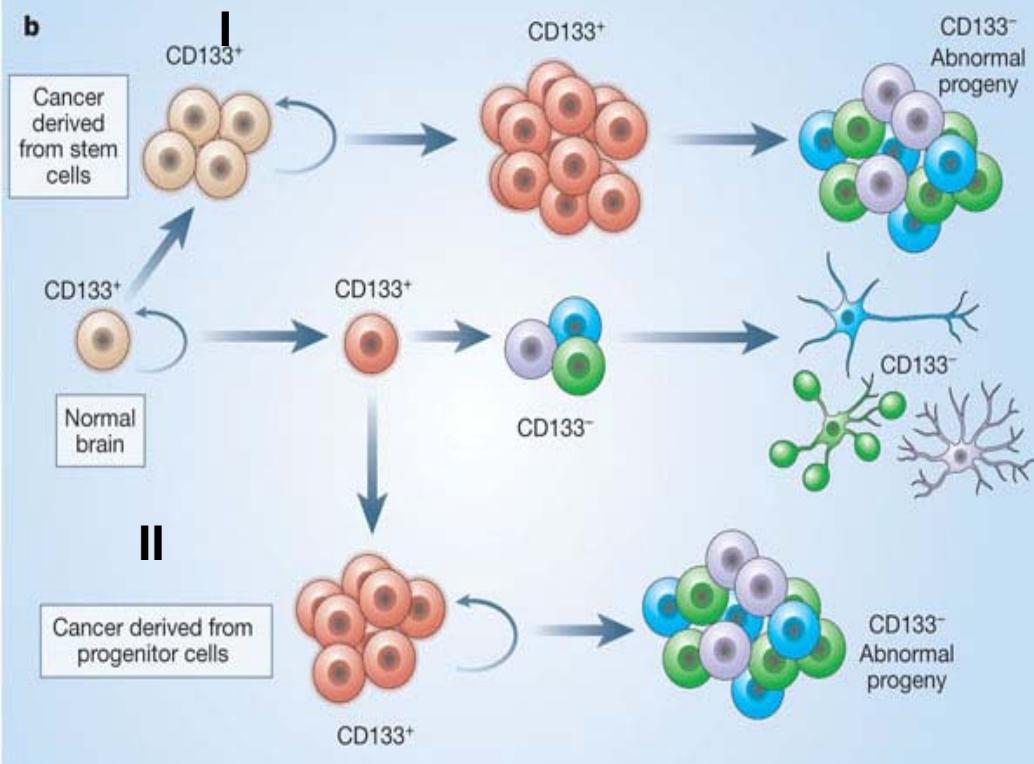
**a** CD 133+

CD 133-



**a**, In the normal brain, stem cells, which express the CD133 marker and so are designated CD133+, can generate new stem cells by the process of self-renewal. They can also produce early progenitor cells (CD133+), and later progenitor cells (CD133-) that give rise to the mature forms of brain cells (neurons, astrocytes and oligodendrocytes, all CD133-). Unlike the stem cells, progenitor cells have limited ability to replicate.

**b**



**b**, Singh *et al.*<sup>1</sup> have identified cancer stem cells. Such cells could arise from CD133+ brain stem cells, when loss of normal constraints results in expansion of the abnormal stem-cell pool, or from early CD133+ progenitor cells as a result of mutations that make these cells self-renewing.

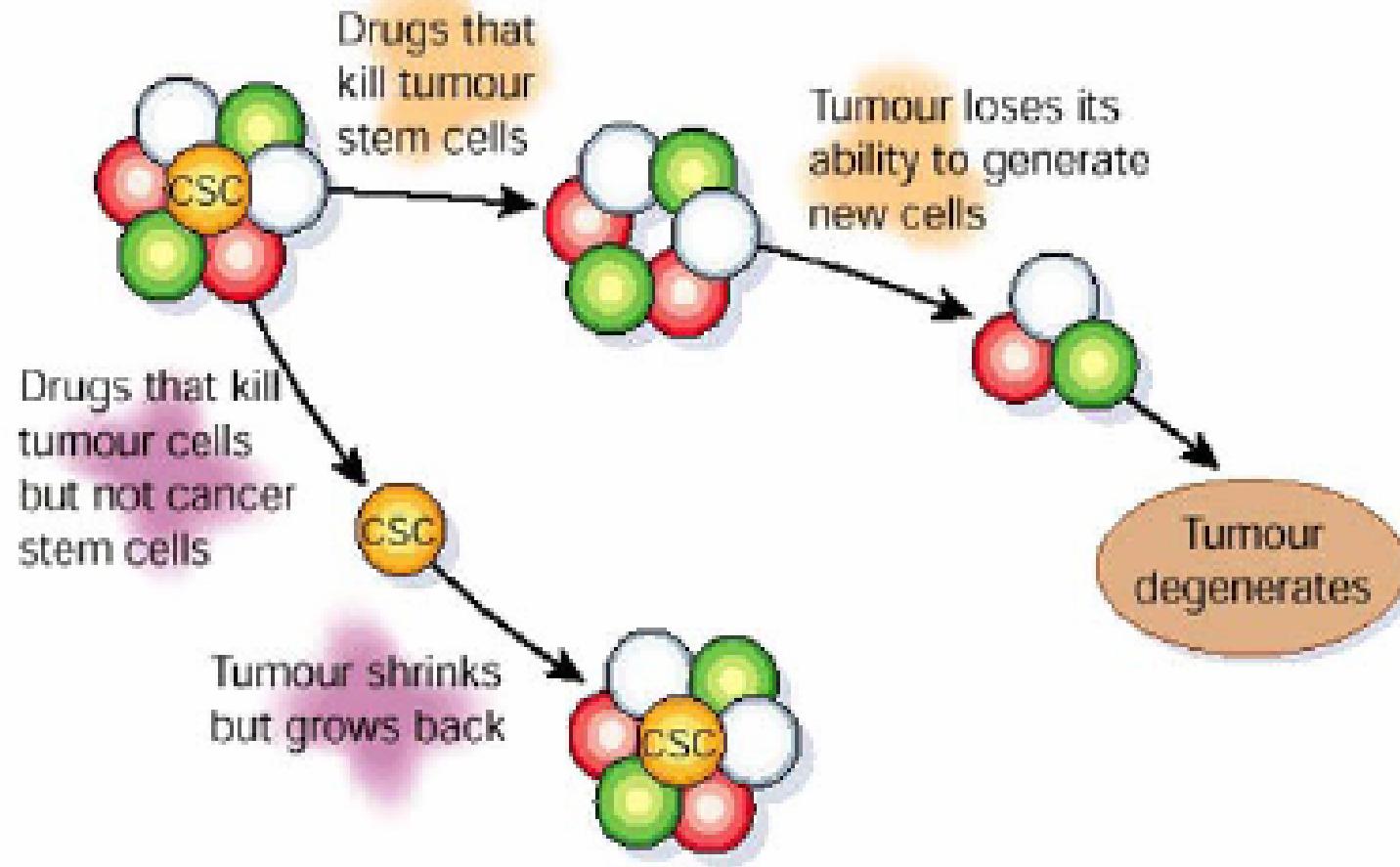
In either case, the cancer stem cells also generate abnormally differentiated CD133- progeny that cannot self-renew and thus cannot form new tumours.

**Conséquence thérapeutique de la présence des CSC : tant que les cellules souches d'un cancer ne sont pas détruites, le cancer n'est pas guéri.**

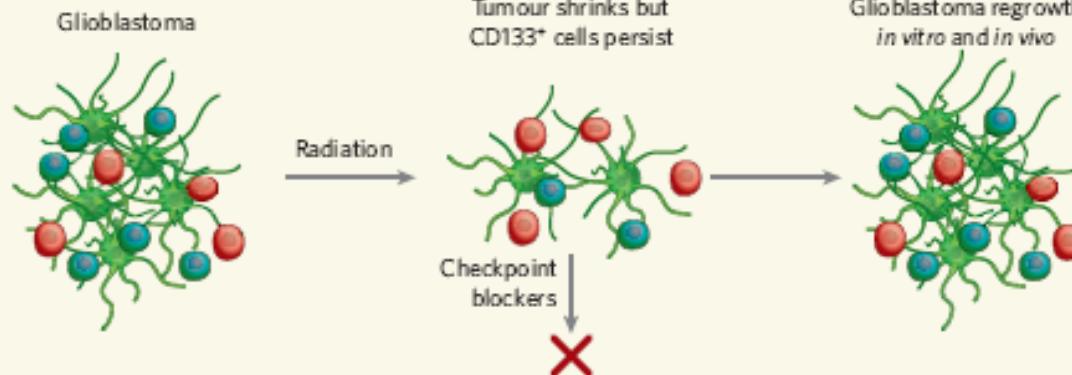
**- Ces cellules souches sont en petit nombre (probablement 1/100ème à 1/1000ème des cellules présentes dans une tumeur).**

**→ Difficulté de les éradiquer et nécessité de marqueur pour les identifier**

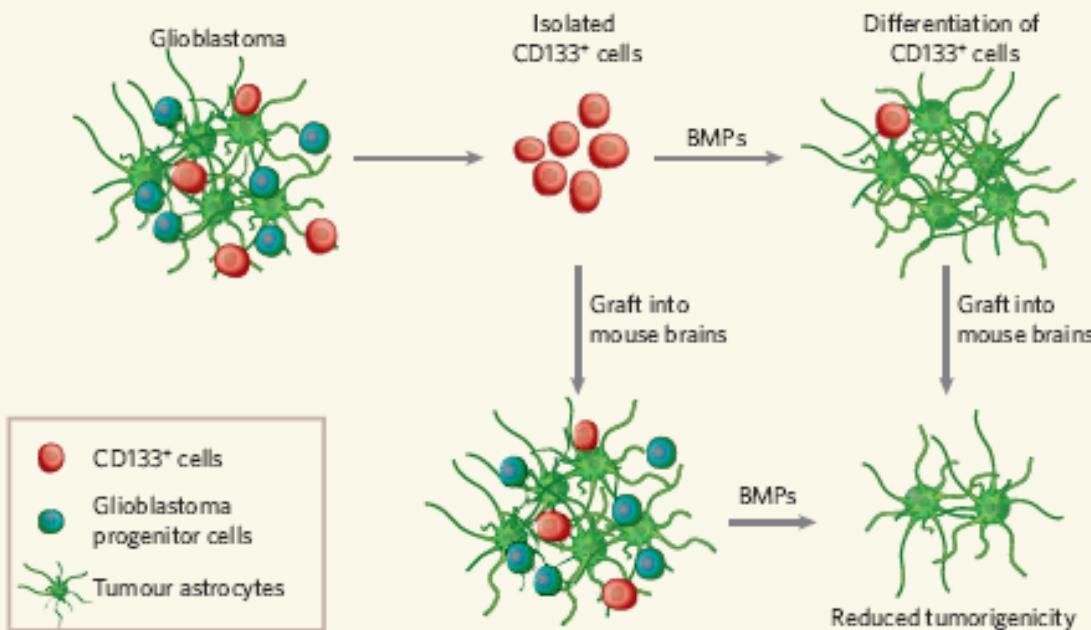
# Therapeutic approach of cancer



**a Treatment with ionizing radiation**



**b Treatment with BMPs**



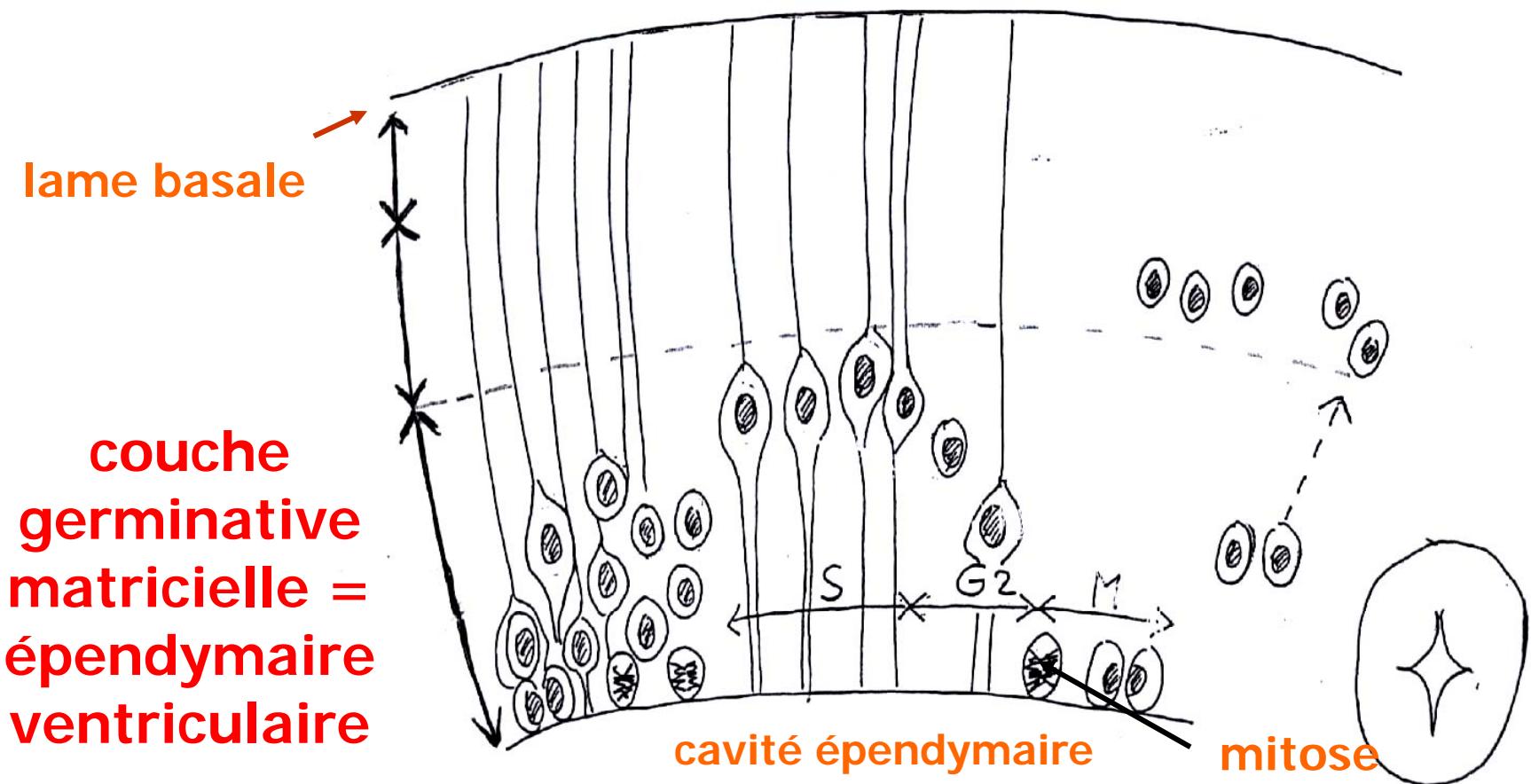
Dirks., dec 2006, Nature, 444 687-688

Bao et al., dec 2006, Nature, 444 756-760

Piccirillo et al., dec 2006, Nature, 444 761-766

# Couche ventriculaire ou germinative

Au cours du cycle cellulaire, les mitoses s'effectuent au contact de la lumière, d'où le nom de zone germinative.



# Couche intermédiaire ou manteau

neuroblastes (puis glioblastes)

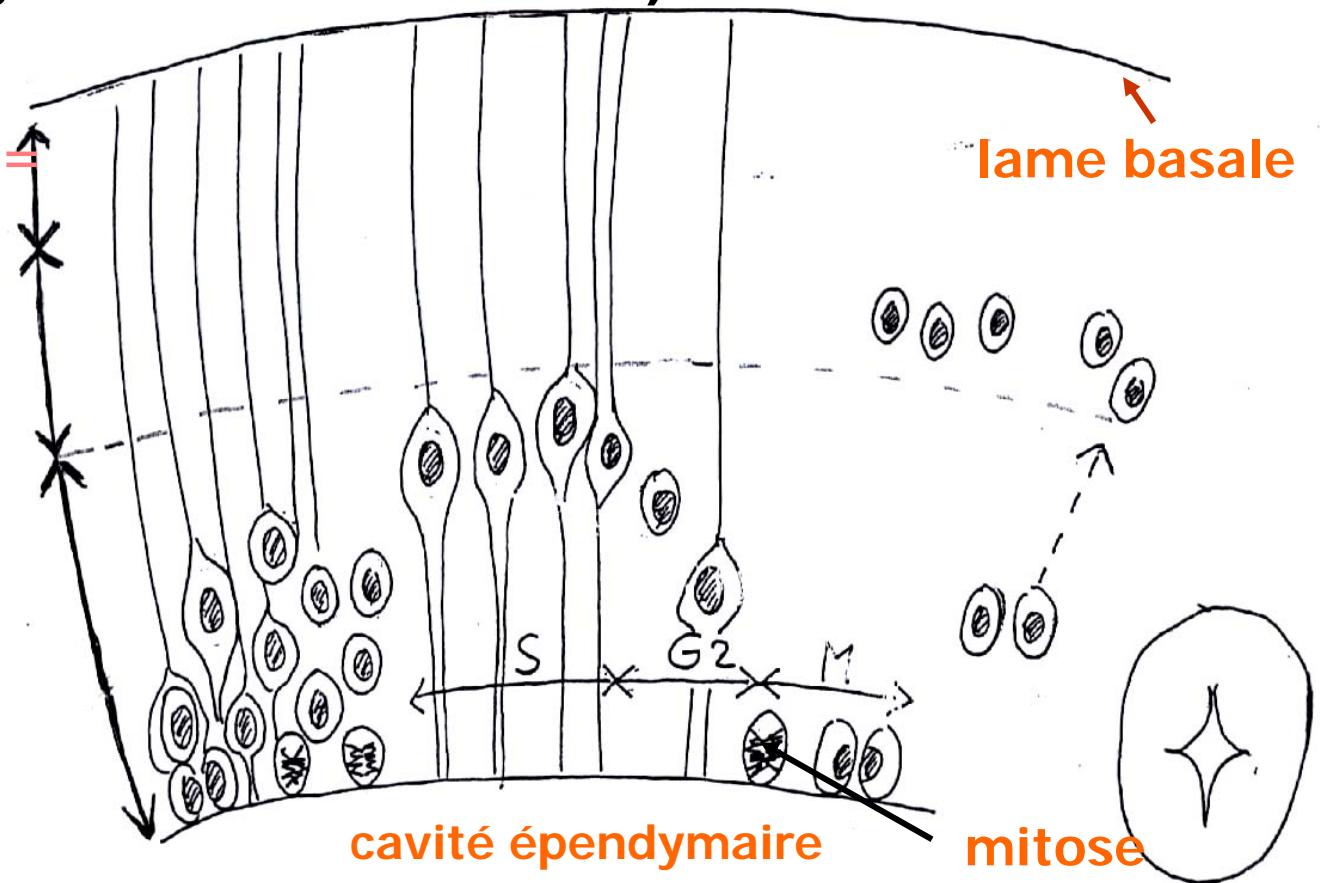
gradient centrifuge

glie radiaire (organisation en colonne)

couche marginale =  
voile

manteau =  
couche  
intermédiaire

couche  
germinative  
matricielle =  
épendymaire



# Couche marginale

prolongements des neuroblastes du manteau de la région considérée, puis par les prolongements de cellules d'autres régions du système nerveux (pas de corps cellulaire)  
future substance blanche

