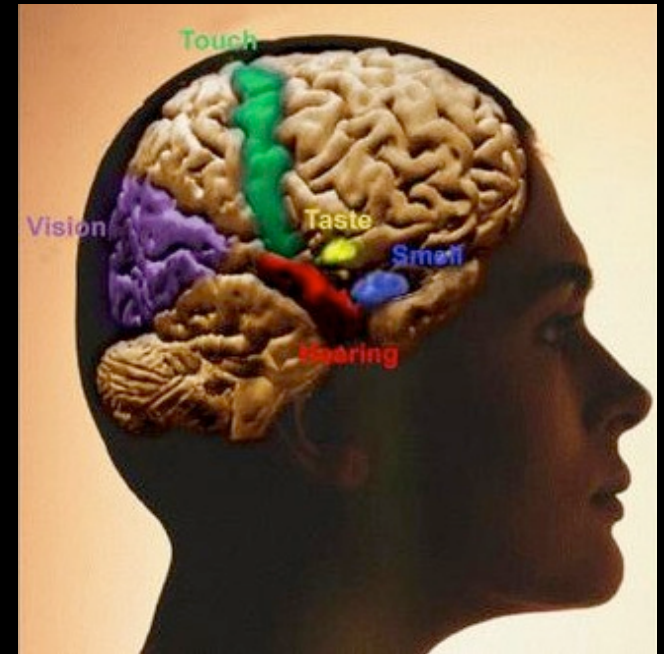
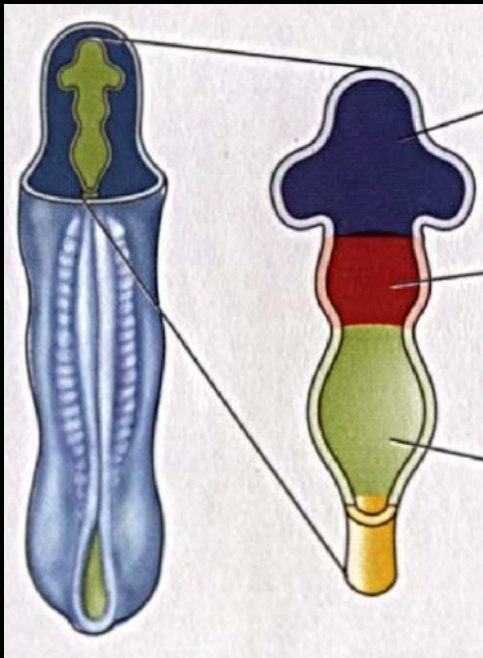


**Ce cours est enregistré
et mis en ligne sur les
plateformes UNIGE.**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Développement et malformations du système nerveux central De la gouttière neurale aux hémisphères



SpeakUp room: brain101
Room key: 74421

Prof. A. Ruiz i Altaba
Faculté de Medecine



Sources principales:

- Embryology.ch <http://www.embryology.ch>

Module 22 Système nerveux (Aussi parties des modules 7,8).

* Bear, Connors & Paradiso, Neurosciences, - Chapitre 7

- Moore, Persaud, Torchia, The developing human
Chapitre 5: 4-8 semaines

(Diapos de ces ouvrages et autres)

Titre expliquant le contenu de la diapositive



IMPORTANT



EXEMPLE CLINIQUE



APPROCHE EXPERIMENTALE



QUESTION NON RESOLUE



POUR LES SPECIALISTES

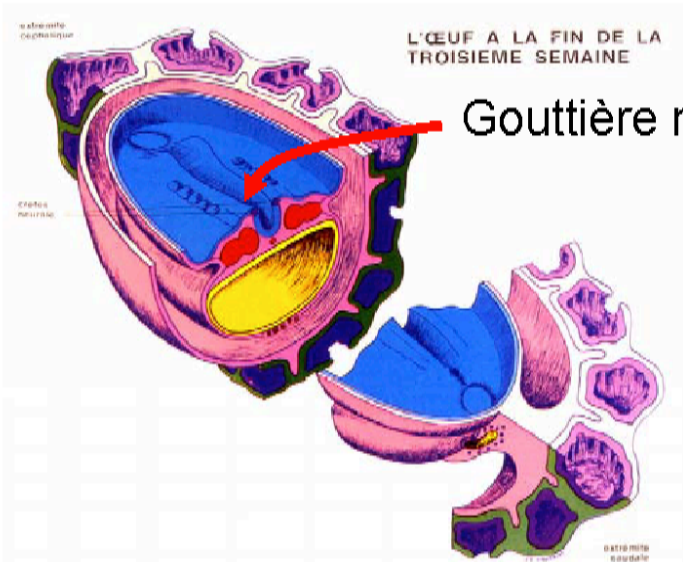
Le tube neural et la différenciation cellulaire

- La formation du cerveau et du cortex cérébral
- Mécanismes de formation des axes: A-P et D-V
 - L'entretien cellulaire du cerveau adulte:
cellules souches

Exemples de malformations et maladies

Anencéphalie, spina bifida, hydrocéphalie,
lissencéphalie, microcéphalie, cyclopie,
tumeurs cérébrales

- Le tube neural et la
différenciation cellulaire



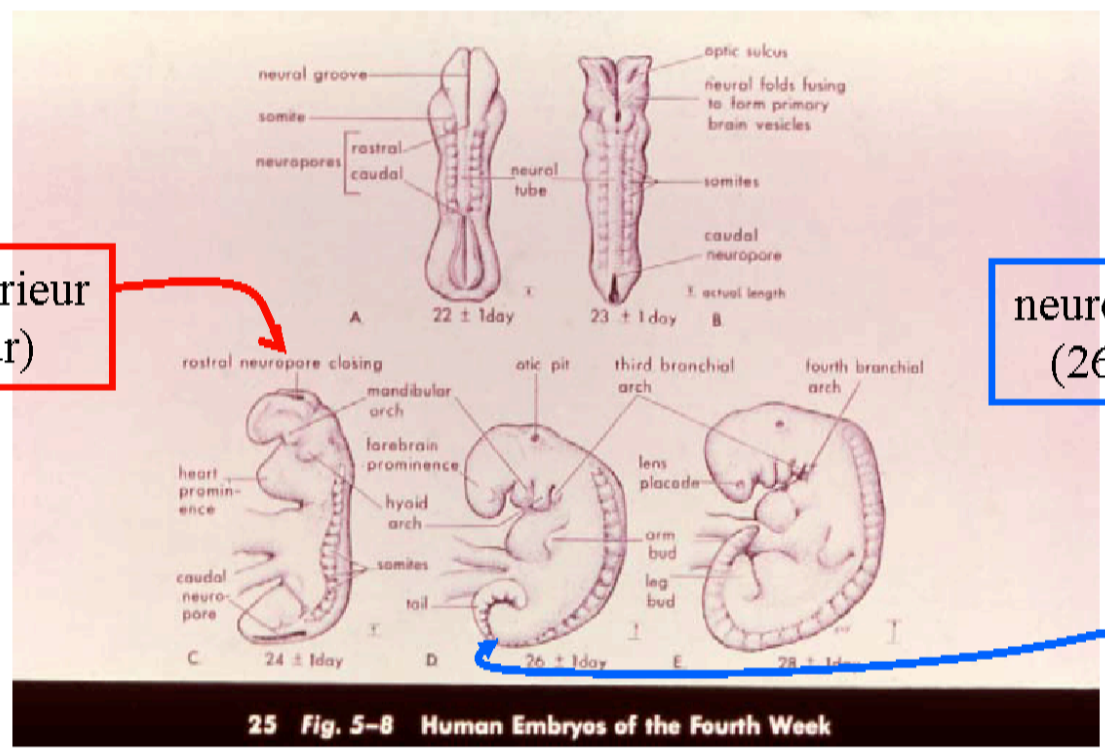
L'ŒUF A LA FIN DE LA TROISIEME SEMAINE

Gouttière neurale



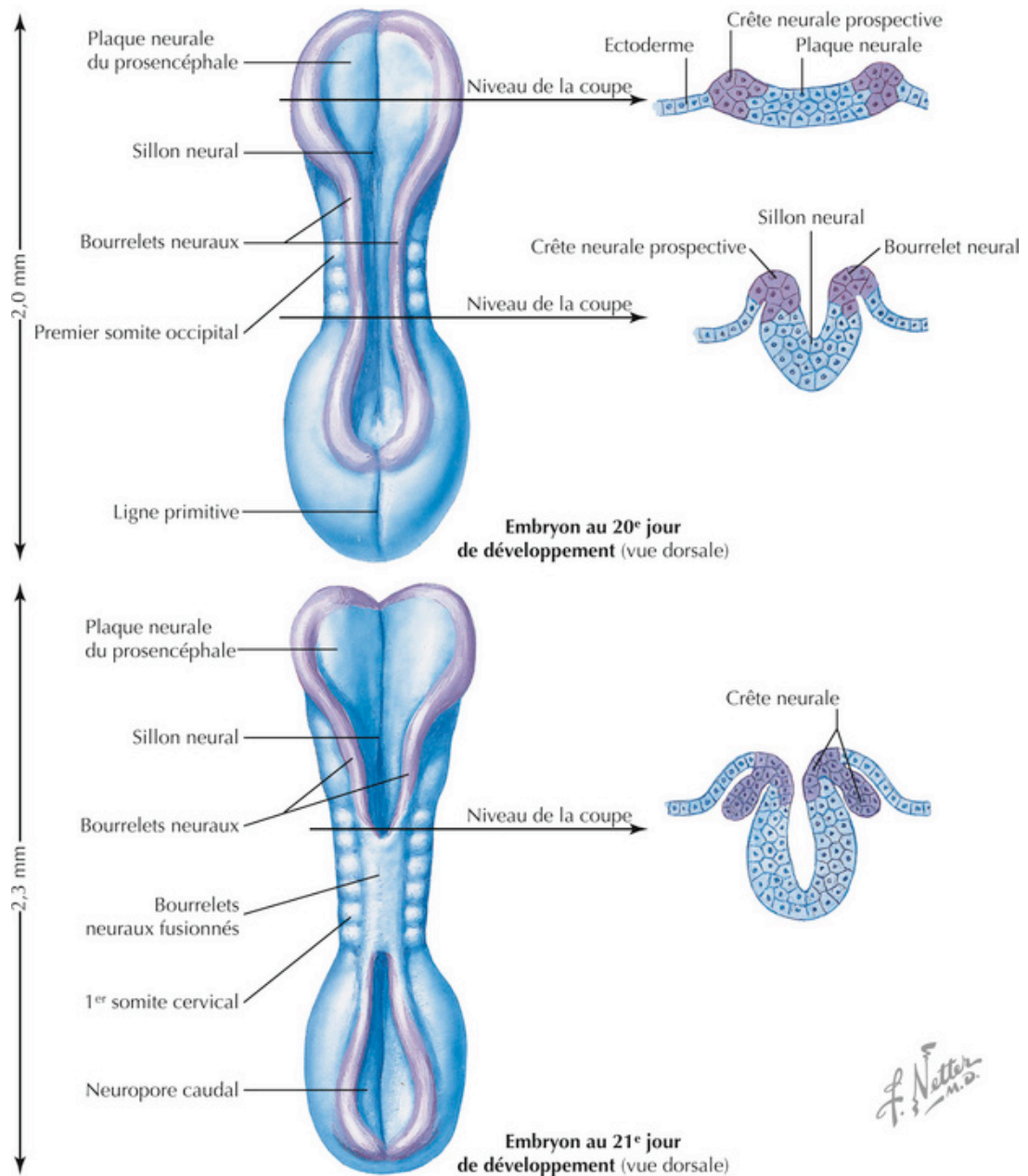
4^{ème} semaine:
Fermeture du tube neural

neuropore antérieur
(24-26^{ème} jour)

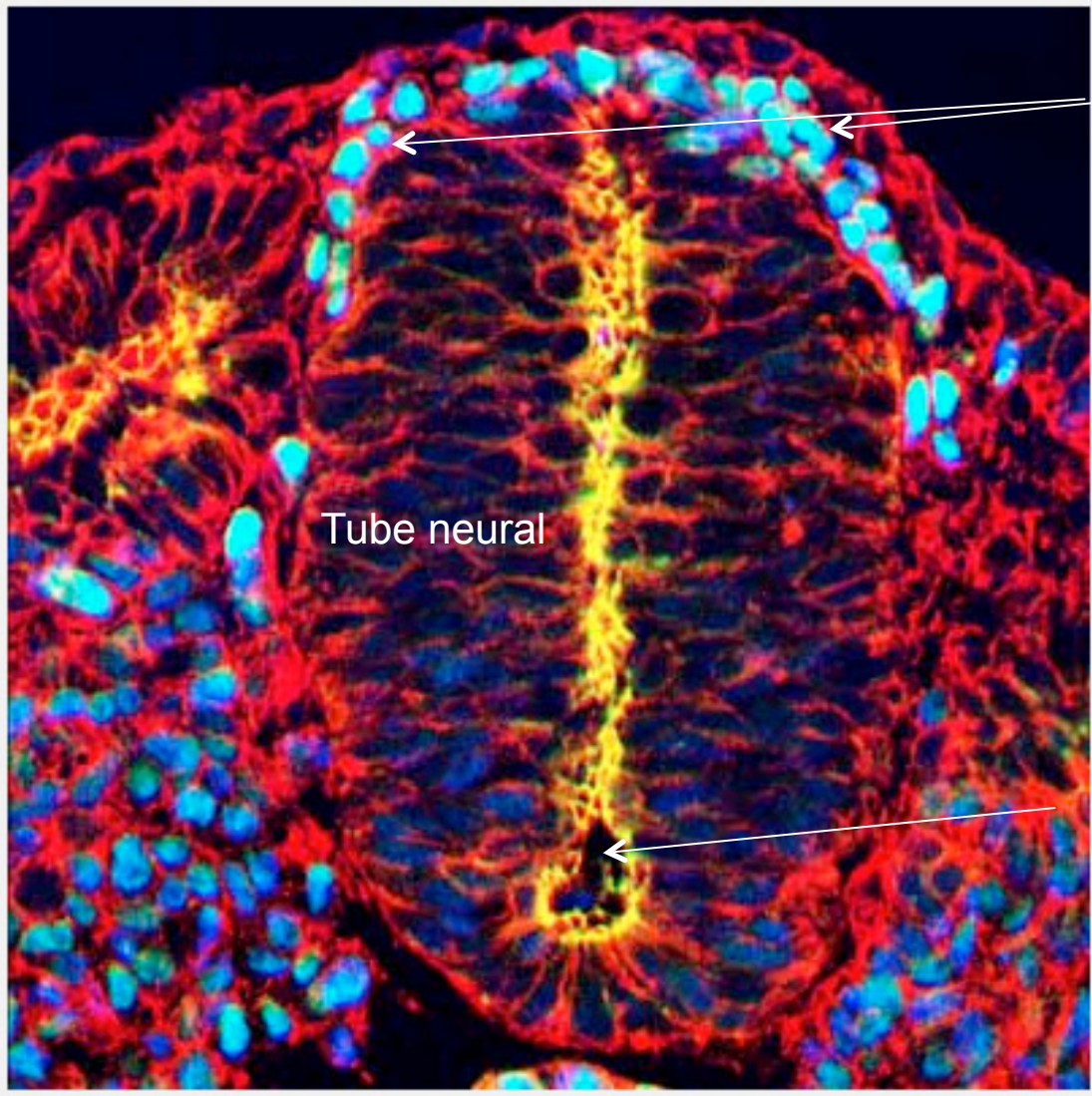


neuropore postérieur
(26-28^{ème} jour)

25 Fig. 5-8 Human Embryos of the Fourth Week



F. Netter M.D.



Crêtes neurales

Tube neural

Canal neural

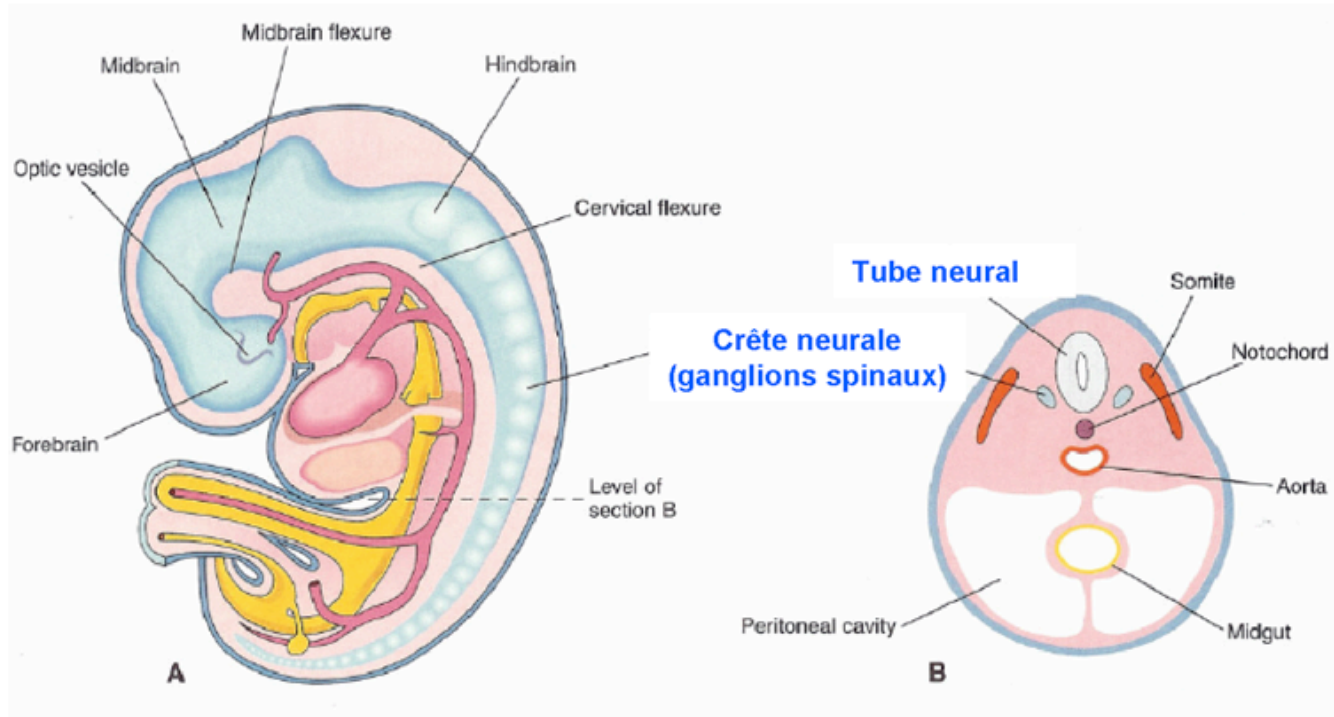
Tube neural → système nerveux central (cerveau et moelle épinière)

Canal neural → au niveau de l'encéphale: les ventricules
au niveau de la moelle épinière: le canal central

Crêtes neurales → la plus grande part du système nerveux périphérique
(ganglions craniaux, spinaux et autonomes)



Vers la fin de la 4ème semaine



Moore & Persaud 18.3

Neurogenèse

Divisions cellulaires et migrations

Tube neural versus crêtes neurales

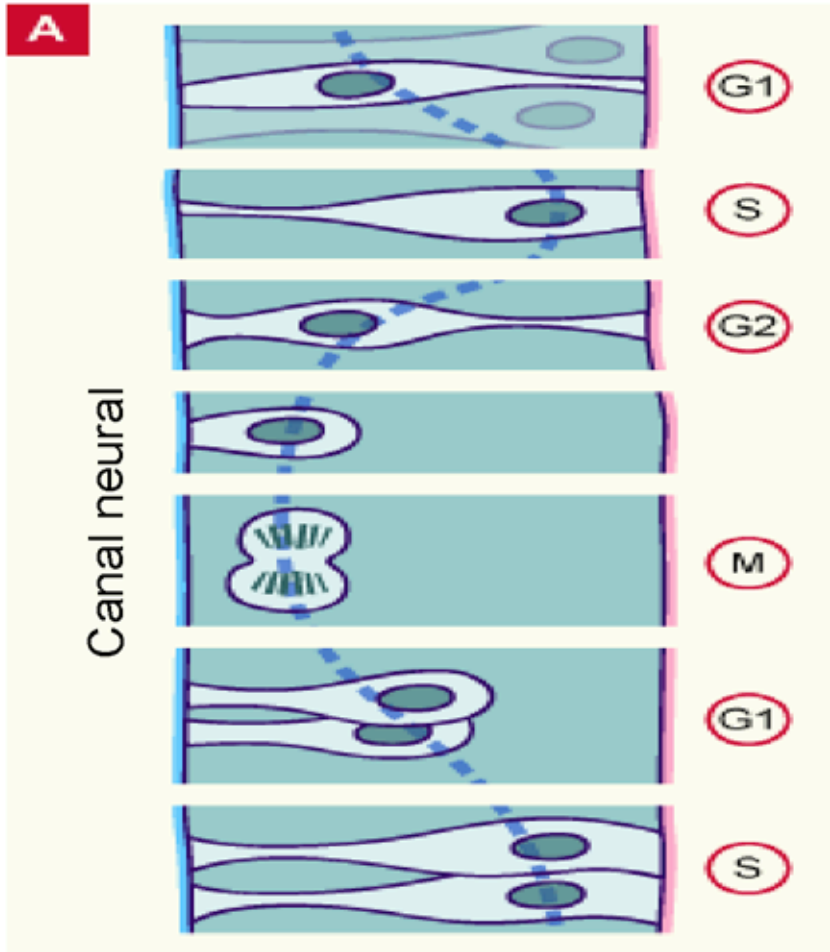
<https://www.youtube.com/watch?v=WmqvOUBh2cc>

<https://www.youtube.com/watch?v=vvBBFOu9h1w>

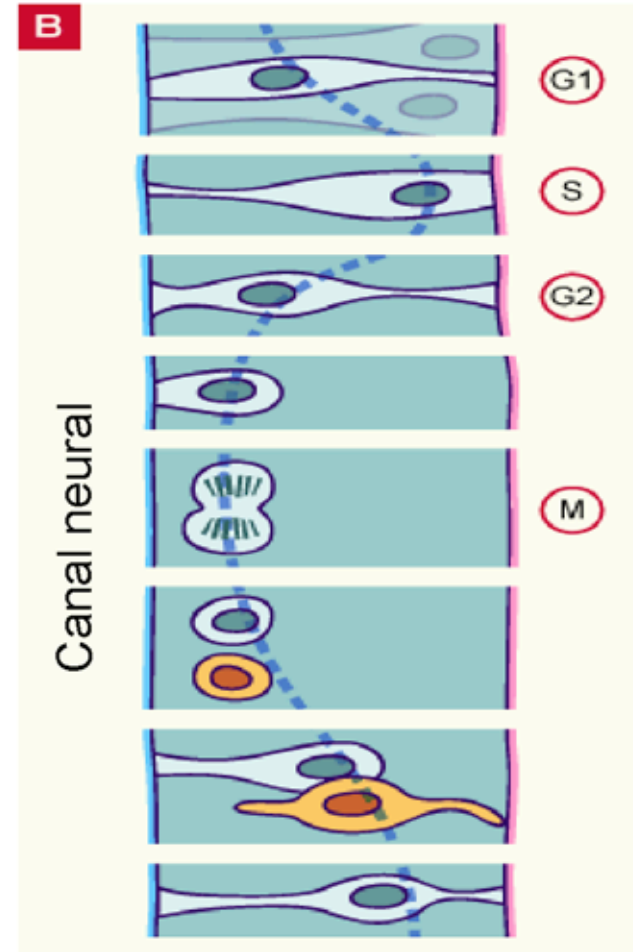
Liens avec les cours du Prof. Pedro Herrera



Histogenèse du tube neural



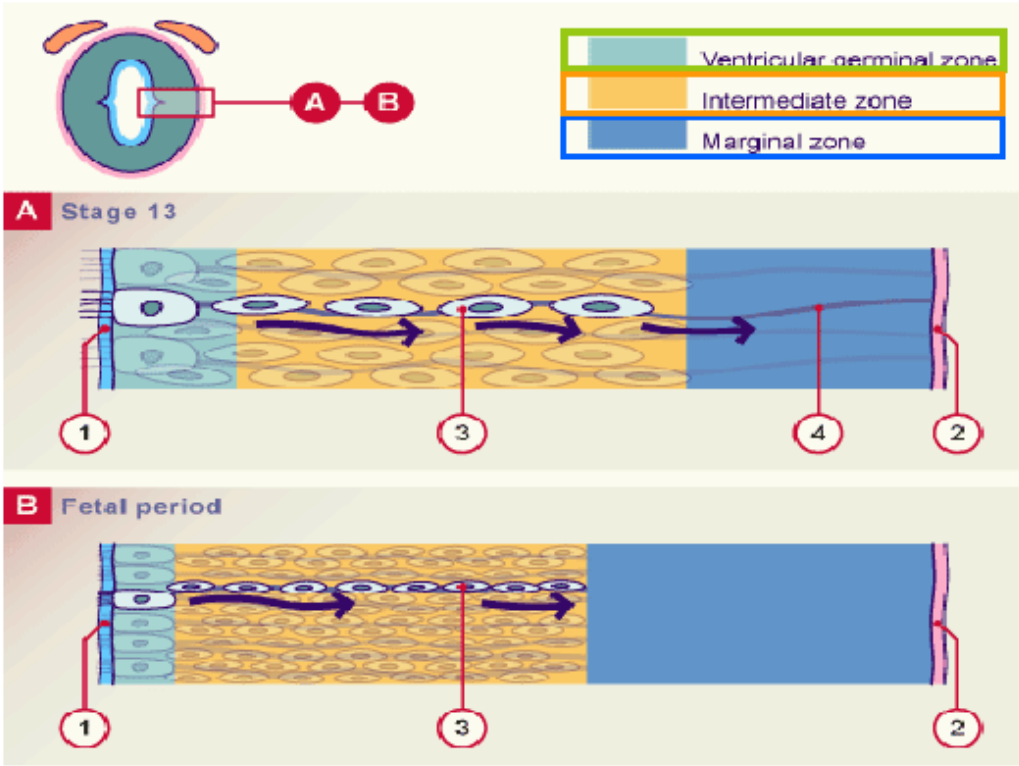
Prolifération des **cellules** souches
matricielles **neuroépithéliales**



Différenciation
et migration cellulaires



Histogenèse médullaire



Couche ventriculaire ou germinative (interne)
Cellules neuroépithéliales, mitoses.
Deviens épendyme

Couche du manteau (intermédiaire)
Neuroblastes et glioblastes
en différenciation
Forme la **substance grise**

Couche marginale (externe)
Fibres nerveuses
Forme la **substance blanche**

- 1 membrane limitante interne
- 2 membrane limitante externe
- 3 neuroblaste en migration
- 4 glie radiaire

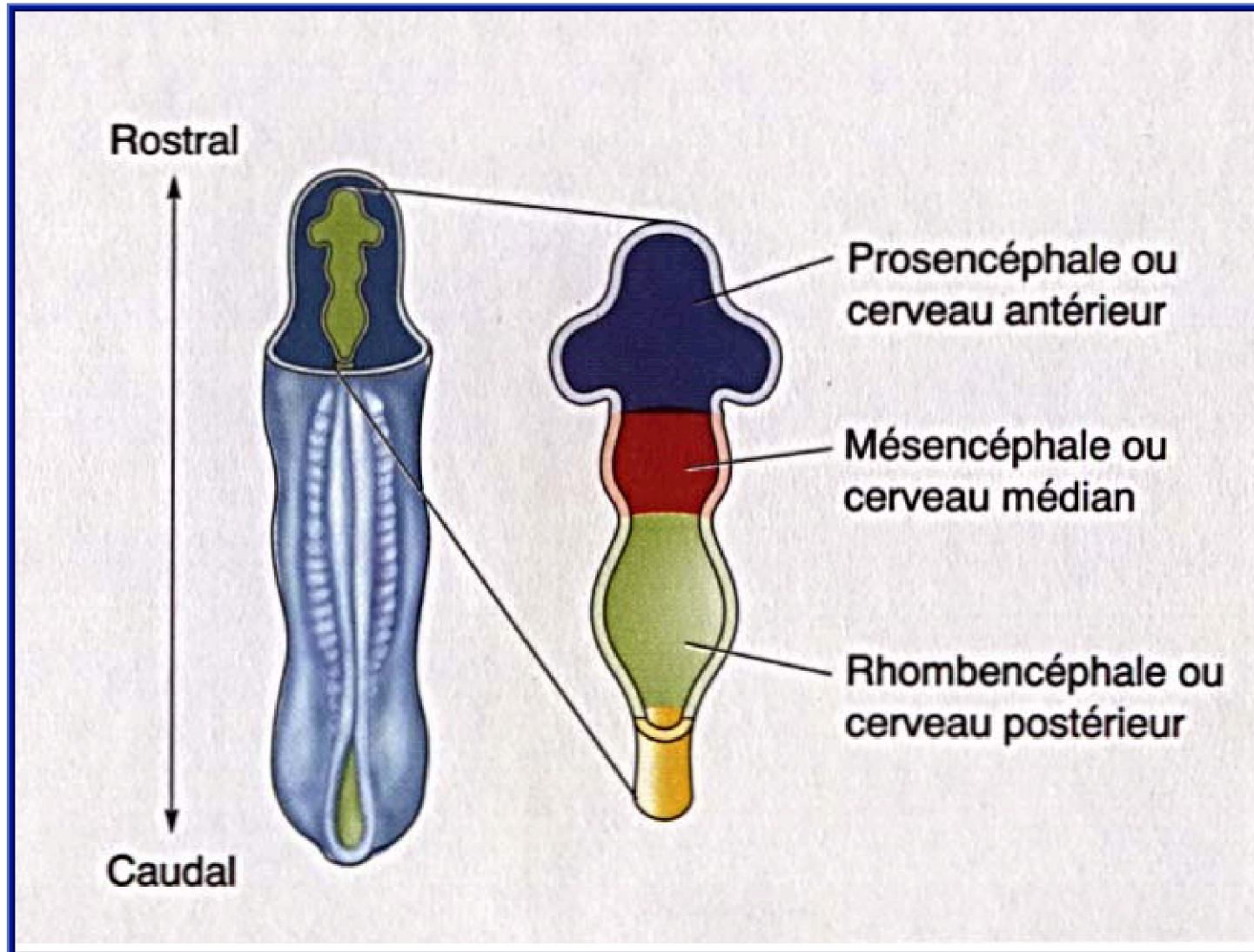
NB Substance grise:
• centrale dans la moelle et le tronc cérébral.
• périphérique dans hémisphères cérébraux et cervelet

Points clés

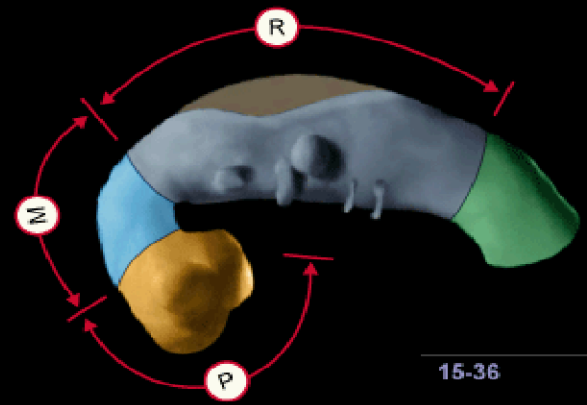
- La plaque neurale se forme avant la 4ème semaine.
- La plaque devient un tube durant la 4ème semaine.
- Le tube se ferme du centre aux pôles : les neuropores.
- La plaque et le tube sont formés par des cellules peu différenciées : le neuroépithélium.
- Différenciation cellulaire du tube neural : prolifération des cellules souches qui restent en contact avec le canal central.
- Les cellules différenciées perdent ce lien et migrent vers l'extérieur.
- Formation des couches et des sous-populations par vagues des neuroblastes/neurones en voie de différenciation.
- Le temps de différenciation et la position sont les clés pour déterminer le destin final des précurseurs.

- La formation du cerveau et du cortex cérébral

Les trois vésicules primitives du cerveau

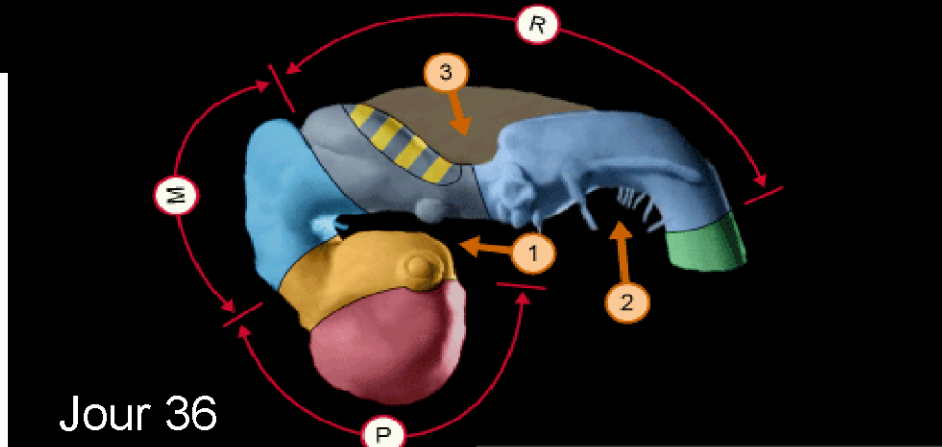


11-29
Jour 29



Formation des vésicules cérébrales

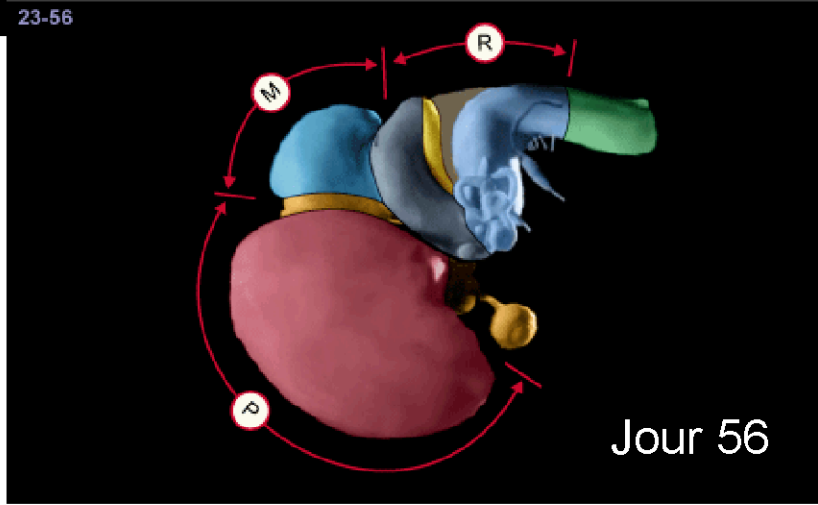
15-36



Courbures:
1 mésencéphalique
2 cervicale
3 pontique

Jour 36

23-56

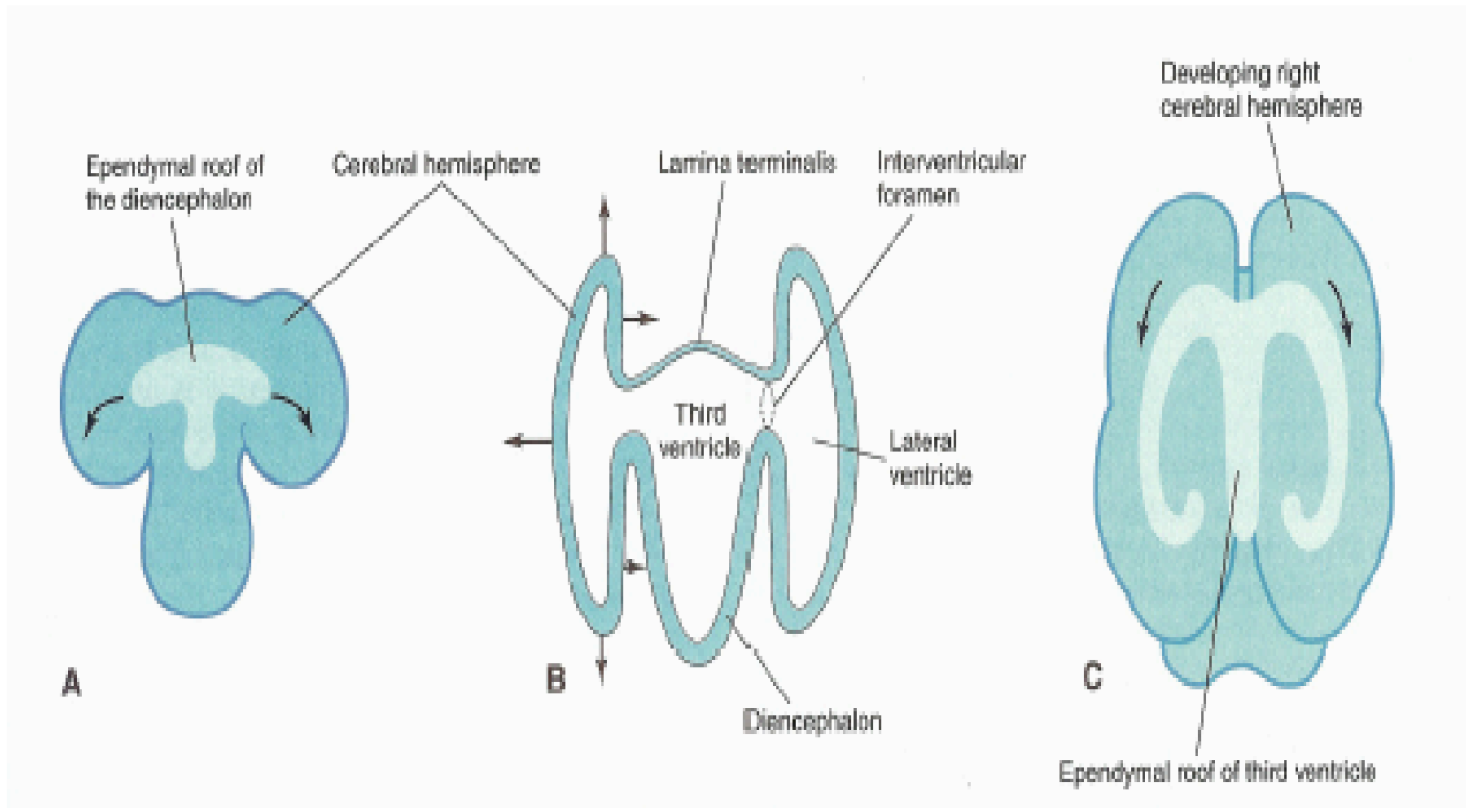


Jour 56

- P** prosencéphale
→ télencéphale + diencephale
- M** mésencéphale
- R** rhombencéphale
→ métencéphale et myélocéphale

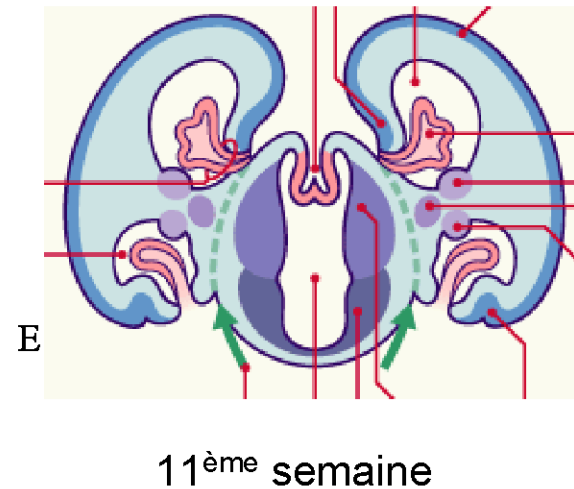
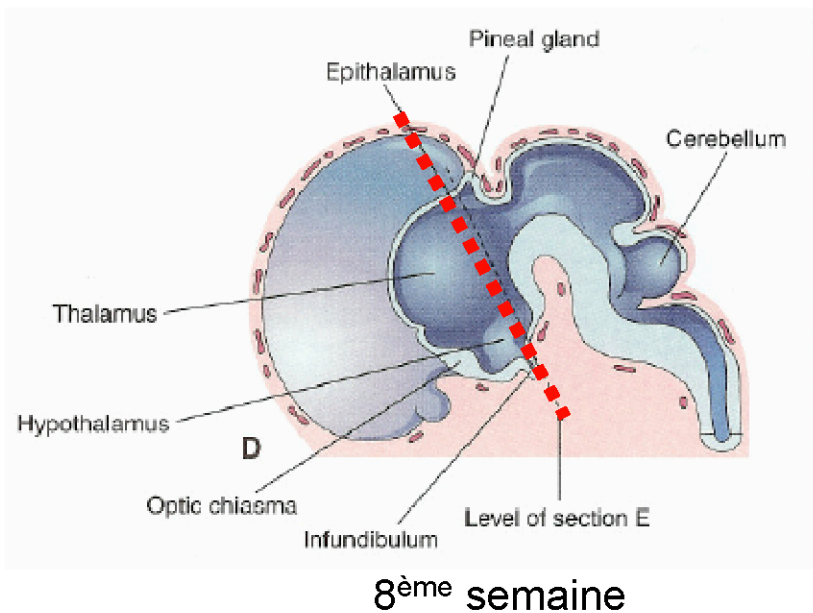
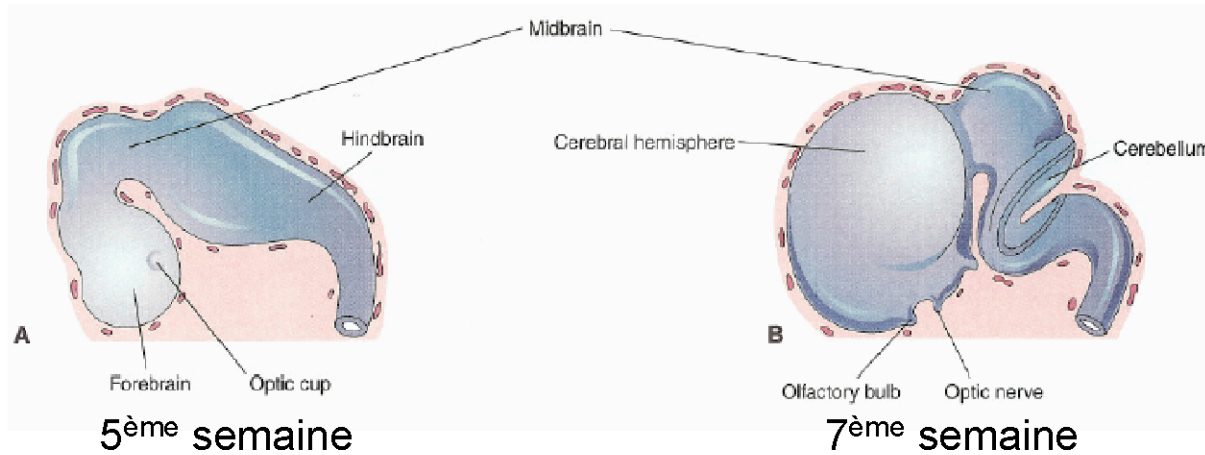


Croissance des hémisphères

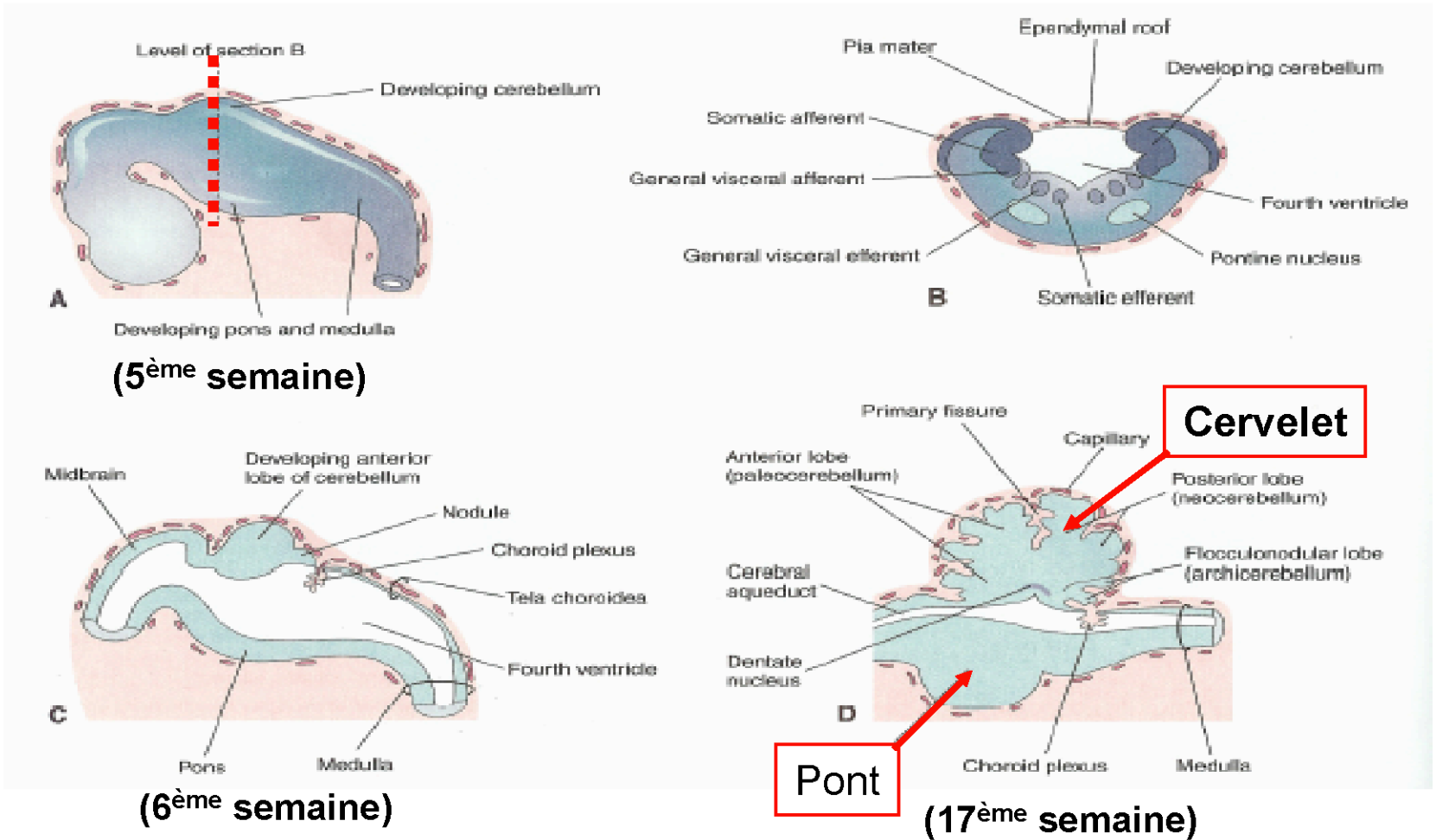


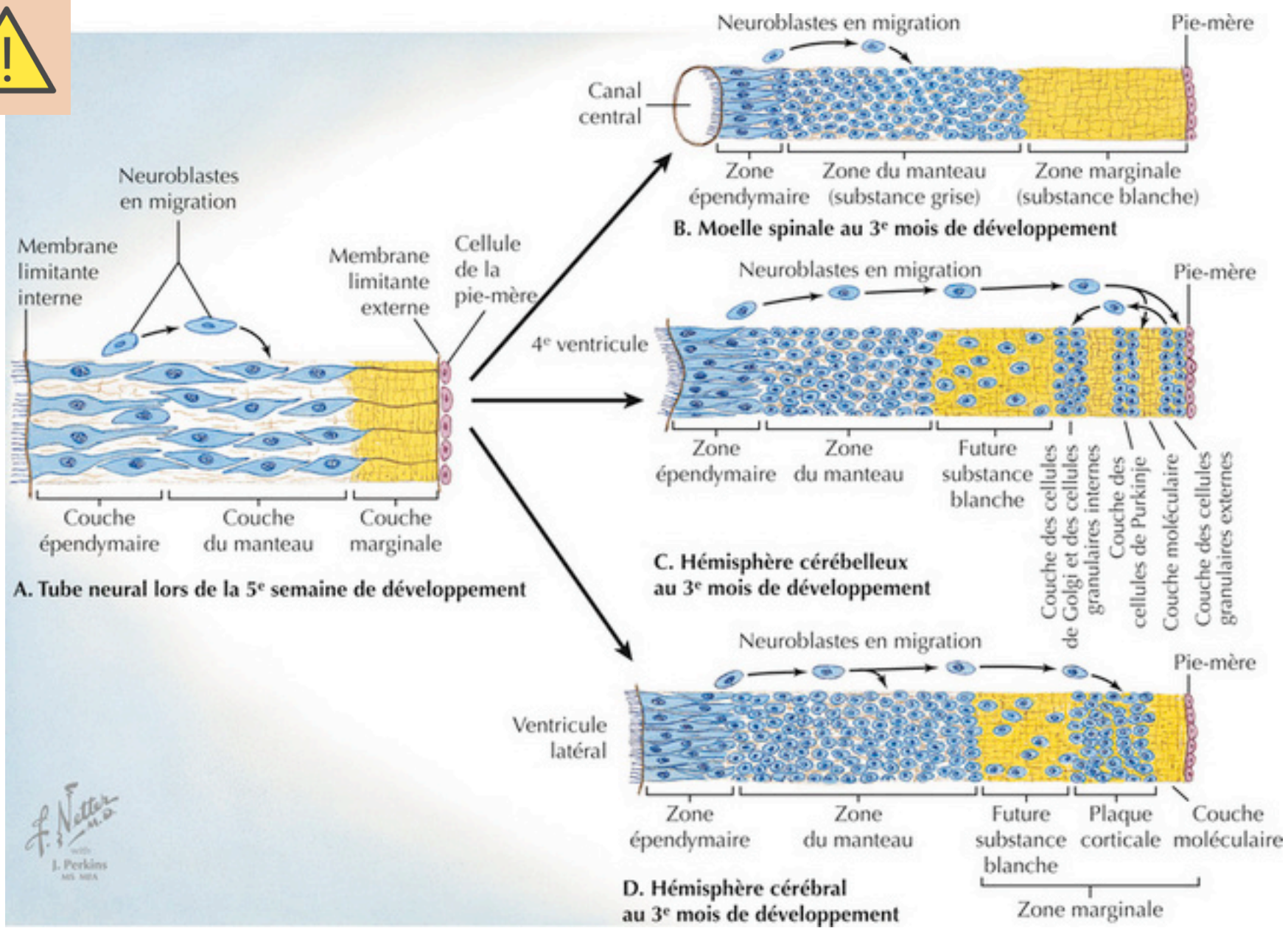
Moore & Persaud 18.28

Cerveau antérieur (télencéphale et diencephale)



Métencéphale



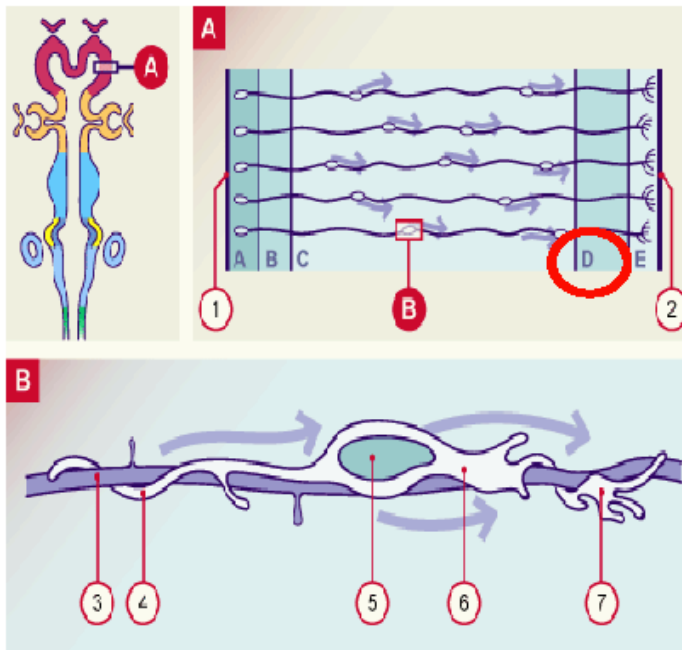


F. Netter M.D.
with
J. Perkins
M.D. M.B.A.



Différentiation cellulaire du cortex cérébral

- Migration radiaire

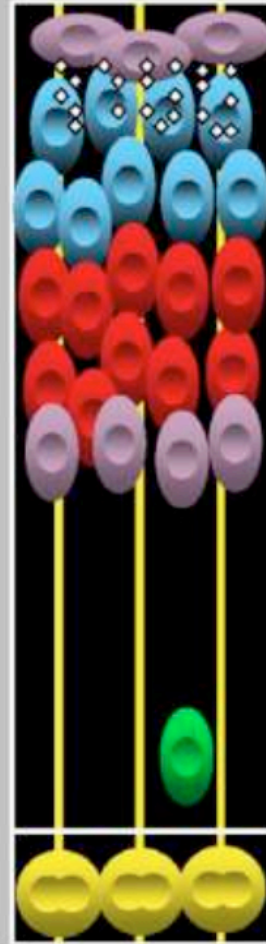
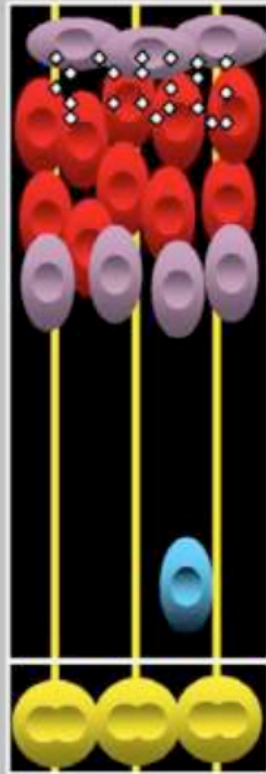
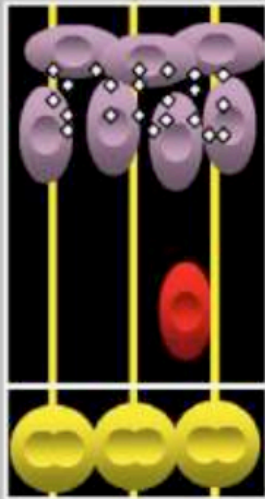


- 1 membrane limitante interne (cavité épendymaire)
- 2 membrane limitante externe (pie-mère)
- 3 prolongement cellulaire spécialisé de la glie radiaire
- 4 processus postérieur du neurone en migration
- 5 noyau du neurone en migration
- 6 neurone en migration
- 7 processus antérieur du neurone en migration

- A Zone ventriculaire
B Zone subventriculaire
C Zone intermédiaire
D Plaque corticale Neocortex
E Zone marginale

Radial migration in the cerebral cortex

Reelin



Les 6 couches du néocortex



Classification histologique

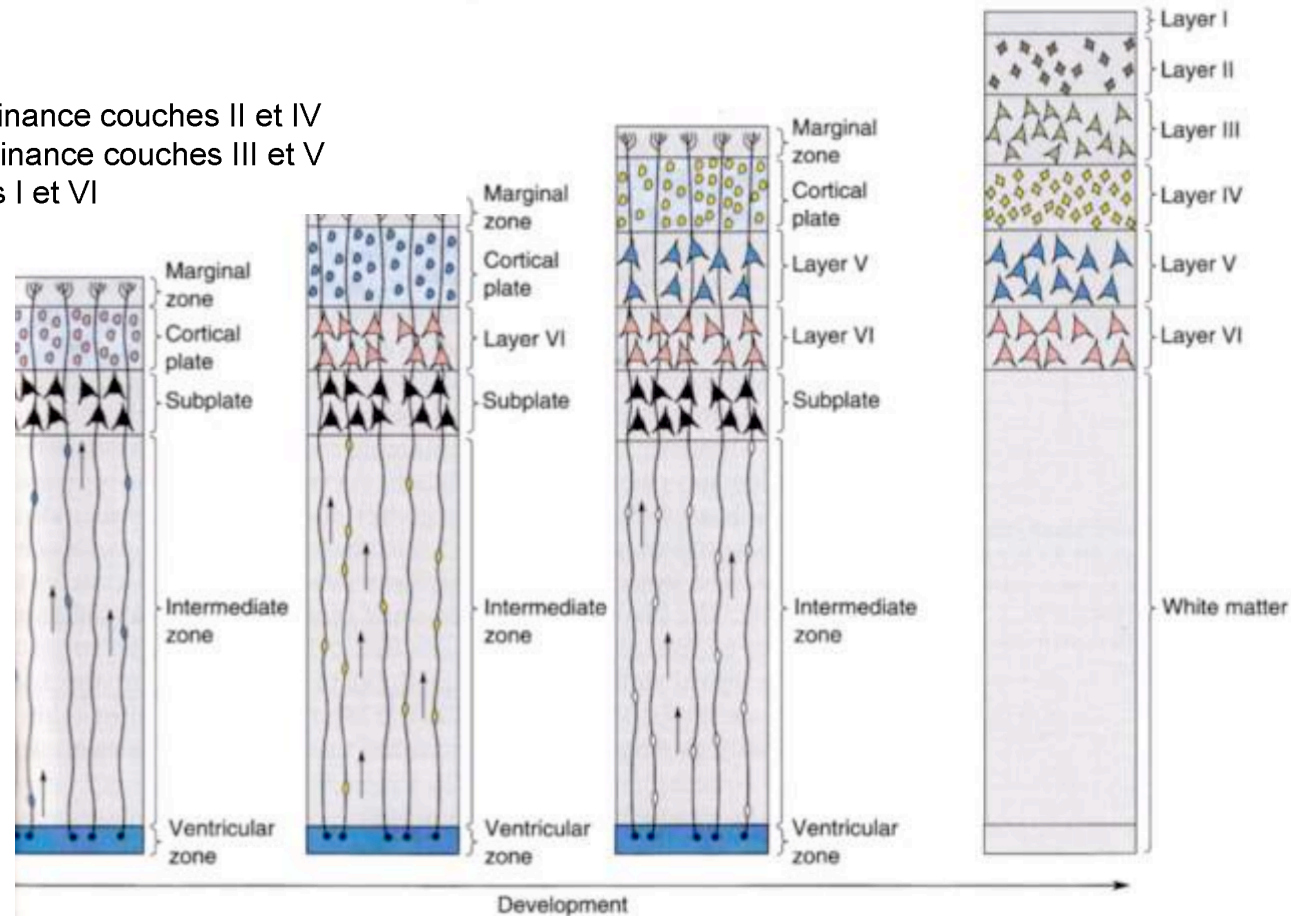
- **I - moléculaire ou plexiforme** fibres d'association et quelques rares cellules horizontales (couche d'association)
- **II - granulaire externe**
- **III - pyramidale externe**
- **IV - granulaire interne**
- **V - pyramidale interne**
- **VI - polymorphe** Cellules polymorphes (couche d'association)

Classification fonctionnelle

Cortex sensitif récepteur Prédominance couches II et IV

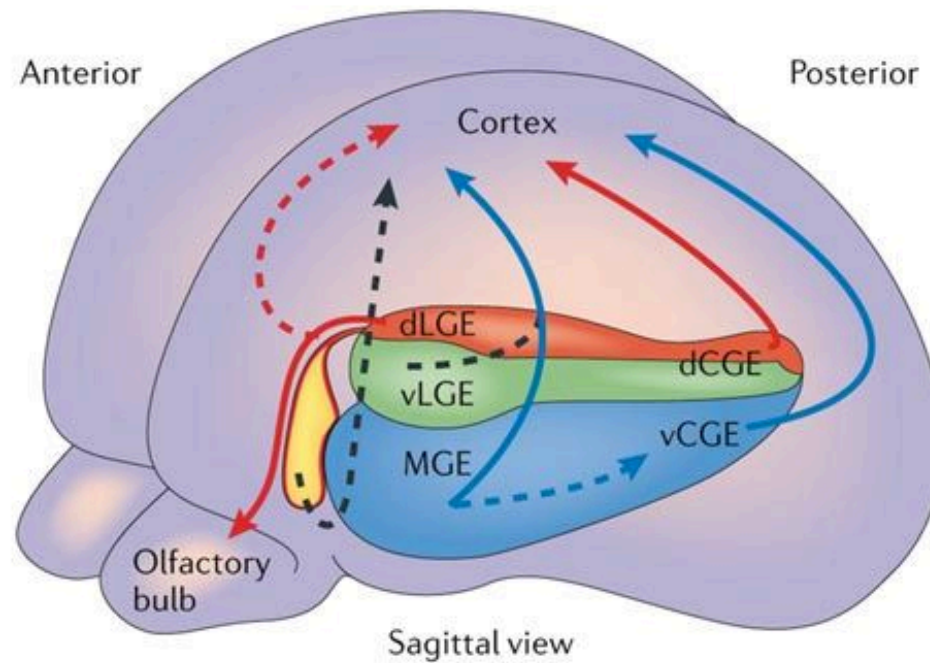
Cortex moteur effecteur Prédominance couches III et V

Cortex associatif Couches I et VI





The origin and specification of cortical interneurons

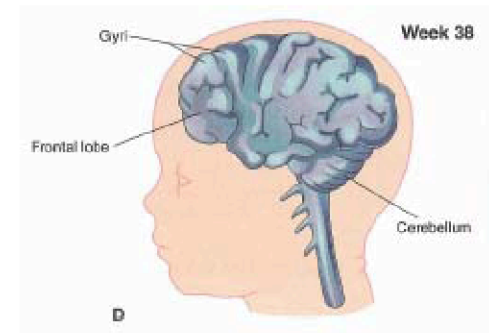
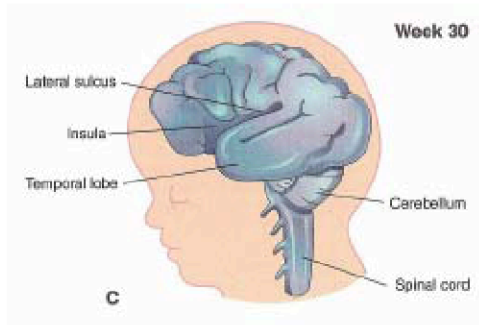
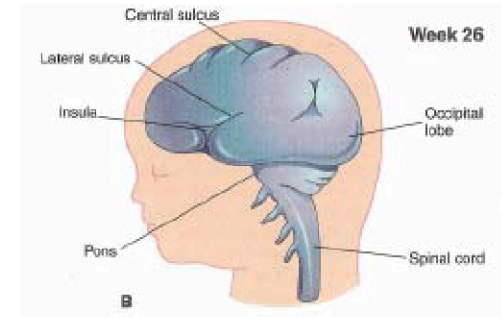
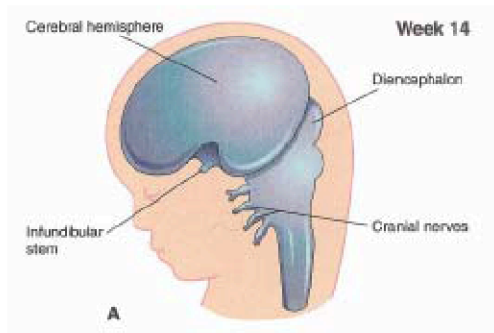


Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

Wonders and Anderson
2006

Sillons et circonvolutions

La croissance de la couche corticale conduit au plissement de la surface et à la formation des sillons et circonvolutions.



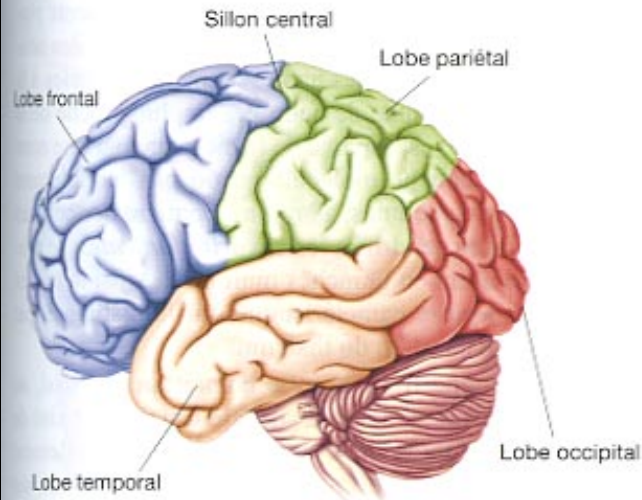


Figure 7.22 – Lobes du cerveau.

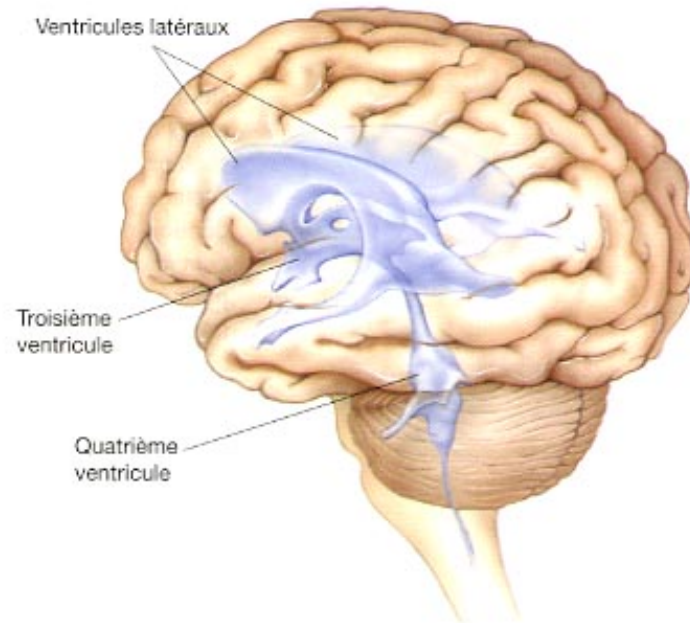


Figure 7.23 – Système ventriculaire du cerveau humain. Bien qu'ils aient été déformés par le développement considérable de certaines régions, l'organisation de base des ventricules reste la même que celle illustrée au niveau de la figure 7.20.

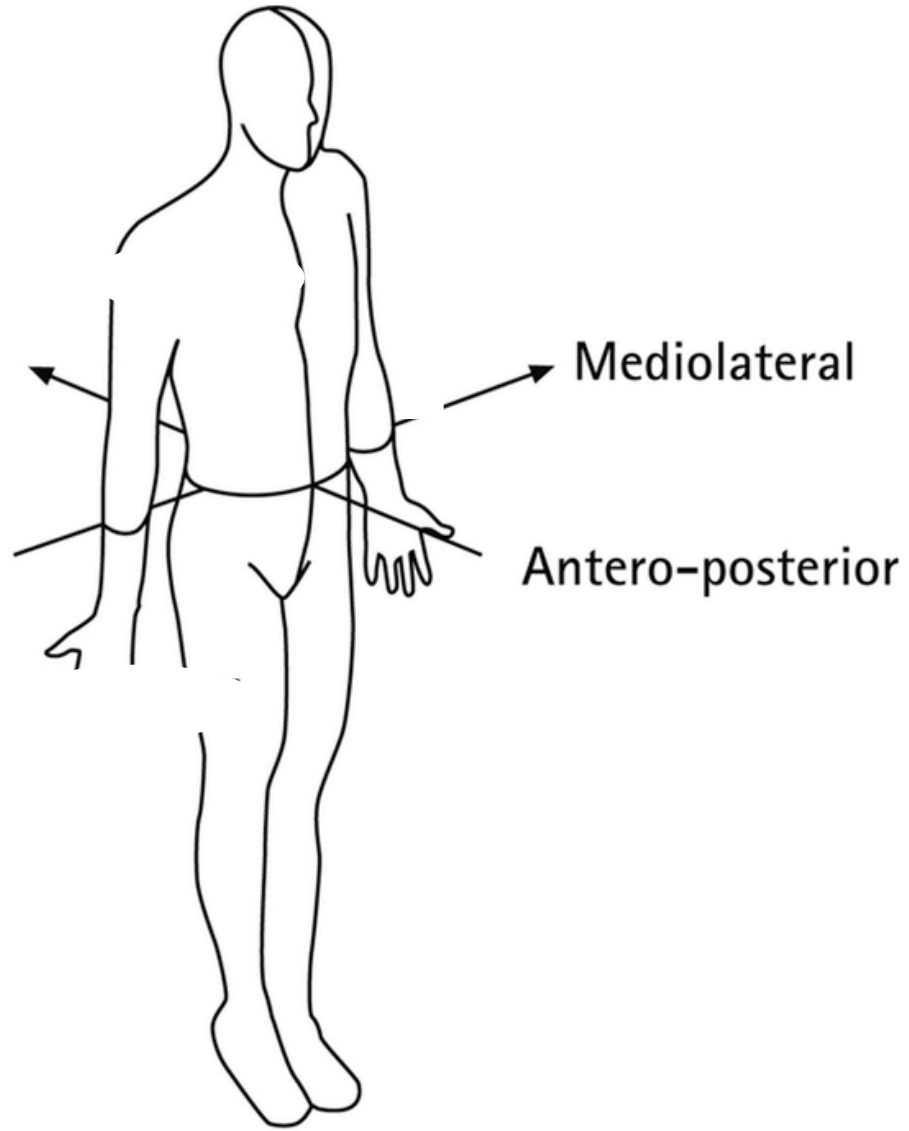


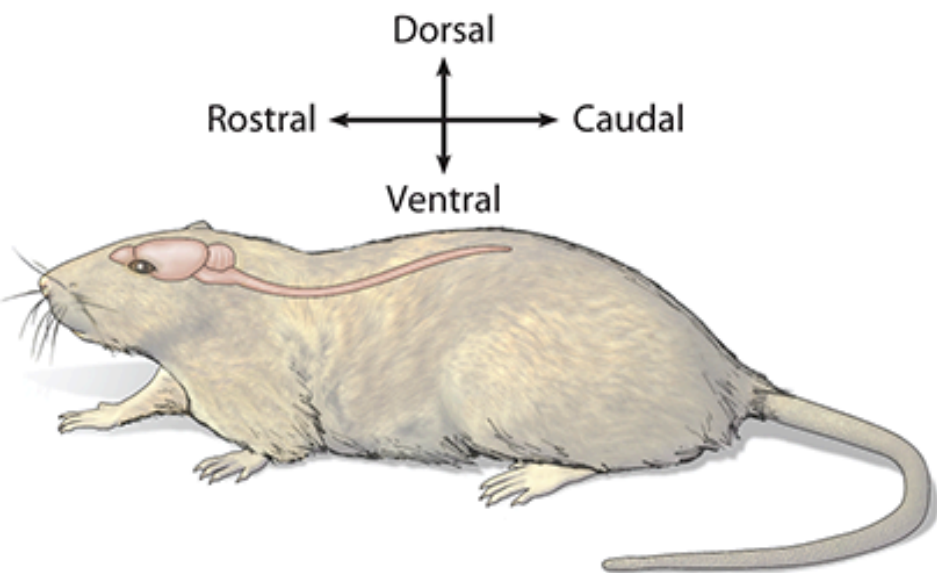
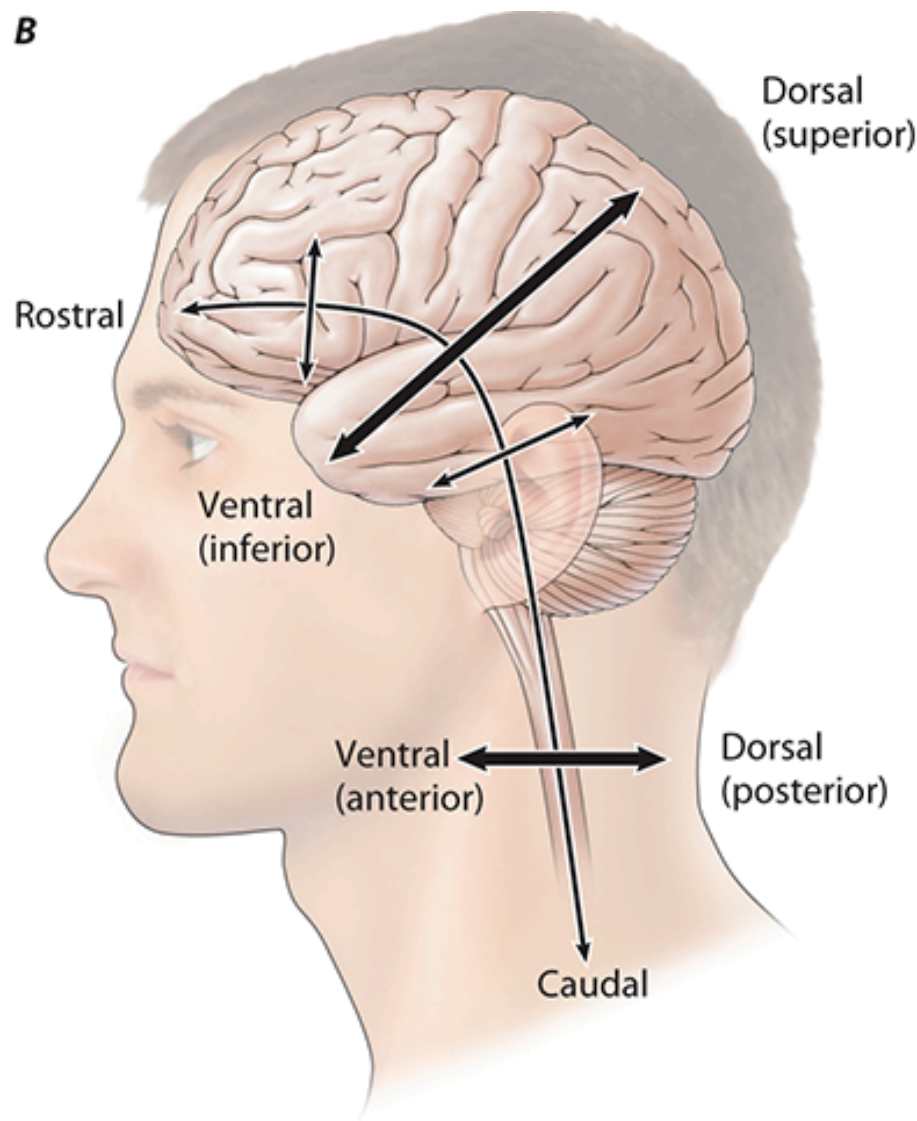
Van Weeden

Points clés

- Le tube neural se déforme : le cerveau grandit : prosencéphale, mésencéphale et rhombencéphale.
- Le tube neural se courbe : formation des vésicules cérébrales. L'axe A-P devient complexe.
- Le cortex cérébral, dérivé de la partie dorsale du prosencéphale, grandit rapidement.
- Différenciation et croissance asymétrique le long de l'axe D-V. Le plan bilatéral du corps et du tube neural génère les hémisphères : le canal central du tube se déforme.
- Formation des couches du cortex par vagues de neuroblastes/ neurones en voie de différenciation.
- Le temps de différenciation et la position des précurseurs sont les clés pour déterminer l'identité des neurones.
- Les interneurones corticaux sont d'origine ventrale : leurs précurseurs migrent vers le cortex.
- La forte croissance du cortex génère les sillons et circonvolutions.

- Mécanismes de formation
des axes A-P et D-V



A**B**

Source: Tony Mosconi, Victoria Graham:
Neuroscience for Rehabilitation

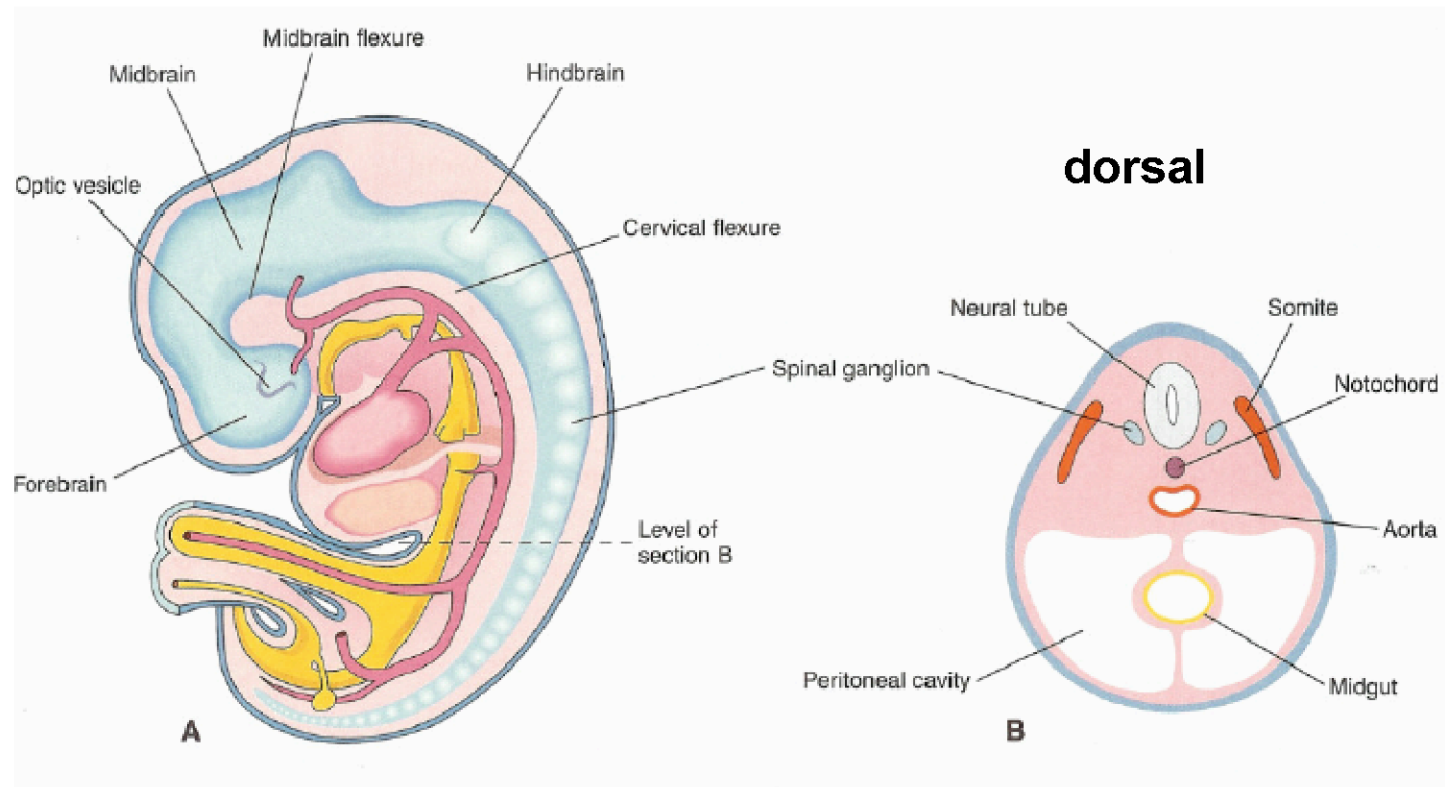


Polarités du tube neural

Polarité céphalo-caudale

Polarité dorso-ventrale

céphalique

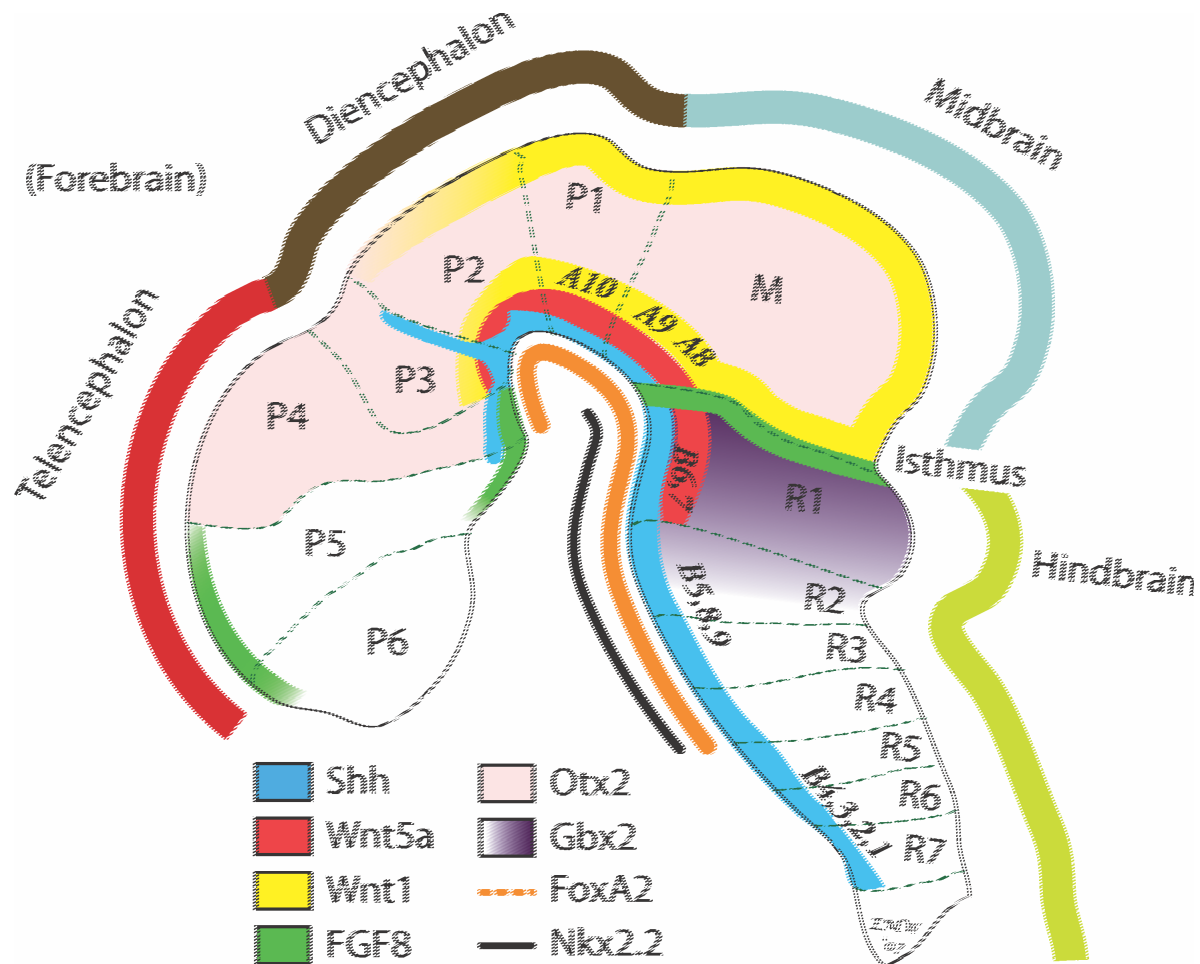


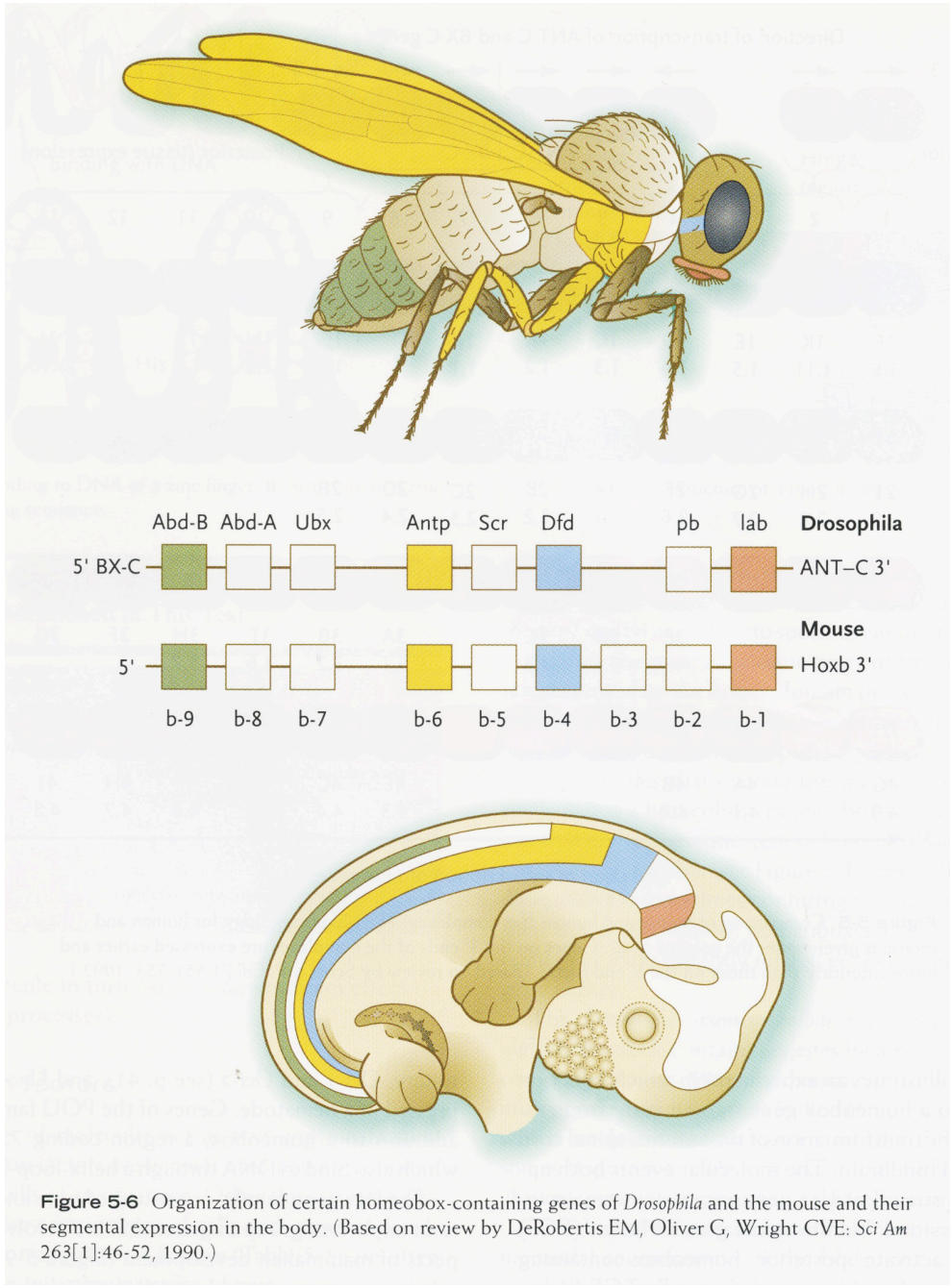
caudal

ventral

La diversité moléculaire précède la différenciation neuronale

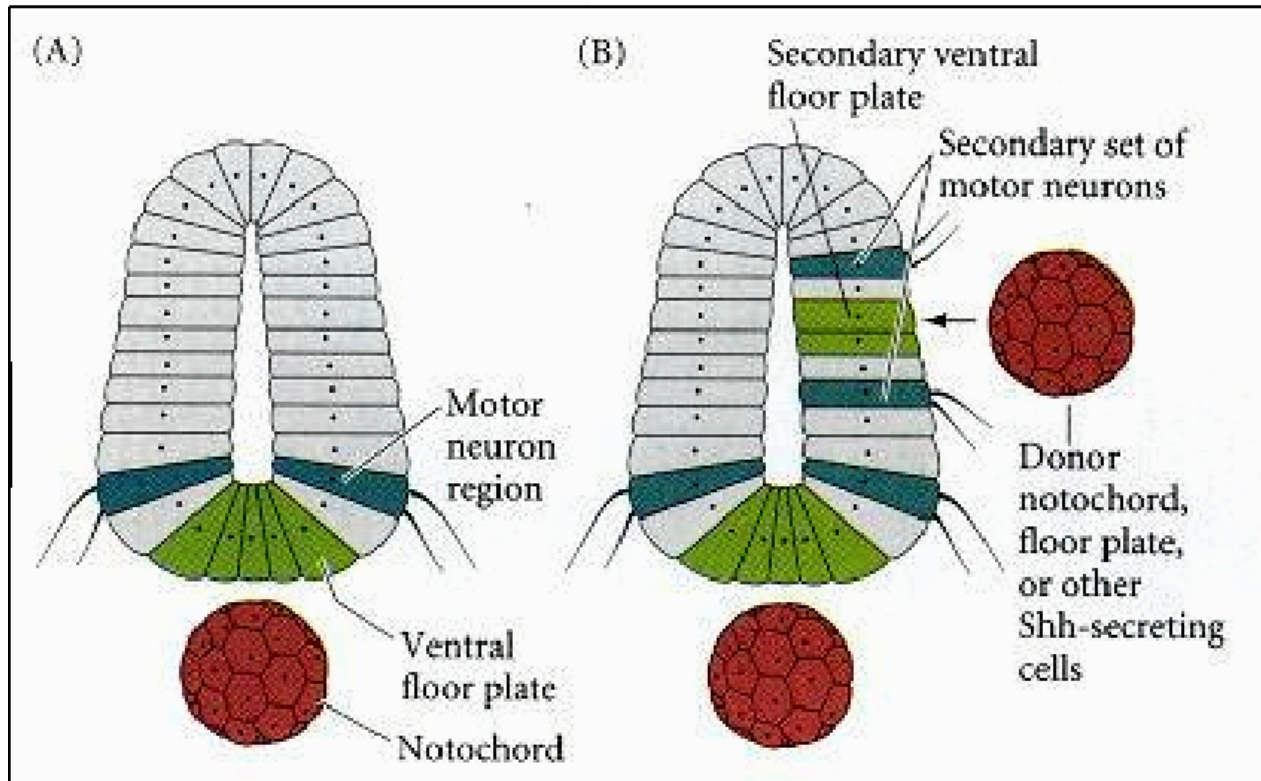
Axe antéro-postérieur (A-P)

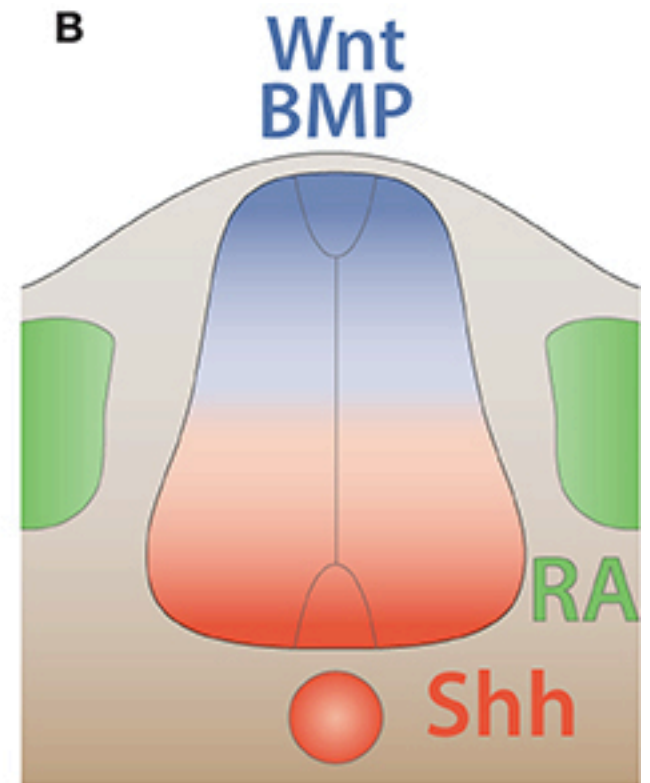
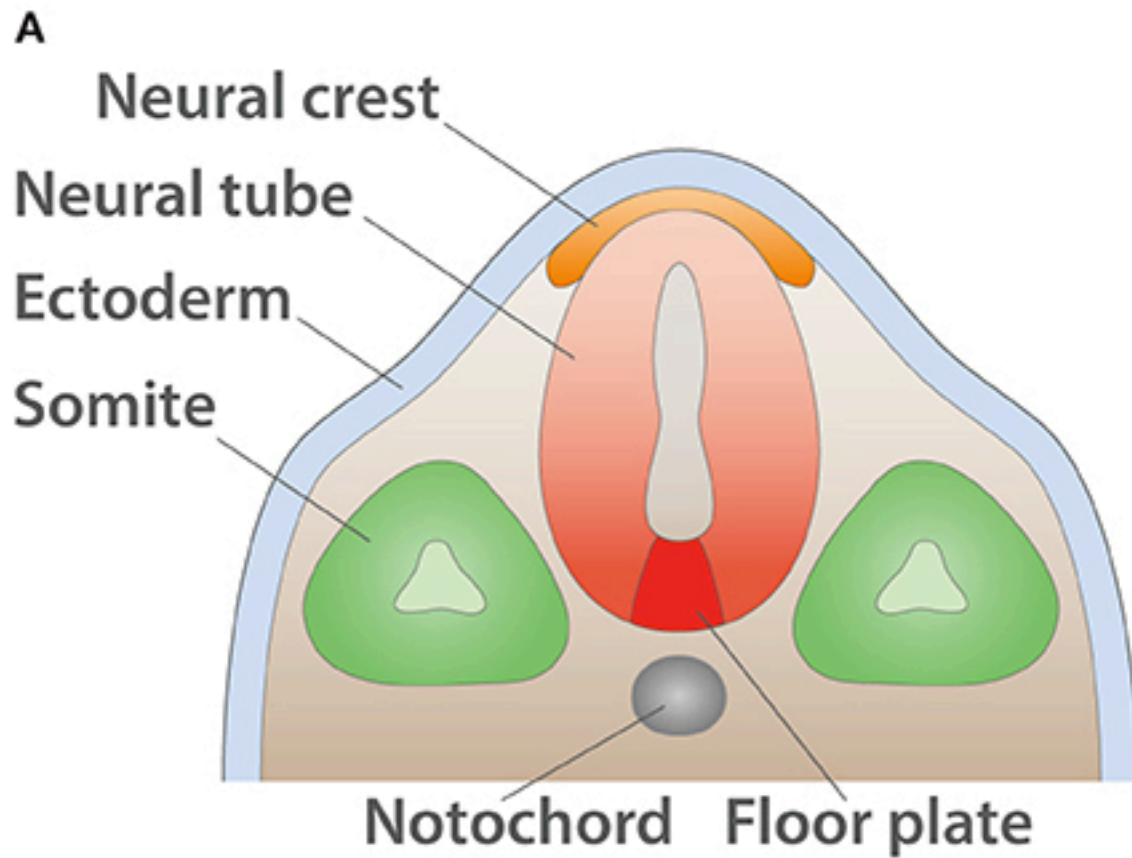


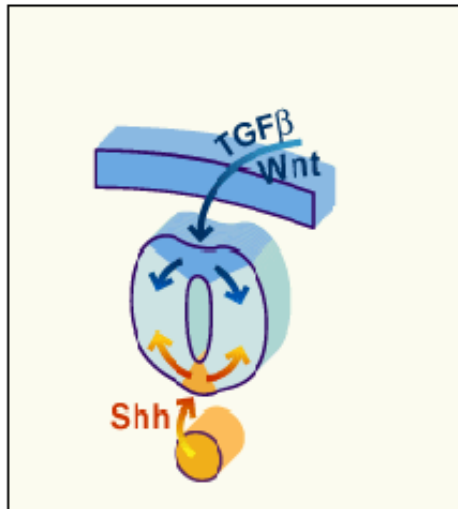


From B.M. Carson's Human Embryology and Developmental Biology

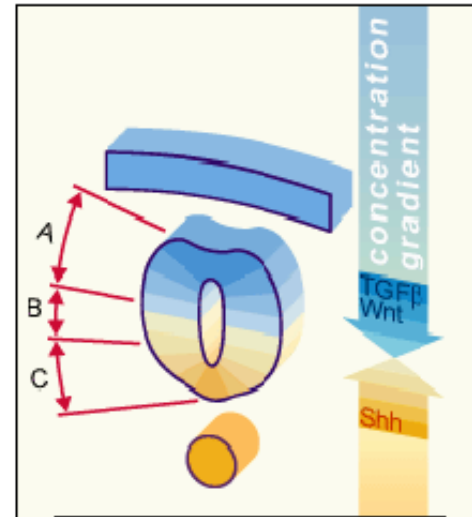
Induction d'une zone ventrale secondaire par une greffe de notochorde





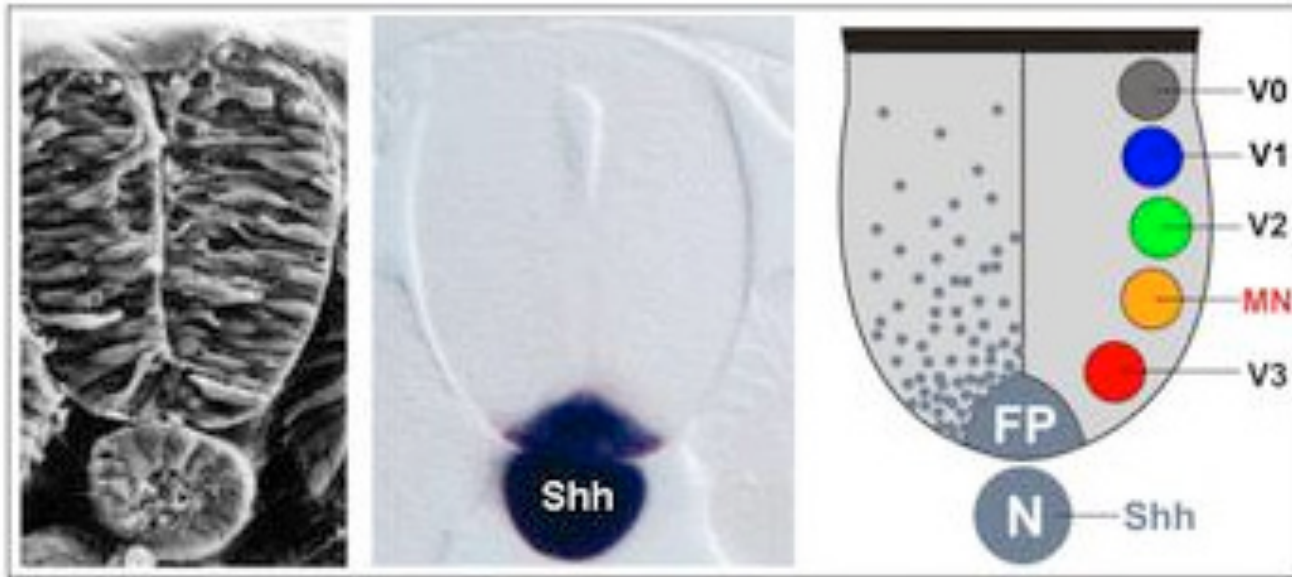


TGFB, Wnt,
Sonic hedgehog:
Facteurs de croissance



A Neurones sensitifs
B Neurones viscéraux
C Neurones moteurs





d

Un gradient de Hedgehog définit la différenciation des neurones moteurs

Labo du prof. T. Jessell, Columbia U.



Points clés

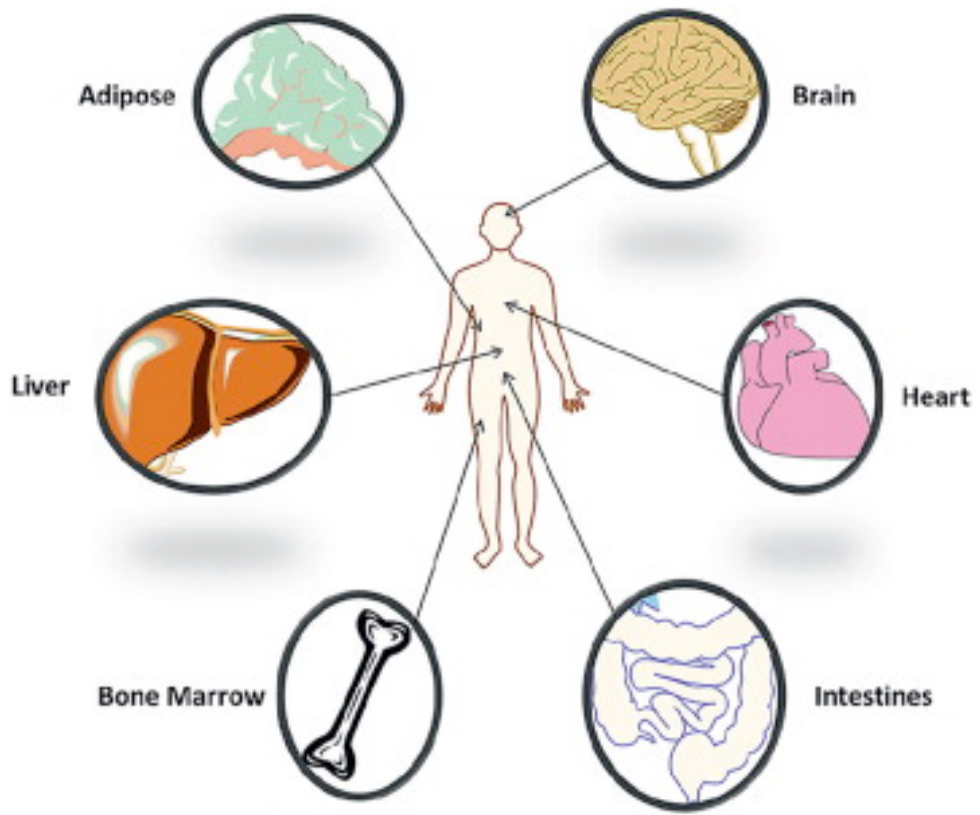
- L'axe A-P de l'humain adulte ne correspond pas à l'axe A-P embryonnaire ou l'axe A-P des mammifères quadrupèdes.
- Les courbures du SNC font que l'axe D-V n'est pas perçu comme perpendiculaire à l'axe A-P.
- La différenciation cellulaire du SNC dérive de et génère l'hétérogénéité moléculaire.
- Des systèmes de signalisation moléculaires (morphogènes) et leur compartimentation le long des axes du tube sont essentiels pour la différenciation des types neuronaux et leur connectivité au long des axes.
- Exemple des gènes HOX pour l'axe A-P.
- Exemple de SONIC HEDGEHOG (SHH) et BMP/WNT pour l'axe D-V.
- Le temps de différenciation et la position des précurseurs sont les clés pour déterminer l'identité des neurones.

pause

Speak up room: brain01

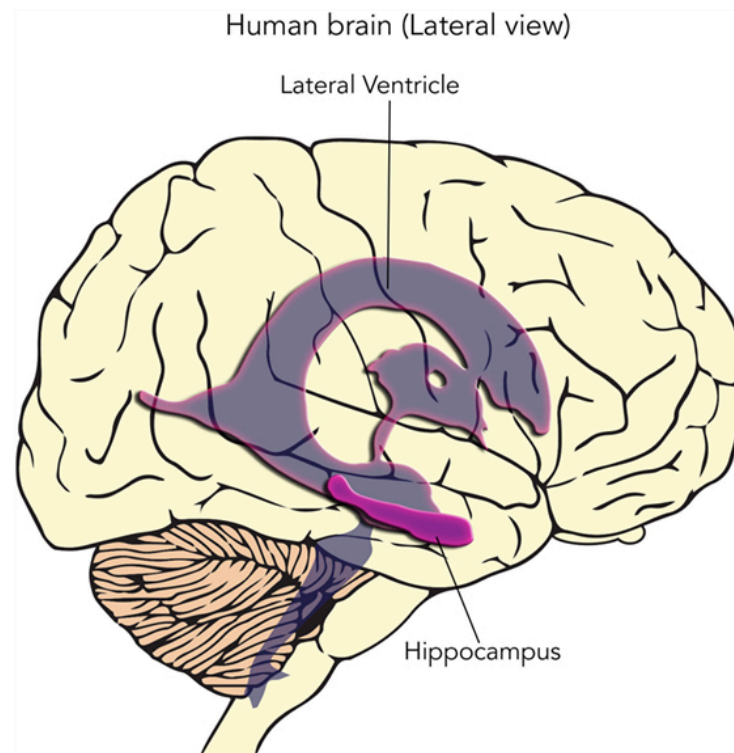
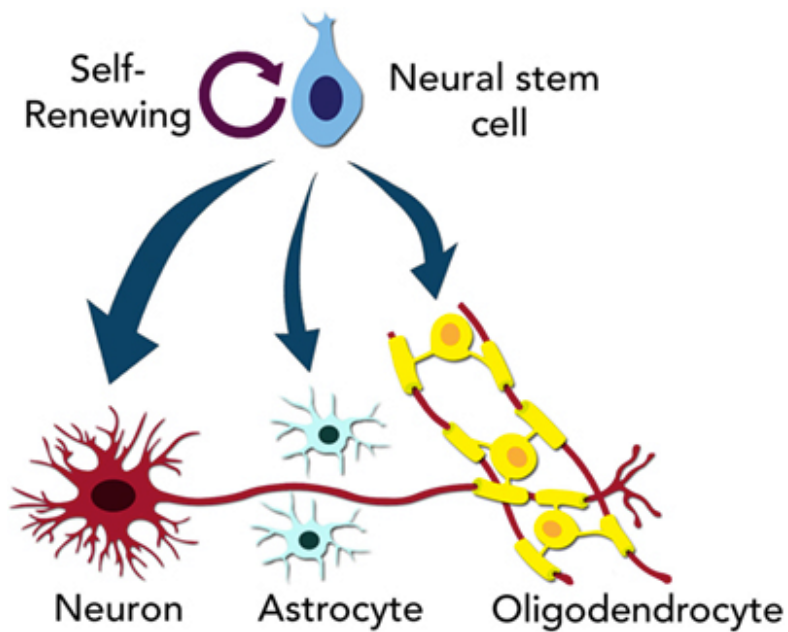
Room key: 74421

- L'entretien cellulaire du
cerveau adulte: cellules
souches



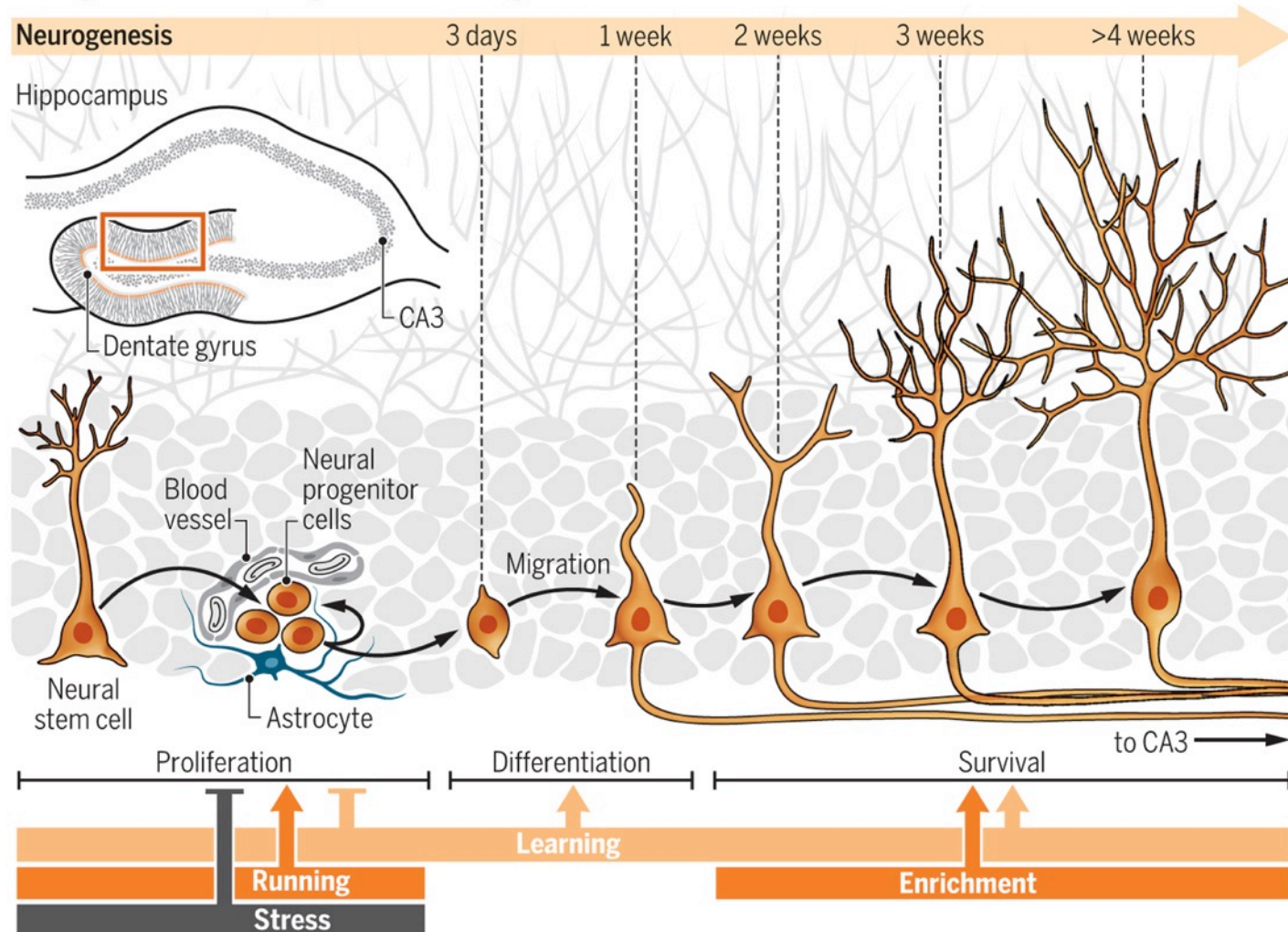


Localisation des niches de cellules souches dans le cerveau

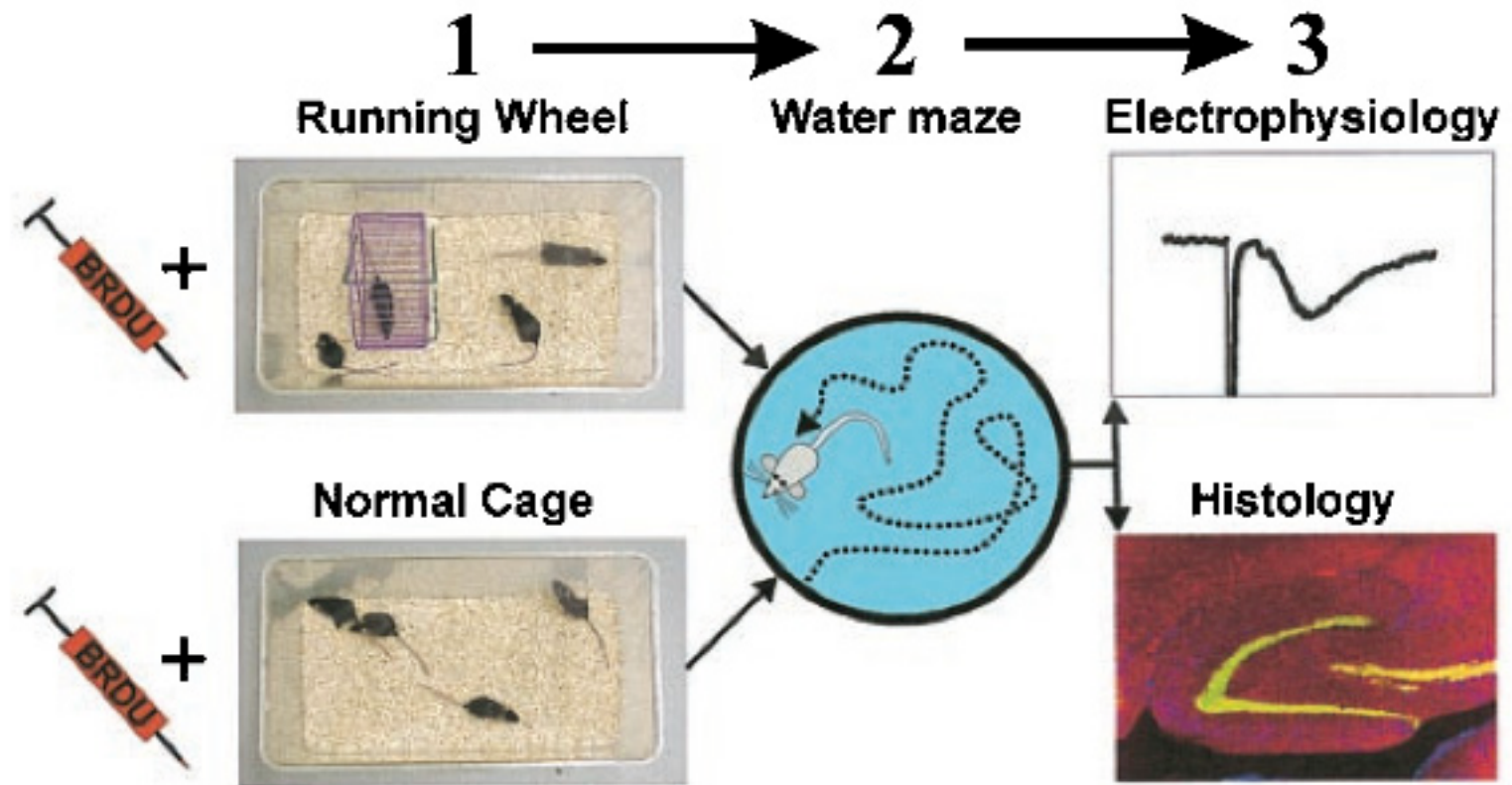


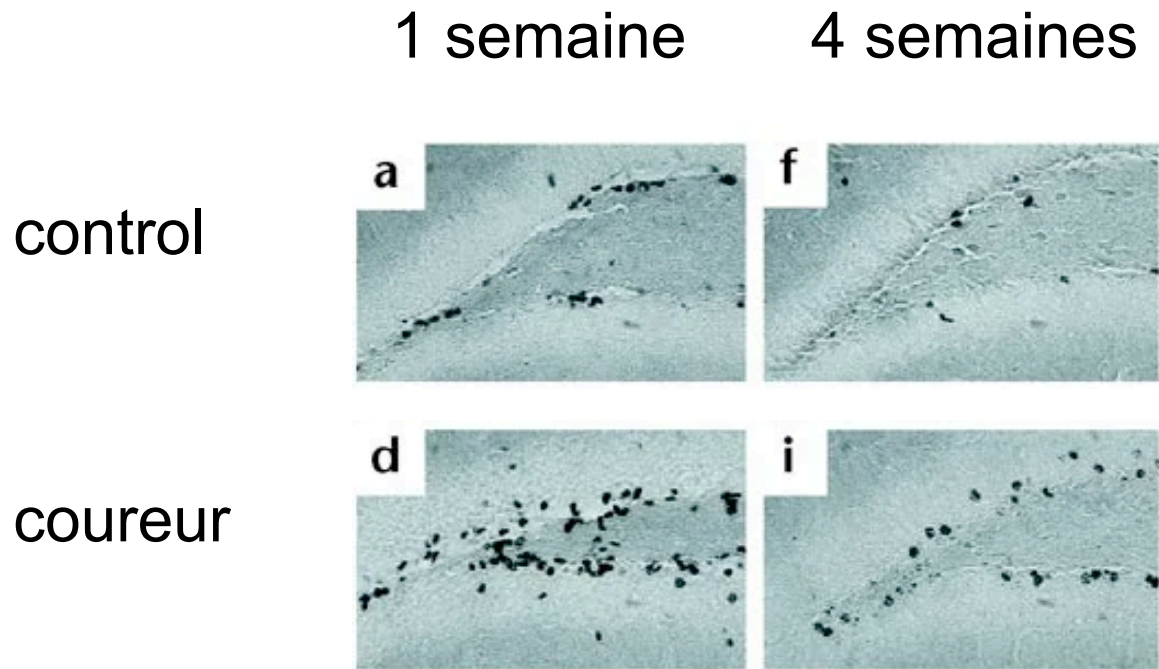
Mammalian neurogenesis is regulated by many behavioral factors

Running potently induces neurogenesis, promoting the proliferation of neural progenitor cells. Enrichment has a complementary effect by increasing the survival of neurons during their maturation. By contrast, stress suppresses proliferation of neural progenitor cells. The effects of learning are more complex, suppressing neurogenesis at some stages and increasing it at others.



L' exercice stimule les cellules souches du cerveau

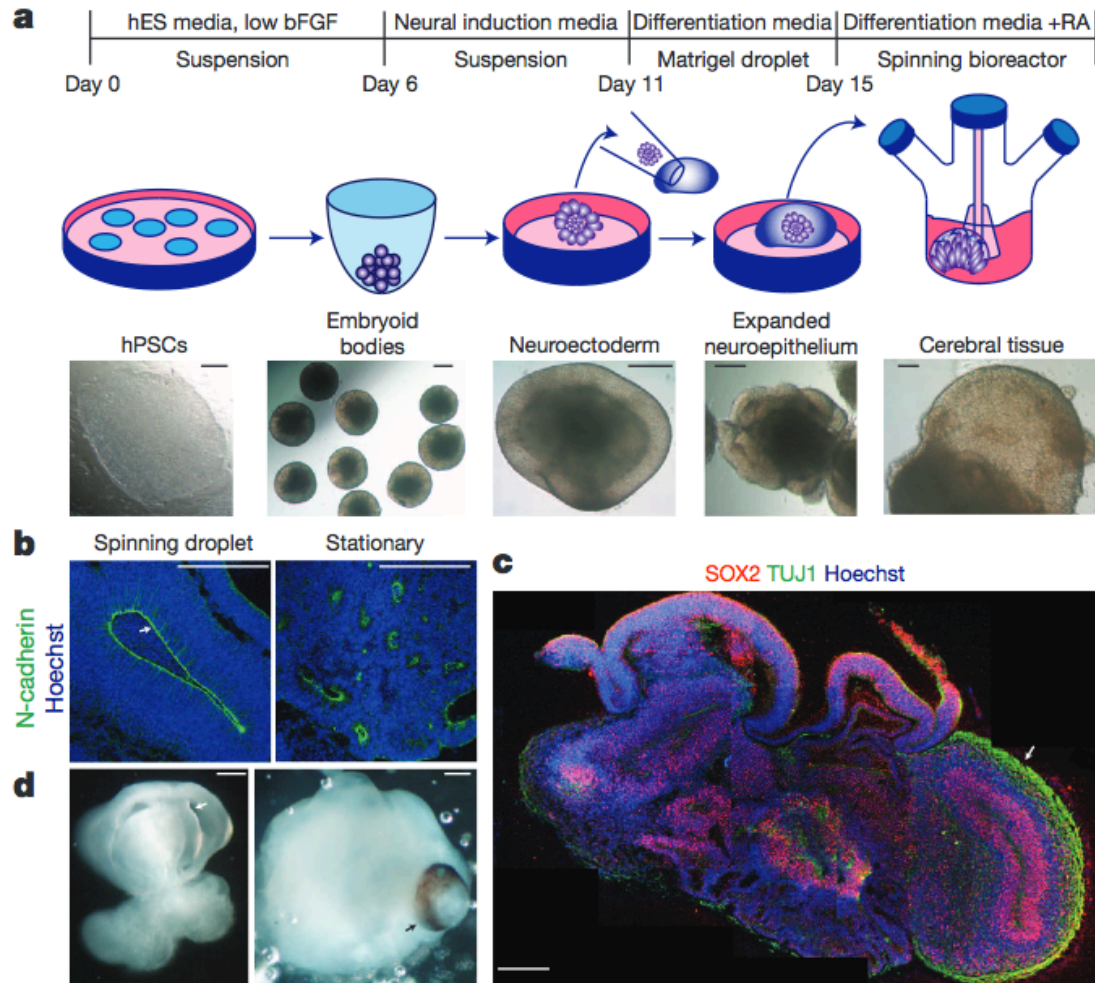




L'exercice augmente la quantité
de cellules souches dans
l'hippocampe



'Minicerveaux' à partir des cellules souches embryonnaires



Voir <https://www.youtube.com/watch?v=WrsPhkpooUQ>

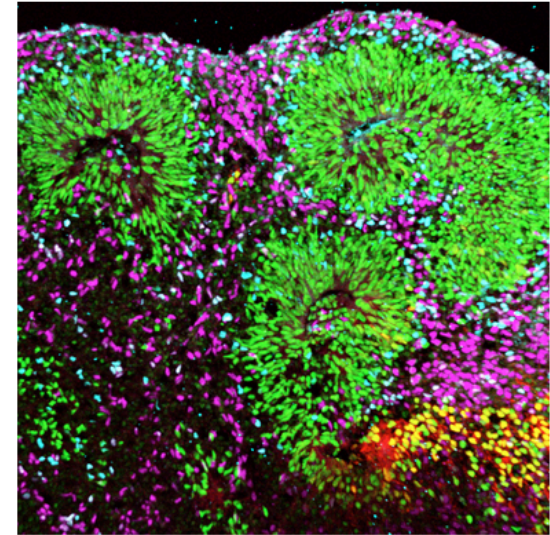
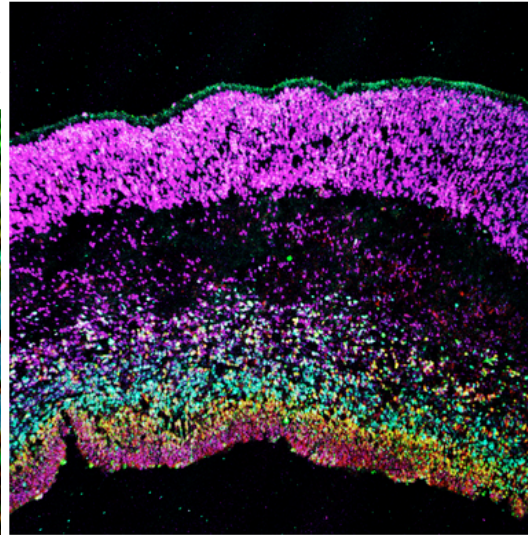
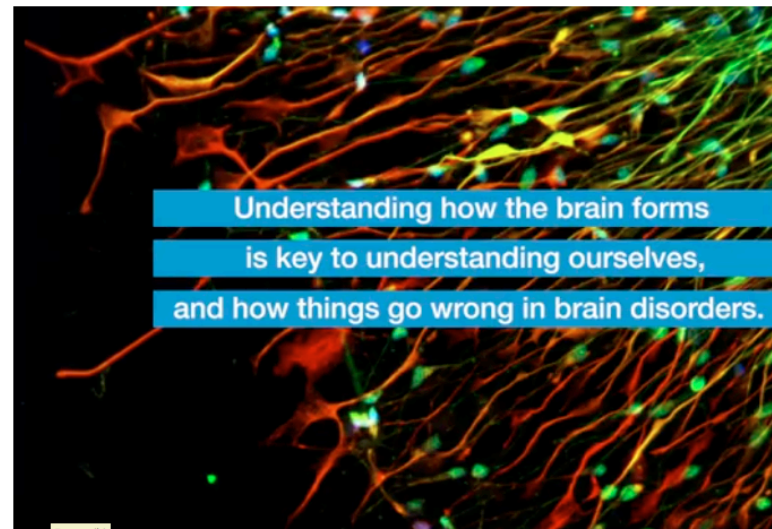
J. Knoblich iBiology.org



Not 'Brains in a Dish': Cerebral Organoids Flunk Comparison to Developing Nervous System

Widely Used Brain Organoids are 'Confused' and 'Disorganized' Compared to New Atlas of the Developing Human Brain

By [Nicholas Weiler](#)



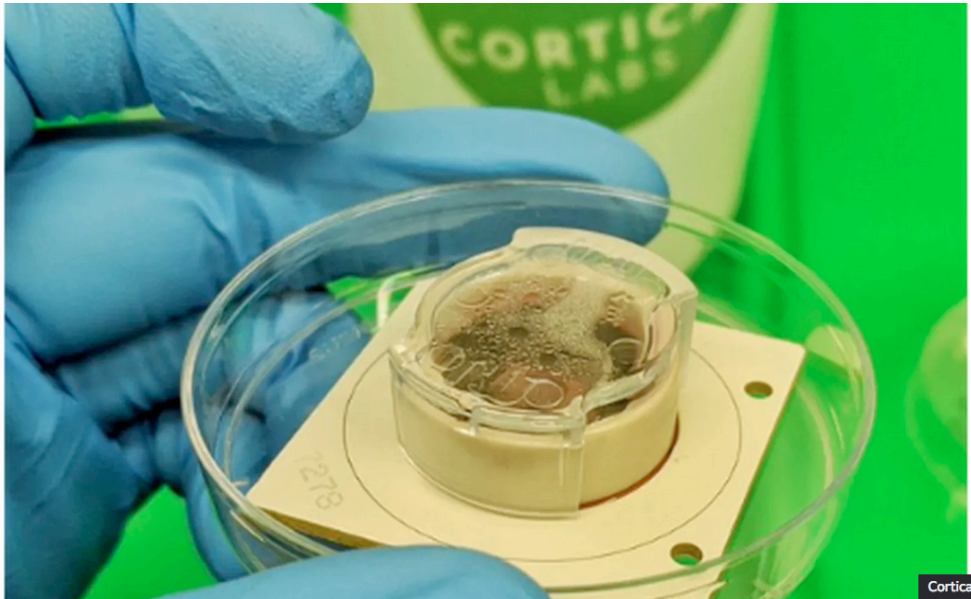
Comparison of a developing human brain (first) to a cerebral organoid (second) at the comparable period of development shows that the organoid's cells are confused and disorganized. *Photo by the Kriegstein lab / UCSF*

- <https://www.ucsf.edu/news/2020/01/416526/not-brains-dish-cerebral-organoids-flunk-comparison-developing-nervous-system>



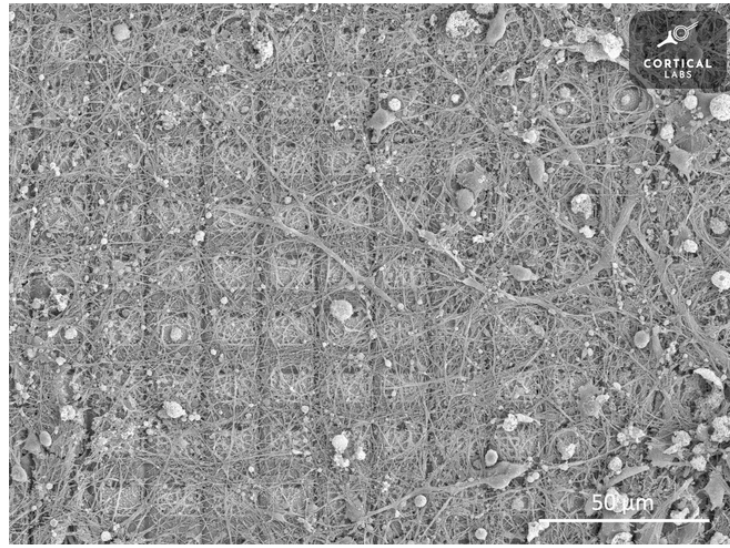
SHOTS - HEALTH NEWS

Brain cells in a lab dish learn to play Pong — and offer a window onto intelligence



Cortical Labs

These 800,000 lab-grown brain cells can play a 1970s video game, albeit badly



This scanning electron microscope image shows a neural culture growing on a high-density multi-electrode array. This system allowed researchers to train neurons to play the video game Pong.

Cortical Labs

Points clés

- Il y a des cellules souches dans la plupart des organes et tissus.
- Dans le cerveau adulte, on les trouve à deux endroits: la ZSV du ventricule latéral et la couche subgranulaire du gyrus denté de l'hippocampe.
- Elles subsistent dans des niches spécialisées.
- Dans l'hippocampe des nouveaux neurones dérivés des cellules souches s'intègrent dans des circuits préexistants.
- Plusieurs stimuli agissent sur les comportements des cellules souches: notamment, l'exercice stimule leur prolifération.
- Des minis cerveaux avec différenciation cellulaire et des axes rudimentaires se forment in vitro par agrégation, prolifération et différenciation des cellules souches embryonnaires lorsque les conditions sont appropriées. Principe d'organisation intrinsèque.

- Exemples de malformations et
maladies

Anenchéphalie

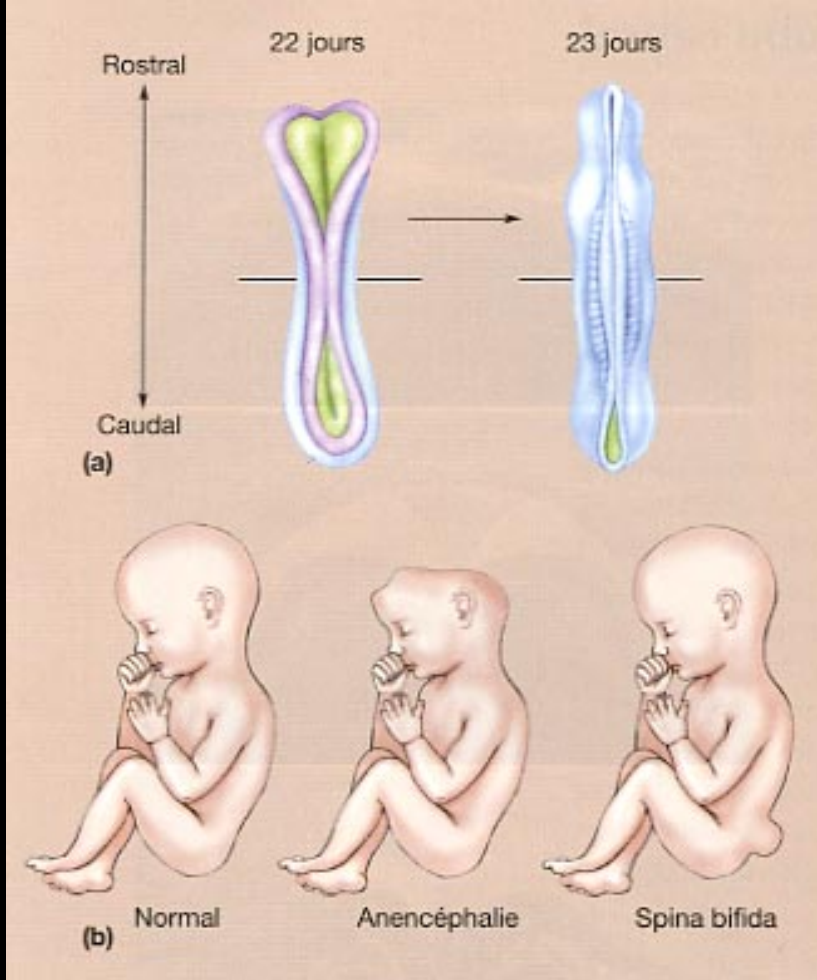
Spina bifida

Hydrocéphalie

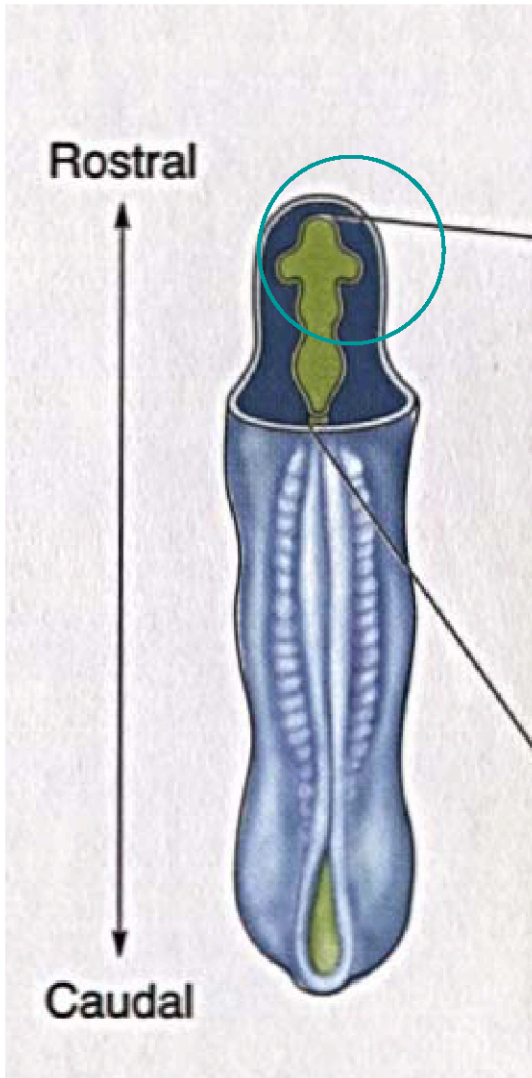


Malformations du système nerveux central

- Fréquence: 3/1000
- Peuvent concerner:
 - Fermeture du tube neural (4^{ème} semaine)
anencéphalie, spina bifida
 - Prolifération ou organisation des cellules
p.ex. microcéphalie
 - Circulation du liquide céphalo-rachidien
hydrocéphalie
- Causes: génétiques, tératogènes (infections, alcool, température, ...)



« Neural Tube Defects »



Anencéphalie: fermeture incomplète du pore antérieur

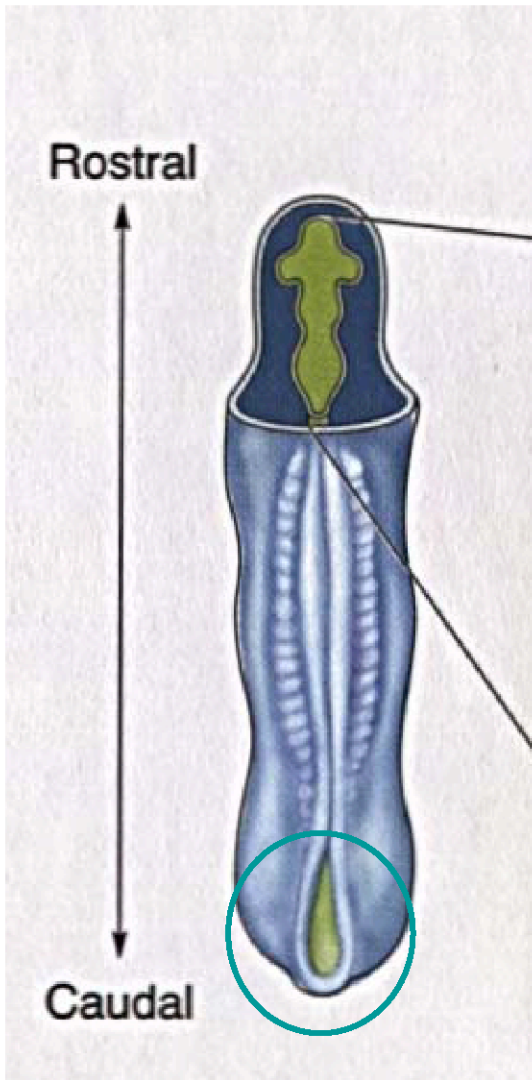
Mortelle après la naissance







« Neural Tube Defects »



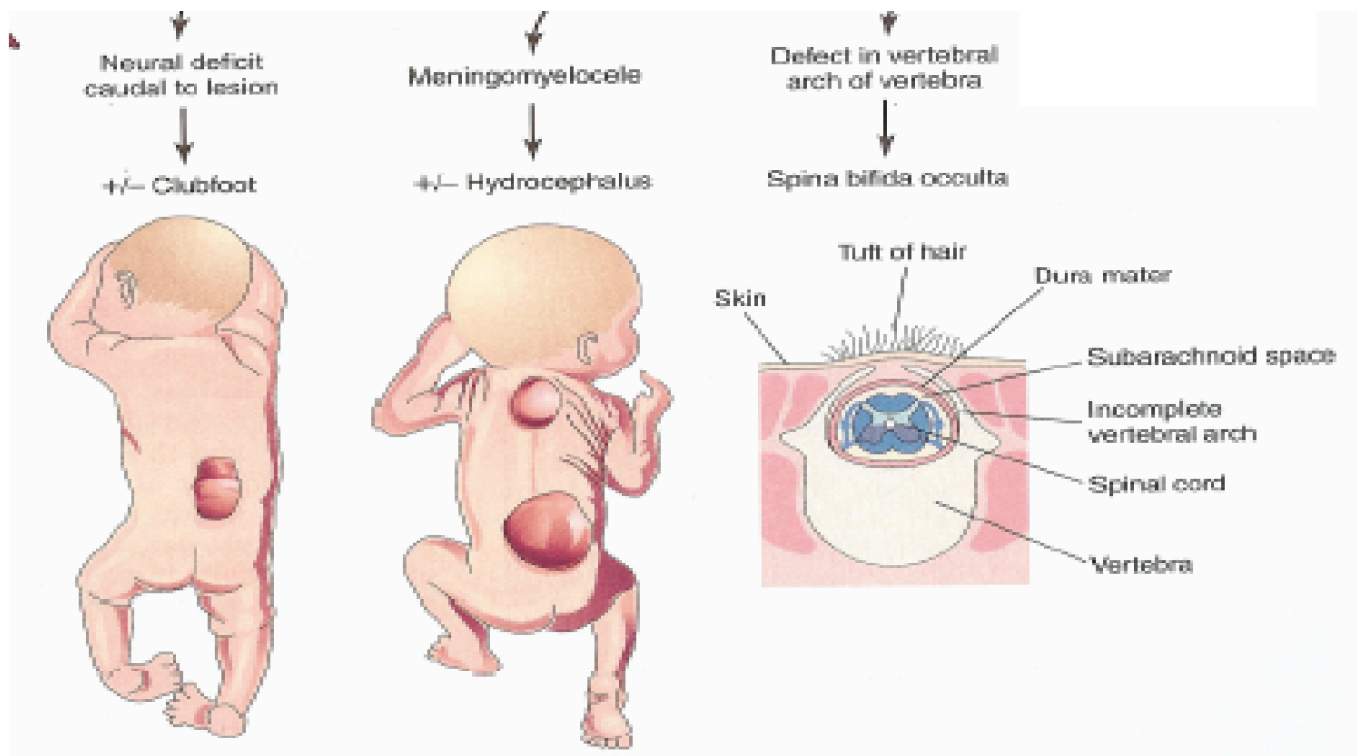
<https://www.youtube.com/watch?v=1GtD-ul0VQw>

**Spina bifida: une
fermeture incomplète
du tube neural**

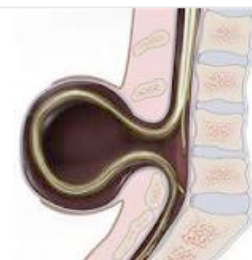
Fréquence de 1 / 1000



Spina bifida



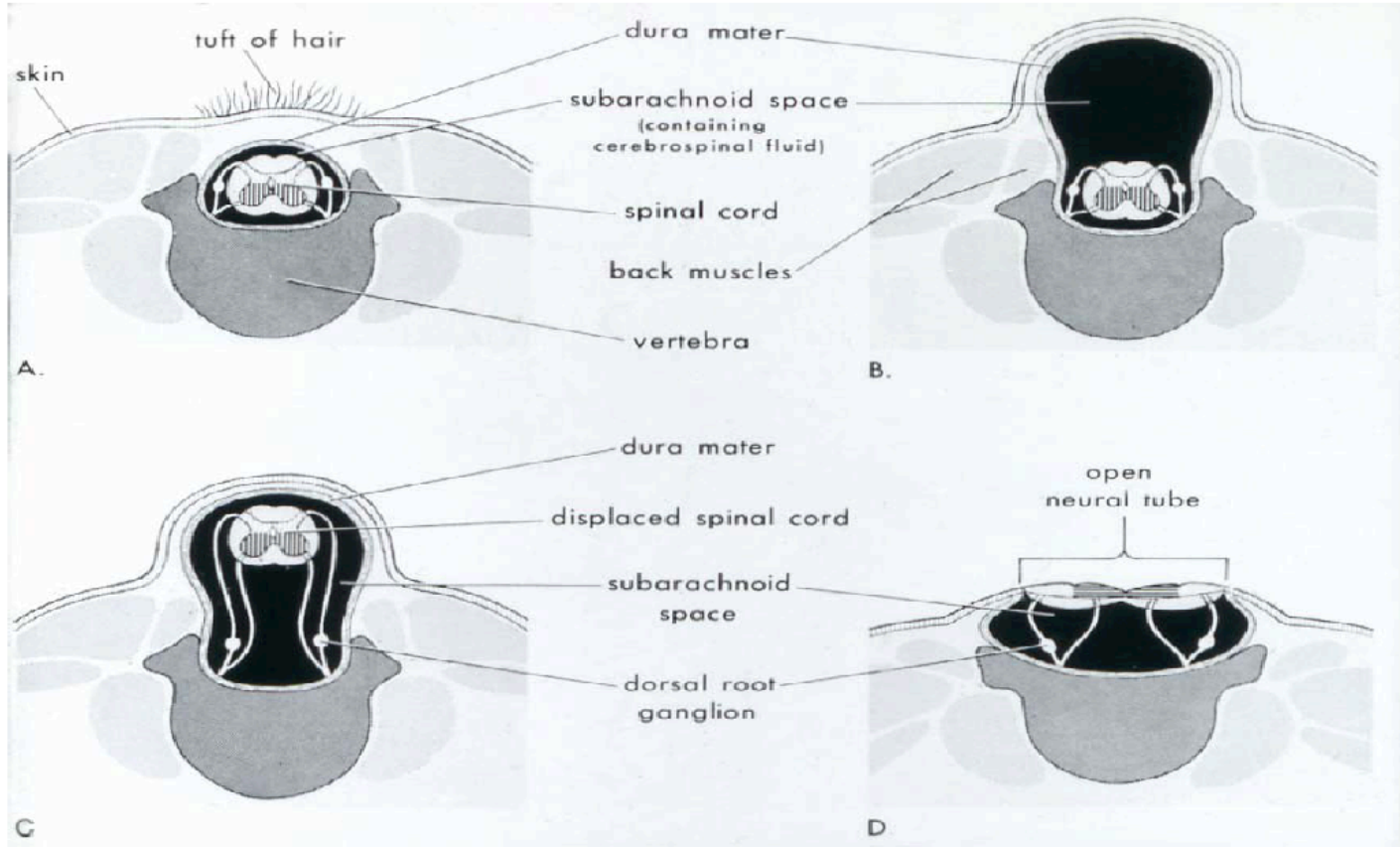
La consommation d'acide folique réduit considérablement le risque de **spina-bifida**. On recommande une dose de 0,4 mg d'acide folique par jour pendant le mois précédent la grossesse et pendant le premier trimestre. L'acide folique est surtout présent dans le pain complet, les fruits, les légumes verts et la viande.



Spina-bifida : moyens de prévention

<https://www.passeportsante.net> > Maux > Problemes > Fiche > doc=spina-bifi...

SPINA BIFIDA



Voir <https://www.youtube.com/watch?v=jIDZA2PNW2o>
https://www.youtube.com/watch?v=6li_v3t9hpU



Hydrocephalus
(from Hess, 1922)



Points clés

- Des défauts à chaque étape du développement du tube neural peuvent générer des malformations et maladies.
- Le manque de clôture du neuropore antérieur génère l'annencéphalie.
- Celle du neuropore postérieur, la spina bifida.
- Le degré de la maladie est en relation avec le degré de perturbation.
- Changements de la pression intraventriculaire peut générer une hydrocéphalie

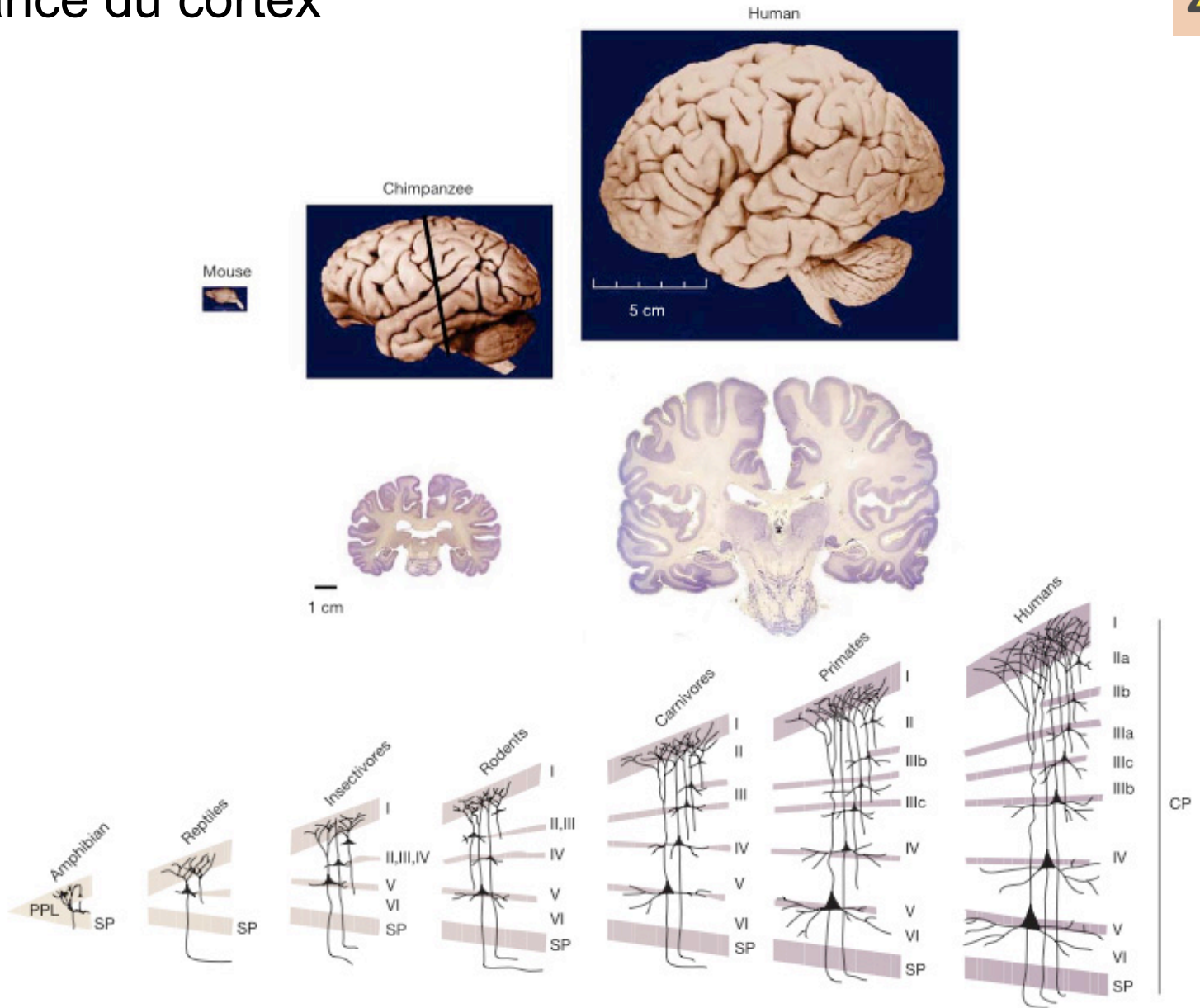
Lissencéphalie

Microcéphalie

Cyclopie

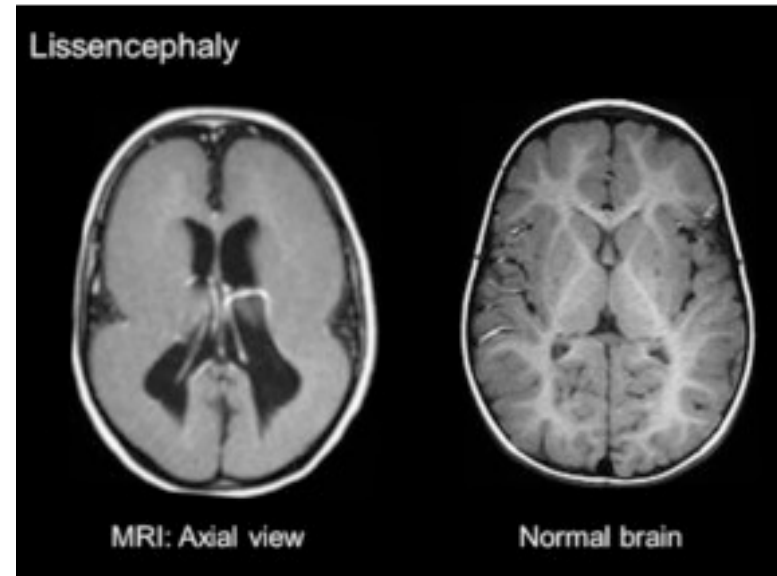
Tumeur cérébrale

Croissance du cortex





Lissencéphalie



1/100,000 naissances

Absence de sillons, migration anormale, désorganisation des couches du cortex

Microcéphalie



Baby with Typical Head Size



Baby with Microcephaly



Baby with Severe Microcephaly

Photo Credit: Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities



Kalyanasundaram et al., 2003



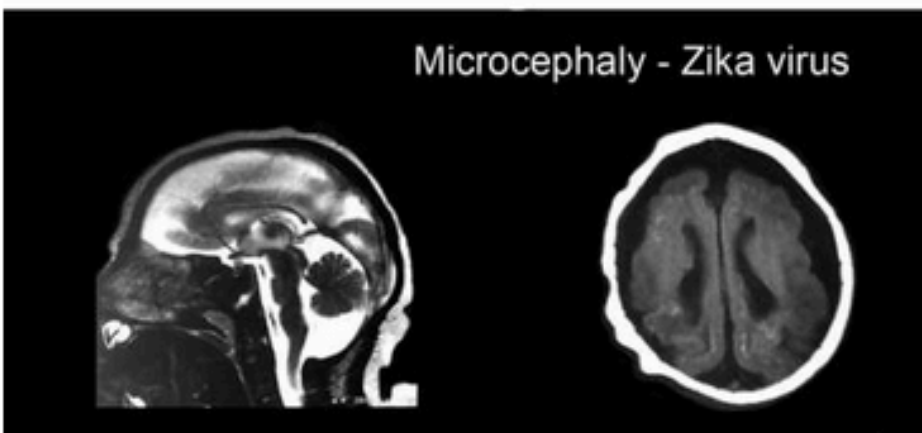
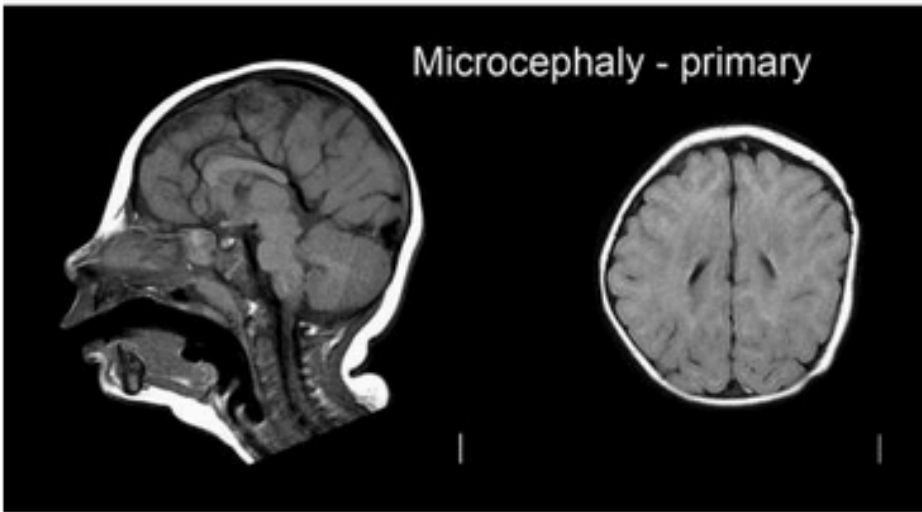
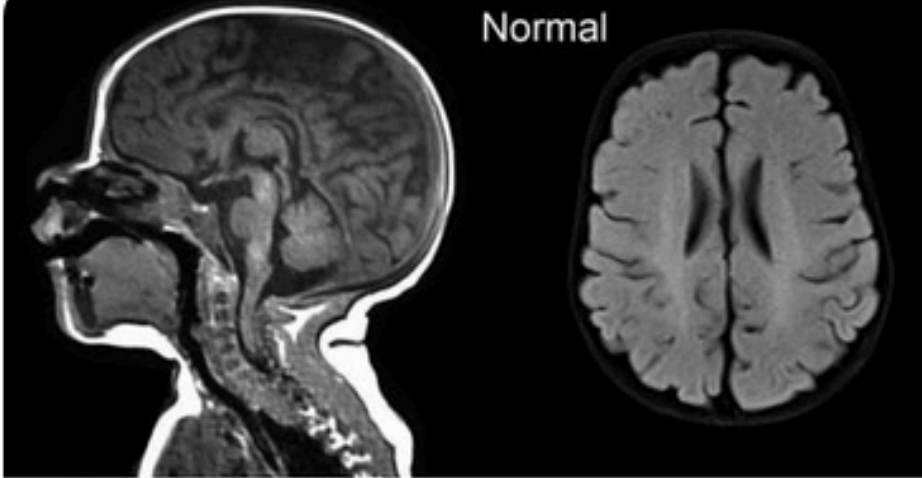


IMAGE CREDIT:
Dr. Lavinia Schuler-Faccini, Genetics
Department, Federal University in
Porto Alegre, Brazil.



Holoprosencéphalie et Cyclopie

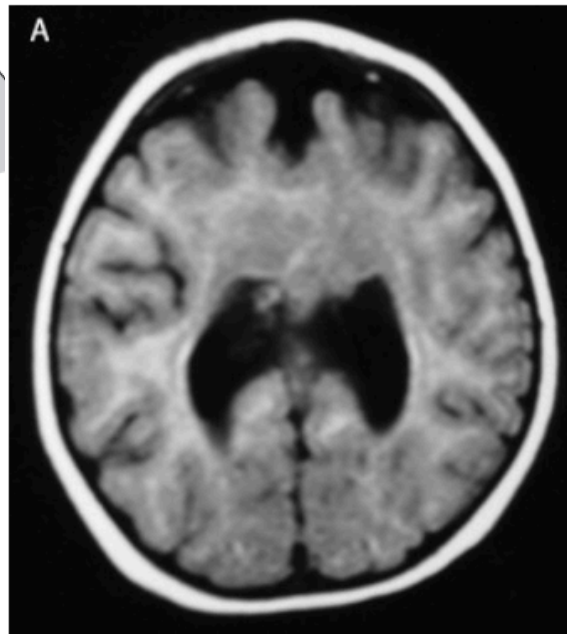
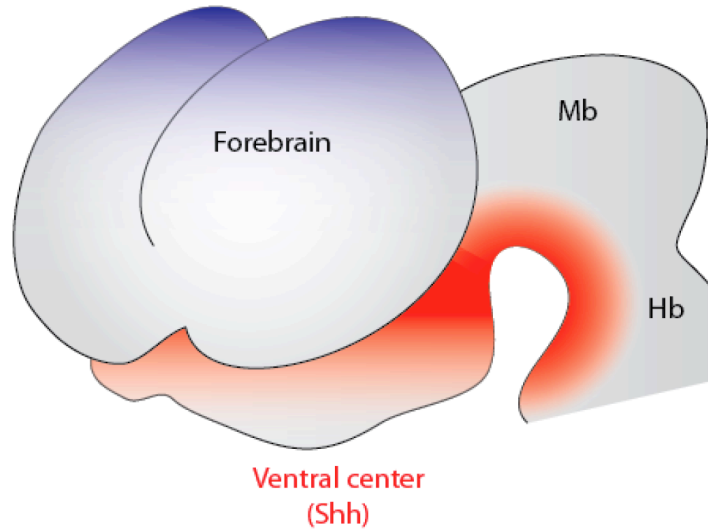


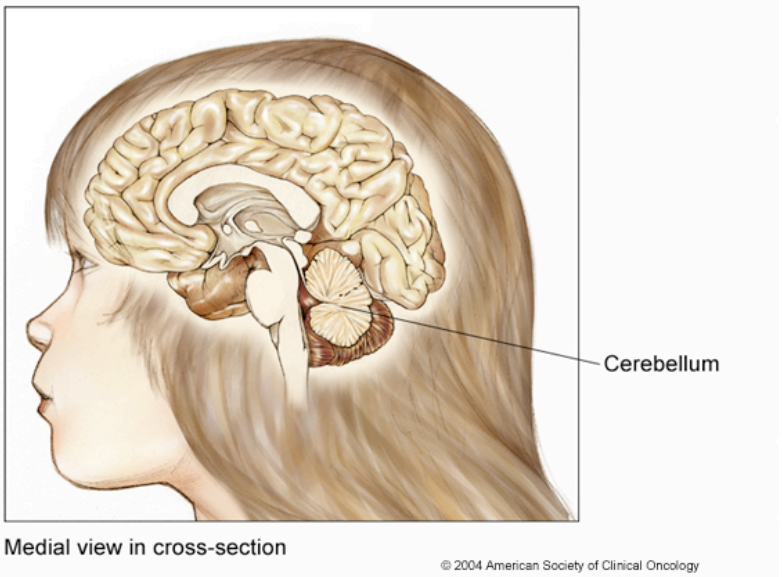
Srinivasan et al., 2014 DOI : [10.7860/JCDR/2014/7866.4651](https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7866.4651)



Holoprosencéphalie causée par une mutation du gène SHH

Cortical Hem
(BMP, Wnt)



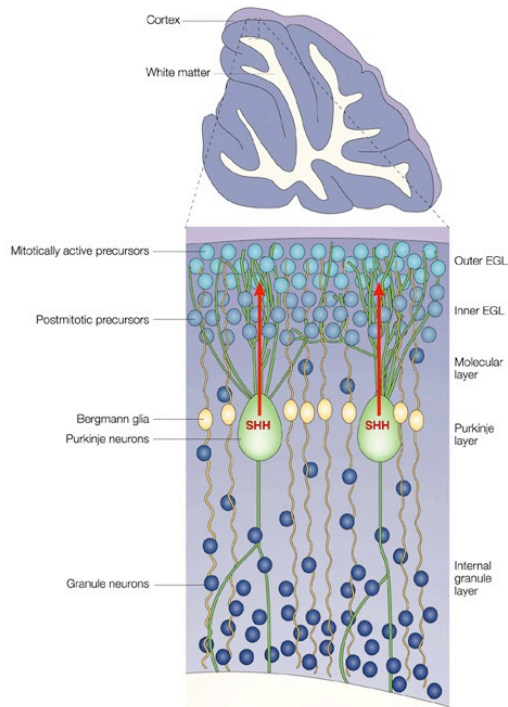


Medial view in cross-section

© 2004 American Society of Clinical Oncology

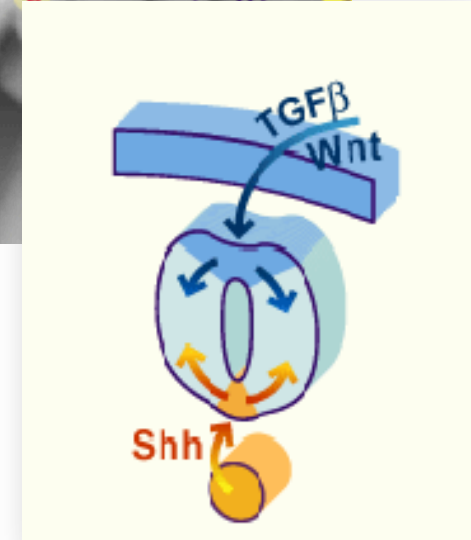
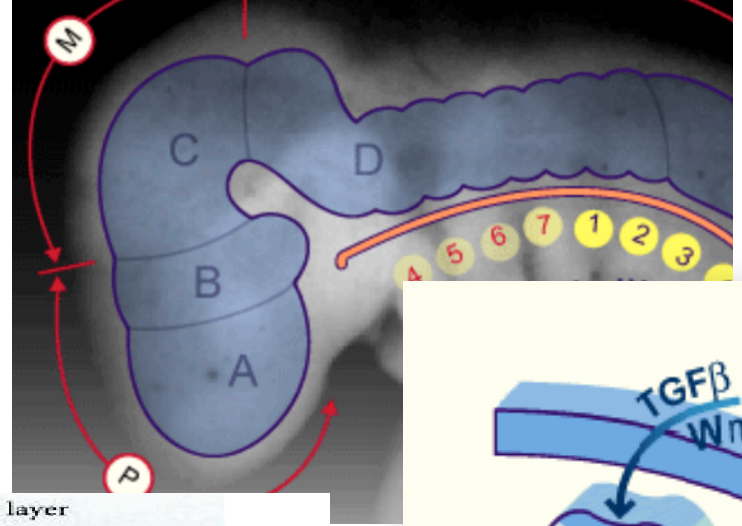
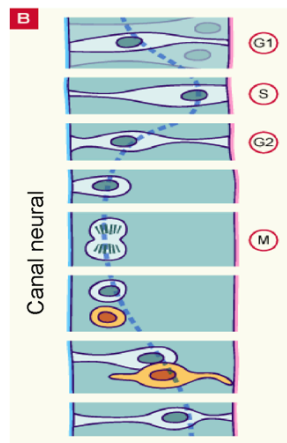
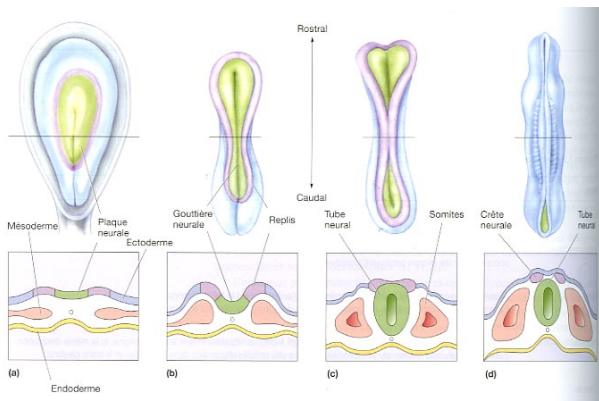


Medulloblastome

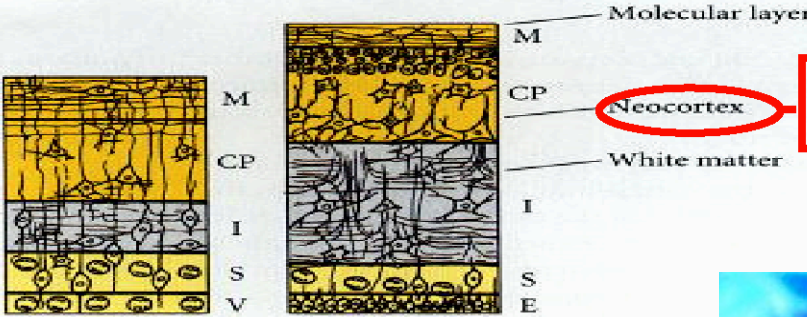


Nature Reviews | Neuroscience

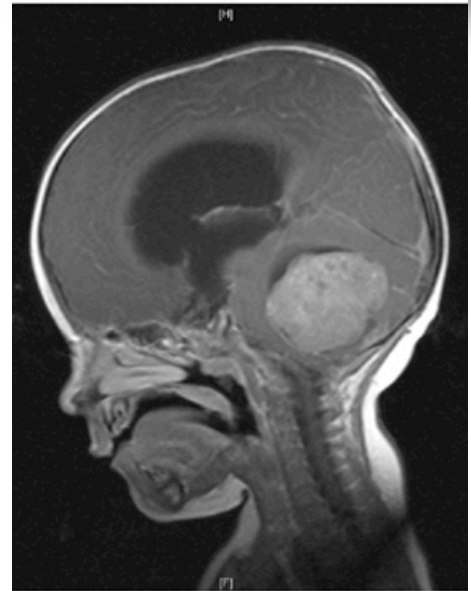
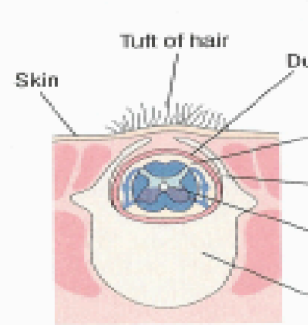
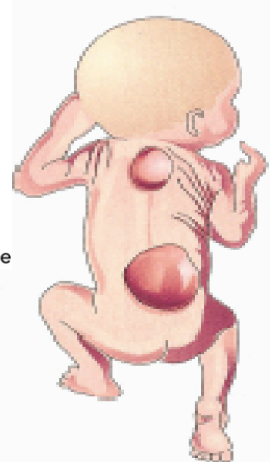
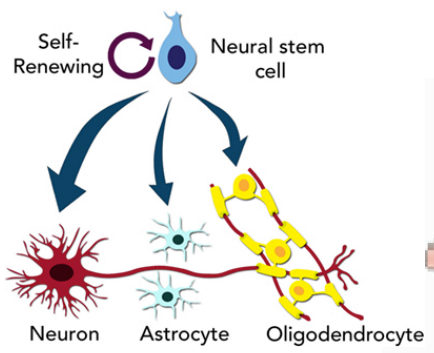




Cortex cérébral



Plaquette corticale (6 couches)

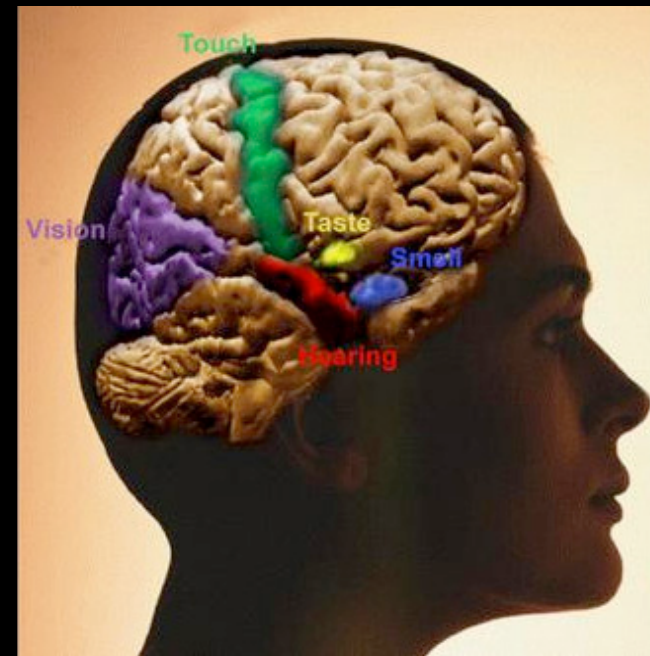
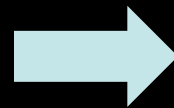
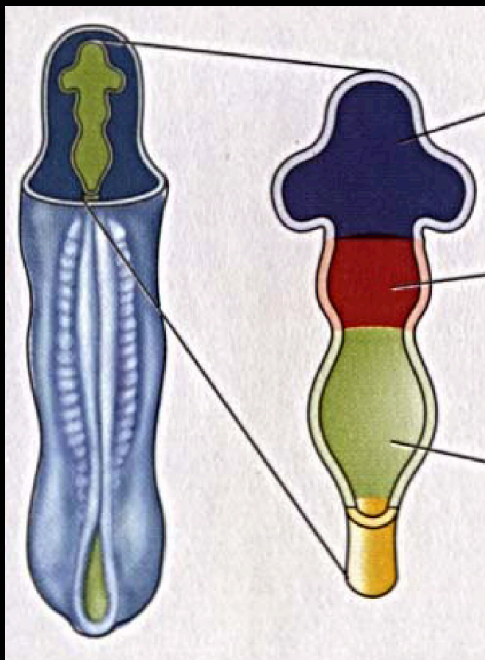


Points clés

- La croissance du cortex est déterminée par l'évolution.
- Les quadrupèdes non-primates ont souvent des cortex sans sillons ou circonvolutions, car il y a une quantité inférieure de neurones et couches en comparaison avec l'humain.
- Des malformations et maladies chez l'humain sont aussi liées à une production insuffisante de cellules (neurones et glie).
- Les exemples de microcéphalie, holoprosencéphalie et cyclopie.
- Des cas d'holoprosenchéphalie sont dus à un manque d'expression du morphogène SONIC HEDGEHOG (SHH).
- Par contre, une surexpression de SHH peut provoquer un cancer. Exemple du médulloblastome.

Développement et malformations du système nerveux central

de la gouttière neurale aux hémisphères



Merci!

questions

Speak up room: brain101
Room key: 74421