

Malformations de la tête induites par le déséquilibre entre les programmes ontogénétiques antérieur et postérieur

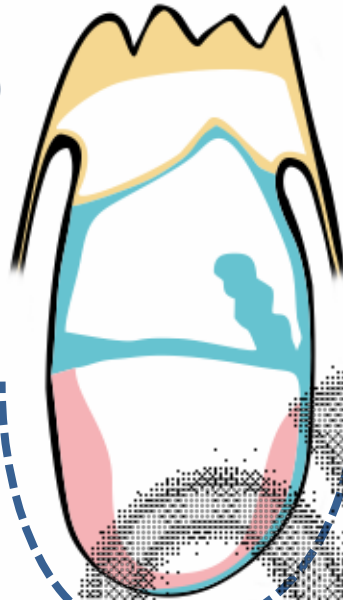
Isabelle DULUC & Jean-Noël FREUND

INSERM UMR-S1113, Strasbourg

Interface Recherche Fondamentale et Appliquée en Cancérologie

Programmes ontogénétiques antérieur et postérieur chez la souris

Theiler stage 11
(~Carnegie 7, 15-17j)



Antérieur



Tête

Postérieur

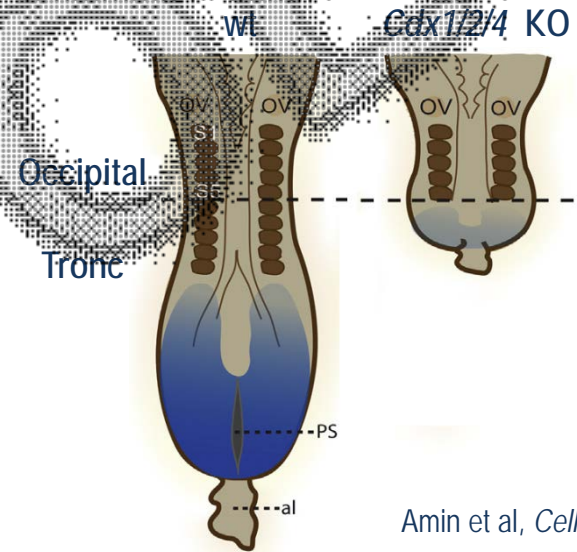


Tronc / Queue

Otx1/2
Six2/3/6
Vax1 Vsx2
Foxg1

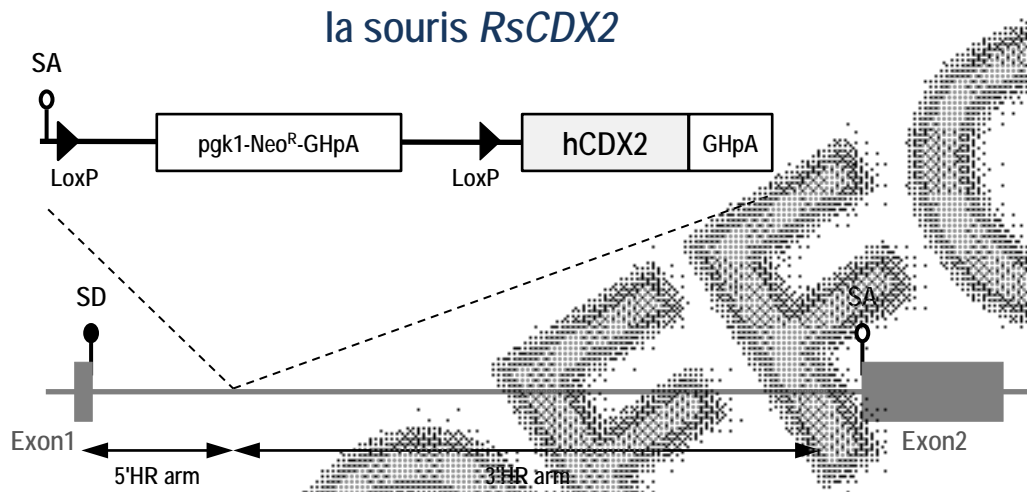
Cdx1/2/4
Oct4
39 Hox

➤ Perte de Fonction des *Cdx*



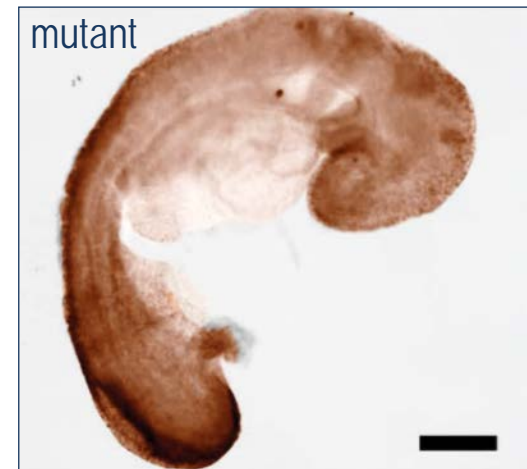
➤ Gain de Fonction ectopique de *Cdx2* ?

Expression ectopique antérieure de CDX2 à la gastrulation



RsCDX2 × *Sox2Cre^{ERT2}*

- 1 injection de Tam à 6.5 j.p.c.
- analyse à E9.5 - E15.5



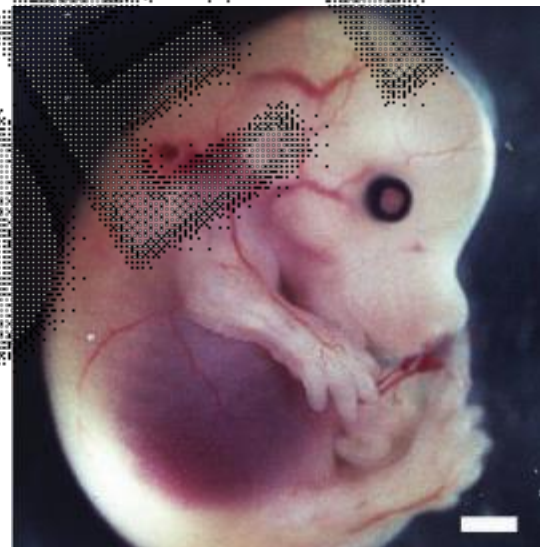
Morphologie générale

E10.5

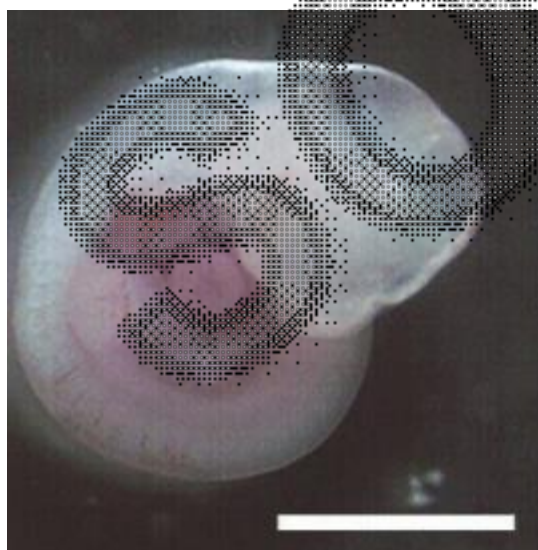
E12.5

E15.5

wt

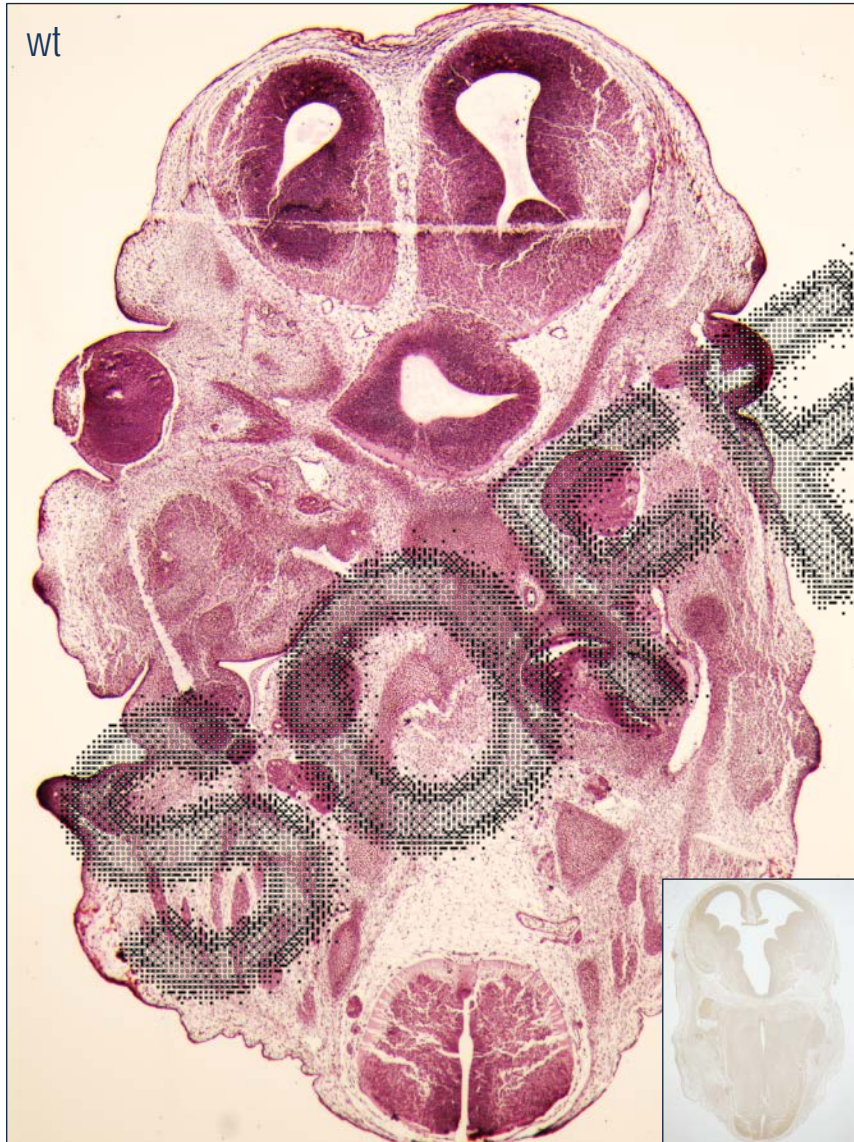


mutant



Sections transversales de la tête à E13.5

wt

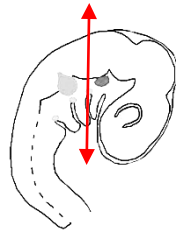


mutant



Réduction de gènes du « programme antérieur de la tête »

RNAseq E10.5



IHC E13.5

wt

mutant

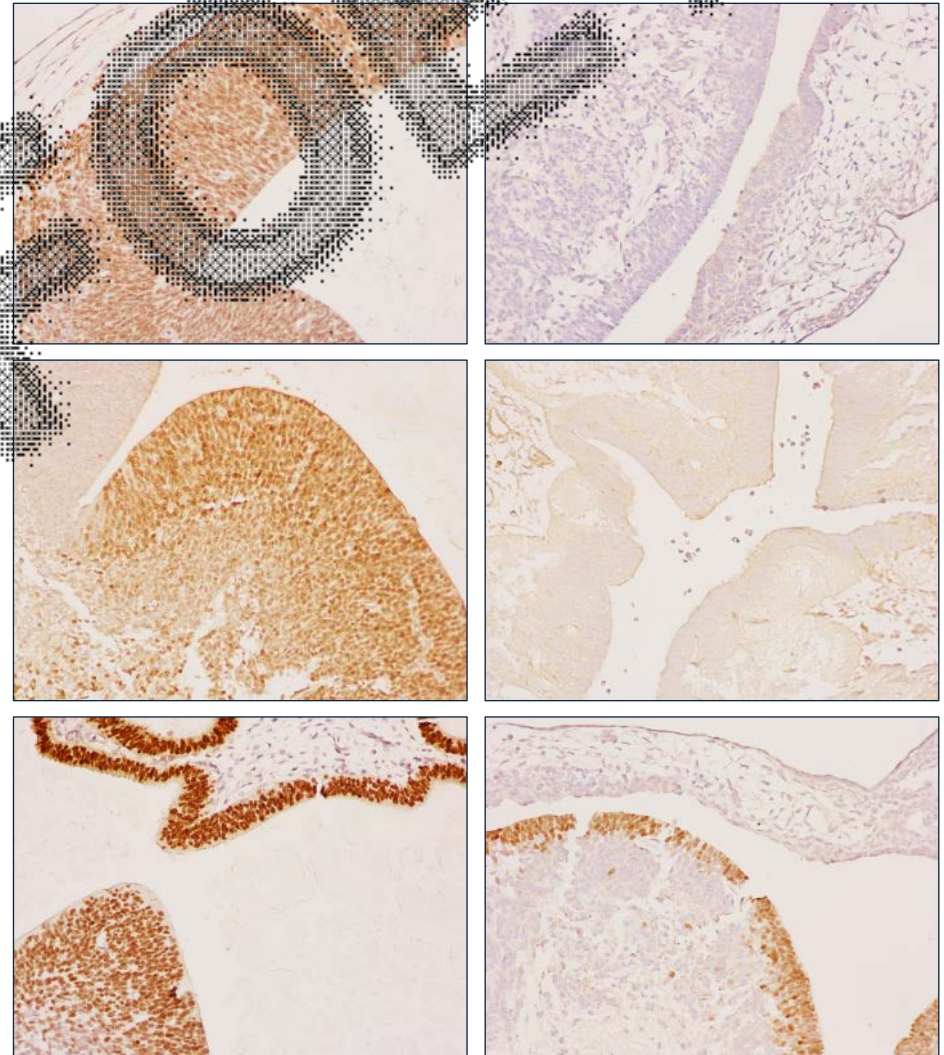
Log FC (mutant vs wt)

<i>Ascl1</i>	-0,73
<i>Bcl11a</i>	-0,87
<i>Eya4</i>	-0,44
<i>Fezf2</i>	-1,37
<i>Foxg1</i>	-1,29
<i>Helt</i>	-4,58
<i>Myb</i>	-0,56
<i>Nkx2-1</i>	-1,65
<i>Nr2e1</i>	-0,98
<i>Otx1</i>	-0,75
<i>Six2</i>	-0,74
<i>Six3</i>	-1,19
<i>Six6</i>	-1,13
<i>Tal2</i>	-0,98
<i>Tcf7l2</i>	-0,63
<i>Vax1</i>	-2,59
<i>Vsx2</i>	-2,69
<i>Zbtb20</i>	-0,57

Foxg1

Nkx2-1

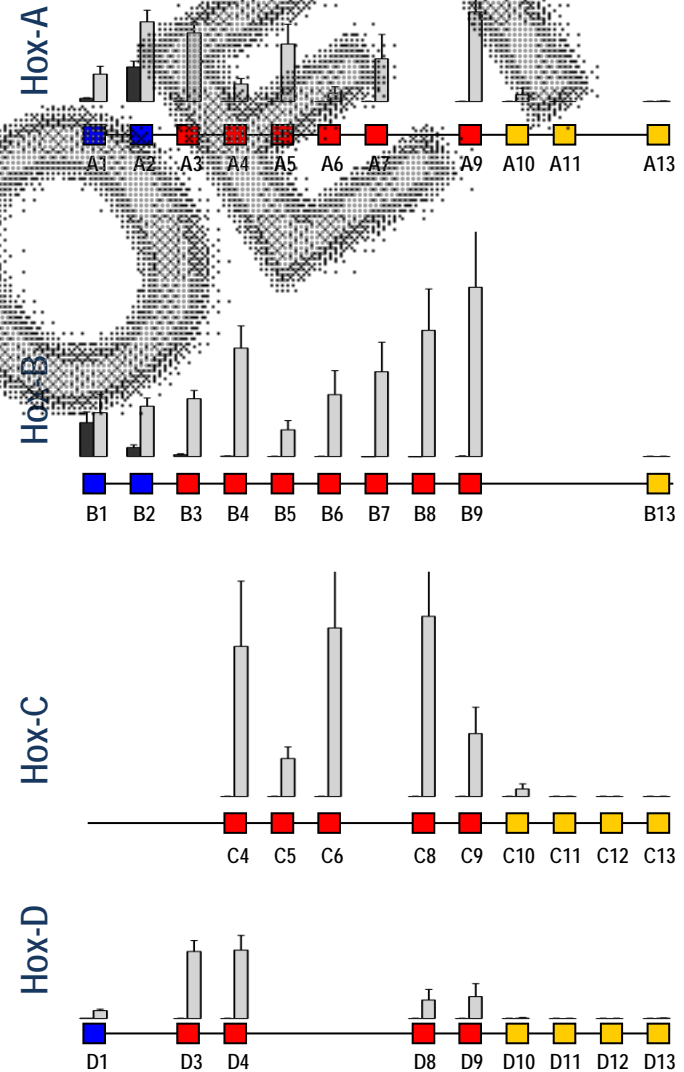
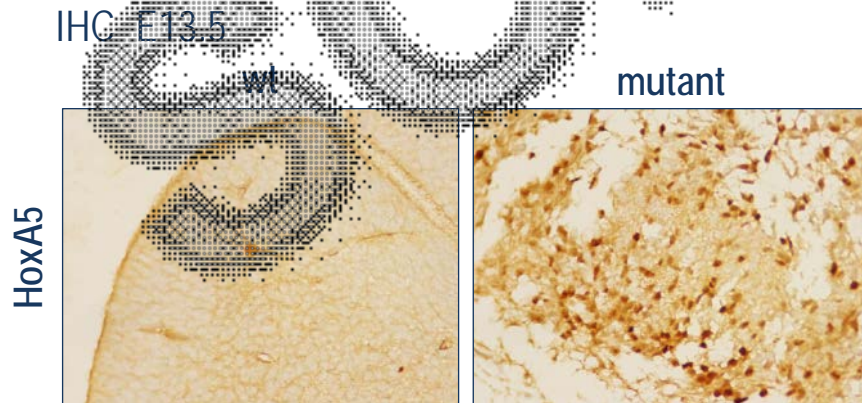
Otx2



Induction de gènes du « programme postérieur du tronc »

RNAseq E10.5

	Log FC (mutant vs wt)
<i>Cdx1</i>	2,72
<i>Cdx4</i>	12,21
<i>Foxb1</i>	0,69
<i>Foxd3</i>	2,08
<i>Gbx1</i>	1,20
<i>Gbx2</i>	0,89
<i>Hes3</i>	0,77
<i>HoxC9</i>	12,61
<i>Meox1</i>	1,81
<i>T</i>	1,59
<i>Wt1</i>	2,75

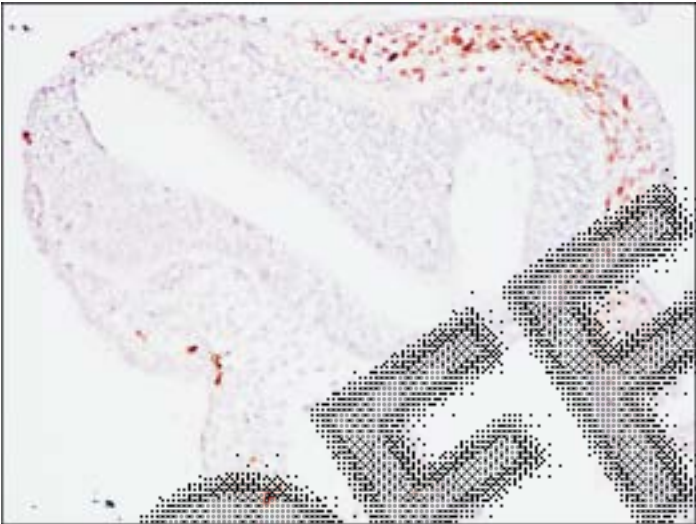


Défaut de migration / survie des cellules de la crête neurale

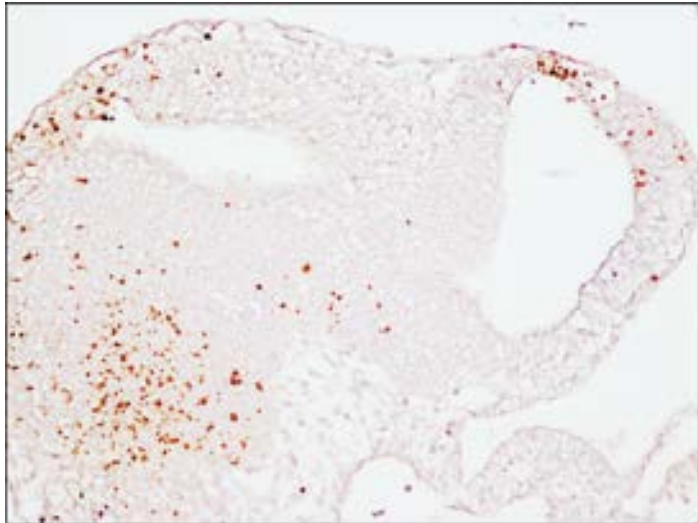
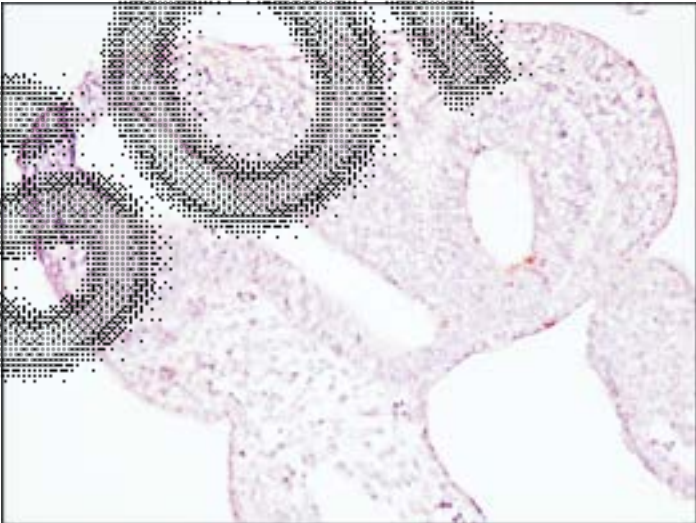
wt

mutant

Sox10



Caspase 3



✓ chez la souris, l'expression ectopique de CDX2 phénotype des malformations humaines:

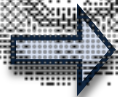
- holoprosencéphalie, malformations cranio-faciales
- polydactylie antérieure pré-axiale

✓ le syndrome de Patau est lié à la trisomie totale ou partielle du chromosome 13

✓ le gène CDX2 est localisé en 13q12.2



est-ce que certains cas de dysgénèse rostrale chez l'homme sont associés à une expression anormale de CDX2



recherche de coupes (paraffine) de tête de fœtus avec:

- holoprosencéphalie + polydactylie antérieure pré-axiale
ou
- CGH (gain ou perte) autour du locus CDX2 (13q12.2)