

Thèse [Pascale Marcorelles](#) : Expressions phénotypiques au cours du développement humain de deux pathologies : la mucoviscidose et les anomalies de migration neuronale

Résumé

L'expression phénotypique de protéines impliquées dans la physiopathologie de maladies géniques a été étudiée dans deux types de pathologies l'une non malformative, l'autre malformative. Les anomalies morphologiques foetales et l'expression de la protéine CFTR ont été recherchées dans la mucoviscidose. Au niveau broncho-pulmonaire, un retard d'expression de 3 semaines, une intensité maximale et une topographie diffuse précoce puis une décroissance spatiale et en intensité de signal ont été trouvées. Des signes de destruction de l'appareil excréteur génital male ont été mis en évidence parallèlement à l'expression précoce de la protéine, persistant mais ne comportant pas de gradient d'intensité à l'inverse des tissus adultes. Il apparaît un renforcement apical de l'expression parallèlement à la différenciation tissulaire épithéliale. L'expression précoce et intense de la protéine CFTR, sa cinétique, sa localisation cytoplasmique puis avec renforcement apical évoquent un rôle particulier pendant le développement. Les lissencéphalies de type 1 forment un groupe hétérogène d'anomalies de migration neuronale. L'expression des protéines de liaison du calcium (calrétinine, calbindine, parvalbumine) qui colocalisent avec l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) au niveau des interneurons a été étudiée dans trois syndromes lissencephaliques par atteinte des gènes LISI, DCX, ARX. Ceci a permis de mettre de comparer les anomalies de la migration tangentielle et de la migration radiaire confirmant l'hypothèse d'une atteinte différente des interneurons selon le gène incriminé. Ces altérations établissent un rôle majeur aux interneurons lors des étapes critiques du développement.

- **Title : Developmental patterns of expression in two human disorders : cystic fibrosis and neuronal migration abnormalities**

Résumé

The morphological analysis and the expression of several proteins have been performed in two different genetic disorders, the former without malformation the later with malformation. The pattern of expression of the CFTR protein has been analysed in the respiratory tract and in the male genital excretory tract. The CFTR expression appeared with a 3- week delay in the respiratory tract; had a different pattern of spatial expression according to the tissue differentiation. In the genital tract, the expression of die protein remained diffuse without any gradient of intensity conversely to the adult pattern. The early and diffuse localisation of the CFTR protein raises the question of its role during development. Neuronal migration anomalies form a large group in which type 1 lissencephaly group of disorders belongs. We studied the calcium binding proteins to analyse the GABAergic interneurons in three agyric/pachygyric syndromes dues to defects in the LISJ, DCX, ARX genes. GABAergic neurons migration was disturbed in a particular pattern in each case. These data argue for impairment in both the radial telencephalic migration and the tangential telencephalic migration in these different disorders.