

ARTICLE

Les hormones thyroïdiennes régulent le destin des cellules souches neurales

Sylvie Remaud* et Barbara Demeneix

Muséum National d'Histoire Naturelle, CNRS UMR 7221, Laboratoire Physiologie moléculaire de l'adaptation,
7 rue Cuvier 75005 Paris, France

Reçu le 18 janvier 2019

Résumé – Les hormones thyroïdiennes (HT) sont essentielles pour le bon fonctionnement du cerveau tout au long de la vie des vertébrés, dès les stades précoces du neuro-développement. Des études épidémiologiques ont montré l'importance des HT de la mère pendant les premiers mois du développement fœtal : une déficience précoce en HT maternelles entraîne à long terme des altérations du développement cognitif et du comportement social de l'enfant. L'apport des modèles animaux, non seulement les modèles mammifères mais également les modèles alternatifs (poisson zèbre, xénope, poulet), a permis de décrypter les mécanismes cellulaires et moléculaires gouvernés par les HT lors du développement cérébral. En particulier le modèle rongeur a contribué à montrer que les HT ont également un rôle crucial chez l'adulte, principalement au sein de deux niches neurogéniques majeures, la zone sous-ventriculaire et la zone sous-granulaire de l'hippocampe où elles régulent finement le destin des cellules souches neurales (CSN). Une question essentielle en biologie des cellules souches est de comprendre, comment les HT gouvernent le devenir des CSN vers un destin neural ou glial et ce, afin de contribuer au développement du cerveau et de maintenir ses fonctions tout au long de la vie adulte dans des conditions physiologiques et lors d'un dommage cérébral (maladies neurodégénératives, maladies démyélinisantes ou accident vasculaire cérébral). Notre revue fait le point sur les connaissances actuelles sur le rôle d'un signal endocrinien clé, les HT, lors du développement du cerveau et de la neurogenèse adulte, et principalement chez les mammifères, notamment l'Homme.

Mots clés : hormones thyroïdiennes, cellule souche neurale, destin cellulaire, développement

Abstract - Thyroid hormones regulate neural stem cell fate. Thyroid hormones (THs) are vital for vertebrate brain function throughout life, from early development to ageing. Epidemiological studies show an adequate supply of maternal TH during pregnancy to be necessary for normal brain development, and this from the first trimester onwards. Maternal TH deficiency irreversibly affects fetal brain development, increasing the risk of offspring cognitive disorders and IQ loss. Mammalian and non-mammalian (zebrafish, xenopus, chicken) models are useful to dissect TH-dependent cellular and molecular mechanisms governing embryonic and fetal brain development: a complex process including cell proliferation, survival, determination, migration, differentiation and maturation of neural stem cells (NSCs). Notably, rodent models have strongly contributed to understand the key neurogenic roles of TH still at work in adult life. Neurogenesis continues in two main areas, the sub-ventricular zone lining the lateral ventricles (essential for olfaction) and the sub-granular zone in the dentate gyrus of the hippocampus (involved in memory, learning and mood control). In both niches, THs tightly regulate the balance between neurogenesis and oligodendrogenesis under physiological and pathological contexts. Understanding how THs modulate NSCs determination toward a neuronal or a glial fate throughout life is a crucial question in neural stem cell biology. Providing answers to this question can offer therapeutic strategies for brain repair, notably in neurodegenerative diseases, demyelinating diseases or stroke where new neurons and/or oligodendrocytes are required. The review focuses on TH regulation of NSC fate in mammals and humans both during development and in the adult.

Keywords: thyroid hormones, neural stem cells, cell fate, development

*Auteur correspondant: sremaud@mnhn.fr

Abréviations

AHDS	Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley
CSN	Cellules Souches Neurales
HT	Hormones Thyroïdiennes
OPC	Cellule Précurseur Oligodendrocytaire
QI	Quotient Intellectuel
RMS	Voie de migration rostrale
SA	Semaine d'Aménorrhée
SGZ	Zone sous-granulaire
SNC	Système Nerveux Central
SVZ	Zone sous-ventriculaire

Introduction

Tout au long de la vie des vertébrés, le système nerveux central (SNC) est le siège de processus cellulaires complexes (prolifération, détermination, différenciation et maturation cellulaires) qui aboutissent à la génération de neurones et de cellules gliales. Lors du développement précoce, ces deux types cellulaires majoritaires du SNC dérivent des cellules souches neurales (CSN), appelées cellules neuroépithéliales. La division symétrique de celles-ci amplifie le pool de CSN dont une partie se différencie en glie radiaire, donnant ainsi naissance à la zone ventriculaire. Chaque cellule de la glie radiaire, en se divisant de manière asymétrique, génère une nouvelle cellule de la glie radiaire (renouvellement du pool de CSN) et une autre cellule fille qui se différencie en un progéniteur neural de type neuroblaste. À la fin de la période embryonnaire, après la génération massive initiale de neurones, les cellules de la glie radiaire deviennent essentiellement gliogéniques : elles se différencient pour la plupart en cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes).

Dans le cerveau des mammifères adultes, deux niches neurogéniques principales ont été identifiées : la zone sous-ventriculaire (ou SVZ) qui borde les ventricules latéraux et la zone sous-granulaire (ou SGZ) localisée au niveau du gyrus denté de l'hippocampe. Les CSN adultes conservent les caractéristiques des cellules de la glie radiaire (Kriegstein & Alvarez-Buylla, 2009). En effet, elles sont générées au cours du développement embryonnaire et entrent en état de quiescence jusqu'à leur activation chez l'adulte (Fuentealba *et al.*, 2015). Chez l'adulte, elles conservent la mémoire de leur identité, déterminée au cours du développement précoce par leur localisation au sein de régions spécifiques de la SVZ, dites microdomaines (Fuentealba *et al.*, 2015). Ces derniers sont à l'origine de différents types de populations neuronales (Merkle *et al.*, 2007 ; Chaker *et al.*, 2016). Dans des conditions physiologiques, les CSN de la SGZ donnent exclusivement des neurones, alors que celles de la SVZ ont la capacité de générer à la fois des neurones et des cellules gliales (voir paragraphe « *To be a neuronal or a glial cell, that is the question !* »). Or, de nombreuses maladies neurologiques nécessiteraient le remplacement de neurones (citons les maladies de Parkinson et

d'Alzheimer) ou de cellules gliales (par exemple, citons la Sclérose en Plaques ou la Leukomalacia) ou les deux (accidents vasculaires cérébraux). Une activité de réparation endogène peut être obtenue en stimulant les cellules souches du système nerveux. Comprendre comment, à partir des CSN, les neurones et les cellules gliales sont générés au cours du développement et de la vie adulte constitue une question essentielle qui aboutira à l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques. Les mécanismes moléculaires qui régissent précocement le choix du destin cellulaire neurone/glie restent largement inconnus.

Les hormones thyroïdiennes (HT) (thyroxine, T₄ ; triiodothyronine, T₃) sont cruciales pour les processus développementaux en général et, en particulier, pour le développement du cerveau et le maintien des fonctions cognitives chez l'adulte (Bernal, 2007) et ce, chez tous les vertébrés, des mammifères aux téléostéens (Gothié *et al.*, 2017a). Au niveau cellulaire, les niveaux en T₃ sont finement régulés par différents mécanismes faisant intervenir notamment :

- les désiodases (citons DIO2 ou DIO3, enzymes qui respectivement activent ou inactivent les HT) ;
- les transporteurs des HT exprimés à la membrane des cellules cibles des HT ;
- les protéines de liaison aux HT qui distribuent celles-ci aux tissus cibles ;
- la présence ou non du récepteur nucléaire aux HT et de ses co-régulateurs. Ces différents niveaux de régulation de la disponibilité intracellulaire en HT modulent la réponse de la cellule à l'hormone.

La littérature met clairement en évidence un rôle majeur des HT aussi bien dans la neurogenèse que dans l'oligodendrogenèse. Cependant on comprend mal comment ce même signal hormonal peut orienter la décision cellulaire vers l'un ou l'autre destin. D'autre part, sous le contrôle d'un même signal, la capacité d'une cellule souche à générer une glie ou un neurone peut varier notamment en fonction de la fenêtre développementale. Ainsi, cette revue est centrée sur les mécanismes cellulaires et moléculaires dépendants des HT dans la régulation du destin neurone/glie des CSN au cours du développement du cerveau et chez l'adulte. Si la signalisation thyroïdienne est certes conservée au cours de l'évolution, notre revue est focalisée essentiellement sur les études menées chez les mammifères, y compris l'Homme.

Les hormones thyroïdiennes et le développement du cerveau

Couplées aux données obtenues grâce à l'apport des modèles animaux, les études épidémiologiques – menées sur des cohortes : (i) d'individus évoluant dans des contrées où sévit le déficit en iode et (ii) d'enfants nés de femmes présentant des dysfonctionnements thyroïdiens pendant la grossesse – témoignent du rôle crucial joué par les HT sur le développement du cerveau chez tous les vertébrés, dès le début de la gestation.

Apports des études épidémiologiques

Une déficience en HT est connue pour altérer le développement du fœtus et notamment le développement psychomoteur de l'enfant. Notons qu'un dysfonctionnement de la fonction thyroïdienne maternelle peut avoir pour origine non seulement une déficience en iode chez la mère, mais également résulter d'une maladie auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto) ou encore, d'une exposition à des polluants environnementaux qui perturbent la signalisation thyroïdienne (pour revue, voir [Mughal et al., 2018](#)).

Un hypothyroïdisme maternel durant la grossesse entraîne chez l'enfant une diminution du quotient intellectuel (QI) ([Ghassabian et al., 2014](#)) et une altération des capacités motrices ([Pop et al., 2003](#); [de Escobar et al., 2004](#)) associées à un langage appauvri, lors de l'enfance ([Finken et al., 2013](#)). Plus précisément, les faibles (hypothyroïdisme) aussi bien que les fortes (hyperthyroïdisme) concentrations en HT maternelles durant la grossesse sont délétères pour le développement du cerveau : toutes deux sont associées à un QI plus faible et un volume réduit du cortex et de la substance grise ([Korevaar et al., 2016](#)). Dans l'enfance, ces altérations du neurodéveloppement sont associées à des performances scolaires moindres ([Noten et al., 2015](#); [Päkkilä et al., 2015](#); [Korevaar et al., 2016](#)). Ceci montre l'importance de contrôler les taux en HT maternelles au cours de la grossesse afin de garantir un développement optimal du cerveau fœtal.

De plus, le diagnostic d'un dysfonctionnement thyroïdien chez la mère doit se faire le plus tôt possible au cours de la grossesse, afin de mettre en place immédiatement les stratégies thérapeutiques adaptées pour limiter les risques de retards psychomoteurs chez l'enfant à naître. Les effets néfastes de l'hypothyroïdisme maternel sur le neurodéveloppement sont d'autant plus dramatiques que le déficit en HT maternelles se produit tôt au cours de la grossesse, dès le premier trimestre ([Henrichs et al., 2010](#); [Craig et al., 2012](#)). Cette première moitié de la grossesse est une période clé du développement cérébral, comprenant notamment les événements précoces de corticogenèse, axogenèse et dendritogenèse ([Moog et al., 2017](#)), et est particulièrement sensible aux HT alors strictement d'origine maternelle (la glande thyroïdienne fœtale n'est fonctionnelle qu'à partir de la mi-gestation, vers les semaines 12 à 22 de grossesse) ([Berbel et al., 2010](#); [Downing et al., 2012](#)). Une supplémentation des mères carencées en iode, avant le deuxième trimestre de grossesse, améliore significativement les symptômes de microcéphalie et de performances motrices associés au crétinisme qui sévit encore dans certaines contrées éloignées de la Chine ([Cao et al., 1994](#)). Une autre étude montre qu'une déficience précoce (lors du premier trimestre de grossesse) en HT provenant de la mère est associée chez les enfants à la présence d'un hippocampe (siège de la mémoire et de l'apprentissage, voir ci-dessous

« les hormones thyroïdiennes régulent la neurogenèse adulte ») de taille réduite qui peut conduire ultérieurement à des troubles de la mémoire ([Willoughby et al., 2014](#)).

En accord avec ces données épidémiologiques témoignant d'une fonction biologique cruciale des HT maternelles dès le début de la grossesse, il a été montré chez l'homme que : (i) les HT sont détectées dans les fluides fœtaux dès la cinquième semaine d'aménorrhée (5 SA) ([Calvo et al., 2002](#)), (ii) le fœtus influence lui-même le système endocrinien de sa mère pour un apport suffisant en HT *via* les effets *TSH-like* de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) qui stimule la synthèse de T_3 et T_4 par la thyroïde maternelle ([Bancalari et al., 2012](#)) (d'où la nécessité d'augmenter son apport en iode dès le début de la grossesse), (iii) les récepteurs aux HT sont exprimés dès la 9 SA dans le cortex cérébral humain et 25 à 30 % des récepteurs sont liés à la T_3 ([Bernal et Pekonen, 1984](#); [Iskaros et al., 2000](#)). Cependant, les mécanismes cellulaires et moléculaires dépendants des HT dans le contrôle du développement cérébral ont été mis en évidence, en grande partie, grâce à des études menées sur des modèles animaux (voir ci-dessous, « *Apport des modèles animaux* »). Quelques études utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont cependant mis en évidence des altérations du ratio substance grise/substance blanche ([Korevaar et Peeters, 2016](#)) et plus particulièrement des altérations de la morphologie corticale et des défauts de myélinisation (hypomyélinisation) chez des enfants nés de mères hypothyroïdiennes ([Lischinsky et al., 2016](#)).

Apports des modèles animaux (rongeurs)

La signalisation thyroïdienne et ses mécanismes d'action sont conservés au sein des vertébrés ([Gothié et al., 2017a](#)). Une approche comparée de l'étude du contrôle de la neurogenèse par les HT permet de compléter ainsi les données issues des études épidémiologiques et cliniques présentées ci-dessus. L'apport des données expérimentales provenant des modèles de vertébrés (espèces mammifères et non mammifères) permirent notamment de mettre en évidence que : (i) les HT strictement d'origine maternelle sont essentielles au développement précoce du cerveau fœtal, avant l'autonomie de la glande thyroïdienne fœtale ; (ii) la disponibilité en T_3 est finement régulée au cours du neurodéveloppement grâce à une interaction dynamique entre les différents acteurs clés de la voie de signalisation des HT (transporteurs, désiodases, récepteurs) et (iii) l'action des HT sur la mise en place de l'architecture du cerveau au cours du développement est régulée de manière spatio-temporelle. Ces dernières années, de nouveaux modèles animaux (poisson zèbre, xénope, poulet) ont considérablement contribué à approfondir la compréhension du rôle des HT lors du neurodéveloppement (pour revues, voir [Gothié et al., 2017a](#) et [Vancamp & Darras, 2017](#)). Cependant, nous nous focaliserons ici sur les données apportées par les modèles rongeurs.

Une action stricte des HT d'origine maternelle – avant la mise en place de l'autonomie de la glande thyroïdienne foetale à la mi-gestation (vers le stade embryonnaire E17,5 chez les rongeurs) – a été mise en évidence chez des rattes gestantes rendues hypothyroïdiennes au début de la gestation, entre E12 et E15. L'exposition des embryons à un tel climat hypothyroïdémique, quand leur développement ne dépend que de l'apport des HT d'origine maternelle, est suffisant pour entraîner à long terme, chez les jeunes rats à 40 jours de vie post-natale, des altérations de migration des cellules neuronales dans des zones clés du cerveau, tels que l'hippocampe ou le cortex somatosensoriel (Ausó *et al.*, 2004). En accord avec cette étude, Mohan *et al.* (2012) ont montré que les HT maternelles régulent directement la neurogenèse dans le néocortex embryonnaire : une déficience en HT maternelles affecte la prolifération des progéniteurs neuronaux et réduit ainsi le taux de neurogenèse, à l'origine d'un cortex foetal plus fin (Mohan *et al.*, 2012). Par ailleurs, certains acteurs de la signalisation thyroïdienne tels que le récepteur TR α 1 aux HT, le transporteur MCT8 et la désiodase de type II (DIO2, enzyme qui convertit la T₄ en hormone active T₃) sont exprimés dans les progéniteurs neuronaux à E14 dans la zone ventriculaire, montrant *in vivo* que cette population cellulaire répond aux HT maternelles dans le néocortex au cours du développement.

La compréhension des mécanismes à l'origine du transport des HT dans le cerveau en développement s'est étayée ces dernières années, notamment grâce à l'apport des souris mutantes pour des transporteurs clés comme MCT8 et OATP1C1 qui assurent le transfert de T₄ et T₃ *via* la barrière hémato-encéphalique. Une absence de l'expression de MCT8 chez l'Homme conduit à de sévères déficits psychomoteurs, regroupés sous le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (AHDS). Chez la souris, contrairement aux simples mutants *Mct8* (Dumitrescu *et al.*, 2006 ; Trajkovic *et al.*, 2007 ; Wirth *et al.*, 2009), les doubles-mutants *Mct8/Oatp1c1* ont permis de montrer l'importance du transport des HT au niveau de la barrière hémato-encéphalique, puisque l'absence conjointe de MCT8 et d'OATP1C1 aboutit à des troubles locomoteurs similaires à ceux retrouvés chez les patients souffrants du syndrome AHDS (Mayerl *et al.*, 2014). Ces souris *Mct8/Oatp1c1* présentent un sévère hypothyroïdisme central avec des niveaux intracérébraux réduits en T₃ et T₄ (l'entrée de la T₄ dans le cerveau de ces double-mutants est fortement compromise), une forte expression de DIO2 et une réduction de l'expression de nombreux gènes cibles de la T₃ dans le SNC comme *Hr*, *Aldh1a1* et *RC3* (Mayerl *et al.*, 2014 ; pour revue, voir Vancamp & Darras, 2017). En conséquence, sont observés des défauts (i) de la neurogenèse (un retard du développement du cervelet est observé chez les jeunes souris, 21 jours après la naissance), (ii) de l'oligodendrogenèse (altérations de la myélinisation qui perdurent chez l'adulte) (Mayerl *et al.*, 2014).

Lors du développement embryonnaire et foetal de la souris, le modèle actuel admet que la T₄ circulante

endogène ou d'origine maternelle traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière sang-liquide céphalo-rachidien *via* les transporteurs OATP1C1. La T₄ pénètre dans les astrocytes *via* OATP1C1 et est alors convertie en T₃ intracellulaire grâce à l'activité de la DIO2 (Gereben *et al.*, 2008). Puis, la T₃ est prise en charge par les neurones *via* le transporteur MCT8. *Via* son récepteur nucléaire, la T₃ module l'expression des gènes cibles, régulant ainsi la prolifération, la migration et la différenciation des progéniteurs neuronaux à l'origine notamment du cortex, de l'hippocampe et de l'éminence ganglionnaire (Bernal *et al.*, 2003 ; Bernal & Morte, 2018).

La disponibilité locale en T₃ dans le cerveau en cours de développement est régulée précocement de manière spatio-temporelle. L'action des HT se produit « au bon moment, au bon endroit ». Un exemple bien connu dans le cerveau foetal est la régulation des niveaux intracellulaires en T₃ dans le cortex cérébral *versus* le cervelet grâce à l'expression différentielle des désiodases qui régulent d'une part la production en hormone active T₃ et d'autre part la dégradation de T₄ et de T₃ : en début de gestation, le cortex exprime fortement DIO2 et faiblement DIO3, assurant ainsi des niveaux intracellulaires élevés en T₃ (Kester *et al.*, 2004). En revanche, à ce stade, le cervelet est protégé d'un excès de T₃ *via* une forte expression de la DIO3 qui diminue en fin de gestation, assurant ainsi une disponibilité locale accrue en T₃, nécessaire au développement tardif du cervelet. De plus, une altération du métabolisme des HT lors du développement (souris mutantes pour *Dio2* ou *Dio3*) modifie à long terme le comportement des individus, entraînant notamment des altérations de l'humeur, ce qui montre l'importance de l'expression des désiodases dans la fonction cérébrale (Stohn *et al.*, 2016, 2018 ; Báñez-López *et al.*, 2017 ; pour revue, voir Bernal & Morte, 2018).

Une fois l'autonomie de la glande foetale acquise, quel serait le rôle de la T₄ maternelle ? Les expériences de Calvo *et al.* (1990) suggèrent que la T₄ maternelle ait un rôle protecteur du cerveau foetal tout au long de la gestation, notamment en cas de déficience de la thyroïde foetale en lui fournissant de la T₃ grâce à la DIO2. Contrairement à une perfusion de T₃, la perfusion de T₄ chez des rattes gestantes, rendues au préalable hypothyroïdiennes, est efficace pour restaurer les concentrations intracérébrales en T₃ des foetus, à des niveaux similaires à la situation contrôlée (Calvo *et al.*, 1990).

Les HT endogènes ou celles qui proviennent de la mère sont essentielles au développement non seulement précoce du cerveau, comme nous l'avons vu précédemment, mais également périnatal. En effet, après la naissance, les HT sont essentielles pour initier une vague importante de gliogenèse dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet (pour revue, voir Bernal *et al.*, 2003). Des processus de différenciation et de maturation neuronales (croissante axonale, dendritogenèse, synaptogenèse) ont également lieu, notamment dans le cervelet avec la différenciation terminale des cellules de Purkinje (Bernal *et al.*, 2003).

Les hormones thyroïdiennes régulent la neurogenèse adulte

Depuis une dizaine d'années, il est démontré chez les mammifères que les HT régulent finement le comportement des CSN non seulement chez le jeune adulte mais également chez l'adulte vieillissant. Chez les vertébrés non mammifères, un rôle des HT dans la régénération du CNS adulte a certes été mis en évidence, suggérant que les HT agissent sur la fonction cérébrale adulte, mais un rôle direct sur les CSN reste en revanche inconnu dans ces modèles. Ainsi, nous nous focaliserons sur la fonction des HT et la régulation de la disponibilité en ligand T_3 sur la neurogenèse adulte au sein des mammifères, en particulier chez les rongeurs. Dans un second temps, nous discuterons du rôle de ces HT dans la neurogenèse adulte chez l'Homme.

Les niches neurogéniques principales dans le cerveau des rongeurs adultes

Tout au long de la vie adulte, les CSN localisées dans la SVZ et la SGZ se divisent lentement de manière asymétrique et génèrent des progéniteurs qui prolifèrent rapidement. Ce pool de CSN et de progéniteurs est à l'origine de nouveaux neurones et dans une moindre importance de nouvelles cellules gliales (voir ci-dessous) qui contribuent à la plasticité du cerveau lors des processus d'apprentissage, de mémorisation ainsi que lors de la réparation des dommages cérébraux (Ming et Song, 2011). Par ailleurs, des travaux récents soulignent l'existence d'une troisième niche neurogénique localisée dans l'hypothalamus des rongeurs adultes (Cheng, 2013), une région clé qui régule la balance énergétique, la prise alimentaire et la masse corporelle (Saper et Lowell, 2014). De manière intéressante, l'équipe de Fiona Doetsch a récemment montré que les neurones hypothalamiques envoient des projections neuronales vers la SVZ, régulant ainsi la prolifération des CSN de la SVZ (Paul et al., 2017). Cette innervation à longue distance entre deux niches neurogéniques majeures assure une réponse adaptative de la neurogenèse au sein de la SVZ à des signaux environnementaux intégrés par l'hypothalamus.

To be a neuronal or a glial cell, that is the question !

Les CSN présentes au sein de ces deux niches possèdent des potentialités neurogéniques et gliogéniques différentes. En effet, dans des conditions physiologiques, les CSN de la SVZ ont la capacité de générer principalement de nouveaux précurseurs neuronaux (neuroblastes) et, en plus faible proportion, des précurseurs d'oligodendrocytes (Menn et al., 2006). Les neuroblastes migrent vers les bulbes olfactifs *via* une voie de migration tangentielle appelée voie de migration rostrale (ou RMS). Dans les bulbes olfactifs, les neuroblastes matures se différencient en plusieurs types d'interneurones qui participent à la fonction olfactive (Menn et al., 2006), essentielle au comportement social

des rongeurs, impliquant notamment la reproduction et les soins maternels. Quant aux précurseurs oligodendrocytaires, ces derniers migrent sur de plus faibles distances vers les structures adjacentes aux ventricules latéraux, comme le corps calleux, le striatum et le septum où ils se différencient en oligodendrocytes matures. Notons que le potentiel gliogénique des CSN de la SVZ peut être stimulé expérimentalement en réponse à des lésions de démyélinisation (Nait-Oumesmar et al., 2007; Xing et al., 2014; Remaud et al., 2017). En revanche, dans des conditions physiologiques, les cellules souches présentes dans le gyrus denté de l'hippocampe génèrent exclusivement de nouveaux précurseurs neuronaux (Braun et al., 2015; Rolando et al., 2016). Ces derniers sont à l'origine des cellules granulaires glutamatergiques (Seri et al., 2004). Les précurseurs gliaux ne sont générés que dans des conditions expérimentales en présence de facteurs activateurs de la voie oligodendrogénique (Braun et al., 2015; Rolando et al., 2016).

Rôles des HT sur le devenir des CSN adultes

Dans la SVZ de souris adultes, nous avons montré que les HT régulent la prolifération et la détermination neurone/glie des CSN et des progéniteurs. Tout d'abord, un déficit en HT (hypothyroïdie) entraîne un blocage du cycle cellulaire des CSN/progéniteurs (Lemkine et al., 2005). Un traitement des souris hypothyroïdiennes avec de la T_3 exogène sauve le phénotype : les cellules de la niche réactivent leur cycle cellulaire, montrant que la T_3 est nécessaire et suffisante pour restaurer la prolifération dans la SVZ adulte (Lemkine et al., 2005).

D'autre part, nos études récentes montrent que les HT favorisent l'engagement des CSN/progéniteurs préférentiellement vers un destin neural (López-Juárez et al., 2012; Gothié et al., 2017b; Remaud et al., 2017). Plus précisément, la T_3 agit comme un facteur neurogénique *via* la répression transcriptionnelle (i) du gène de pluripotence *Sox2* (López-Juárez et al., 2012) et (ii) de gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire (*Ccnd1*, *c-Myc*) (Lemkine et al., 2005; Hassani et al., 2007) au sein des progéniteurs, favorisant ainsi la formation de nouveaux neuroblastes (Remaud et al., 2014). De plus, nous avons montré récemment que la T_3 favorise la détermination neuronale *via* l'activation du métabolisme mitochondrial : la respiration et la fission mitochondriales sont plus actives dans les précurseurs neuronaux que dans les précurseurs gliaux de la SVZ adulte (Gothié et al., 2017b).

Au contraire, une fenêtre dépourvue en HT promeut la génération de nouveaux précurseurs oligodendrocytaires ou OPC, dans des conditions physiologiques et pathologiques (Gothié et al., 2017b; Remaud et al., 2017). Il a été démontré par des expériences d'immunohistochimie que les OPC de la SVZ sont protégés des effets neuralisants médiés par la T_3 *via* (i) l'expression de la désiodase 3 (DIO3), enzyme qui catalyse la dégradation de la T_3 et (ii) l'absence de l'expression du récepteur $TR\alpha 1$ aux HT

(Remaud *et al.*, 2017). Par ailleurs, dans un contexte de démyélinisation (modèle murin utilisant la cuprizone, un neurotoxique qui détruit les oligodendrocytes matures, Ludwin, 1978), un hypothyroïdisme transitoire – appliqué pendant la phase de démyélinisation – favorise la génération de nouveaux oligodendrocytes myélinisants dérivés des OPC de la SVZ (Remaud *et al.*, 2017). Contrairement aux OPC résidents dans le corps calleux (générés au cours du développement et qui persistent chez l'adulte, Dawson *et al.*, 2003), les OPC nouvellement générés chez l'adulte à partir des CSN produisent une gaine de myéline d'épaisseur normale autour des axones du corps calleux et restaurent une conduction nerveuse fonctionnelle (Xing *et al.*, 2014; Brousse *et al.*, 2015; Remaud *et al.*, 2017). Ainsi, les OPC de la niche constituent une source de progéniteurs gliaux efficace pour réparer une lésion de démyélinisation dans le cerveau adulte (Remaud *et al.*, 2017).

Dans la SGZ des rongeurs adultes, le rôle des HT sur la prolifération est toujours débattu. Certaines études montrent qu'une hypothyroïdie diminue la survie cellulaire, sans affecter la prolifération (Ambrogini *et al.*, 2005; Desouza *et al.*, 2005). En revanche, d'autres études suggèrent que la prolifération cellulaire est réduite sans affecter la survie (Montero-Pedrazuela *et al.*, 2006). Ces résultats contradictoires peuvent avoir pour origine des approches expérimentales distinctes, notamment *via* la mise en œuvre de protocoles différents pour induire l'hypothyroïdie chez le rongeur adulte ou pour marquer les tissus au BrdU (Taupin, 2007). Quant à l'influence des HT sur la détermination des CSN, les HT promeuvent également le destin neural dans la SGZ adulte. Tout d'abord, le récepteur aux HT, TR α 1, est exprimé dans les précurseurs hippocampiques post-mitotiques, suggérant un rôle tardif des HT dans la progression du lignage neuronal (Kapoor *et al.*, 2012, 2015; Fanibunda *et al.*, 2018). De plus, une signalisation thyroïdienne défectueuse (surexpression de la forme « apo-récepteur » correspondante au récepteur non lié à son ligand, la T₃) ou un déficit en HT induisent le même phénomène : une diminution de la génération de nouveaux progéniteurs hippocampiques (Ambrogini *et al.*, 2005; Desouza *et al.*, 2005; Montero-Pedrazuela *et al.*, 2006) qui est annulée par un traitement à la T₃ (Kapoor *et al.*, 2010).

Ainsi, les HT favorisent la génération de nouveaux précurseurs neuronaux à partir des CSN localisées au sein de ces deux niches neurogéniques. En particulier, dans la SVZ du jeune adulte, dans laquelle les CSN ont la capacité de générer à la fois des neurones et des glies, les HT régulent finement le choix du destin des CSN : les HT favorisent la neurogenèse alors que leur absence engage les CSN vers un destin oligodendrogial. Une hypothèse intéressante à explorer est que la voie de signalisation médiée par les HT est cruciale dans la régulation de la balance neurogenèse/oligodendrogenèse, tout au long de la vie adulte. Il est bien établi que la neurogenèse décline avec l'âge (Kuhn *et al.*, 1996; Bouab *et al.*, 2011). En revanche, des études récentes tendent à démontrer que l'oligodendrogenèse est préservée chez l'individu âgé

(Capilla-Gonzalez *et al.*, 2015; Weissleder *et al.*, 2016). Par ailleurs, de faibles niveaux en HT circulantes sont associés au vieillissement (Gussekkloo *et al.*, 2004). Ainsi, une hypothèse séduisante serait qu'une diminution en HT liée au vieillissement préserverait la génération de cellules oligodendrogiales, au détriment de la production de neurones. L'adulte vieillissant posséderait un réservoir d'OPC qui pourraient être ainsi disponibles pour participer à des événements nécessitant une réparation de la myéline (maladies démyélinisantes ou accident vasculaire cérébral qui nécessitent aussi bien la formation de nouveaux neurones que de nouvelles cellules gliales).

Rôles des HT sur la neurogenèse adulte chez l'Homme ?

Chez l'Homme, la fonctionnalité de la neurogenèse à partir des CSN localisées au sein des deux principales niches neurogéniques que sont la SGZ et la SVZ sont toujours controversée. Dans la SGZ, de nombreux travaux montrent que de nouvelles cellules neuronales sont générées tout au long de la vie adulte qui pourraient ainsi contribuer à la fonction du cerveau humain (Eriksson *et al.*, 1998; Spalding *et al.*, 2013; Dennis *et al.*, 2016). Cependant, une étude très récente démontre que la neurogenèse est absente chez l'adulte et est limitée aux premières années de la vie humaine (Sorrells *et al.*, 2018). La même année, une autre étude est venue compléter le panel des études plébiscitant une fonctionnalité de la neurogenèse tout au long de la vie adulte (Boldrini *et al.*, 2018).

En revanche, les études menées dans la SVZ tendent à converger vers une fonctionnalité négligeable de la neurogenèse chez l'humain adulte (Arellano & Rakic, 2011; Sanai *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2011). Les neuroblastes au sein de la SVZ et de la voie de migration rostrale diminueraient drastiquement dans les premières années de vie. L'existence même de cette voie de migration rostrale est controversée chez l'adulte même si la SVZ humaine adulte semble conserver la capacité à générer de nouveaux neuroblastes (Wang *et al.*, 2011) mais leur incorporation en tant que nouveaux neurones matures au sein du réseau d'interneurones dans les bulbes olfactifs est dérisoire (Bergmann *et al.*, 2012). Ceci témoigne d'une différence fondamentale de la plasticité du cerveau adulte humain comparée à celle d'autres mammifères. En revanche, d'autres voies de migration, menant notamment au striatum, pourraient être privilégiées par les neuroblastes issus de la SVZ humaine adulte (Ernst *et al.*, 2014), ce qui suggère que la neurogenèse puisse être fonctionnelle dans des régions autres que les bulbes olfactifs.

Si le lien entre neurogenèse et cognition n'est pas établi chez l'homme adulte, la littérature scientifique fourmille cependant de données sur les liens entre la fonction thyroïdienne et les dysfonctionnements cognitifs chez l'Homme. Les troubles de l'humeur, l'anxiété, la dépression, la démence, les troubles de la mémoire et même la schizophrénie ont été reliés à un état hypothyroïdien (Whybrow *et al.*, 1969; Baldini *et al.*, 1997; Dugbartey,

1998; Smith *et al.*, 2002; Remaud *et al.*, 2014; Gyllenberg *et al.*, 2016). Les mécanismes sous-jacents à la signalisation thyroïdienne dans la modulation de ces manifestations neuropsychiatriques restent cependant inconnus. En particulier, une action des HT en lien avec des altérations de la neurogenèse adulte est à explorer dans l'émergence de ces déficits cognitifs. Une association entre neurogenèse adulte, dysfonctionnement thyroïdien et troubles neurocognitifs a été suggérée, en particulier au niveau de l'hippocampe. En effet, des adolescents souffrant d'hypothyroïdisme congénital présentent une capacité de mémorisation moindre, associée à une altération de la fonction de l'hippocampe (Wheeler *et al.*, 2011). De plus, un volume réduit de l'hippocampe a été mis en évidence chez des patients adultes non traités pour une hypothyroïdie (Cooke *et al.*, 2014), suggérant que les fonctions jouées par les HT dans les désordres cognitifs chez les rongeurs adultes puissent être similaires chez l'Homme adulte. L'hypothèse neurogénique d'un dysfonctionnement cognitif corrélé à un désordre thyroïdien est à creuser afin de prévenir l'apparition et/ou la progression des maladies psychiatriques.

Conclusion

Les études épidémiologiques et les modèles animaux ont montré que les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement du cerveau fœtal : une déficience maternelle en HT au cours de la grossesse entraîne des altérations de la structure cérébrale et ce, dès les premiers stades du développement, notamment quand le fœtus ne dépend que de l'apport en HT venant de la mère (première moitié de la gestation). Les conséquences sur le développement psychomoteur de la descendance sont souvent irréversibles et permanentes. Il est donc critique de détecter toute anomalie thyroïdienne de la mère dès le début de la grossesse, afin de pallier toute éventuelle déficience en iode *via* un apport journalier en iode. Celui-ci permettra de répondre aux besoins accrus du fœtus en HT maternelles. Actuellement, la recherche s'oriente activement vers les facteurs environnementaux qui interfèrent avec le développement du cerveau des vertébrés *via* une perturbation de la signalisation thyroïdienne. Un champ d'étude à la fois séduisant et inquiétant pour les générations futures montre que l'exposition précoce (au cours de la gestation) à des polluants chimiques (perturbateurs de l'axe thyroïdien), présents dans notre environnement quotidien, altère la plasticité des CSN du fœtus, modifiant ainsi à court et à long termes les fonctions cognitives. Par ailleurs, une meilleure compréhension des mécanismes qui régissent la disponibilité en HT au sein des niches neurogéniques de l'embryon, du fœtus et de l'adulte, est nécessaire pour mieux appréhender les mécanismes complexes qui modulent la physiologie des cellules souches neurales tout au long de la vie, et en particulier la balance entre la neurogenèse et l'oligodendrogenèse. Une manipulation locale du statut thyroïdien (ciblée à la région d'intérêt et non à l'échelle de l'individu

du fait des effets pléiotropes des HT, notamment sur la fonction cardiaque), pourrait être une stratégie thérapeutique de choix afin de faciliter le recrutement de nouveaux neurones ou de nouvelles cellules gliales sur le site de la lésion en cas de démyélinisation et/ou de neurodégénérescence.

Références

- Ambrogini, P., Cuppini, R., Ferri, P., Mancini, C., Ciaroni, S., Voci, A., Gerdoni, E., Gallo, G. (2005). Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of adult rat. *Neuroendocrinology*, 81, 244-253.
- Arellano, J.I., Rakic, P. (2011). Neuroscience: Gone with the wean. *Nature*, 478, 333-334.
- Ausó, E., Lavado-Autric, R., Cuevas, E., Del Rey, F.E., Morreale De Escobar, G., Berbel, P. (2004). A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*, 145, 4037-4047.
- Baldini, I.M., Vita, A., Mauri, M.C., Amodei, V., Carrisi, M., Bravin, S., Cantalamessa, L. (1997). Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21, 925-935.
- Bancalari, R.E., Gregory, L.C., McCabe, M.J., Dattani, M.T. (2012). Pituitary gland development: An update. *Endocr Dev*, 23, 1-15.
- Berbel, P., Navarro, D., Ausó, E., Varea, E., Rodríguez, A.E., Ballesta, J.J., Salinas, M., Flores, E., Faura, C.C., de Escobar, G.M. (2010). Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: An experimental model for human prematurity. *Cereb Cortex*, 20, 1462-1475.
- Bergmann, O., Liebl, J., Bernard, S., Alkass, K., Yeung, M.S., Steier, P., Kutschera, W., Johnson, L., Landén, M., Druid, H., Spalding, K.L., Frisén, J. (2012). The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron*, 74, 634-639.
- Bernal, J. (2007). Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3, 249-259.
- Bernal, J., Pekonen, F. (1984). Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology*, 114, 677-679.
- Bernal, J., Guadaño-Ferraz, A., Morte, B. (2003). Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid*, 13, 1005-1012.
- Bernal, J., Morte, B. (2018). Expression analysis of genes regulated by thyroid hormone in neural cells. *Methods Mol Biol*, 1801, 17-28.
- Bouab, M., Paliouras, G.N., Aumont, A., Forest-Bérard, K., Fernandes, K.J. (2011). Aging of the subventricular zone neural stem cell niche: Evidence for quiescence-associated changes between early and mid-adulthood. *Neuroscience*, 173, 135-149.
- Boldrini, M., Fulmore, C.A., Tartt, A.N., Simeon, L.R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G.B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A.J., Hen, R., Mann, J.J. (2018). Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell*, 22, 589-599.
- Braun, S.M., Pilz, G.A., Machado, R.A., Moss, J., Becher, B., Toni, N., Jessberger, S. (2015). Programming hippocampal neural stem/progenitor cells into oligodendrocytes enhances remyelination in the adult brain after injury. *Cell Rep*, 11, 1679-1685.

- Brousse, B., Magalon, K., Durbec, P., Cayre, M. (2015). Region and dynamic specificities of adult neural stem cells and oligodendrocyte precursors in myelin regeneration in the mouse brain. *Biol Open*, 4, 980-992.
- Báñez-López, S., Montero-Pedrazuela, A., Bosch-García, D., Venero, C., Guadaño-Ferraz, A. (2017). Increased anxiety and fear memory in adult mice lacking type 2 deiodinase. *Psychoneuroendocrinology*, 84, 51-60.
- Calvo, R., Obregón, M.J., Ruiz de Oña, C., Escobar del Rey, F., Morreale de Escobar, G. (1990). Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3, 5, 3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest*, 86, 889-899.
- Calvo, R.M., Jauniaux, E., Gulbis, B., Asunción, M., Gervy, C., Contempré, B., Morreale de Escobar, G. (2002). Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 1768-1777.
- Cao, X.Y., Jiang, X.M., Dou, Z.H., Rakeman, M.A., Zhang, M.L., O'Donnell, K., Ma, T., Amette, K., DeLong, N., DeLong, G.R. (1994). Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med*, 331, 1739-1744.
- Capilla-Gonzalez, V., Herranz-Pérez, V., García-Verdugo, J.M. (2015). The aged brain: Genesis and fate of residual progenitor cells in the subventricular zone. *Front Cell Neurosci*, 9, 365.
- Chaker, Z., Codega, P., Doetsch, F. (2016). A mosaic world: Puzzles revealed by adult neural stem cell heterogeneity. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 5, 640-658.
- Cheng, M.F. (2013). Hypothalamic neurogenesis in the adult brain. *Front Neuroendocrinol*, 34, 167-178.
- Cooke, G.E., Mullally, S., Correia, N., O'Mara, S.M., Gibney, J. (2014). Hippocampal volume is decreased in adults with hypothyroidism. *Thyroid*, 24, 433-440.
- Craig, W.Y., Allan, W.C., Kloza, E.M., Pulkkinen, A.J., Waishbren, S., Spratt, D.I., Palomaki, G.E., Neveux, L.M., Haddow, J.E. (2012). Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, E22-E28.
- Dawson, M.R., Polito, A., Levine, J.M., Reynolds, R. (2003). NG2-expressing glial progenitor cells: An abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol Cell Neurosci*, 24, 476-488.
- de Escobar, G.M., Obregón, M.J., del Rey, F.E. (2004). Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 18, 225-248.
- Dennis, C.V., Suh, L.S., Rodriguez, M.L., Kril, J.J., Sutherland, G.T. (2016). Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 42, 621-638.
- Desouza, L.A., Ladiwala, U., Daniel, S.M., Agashe, S., Vaidya, R.A., Vaidya, V.A. (2005). Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain. *Mol Cell Neurosci*, 29, 414-426.
- Downing, S., Halpern, L., Carswell, J., Brown, R.S. (2012). Severe maternal hypothyroidism corrected prior to the third trimester is associated with normal cognitive outcome in the offspring. *Thyroid*, 22, 625-630.
- Dugbartey, A.T. (1998). Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med*, 158, 1413-1418.
- Dumitrescu, A.M., Liao, X.H., Weiss, R.E., Millen, K., Refetoff, S. (2006). Tissue-specific thyroid hormone deprivation and excess in monocarboxylate transporter (mct) 8-deficient mice. *Endocrinology*, 147, 4036-4043.
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A., Gage, F.H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 4, 1313-1317.
- Ernst, A., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Perl, S., Tisdale, J., Possnert, G., Druid, H., Frisén, J. (2014). Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*, 156, 1072-1083.
- Fanibunda, S.E., Desouza, L.A., Kapoor, R., Vaidya, R.A., Vaidya, V.A. (2018). Thyroid hormone regulation of adult neurogenesis. *Vitam Horm*, 106, 211-251.
- Finken, M.J., van Eijnsden, M., Loomans, E.M., Vrijkotte, T.G., Rotteveel, J. (2013). Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6-year-old offspring. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 1417-1426.
- Fuentealba, L.C., Rompani, S.B., Parraguez, J.I., Obernier, K., Romero, R., Cepko, C.L., Alvarez-Buylla, A. (2015). Embryonic origin of postnatal neural stem cells. *Cell*, 161, 1644-1655.
- Gereben, B., Zavacki, A.M., Ribich, S., Kim, B.W., Huang, S.A., Simonides, W.S., Zeöld, A., Bianco, A.C. (2008). Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev*, 29, 898-938.
- Ghassabian, A., El Marroun, H., Peeters, R.P., Jaddoe, V.W., Hofman, A., Verhulst, F.C., Tiemeier, H., White, T. (2014). Downstream effects of maternal hypothyroxinemia in early pregnancy: Nonverbal IQ and brain morphology in school-age children. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, 2383-2390.
- Gothié, J.D., Demeneix, B., Remaud, S. (2017a). Comparative approaches to understanding thyroid hormone regulation of neurogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 459, 104-115.
- Gothié, J.D., Sébillot, A., Luongo, C., Legendre, M., Nguyen Van, C., Le Blay, K., Perret-Jeanneret, M., Remaud, S., Demeneix, B.A. (2017b). Adult neural stem cell fate is determined by thyroid hormone activation of mitochondrial metabolism. *Mol Metab*, 6, 1551-1561.
- Gussekloo, J., van Exel, E., de Craen, A.J., Meinders, A.E., Frölich, M., Westendorp, R.G. (2004). Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*, 292, 2591-2599.
- Gyllenberg, D., Sourander, A., Surcel, H.M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKeague, I.W., Brown, A.S. (2016). Hypothyroxinemia during gestation and offspring schizophrenia in a national birth cohort. *Biol Psychiatry*, 79, 962-970.
- Hassani, Z., François, J.C., Alfama, G., Dubois, G.M., Paris, M., Giovannangeli, C., Demeneix, B.A. (2007). A hybrid CMV-H1 construct improves efficiency of PEI-delivered shRNA in the mouse brain. *Nucleic Acids Res*, 35, e65.
- Henrichs, J., Bongers-Schokking, J.J., Schenk, J.J., Ghassabian, A., Schmidt, H.G., Visser, T.J., Hooijkaas, H., de Muinck Keizer-Schrama, S.M., Hofman, A., Jaddoe, V.V., Visser, W., Steegers, E.A., Verhulst, F.C., de Rijke, Y.B., Tiemeier, H. (2010). Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 4227-4234.
- Iskaros, J., Pickard, M., Evans, I., Sinha, A., Hardiman, P., Ekins, R. (2000). Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2620-2623.
- Kapoor, R., van Hogerlinden, M., Wallis, K., Ghosh, H., Nordstrom, K., Vennstrom, B., Vaidya, V.A. (2010). Unliganded thyroid hormone receptor alpha1 impairs adult hippocampal neurogenesis. *FASEB J*, 24, 4793-4805.

- Kapoor, R., Desouza, L.A., Nanavaty, I.N., Kernie, S.G., Vaidya, V.A. (2012). Thyroid hormone accelerates the differentiation of adult hippocampal progenitors. *J Neuroendocrinol*, 24, 1259-1271.
- Kapoor, R., Fanibunda, S.E., Desouza, L.A., Guha, S.K., Vaidya, V.A. (2015). Perspectives on thyroid hormone action in adult neurogenesis. *J Neurochem*, 133, 599-616.
- Kester, M.H., Martinez de Mena, R., Obregon, M.J., Marinkovic, D., Howatson, A., Visser, T.J., Hume, R., Morreale de Escobar, G. (2004). Iodothyronine levels in the human developing brain: Major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 3117-3128.
- Korevaar, T.I.M., Peeters, R.P. (2016). The continuous spectrum of thyroid hormone action during early life. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4, 721-723.
- Korevaar, T.I.M., Muetzel, R., Medici, M., Chaker, L., Jaddoe, V. W., de Rijke, Y.B., Steegers, E.A., Visser, T.J., White, T., Tiemeier, H., Peeters, R.P. (2016). Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: A population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4, 35-43.
- Kriegstein, A., Alvarez-Buylla, A. (2009). The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu Rev Neurosci*, 32, 149-184.
- Kuhn, H.G., Dickinson-Anson, H., Gage, F.H. (1996). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: Age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci*, 16, 2027-2033.
- Lemkine, G.F., Raj, A., Alfama, G., Turque, N., Hassani, Z., Alegria-Prévoit, O., Samarut, J., Levi, G., Demeneix, B.A. (2005). Adult neural stem cell cycling *in vivo* requires thyroid hormone and its alpha receptor. *FASEB J*, 19, 863-865.
- Lischinsky, J.E., Skocic, J., Clairman, H., Rovet, J. (2016). Preliminary findings show maternal hypothyroidism may contribute to abnormal cortical morphology in offspring. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7, 16.
- Ludwin, S.K. (1978). Central nervous system demyelination and remyelination in the mouse: An ultrastructural study of cuprizone toxicity. *Lab Invest*, 39, 597-612.
- López-Juárez, A., Remaud, S., Hassani, Z., Jolivet, P., Pierre-Simons, J., Sontag, T., Yoshikawa, K., Price, J., Morvan-Dubois, G., Demeneix, B.A. (2012). Thyroid hormone signaling acts as a neurogenic switch by repressing Sox2 in the adult neural stem cell niche. *Cell Stem Cell*, 10, 531-543.
- Mayerl, S., Müller, J., Bauer, R., Richert, S., Kassmann, C.M., Darras, V.M., Buder, K., Boelen, A., Visser, T.J., Heuer, H. (2014). Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis. *J Clin Invest*, 124, 1987-1999.
- Menn, B., Garcia-Verdugo, J.M., Yaschine, C., Gonzalez-Perez, O., Rowitch, D., Alvarez-Buylla, A. (2006). Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain. *J Neurosci*, 26, 7907-7918.
- Merkle, F.T., Mirzadeh, Z., Alvarez-Buylla, A. (2007). Mosaic organization of neural stem cells in the adult brain. *Science*, 317, 381-384.
- Ming, G.L., Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: Significant answers and significant questions. *Neuron*, 70, 687-702.
- Mohan, V., Sinha, R.A., Pathak, A., Rastogi, L., Kumar, P., Pal, A., Godbole, M.M. (2012). Maternal thyroid hormone deficiency affects the fetal neocorticalogenesis by reducing the proliferating pool, rate of neurogenesis and indirect neurogenesis. *Exp Neurol*, 237, 477-488.
- Montero-Pedrazuela, A., Venero, C., Lavado-Autric, R., Fernández-Lamo, I., García-Verdugo, J.M., Bernal, J., Guadaño-Ferraz, A. (2006). Modulation of adult hippocampal neurogenesis by thyroid hormones: Implications in depressive-like behavior. *Mol Psychiatry*, 11, 361-371.
- Moog, N.K., Entringer, S., Heim, C., Wadhwa, P.D., Kathmann, N., Buss, C. (2017). Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*, 342, 68-100.
- Mughal, B.B., Fini, J.B., Demeneix, B.A. (2018). Thyroid-disrupting chemicals and brain development: An update. *Endocr Connect*, 7, R160-R186.
- Nait-Oumesmar, B., Picard-Riera, N., Kerninon, C., Decker, L., Seilhean, D., Höglinger, G.U., Hirsch, E.C., Reynolds, R., Baron-Van Evercooren, A. (2007). Activation of the subventricular zone in multiple sclerosis: Evidence for early glial progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 4694-4699.
- Noten, A.M., Loomans, E.M., Vrijkotte, T.G., van de Ven, P.M., van Trotsenburg, A.S., Rotteveel, J., van Eijsden, M., Finken, M.J. (2015). Maternal hypothyroxinaemia in early pregnancy and school performance in 5-year-old offspring. *Eur J Endocrinol*, 173, 563-571.
- Paul, A., Chaker, Z., Doetsch, F. (2017). Hypothalamic regulation of regionally distinct adult neural stem cells and neurogenesis. *Science*, 356, 1383-1386.
- Pop, V.J., Brouwers, E.P., Vader, H.L., Vulmsa, T., van Baar, A.L., de Vijlder, J.J. (2003). Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: A 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 59, 282-288.
- Päkkilä, F., Männistö, T., Hartikainen, A.L., Ruokonen, A., Surcel, H.M., Bloigu, A., Väärasmäki, M., Järvelin, M.R., Moilanen, I., Suvanto, E. (2015). Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance. *Thyroid*, 25, 1363-1374.
- Remaud, S., Gothié, J.D., Morvan-Dubois, G., Demeneix, B.A. (2014). Thyroid hormone signaling and adult neurogenesis in mammals. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 28, 62.
- Remaud, S., Ortiz, F.C., Perret-Jeanneret, M., Aigrot, M.S., Gothié, J.D., Fekete, C., Kvártá-Papp, Z., Gereben, B., Langui, D., Lubetzki, C., Angulo, M.C., Zalc, B., Demeneix, B. (2017). Transient hypothyroidism favors oligodendrocyte generation providing functional remyelination in the adult mouse brain. *Elife*, 6.
- Rolando, C., Erni, A., Grison, A., Beattie, R., Engler, A., Gokhale, P.J., Milo, M., Wegleiter, T., Jessberger, S., Taylor, V. (2016). Multipotency of adult hippocampal NSCs *in vivo* is restricted by Drosha/NFIB. *Cell Stem Cell*, 19, 653-662.
- Sanai, N., Nguyen, T., Ihrie, R.A., Mirzadeh, Z., Tsai, H.H., Wong, M., Gupta, N., Berger, M.S., Huang, E., Garcia-Verdugo, J.M., Rowitch, D.H., Alvarez-Buylla, A. (2011). Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*, 478, 382-386.
- Saper, C.B., Lowell, B.B. (2014). The hypothalamus. *Curr Biol*, 24, R1111-R1116.
- Seri, B., García-Verdugo, J.M., Collado-Morente, L., McEwen, B.S., Alvarez-Buylla, A. (2004). Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J Comp Neurol*, 478, 359-378.
- Smith, J.W., Evans, A.T., Costall, B., Smythe, J.W. (2002). Thyroid hormones, brain function and cognition: A brief review. *Neurosci Biobehav Rev*, 26, 45-60.
- Sorrells, S.F., Paredes, M.F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K.W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K.I., Chang, E.F., Gutierrez, A.J., Kriegstein, A.R., Mathern, G.W., Oldham, M.C., Huang, E.J., Garcia-Verdugo, J.M.,

- Yang, Z., Alvarez-Buylla, A. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, 555, 377-381.
- Spalding, K.L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H.B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B.A., Possnert, G., Mash, D.C., Druid, H., Frisén, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153, 1219-1227.
- Stohn, J.P., Martinez, M.E., Hernandez, A. (2016). Decreased anxiety- and depression-like behaviors and hyperactivity in a type 3 deiodinase-deficient mouse showing brain thyrotoxicosis and peripheral hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 46-56.
- Stohn, J.P., Martinez, M.E., Zafer, M., López-Espíndola, D., Keyes, L.M., Hernandez, A. (2018). Increased aggression and lack of maternal behavior in Dio3-deficient mice are associated with abnormalities in oxytocin and vasopressin systems. *Genes Brain Behav*, 17, 23-35.
- Taupin, P. (2007). BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: Paradigms, pitfalls, limitations, and validation. *Brain Res Rev*, 53, 198-214.
- Trajkovic, M., Visser, T.J., Mittag, J., Horn, S., Lukas, J., Darras, V.M., Raivich, G., Bauer, K., Heuer, H. (2007). Abnormal thyroid hormone metabolism in mice lacking the monocarboxylate transporter 8. *J Clin Invest*, 117, 627-635.
- Vancamp, P., Darras, V.M. (2017). Dissecting the role of regulators of thyroid hormone availability in early brain development: Merits and potential of the chicken embryo model. *Mol Cell Endocrinol*, 459, 71-78.
- Wang, C., Liu, F., Liu, Y.Y., Zhao, C.H., You, Y., Wang, L., Zhang, J., Wei, B., Ma, T., Zhang, Q., Zhang, Y., Chen, R., Song, H., Yang, Z. (2011). Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res*, 21, 1534-1550.
- Weissleder, C., Fung, S.J., Wong, M.W., Barry, G., Double, K.L., Halliday, G.M., Webster, M.J., Weickert, C.S. (2016). Decline in proliferation and immature neuron markers in the human subependymal zone during aging: Relationship to EGF- and FGF-related transcripts. *Front Aging Neurosci*, 8, 274.
- Wheeler, S.M., Willoughby, K.A., McAndrews, M.P., Rovet, J. F. (2011). Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, E1427-E1434.
- Whybrow, P.C., Prange, A.J., Treadway, C.R. (1969). Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction. A reappraisal using objective psychological measurement. *Arch Gen Psychiatry*, 20, 48-63.
- Willoughby, K.A., McAndrews, M.P., Rovet, J.F. (2014). Effects of maternal hypothyroidism on offspring hippocampus and memory. *Thyroid*, 24, 576-584.
- Wirth, E.K., Roth, S., Blechschmidt, C., Hölter, S.M., Becker, L., Racz, I., Zimmer, A., Klopstock, T., Gailus-Durner, V., Fuchs, H., Wurst, W., Naumann, T., Bräuer, A., de Angelis, M.H., Köhrle, J., Grüters, A., Schweizer, U. (2009). Neuronal 3',5-triiodothyronine (T3) uptake and behavioral phenotype of mice deficient in Mct8, the neuronal T3 transporter mutated in Allan-Herndon-Dudley syndrome. *J Neurosci*, 29, 9439-9449.
- Xing, Y.L., Röth, P.T., Stratton, J.A., Chuang, B.H., Danne, J., Ellis, S.L., Ng, S.W., Kilpatrick, T.J., Merson, T.D. (2014). Adult neural precursor cells from the subventricular zone contribute significantly to oligodendrocyte regeneration and remyelination. *J Neurosci*, 34, 14128-14146.

Citation de l'article : Remaud, S. et Demeneix, B. (2019). Les hormones thyroïdiennes régulent le destin des cellules souches neurales. *Biologie Aujourd'hui*, **213**, 7-16