

Développement : les commutateurs

*En biologie du développement, l'une des questions fondamentales est celle des événements initiaux et de leur contrôle, c'est-à-dire des « commutateurs » (major switch, en anglais) ouvrant ou fermant une voie de différenciation. Selon Muller et Clos, les hormones thyroïdiennes ne joueraient pas ce rôle dans le développement du système nerveux central ; plutôt, elles assureraient une régulation temporelle du processus, marquant la transition entre la phase proliférative et les phases de différenciation et de survie de la neurogenèse. En revanche, la protéine Inscuteable de drosophile serait un véritable commutateur de la division asymétrique des neuroblastes. Chez les mammifères, les mécanismes d'apparition de l'asymétrie droite-gauche ne sont pas connus, mais des gènes, tels que *inv* et *iv* pourraient participer au processus de commutation, aboutissant à l'expression asymétrique d'une cascade de gènes tels que *lefty* ou *nodal*. Enfin, le gène *SCL/TAL1*, pour l'hématopoïèse, et le gène *MITF*, pour la mélanogenèse, pourraient réellement participer à un processus initial de commutation d'un programme de différenciation.*

L'hormone thyroïdienne est-elle un donneur de temps au cours du développement du système nerveux central ?

Yves Muller, Jean Clos

Le développement du système nerveux obéit à deux modèles : le modèle instructif ou clonal (expression de l'information génétique) et le modèle sélectif (régulation lors d'une période « critique » de l'expression génique par des hormones ou des facteurs de croissance – autosélectif – ou par des facteurs épigénétiques – nutrition, environnement...). Les deux processus caractéristiques du développement que sont la prolifération et la différenciation cellulaire seraient réglés indépendamment. Le récepteur α de la T3 (RT3 α) est synthétisé de manière constitutive dans les lignées neuronale et gliale. En l'absence de T3, ou en présence de T3 mais en l'absence de facteurs de transcription susceptibles de former des hétérodimères avec ce récepteur (récepteur RXR de l'acide 9-cis-rétinoïque), ce sont les facteurs de croissance (PDGF, NGF, NT-3, IGF) qui régulent l'activité mitotique des neuroblastes et des glioblastes. La présence de T3 (due au démarrage de la fonction thyroïdienne et à l'augmentation des capacités de désiodation tissulaire de la T4) et (ou) l'apparition de facteurs de transcription susceptibles d'interagir avec RT3 α et de conférer au complexe

hormone-récepteur son caractère fonctionnel entraînent le blocage du cycle cellulaire et induisent la différenciation, vraisemblablement via l'inhibition du complexe API, inducteur de l'activité mitotique et répresseur de la différenciation dans de nombreux types cellulaires. L'action de la T3 se poursuit par une coordination dans l'espace de la mise en place du réseau synaptique, parallèlement à une régulation dans le temps de la différenciation (développement du cytosquelette et neuritogenèse) et de la survie (apoptose) de ses différents éléments. De manière concomitante, l'hormone contrôle l'apparition et (ou) la surexpression de son récepteur β . Directement et de manière permissive via des facteurs de croissance et des facteurs neurotrophiques dont la synthèse dépend de facteurs hormonaux, la T3 joue donc un rôle essentiel dans la régulation temporelle de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire. Ce rôle lui donne une position déterminante parmi les facteurs neurotropes impliqués dans les réarrangements structuraux et les adaptations fonctionnelles caractéristiques de la plasticité du tissu nerveux en développement.

L'existence d'une période « critique » au cours du développement du système nerveux central (SNC) des mammifères correspondant à des changements structuraux et fonctionnels rapides peut être rapprochée des modifications spectaculaires qui caractérisent la métamorphose des amphibiens, et dont on sait depuis près d'un demi-siècle qu'elles sont étroitement dépendantes de la thyroïde [1]. Cette analogie a eu l'avantage de susciter de nombreuses expériences sur les effets des hormones thyroïdiennes au cours du développement du SNC du rat, au premier rang desquelles se situent les travaux de J. Eayrs (à partir de 1955) sur le cortex cérébral et de J. Legrand (à partir de 1961) sur le cortex cérébelleux. L'hormone biologiquement active est la triiodothyronine ou T3 issue du précurseur, la thyroxine ou T4, par désiodation tissulaire périphérique.

L'histoire

Au cours du développement du cervelet, unanimement reconnu comme un excellent modèle d'étude, la déficience thyroïdienne s'accompagne d'une désynchronisation de deux événements majeurs, la migration des cellules granulaires (interneurone afférent majoritaire) et le développement de la cellule de Purkinje (efférence unique). Cette anomalie de l'ontogenèse cérébelleuse conduit à la fois à une réduction du nombre de synapses et à une désorganisation spatiale de la circuiterie, entraînant une augmentation de la mortalité des cellules granulaires. Ces observations conduisirent J. Legrand au concept d'une hormone « coordinatrice » du développement du SNC, assurant en particulier la transition entre prolifération et différenciation [2-7]. Au sein de son équipe (UA 955 Cnrs, puis, après son décès, « Groupe de neurobiologie du développement » dans l'Ura 1197 du Cnrs), nous n'avons jamais cessé de valoriser cette idée, dans une période où les facteurs neurotrophiques occupaient le devant de la scène ! Nous savons depuis longtemps que, dans le SNC,

l'hyperthyroïdie bloque l'activité proliférative, alors que l'hypothyroïdie l'entretient au-delà des délais normaux. Dans le cervelet du rat hyperthyroïdien, cela se traduit par une disparition anticipée de la couche germinative externe et par une diminution irréversible du nombre final de cellules acquises par la structure. Au contraire, chez l'animal hypothyroïdien, la disparition de cette couche est différée et le nombre final de cellules est normal, voire subnormal. Tous les types cellulaires sont concernés, que leurs précurseurs soient issus de cette couche germinative périphérique (interneurones : cellules granulaires, étoilées et en corbeille) ou de la zone périventriculaire (astrocytes et oligodendrocytes). Le blocage ou l'allongement de la durée de la phase proliférative s'accompagne, respectivement, d'une très forte poussée neuritique et d'une hypoplasie irréversible du réseau dendritique et axonique [7-9]. Plus récemment, des expériences ont montré que la T3 entraîne une très forte diminution de l'activité proliférative des cellules PC12 dans lesquelles l'oncogène *v-erbA*, homologue du gène codant pour le récepteur RT3 α 1 de l'hormone, a été introduit au moyen d'un vecteur viral murin (*voir plus loin*) [10]. Si l'importance de l'hormone thyroïdienne dans la régulation temporelle de la prolifération et de la différenciation cellulaire n'est plus vraiment à démontrer, les mécanismes de son intervention restent encore largement méconnus, même si les cultures de cellules ont fait progresser considérablement nos connaissances dans ce domaine.

Facteurs de croissance et prolifération cellulaire

Que la lignée soit neuronale ou gliale, la prolifération cellulaire est toujours contrôlée par des facteurs de croissance (*epidermal growth factor* ou EGF, *insulin like growth factors* ou IGF-1 et 2, *fibroblast growth factors* ou FGf α et b, *platelet derived growth factor* ou PDGF). Certains, agissant plus spécifiquement sur le système nerveux, sont appelés facteurs neuro-

trophiques (*nerve growth factor* ou NGF, neurotrophine 3 ou NT-3). Tous ces facteurs mitogènes ont la particularité de se lier à un récepteur membranaire oligomérique ayant un domaine intracellulaire à activité de tyrosine kinase responsable de leur activité biologique [11]. Parmi ces facteurs, les IGF apparaissent ubiquitaires [12]. Le PDGF agit plutôt sur les cellules gliales [13], tandis que le NGF semble spécifique des neurones [14, 15]. La NT-3 est un facteur mitogène à la fois pour les neurones et les cellules gliales (résultats non publiés et [16]). La stimulation de l'activité mitotique peut se faire selon un mode autocrine, pour les cellules granulaires du cervelet par exemple (résultats non publiés et [14, 15]) ou paracrine, pour les oligodendrocytes, *via* les astrocytes par exemple [17].

La transition prolifération-différenciation

En l'absence de facteurs mitogènes, les précurseurs 0-2A des oligodendrocytes murins cessent de se diviser et se différencient prématurément. En présence de ces facteurs, mais en absence d'hormone thyroïdienne, ils se divisent indéfiniment et ne se différencient jamais. L'ajout d'hormone inhibe la prolifération cellulaire [18, 19]. L'hormone thyroïdienne semble donc jouer un rôle crucial dans l'évolution de cette lignée. Nous avons pu montrer sur le modèle cervelet et par la technique de cytométrie en flux que la T3 inhibe aussi l'entrée des neuroblastes en phase S (résultats non publiés). Cet effet survient avant que n'apparaissent les premiers signes de différenciation (expression de marqueurs précoces de la maturation neuronale et poussée neuritique). L'inhibition de la prolifération cellulaire par la T3 est également observée dans d'autres lignées cellulaires et pour d'autres espèces, les myoblastes aviaires par exemple [20]. Connus depuis longtemps comme des inhibiteurs de la prolifération cellulaire dans le cerveau et le cervelet [6, 21], les glucocorticoïdes ont aussi des effets antiprolifératifs sur la lignée oligodendrocytaire.

L'acide rétinoïque bloque également la prolifération des oligodendrocytes [18, 22].

Mis à jour par les premiers travaux réalisés sur la lignée érythrocytaire [23-25], le concept de commutation prolifération-différenciation impliquant les récepteurs de la T3 a été conforté par les données récentes obtenues sur la lignée myoblastique et présentées dans cette revue [26]. Dans cette lignée, les processus qui induisent le blocage des cellules en G1 sont aussi des processus qui débloquent la différenciation terminale. Le complexe AP1 (dimère Fos-Jun) est considéré à la fois comme un inducteur de l'activité mitotique et un répresseur de la différenciation terminale dans les myoblastes [27]. L'activité transcriptionnelle de ce complexe semble être une cible privilégiée de la T3 et de l'acide rétinoïque qui l'inhibent dans les myoblastes aviaires et murins. Cette inhibition s'accompagne d'une accélération de la sortie des myoblastes du cycle cellulaire et d'une stimulation de leur différenciation terminale, parallèlement à une augmentation intranucléaire de la protéine BTG1 (*B cell translocation gene 1*), issue d'une nouvelle famille de gènes antiprolifératifs s'exprimant en phase G1 et réprimés en phase S [28]. Bien que rien ne permette d'affirmer que de tels processus surviennent aussi dans les lignées de cellules nerveuses murines, l'inhibition potentielle du facteur de transcription AP1 par la T3, l'acide rétinoïque et les glucocorticoïdes, récemment suggérée pour la lignée oligodendrocytaire [18], reste une hypothèse de travail.

Déterminisme de la commutation : le rôle des récepteurs nucléaires

Les premières données sur la répartition spatio-temporelle des récepteurs nucléaires de la T3 dans le SNC obtenues au cours du développement et chez l'animal adulte par immunocytochimie et hybridation *in situ* sont, pour l'essentiel, en accord avec les observations plus récentes faites sur des lignées neuronale, astrocytaire, et oligodendrocytaire [29-35]. Les pre-

miers récepteurs détectables et aussi les plus abondants sont RT3 α 1 et 2. L'apparition et (ou) la surproduction de l'isoforme β 1, en particulier dans les lignées neuronales et gliales murines, survient plus tard et coïncide avec la phase de différenciation (l'isoforme β 2 n'est produite dans aucun de ces types cellulaires). Contrairement à la forme α , synthétisée essentiellement de manière constitutive, la production de l'isoforme β 1 est fortement stimulée par la T3, au niveau transcriptionnel ou post-transcriptionnel [34]. L'ensemble de ces données est en faveur d'une implication de l'isoforme α dans le contrôle de la prolifération cellulaire et des isoformes α et β dans le contrôle de la différenciation et de la mort cellulaire.

Comme le suggèrent fortement les travaux récents du groupe de G. Cabello portant sur les myoblastes aviaires [26], l'effet antiprolifératif de la T3 pourrait être relayé par le récepteur α formant un hétérodimère avec les récepteurs α et γ de l'acide 9-*cis*-rétinoïque (RXR α et γ). L'interférence possible de la forme β n'a pas été étudiée, mais on sait que ce type de récepteur n'est pas synthétisé dans les myoblastes murins. Comme les récepteurs de l'acide rétinoïque et des glucocorticoïdes, les récepteurs de la T3 activés par leur ligand inhibent l'activité AP1. Or, les interactions RT3 α 1-AP1 ne sont pas fonctionnelles dans les myoblastes prolifératifs dans lesquels aucune isoforme de RXR n'est détectable. La synthèse des isoformes α ou γ restaure la capacité du récepteur RT3 α 1 d'inhiber l'activité AP1. RXR apparaît donc comme le partenaire essentiel de la régulation du complexe AP1 par les hormones thyroïdiennes. RXR α et γ sont produits de manière constitutive dans les précurseurs des oligodendrocytes murins, alors que la forme β est induite par l'acide rétinoïque seul, ou en interaction avec le FGFb dans les oligodendrocytes en cours de maturation [22]. Dans la mesure où AP1 est reconnu comme un inducteur de l'activité mitotique et un répresseur de la différenciation dans de nombreux types cellulaires [27], on peut raisonnablement penser

que la commutation nécessite la mise en jeu de partenaires identiques dans toutes les lignées cellulaires.

Même si la disponibilité en facteurs de transcription interactifs à un moment donné de l'évolution de la lignée cellulaire semble constituer l'élément initiateur de la commutation, l'importance relative de l'hormone comme modulateur de la réponse ne peut être totalement exclue. Conformément au modèle généralement reconnu, en absence totale de T3, l'hétérodimère RXR-RT3 α 1 réprime l'activation des gènes cibles de la T3 [36]. C'est le cas des amphibiens anoures chez lesquels cette répression peut être levée par la T3 exogène à n'importe quel moment du développement du têtard, cette levée d'inhibition s'accompagnant aussi d'une stimulation de la transcription. Par la suite, les événements majeurs de la morphogenèse sont coordonnés par le simple fait d'une sensibilité différentielle des tissus à un taux d'hormone en augmentation progressive. L'hormone thyroïdienne joue donc ici le rôle de commutateur selon un mode « tout ou rien », tandis que les variations de sa concentration règlent le déroulement de la morphogenèse. Chez les mammifères [37] et les oiseaux [38], des niveaux significatifs de T4 et de T3 d'origine maternelle imprègnent déjà l'embryon avant même que celui-ci n'en produise. Il est donc vraisemblable que les récepteurs nucléaires jouent ici un rôle essentiel. Toutefois, l'augmentation progressive du flux de production de T4 par la glande, une capacité de captage de la T4 et de conversion en T3 par les cellules nerveuses immatures très supérieure à celle des cellules adultes, contrairement aux hépatocytes par exemple [39], ne sont probablement pas dépourvues de signification. Il faut aussi rappeler que l'effet antiprolifératif de la T3 sur les cultures de neuroblastes dépend de sa concentration. Des concentrations aussi faibles que 10⁻¹¹ M doublent la durée de la phase S, des doses de 10⁻⁹ la triplent, tandis qu'à 10⁻⁵ M, la T3 bloque complètement le cycle (résultats non publiés).

T3: une hormone coordinatrice de la morphogénèse et un facteur de survie

Comme le montre de manière spectaculaire la métamorphose des Amphibiens, la T3 est l'hormone morphogénétique par excellence chez les vertébrés. Dans le SNC des mammifères, elle contrôle la pousse des axones et des dendrites, ainsi que la différenciation de leurs sites synaptiques potentiels, varicosités axoniques et épines dendritiques [40, 41]. Le développement des microtubules et des microfilaments joue un rôle primordial dans la pousse des neurites. La polymérisation et la stabilisation des monomères de tubuline (pour les microtubules) et d'actine (pour les microfilaments) sont réglées par tout un ensemble de protéines, en particulier les *microtubule associated proteins* ou MAP. La déficience thyroïdienne a des effets à la fois quantitatifs et qualitatifs sur les protéines régulatrices de la polymérisation de la tubuline dans les axones, les protéines tau [42]. Ainsi la diminution de la quantité de protéines tau est un facteur limitant dans la polymérisation *in vitro* de la tubuline extraite du cerveau du rat hypothyroïdien. L'autre facteur limitant, peut-être le plus important, est une modification de la composition de la fraction tau. Issus d'un épissage alternatif, plusieurs ARNm codent pour des protéines tau de type immature ou de type adulte. Le rôle de la T3 consiste en une régulation temporelle de cet épissage. De même qu'elle harmonise dans l'espace la mise en place de la circuiterie, la T3 régit aussi dans le temps le développement de ses différents éléments.

La T3 est aussi indispensable à la survie des neurones grâce une régulation très efficace de l'apoptose. Ses effets anti-apoptiques surviennent en phase de différenciation précoce et sont étroitement corrélés à une très forte stimulation de la synthèse de la protéine Bcl-2 [43]. Toutefois, la question est de savoir si les effets de l'hormone sur la différenciation et la survie des neurones sont directs et (ou) relayés par des facteurs de croissance ou neurotrophiques.

Action directe ou permissive ?

De nombreuses données font état de possibilités de régulation à différentes étapes de la synthèse protéique. Au cours de la métamorphose des amphibiens, la T3 contrôle positivement des gènes précoces et tardifs. Deux réponses précoces à la T3 non inhibées par des agents bloquant la synthèse protéique sont l'induction transcriptionnelle du gène codant pour son propre récepteur β (multiplié plus de 15 fois) et du gène codant pour la 5'-désiodase, responsable de la conversion de la T4 en T3. Parmi les gènes tardifs, celui de la carbamyl phosphate synthétase, enzyméclé pour le passage de l'ammonotélisme à l'uréotélisme*, et le gène de

*Ammonotélisme: élimination de l'azote sous forme d'ammoniac; uréotélisme: élimination de l'azote sous forme d'urée.

la collagénase, hydrolase impliquée dans l'histolyse caudale, nécessitent pour s'exprimer la synthèse préalable de facteurs transrégulateurs, directement induits par la T3 à partir de gènes précoces [44]. La T3 stimule la différenciation terminale des myoblastes murins, en activant la transcription des gènes *myoD1* et *myogénine* [45], en accord avec l'identification d'un élément de réponse de la T3 dans les promoteurs de ces gènes [46]. Toutefois, et en dépit d'une influence myogénique de l'hormone plus prononcée que chez les mammifères, ce type de corrélation n'est pas observé chez les oiseaux [26]. Au cours de la différenciation des cellules nerveuses des mammifères, nous savons que la T3 règle la synthèse de son propre récepteur β , de certaines protéines de la myéline ou du cytosquelette au niveau transcriptionnel, post-transcriptionnel, voire post-translationnel [47, 48]. En ce qui

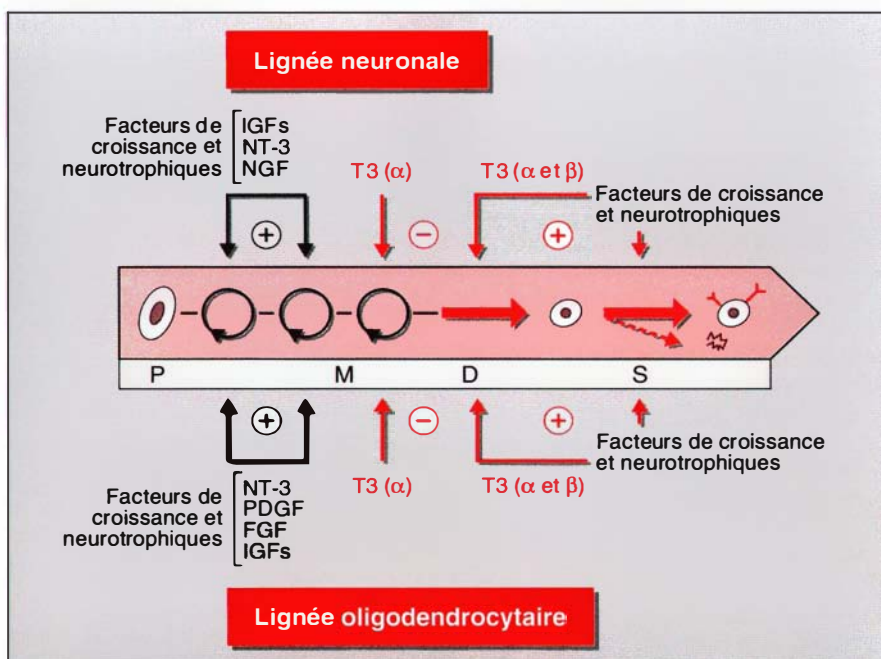


Figure 1. **Modèle de régulation temporelle de la prolifération, de la différenciation et de la survie des cellules nerveuses par l'hormone thyroïdienne, les facteurs de croissance et les facteurs neurotrophiques.** P: précurseur; M: multiplication; D: différenciation; S: survie. La phase proliférative est contrôlée par des facteurs de croissance, variables selon le tissu considéré mais, ayant tous des récepteurs membranaires à tyrosine kinase. Le point de contrôle de la commutation prolifération-différenciation, représenté par l'astérisque rouge, dépendrait d'hormones à récepteurs nucléaires: l'hormone thyroïdienne mais aussi l'acide rétinoïque et les glucocorticoïdes. La différenciation et la survie de la cellule dépendraient de l'action conjuguée des facteurs de croissance et des hormones.

concerne la mort neuronale, dans la mesure où la T3 réduit de moitié le nombre de neurones cérébelleux apoptotiques en quelques heures et stimule fortement la synthèse de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 à des doses de l'ordre de 10^{-12} M (les plus faibles doses efficaces connues à ce jour *in vitro*), l'intervention directe de la T3 dans l'une des étapes de ce processus ontogénétique majeur paraît vraisemblable [43]. Cette hypothèse est confortée par des observations récentes faites sur les amphibiens [49].

La plupart des facteurs de croissance et neurotrophiques sont aussi des facteurs de différenciation et (ou) de survie : IGF, NT-3, CNTF et IGF pour les oligodendrocytes [50], NGF, NT-3, BDNF, FGF et EGF pour les neurones [51, 53]. Or, la synthèse de ces facteurs est souvent sous dépendance hormonale [7, 52, 54]. C'est ainsi que la T3 contrôle le développement de la cellule de Purkinje et sa survie *via* la NT-3 produite par les cellules granulaires [52, 55]. Nous savons aussi que la synthèse de la NT-3, du

BDNF et du NGF dans le cervelet et l'hippocampe est séquentielle [56], ce qui laisse supposer une action complémentaire dans le temps de ces neurotrophines, permettant un contrôle du devenir des neurones à une étape déterminée de leur évolution (prolifération, migration, mise en place, survie). Enfin, le groupe de M. Raff (Londres, GB) a montré récemment la nécessité d'une action conjuguée de plusieurs facteurs neurotrophiques pour assurer une survie optimale à long terme des oligodendrocytes [52]. Comme nous l'avions déjà suggéré [57, 58], on peut raisonnablement penser que la T3, en véritable chef d'orchestre, coordonne et potentialise l'action locale des facteurs de croissance. Dans cette hypothèse, les facteurs neurotrophiques ne seraient que les exécutants d'une mission programmée par l'hormone et (ou) par ses récepteurs.

Conclusion

La prolifération, la différenciation et la survie des cellules nerveuses

seraient donc réglées de manière séquentielle. La phase proliférative serait réglée par les facteurs de croissance, molécules hydrophiles dont l'activité biologique est relayée par des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase. La transition prolifération-différenciation serait contrôlée par l'hormone thyroïdienne, mais aussi par l'acide rétinolique et les glucocorticoïdes, molécules hydrophobes dont les effets biologiques sont relayés par des récepteurs nucléaires. Enfin, la différenciation et la survie seraient assurées par l'activité conjuguée de ces deux groupes de molécules, les facteurs de croissance pouvant agir indépendamment et en synergie avec les hormones, ou dépendre de l'action permissive de celles-ci, en particulier de l'hormone thyroïdienne (*figure 1*). Cette régulation séquentielle pourrait survenir dans d'autres types cellulaires (érythroblastes, myoblastes, cellules du système immunitaire, etc.) et semble relativement bien conservée au cours de l'évolution des vertébrés, mais ses modalités ne sont pas encore élucidées ■

RÉFÉRENCES

- Gilbert LI, Frieden E. *Metamorphosis. A problem in developmental biology*. New York: Plenum Press, 1981.
- Clos J, Crepel F, Legrand C, Legrand J, Rabié A, Vigouroux E. Thyroid physiology during the postnatal period in the rat: a study of the development of thyroid function and of the morphogenetic effects of thyroxine with special reference to cerebellar maturation. *Gen Comp Endocrinol* 1974; 23: 178-92.
- Legrand J. Morphological and biochemical effects of hormones on the developing nervous system in mammals. In: Berenberg SR, ed. *Brain fetal and infant. Current research on normal and abnormal development*. Den Hagen: Martinus Nijhoff Medical Division C, 1977: 137-64.
- Legrand J. Morphogenetic actions of thyroid hormones. *Trends Neurosci* 1979; 9: 234-6.
- Legrand J. Hormones thyroïdiennes et maturation du système nerveux. *J Physiol (Paris)* 1982-1983; 78: 603-52.
- Legrand J. Thyroid hormone effects on growth and development. In: Henemann G, ed. *Thyroid hormone metabolism*. New York: Marcel Dekker Inc, 1986: 503-34.
- Clos J, Legrand C. *Hormones, facteurs de croissance et développement du système nerveux des mammifères*, tome 1. Paris: Éditions Ellipses, 1992: 211-95.
- Clos J. Hormonal and nutritional effects on the development of glial cells. In: Schoffeniels *et al.*, ed. *Dynamic properties of glial cells*. Oxford-New York: Pergamon Press, 1978: 247-56.
- Clos J. Developing astroglia in abnormal thyroid states. In: Fedoroff S, Vernadakis A, eds. *Astrocytes: cell biology and pathology*. New York: Academic Press/Harcourt Brace Lovanovich, 1986; 3: 167-9.
- Munoz A, Wrighton C, Seliger B, Bernal J, Beug H. Thyroid hormone receptor/c-erb A: control of commitment and differentiation in the neuron/chromaffin progenitor line cells PC12. *J Cell Biol* 1993; 121: 423-38.
- Ullrich A, Schlessinger JB. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 1990; 61: 203-12.
- Adamo M, Raizada MK, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the nervous system. In: LeRoith D, Raizada MK, eds. *Molecular and cellular biology of insulin-like growth factors and their receptors*. New York: Plenum Press, 1989; 3: 71-100.
- Raff MC, Abney ER, Fok-Seang J. Reconstitution of a developmental clock *in vitro*: a critical role for astrocytes in the timing of oligodendrocyte development in culture. *Cell* 1985; 42: 61-9.
- Confort C, Charrasse S, Clos J. Nerve growth factor enhances DNA synthesis in cultured cerebellar neuroblasts. *Neuroreport* 1991; 2: 566-8.
- Muller Y, Duperray C, Caruso F, Clos J. Autocrine regulation of proliferation of cerebellar granule neurons by nerve growth factor. *J Neurosci Res* 1994; 38: 41-55.
- Barres BA, Raff MC, Gaese F, Bartke I, DeChant G, Barde Y. A crucial role for neurotrophin-3 in oligodendrocyte development. *Nature* 1994; 371: 371-5.
- Raff MC, Lillien LE, Richardson WD, Burne JF, Noble MD. Platelet-derived growth factor from astrocytes drives the clock that times oligodendrocyte development in culture. *Nature* 1988; 333: 562-5.
- Barres BA, Lazar MA, Raff MC. A novel role for thyroid hormone, glucocorticoids and retinoic acid. *Development* 1994; 120: 1097-108.

RÉFÉRENCES

19. Baas D, Bourbeau D, Carré JL, Sarliève LL, Dussault JH, Puymirat J. Expression of α et β thyroid hormone receptors during oligodendrocyte differentiation. *NeuroReport* 1994; 5: 1805-8.
20. Marchal S, Cassar-Malek I, Pons F, Wrutniak, Cabello G. Triiodothyronine influences quail myoblast proliferation and differentiation. *Biol Cell* 1993; 78: 191-7.
21. Clos J, Selme-Matrat M, Rabié A, Legrand J. Effects of cortisol on cell proliferation in cerebrum and cerebellum: correlation with the age of animals at the beginning of treatment. *J Physiol (Paris)* 1975; 70: 207-18.
22. Laeng P, Décimo D, Janet T, Labourdette G. Retinoic acid regulates the development of oligodendrocyte precursor cells *in vitro*. *J Neurosci Res* 1994; 39: 613-33.
23. Desbois C, Aubert D, Legrand C, Pain B, Samarut J. L'oncogène v-erbA - un inhibiteur d'inhibiteur. *Med Sci* 1992; 8: 156-9.
24. Schroeder C, Gibson L, Zeuke M, Beug H. Modulation of normal erythroid differentiation by the endogenous thyroid hormone and retinoic acid receptors: a possible target for v-erbA oncogen action. *Oncogene* 1992; 7: 217-27.
25. Gandrillon O, Ferrand N, Michaille JJ, Roze L, Zile MH, Samarut J. c-erbA alpha/T3R and RARs control commitment of hematopoietic self-renewing progenitor cells apoptosis or differentiation and are antagonized by the v-erbA oncogene. *Oncogene* 1994; 9: 749-58.
26. Marchal S, Cassar-Malek I, Rodier A, Wrutniak C, Cabello G. Mécanismes moléculaires impliqués dans l'activité myogénique de la triiodothyronine (T3). *Med Sci* 1996; 12: 1065-76.
27. Angel P, Karin M. The role of Jun, Fos and the AP1 complex in cell-proliferation and transformation. *Biochem Biophys Acta* 1991; 1072: 129-57.
28. Rouault JP, Rimokh R, Tessa C, Paranhos G, French M, Duret L, Garrochio M, Germain D, Samarut J, Magaud JP. BTG1, a member of a new family of anti-proliferative genes. *EMBO J* 1992; 11: 1663-70.
29. Bradley DJ, Towle HC, Young II WS. Spatial and temporal expression of α et β thyroid hormone receptor mRNAs, including the β 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. *J Neurosci* 1992; 12: 2288-302.
30. Forrest D, Sjöberg M, Vennstrom B. Contrasting development and tissue-specific expression of α and β thyroid hormone receptor genes. *EMBO J* 1990; 9: 1519-28.
31. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocrinol Rev* 1993; 4: 184-93.
32. Puymirat J. Thyroid hormone receptors in the rat brain. *Prog Neurobiol* 1992; 39: 281-94.
33. Baas D, Fressinaud C, Ittel ME, Reeber A, Dalençon D, Puymirat J, Sarliève LL. Expression of thyroid hormone receptor isoforms in rat oligodendrocyte cultures. Effect of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Neurosci Lett* 1994; 176: 47-51.
34. Lebel JM, L'Hereault S, Dussault JH, Puymirat J. Thyroid hormone up-regulates thyroid hormone receptor β gene expression in rat cerebral hemisphere astrocyte cultures. *Glia* 1993; 9: 105-12.
35. Lezoualc'h F, Seugnet I, Monnier AL, Ghysdael J, Behr JP, Demeneix BA. Inhibition of neurogenic precursor proliferation by antisense thyroid hormone receptor oligonucleotides. *J Biol Chem* 1995; 270: 12100-8.
36. Piedrecita FJ, Bendik I, Ortiz MA, Psahl M. Thyroid hormone receptor homodimer can function as ligand-sensitive repressor. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 563-78.
37. Morreale de Escobar G, Pastor R, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Effects of maternal hypothyroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues, before and after onset of fetal thyroid function. *Endocrinology* 1975; 117: 1890-900.
38. Prati M, Calvo R, Morreale de Escobar G. L-thyroxine and 3,5,5'-triiodothyronine concentration in the chicken egg and in the embryo and after the onset of thyroid function. *Endocrinology* 1992; 130: 2651-9.
39. Vigouroux E, Clos J, Legrand J. Uptake and metabolism of exogenous and endogenous thyroxine in the brain of young rats. *Horm Metab Res* 1979; 11: 228-32.
40. Vincent J, Legrand C, Rabié A, Legrand J. Effect of thyroid hormone on synaptogenesis in the molecular layer of developing rat cerebellum. *J Physiol (Paris)* 1983; 78: 729-38.
41. Faivre C, Legrand C, Rabié A. Effects of thyroid deficiency and corrective effects of thyroxine on microtubules and mitochondria in cerebellar Purkinje cell dendrites of developing rats. *Dev Brain Res* 1983; 8: 21-30.
42. Aniello F, Couchie D, Bridoux AM, Grippo D, Nunez J. Splicing of juvenile and adult tau mRNA variants is regulated by thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4035-9.
43. Muller Y, Rocchi E, Lazaro JB, Clos J. Thyroid hormone promotes bcl-2 expression and prevents apoptosis of early differentiating cerebellar granule neurones. *J Dev Neurosci* 1995; 13: 871-85.
44. Wang Z, Brown DD. Thyroid hormone-induced gene expression program for amphibian tail resorption. *J Biol Chem* 1993; 268: 16270-8.
45. Carnac G, Albagli-Curiel O, Vandromme M, Pinset C, Montarras D, Laudert V, Bonniou A. 3,5,3'-triiodothyronine positively regulates both MyoD gene transcription and terminal differentiation in C2 myoblasts. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1185-94.
46. Downes M, Griggs R, Atkins A, Olson EN, Muscat GEO. Identification of a thyroid hormone response element in the mouse myogenin gene: characterization of the thyroid hormone and retinoid X receptor heterodimeric binding site. *Cell Growth Differ* 1993; 4: 901-9.
47. Munoz A, Rodriguez-Pena A, Perez-Castillo A, Ferreira B, Sutcliffe JG, Bernal J. Effects of neonatal hypothyroidism on rat brain gene expression. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 273-80.
48. Poddar R, Paul S, Chaudhury S, Sarkar PK. Regulation of actin and tubulin gene expression by thyroid hormone during rat brain development. *Mol Brain Res* 1996; 35: 111-8.
49. Nishikawa A, Hayashi H. Spatial, temporal and hormonal regulation of programmed muscle cell death during metamorphosis of frog *Xenopus laevis*. *Differentiation* 1995; 59: 207-14.
50. Barres BA, Schim R, Sendnter M, Raff MC. Multiple extracellular signals are required for long-term oligodendrocyte survival. *Development* 1993; 118: 283-95.
51. Abe K, Takayanagi M, Sato H. Basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor promote survival of primary cerebellar neurons from neonatal rats. *Japan J Pharmacol* 1991; 56: 113-6.
52. Lindholm D, Castrén E, Tsoulfas P, Kolbeck R, Berzaghi MP, Leingärtner A, Heisenberg CP, Tesarollo L, Parada LF, Thoenen H. Neurotrophin-3 induced by triiodothyronine in cerebellar granule neurons promotes Purkinje cells differentiation. *J Cell Biol* 1993; 122: 443-50.
53. Muller Y, Tangre K, Clos J. Autocrine regulation of apoptosis and bcl-2 expression by nerve growth factor in early differentiating cerebellar granule neurons involves low affinity neurotrophin receptor. *Neurochem Int* 1997 (sous presse).
54. Charrasse S, Jehan F, Confort C, Brachet Ph, Clos J. Thyroid hormone promotes transient nerve growth factor synthesis in rat cerebellar granule neurons. *Dev Neurosci* 1992; 14: 282-9.
55. Mount HTJ, Dreyfus CF, Black I. Neurotrophin-3 selectively increases cultured Purkinje cell survival. *NeuroReport* 1995; 5: 2497-500.
56. Maisonpierre PC, Belluscio L, Fiedman B, Alderson RF, Wiegand SJ, Furth ME, Lindsay R, Yancopoulos GD. NT-3, BDNF and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron* 1990; 5: 501-9.

RÉFÉRENCES

57. Clos J, Legrand C. An interaction between thyroid hormone and nerve growth factor promotes the development of hippocampus, olfactory bulbs and cerebellum. *Growth Factors* 1990; 3: 205-20.

58. Legrand C, Clos J. Biochemical, immunocytochemical and morphological evidence for an interaction between thyroid hormone and nerve growth factor in the developing cerebellum of normal and hypothyroid rats. *Dev Neurosci* 1991; 13: 382-96.

Remerciements

Nous remercions G. Cabello (Inra-Ensa, Montpellier), L.L. Sarliève (Centre de neurochimie, Cnrs-Inserm, Strasbourg), E. Vigouroux (Université Montpellier II) et A. Deluze (Muséum national d'histoire naturelle, Paris) pour leur aimable contribution à la relecture critique du manuscrit.

Yves Muller

Professeur agrégé, doctorant.

Jean Clos

Professeur.

ERS 5644 du Cnrs, Plasticité, Université Montpellier II, place Eugène-Bataillon, 34095 Montpellier, France.

TIRÉS À PART

J. Clos.

Summary

Is thyroid hormone a clock-governing hormone during the development of the central nervous system ?

The development of the nervous system follows two models: the instructive or clonal model (expression of genetic information) and the selective model (regulation during a critical period of gene expression by hormones or growth factors (auto-selective), or by epigenetic factors such as nutrition, environment, etc.). The two processes that characterize development, proliferation and cell differentiation, are regulated independently. The α receptor of T3 (α T3R) is constitutively expressed in neuronal and glial cell lines. Without T3, or in the presence of T3 but in the absence of transcription factors likely to form heterodimers with this receptor (e.g. the α RXR receptor of 9-*cis*-retinoic acid), growth factors (PDGF, NGF, NT-3, IGF) do regulate the mitotic activity of neuroblasts and glioblasts. The presence of T3 (resulting from the onset of thyroid activity and from the increased tissue capacity for deiodation of T4) and (or) the appearance of transcription factors likely to interact with RT3 α to form a functional hor-

mone-receptor unit, leads to blocking of the cell cycle; it then initiates cell differentiation, probably by inhibiting the API complex, which induces mitotic activity and represses differentiation in many cell types. The action of T3 is followed by spatial coordination of the establishment of the synaptic network, in parallel with temporal regulation of cell differentiation (cytoskeletal development and neurogenesis) and of the survival (apoptosis) of its constitutive elements. Concomitantly, T3 controls the appearance of, or the overexpression of, its β receptor. Thyroid hormone plays an essential role in the temporal regulation of proliferation, differentiation and cell survival, directly and (or) in a permissive way *via* growth factors and neurotrophins, the synthesis of which is hormone-dependent. This makes it one of the determinant neurotropic factors involved in the structural reorganization and functional adaptations that characterize the plasticity of the developing nervous tissue.

Centre des
Sciences
de l'Environnement

Université de Metz
UFR Sci. F.A.

ESSAIS D'ÉCOTOXICITÉ ET DE CANCÉROGÉNÉCITÉ DES PRODUITS CHIMIQUES

du 10 au 14 mars 1997

au Centre des Sciences de l'Environnement – Cloître des Récollets – Metz

Thèmes principaux :

- Réglementation concernant les substances chimiques
 - Écotoxicologie : concepts et approches
- Devenir des substances dans l'environnement
 - Essais d'écotoxicité
 - Écotoxicologie des effluents
 - Mutagénicité et cancérogénicité

Ces journées sont placées sous le Haut Patronnage du Ministère de l'Environnement de la Commission des Communautés Européennes et de la Société d'Écotoxicologie Fondamentale et Appliquée

Renseignements et inscriptions :

Centre des Sciences de l'Environnement : Professeur J.-F. Ferard/FC97
1, rue des Récollets – BP 94025 – 57040 Metz Cedex 1, France.
Tél. : (33) 03 87 75 81 81 – Fax. : (33) 03 87 75 81 89