

The Role of Thyroid Hormones in the Central Nervous System

Maryam Borhani Haghighi^{1,2}, Hoda Pasand Mojdeh³, Fatemeh Alipour^{1*}

¹Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

²Department of Anatomy, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Received: 14 Mar 2017

Article Info:

Accepted: 2 Sep 2017

ABSTRACT

Introduction: The thyroid hormones have an important effect on the development and maturation of the mammalian central nervous system before and after birth. Thyroid hormones, triiodothyronine and thyroxine, adjust the processes of brain differentiation, such as synaptogenesis, dendritic and axonal growth, migration of neuronal cells and myelination. Any impairment in thyroid function and changes in the supply of thyroid hormones during development of nervous system leads to severe and irreversible alterations in the structure and function of the brain. Timing and duration of thyroid hormone deficiency affect development of different parts of the central nervous system. However, Neurological symptoms are commonly observed in adulthood with both hyperthyroidism and hypothyroidism.

Conclusion: Understanding the mechanisms of the effect of thyroid hormones on embryo and adult neurogenesis is essential for improving the treatment of neurological disorders.

Key words:

1. Thyroid Hormones
2. Central Nervous System
3. Neurodegenerative Diseases

*Corresponding Author: Fatemeh Alipour

E-mail: Fatemehalipour11@gmail.com

نقش هورمون‌های تیروئید در سیستم عصبی مرکزی

مریم برهانی حقیقی^{۱،۲}، هدی پسند مزده^۳، فاطمه علی‌پور^{۴*}^۱مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران^۲گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران^۳دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۱ شهریور ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۲۴ اسفند ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: هورمون‌های تیروئید اثر مهمی در تکامل و بلوغ سیستم عصبی مرکزی پستانداران قبل و بعد از تولد دارند. هورمون‌های تیروئید، تری‌یدوتیرونین و تیروکسین فرایندهای تمایز مغزی مانند سیناپتوژنیز، رشد دندریتی و آکسونی، مهاجرت سلول‌های نورونی و میلین‌سازی را تنظیم می‌کند. هر آسیبی در عملکرد تیروئید و تغییرات در ذخیره هورمون‌های تیروئید در طول تکامل سیستم عصبی منجر به تغییرات شدید و غیرقابل برگشت در ساختار و عملکرد مغز می‌گردد. زمان و مدت کمبود هورمون تیروئید بر تکامل قسمت‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد. با این وجود نشانه‌های نورولوژیکی معمولاً در بزرگسالان هم با پرکاری تیروئید و هم با کم‌کاری تیروئید دیده می‌شود. **نتیجه‌گیری:** فهم مکانیسم‌های اثر هورمون‌های تیروئید بر نورون‌زایی جنین و بزرگسال برای ارتقاء درمان اختلالات نورولوژیکی ضروری می‌باشد.

کلید واژه‌ها:

۱. هورمون‌های تیروئید
۲. سیستم عصبی مرکزی
۳. بیماری‌های تحلیل
برنده عصبی

* نویسنده مسئول: فاطمه علی‌پور

آدرس الکترونیکی: Fatemehalipoor11@gmail.com

مقدمه

ید در رژیم غذایی می‌تواند منجر به طیف گسترده‌ای از نقص شدید عصبی، از جمله کرتینیسم عصبی در نوزاد شود که با اختلال عصبی شدید و عقب‌ماندگی ذهنی همراه است. این مسئله نشان‌دهنده اهمیت هورمون تیروئید مادر در تشکیل سیستم عصبی جنین می‌باشد (۱۰). بر این اساس درک مکانیسم‌های زیر بنایی نحوه تنظیم نورون‌زایی^۱ توسط هورمون تیروئید و بررسی نقش این هورمون در سیستم عصبی برای توسعه درمان اختلالات عصبی ضروری به نظر می‌رسد.

غده تیروئید

غده تیروئید بخشی از سیستم درون‌ریز بدن است. این غده شکلی شبیه پروانه دارد و در جلوی نای قرار گرفته و هورمون‌های تیروئید را می‌سازد. این غده از تعداد زیادی فولیکول پر شده از ماده‌ای به نام کلئوئید تشکیل شده است. سلول‌های تشکیل‌دهنده فولیکول‌ها مسئول سنتز و ترشح پروتئینی به نام تیروگلوبولین در فولیکول‌ها می‌باشند. هر مولکول تیروگلوبولین از اسیدآمینه تیروزین تشکیل شده که پایه و اساس ساختار هورمون‌های تیروئیدی می‌باشد. این هورمون‌ها در غده تیروئید ذخیره شده و به تدریج در مواقع لزوم به داخل خون رها می‌شوند (۱۱). هورمون تیروئید ماده‌ای هیدروفوب و چربی دوست است در نتیجه قابلیت عبور از غشای سلولی اکثر سلول‌ها را دارد (۱۲).

هورمون‌های تیروئید

هورمون تیروئید دارای ۲ فرم، L- تیروکسین یا T4 و ۳-۵-L- تری‌یدوتیرونین یا T3 می‌باشد. هورمون‌های تیروئید T3 و T4 از اسید آمینه تیروزین مشتق می‌شوند. حدود ۹۵ درصد هورمونی که از غده تیروئید ترشح می‌شود، به صورت T4 است. با وجودی که میزان ترشح T3 از غده تیروئید بسیار ناچیز است، این هورمون نقش اصلی را در بدن ایفاء می‌کند. قسمت اعظم T3 موجود در خون از تبدیل T4 به T3 در بافت‌های محیطی از جمله کبد، کلیه و جفت به وجود می‌آید. البته بافت‌هایی چون مغز و هیپوفیز نیز می‌توانند T4 را به T3 تبدیل کنند، اما T3 حاصل، وارد خون نمی‌شود و اثر خود را در همان مکان بر جای می‌گذارد. به طور کلی ۸۰ درصد T3 موجود در خون، در کبد و ۲۰ درصد آن در تیروئید ساخته می‌شود. این هورمون برای تکوین ارگان‌های مختلفی شامل سیستم عصبی مرکزی، سیستم اسکلتی، قلب، روده و عضلات اسکلتی فاکتور حیاتی محسوب می‌شود (۱۳). دو نوع گیرنده برای هورمون تیروئید وجود دارد. گیرنده نوع اول TR α نام دارد که در روند تکوین اولیه مغز قبل از ظهور هورمون تیروئید در جنین بیان می‌شود. نوع دوم گیرنده TR β

غده تیروئید یکی از غدد درون ریز مهم بدن است که به طور کلی میزان سوخت و ساز انرژی بدن را تنظیم می‌کند. این غده، ید موجود در غذا را جذب کرده و هورمون‌های تری‌یدوتیرونین (T3)^۱ و تترایدوتیرونین (T4)^۲ را می‌سازد. بیش از یک قرن است که نقش حیاتی هورمون تیروئید در مراحل مختلف تشکیل مغز به‌خصوص در دوران قبل از تولد شناخته شده است (۱). در دهه‌های اخیر، تلاش دانشمندان بر شناسایی مکانیسم‌های مولکولی اثر هورمون تیروئید بر تکثیر، تمایز، مهاجرت، تشکیل پایانه‌های عصبی^۳ و میلین‌سازی در سیستم عصبی ادامه دارد. مطالعات اخیر نشان داده است که تشکیل مغز در انسان در طول سه ماهه اول بارداری تحت تأثیر هورمون‌های تیروئید مادری است که از جفت عبور می‌کند، در حالی که بعد از هفته ۱۲ بارداری تشکیل مغز تحت تأثیر هورمون‌های ترشح شده از غده تیروئید جنین قرار می‌گیرد (۲). کمبود هورمون تیروئید در طول نمو سیستم عصبی سبب تغییر سلول‌های عصبی شده و باعث تغییرات بلوغ سلول‌های عصبی مانند سلول‌های هرمی قشر مغز، سلول‌های پورکنز و سلول‌های گلیال و سبب هیپوپلازی و کاهش شاخه‌های دندریتی نرون و اتصالات بین نرونی می‌شود. این هورمون در طول حیات از مرحله جنینی تا بلوغ برای تکوین مغز بسیار ضروری است و برخی از اعمال آن عبارت است از: تنظیم بیان ژن‌هایی که در مهاجرت سلولی، میلین‌سازی و تمایز عصبی نقش دارند. بخش قاعده‌ای مغز پیشین نقش کلیدی در تکوین و حفظ نرون‌های کولینرژیک دارد (۳). هورمون تیروئیدی T3 و به میزان کمتری T4 در سلول‌های بنیادی جنینی عصبی سبب افزایش بیان سلادین-۱ می‌شود. T3 سبب مهار اتصال سلولی، القاء مهاجرت و افزایش بیان نشانگرهای عصبی مثل نوروفیلامنت M و افزایش عملکرد کانال‌های سدیم و کلسیم می‌شود (۴). مطالعات نشان داده است T3 در هر دو منطقه تحت بطنی (SVZ)^۴ و ساب‌گرانولار (SGZ)^۵ در تکثیر سلولی و تعهد سلول‌های بنیادی به سمت نوروبلاست دارای نقش حیاتی می‌باشد (۶، ۵).

با توجه به اهمیت نقش هورمون‌های تیروئید در سیستم عصبی مطالعات نشان داده است که کم‌کاری تیروئید می‌تواند سبب بی‌ثباتی خلق و خو و افسردگی، زوال عقل، اختلال در حافظه و مشکلات روانی شود (۷-۹). کم‌کاری مادرزادی تیروئید باعث عقب‌ماندگی ذهنی می‌شود و اگر بلافاصله پس از تولد درمان نشود منجر به ایجاد عواقب غیرقابل برگشت می‌شود. در انسان، سطوح پایین در حال‌گردش هورمون تیروئید مادر، به‌عنوان مثال، ناشی از کم‌کاری تیروئید مادر و یا کمبود

¹ Triiodothyronine

² Thyroxine

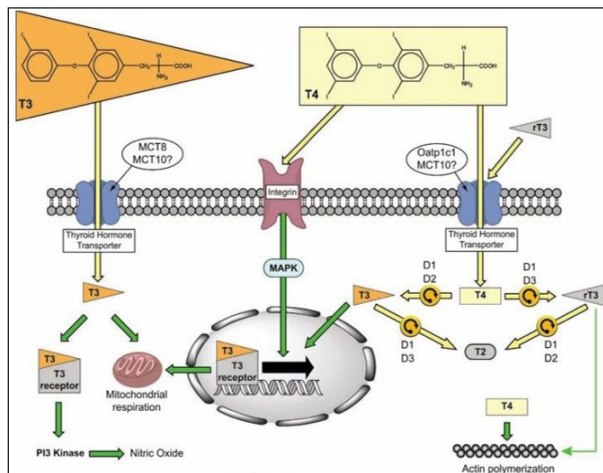
³ Synaptogenesis

⁴ Sub ventricular zone

⁵ Sub granular zone

⁶ Neurogenesis

تکثیر سلول‌ها می‌شود (۱۶). در مغز مونوکربوکسیلات ترانسپورتر ۸ (Mct8)^{۱۴} نقش مهمی به‌عنوان میانجی جذب هورمون تیروئید دارد. ورود هورمون تیروئید به سلول‌های اکثر بافت‌ها از جمله بافت مغزی وابسته به این پروتئین غشایی است (۱۷).



تصویر ۱- عملکرد هورمون تیروئید.

انتقال T3 به سلول‌های هدف توسط انتقال‌دهنده‌های هورمون تیروئید صورت می‌گیرد سپس در مرحله بعد اتصال T3 به دایمر گیرنده‌های تیروئید/رتینوئیک اسید (RXR) یا (Retinoid X receptor) باعث تحریک رونویسی ژن‌های هدف می‌شود. تیروکسین ترجیحاً به اینترگرین‌های $\alpha\text{V}\beta3$ جهت تحریک مسیرهای سیگنال MAPK متصل می‌شود. اتصال هورمون تیروئید به این گیرنده منجر به فعالسازی آبشار درون سلولی MAPK می‌شود و نتیجه آن تنظیم و تعدیل پتانسیل غشا به واسطه تنظیم کانال‌های یونی، فعالسازی مبدل‌های سدیم/پتاسیم، $\text{ATPase}/\text{Ca}^{2+}$ و تنظیم ترکیبات اسکلت سلولی است (۱۸).

اثر هورمون تیروئید روی سیستم عصبی

هورمون تیروئید فاکتور حیاتی در تمامی مراحل تکوین مغز است (۲۰، ۱۹، ۸). هورمون‌های تیروئید از سدخونی -مغزی و سد خون -مایع مغزی نخاعی عبور می‌کنند و برای سازمان‌دهی و عملکرد مغز در طول زندگی، حیاتی هستند به طوری که در جنین پستانداران در حال تشکیل، قبل از ترشح هورمون تیروئید در جنین، نورون‌زایی در سیستم عصبی تحت تأثیر هورون تیروئید مادری قرار دارد. هورون تیروئید مادری ابتدا از جفت و سپس از سد خونی -مغزی عبور کرده در اختیار مغز جنین قرار می‌گیرد (۲۱). تکامل و ترمیم بخشی از سلول‌های مغزی در حضور هورمون‌های تیروئید صورت می‌گیرد، به طوری که کمبود و یا اختلال در عملکرد این هورمون می‌تواند عوارض عصبی فراوانی را به همراه داشته باشد (۲۲). در ارتباط نقش هورمون تیروئید در شکل‌گیری سیستم عصبی جنین تحقیقات نشان داده‌اند که کم کاری غده تیروئید در دوران بارداری یا نوزادی سبب ایجاد تغییرات در الگوی مهاجرت و کاهش سیناپتوژنز^{۱۵}، کاهش زوائد دندریتی، کاهش تعداد سلول

نام دارد که دارای ۲ ایزوفرم TR β 1 و TR β 2 بوده و بیان آن قبل از تولد افزایش می‌یابد. هورمون‌های تیروئیدی T3 به گیرنده‌های با میل ترکیبی بالا مانند TR α 1، TR β 1، TR β 2 در هسته سلول هدف متصل می‌شوند. این هورمون از طریق افزایش یا کاهش رونویسی ژن‌ها باعث القاء یا توقف تولید پروتئین‌ها می‌شود و به طور کلی بر بیان ژن نقش تنظیمی دارد. میل ترکیبی اتصال T3 به گیرنده‌های هسته‌ای تیروئید حدود ۱۰ برابر T4 بوده و فعالیت بیولوژیک نسبی بیشتری دارد بیش از ۹۹ درصد هورمون تیروئید در گردش خون انسان به چهار پروتئین اصلی شامل تیروکسین اتصال یافته با گلوبولین (TBG)^۷، ترانسیتیرین (TTR)^۸، آلبومین و آپولیپوپروتئین B ۱۰۰ اتصال دارد. TTR به‌عنوان یکی از پروتئین‌های اصلی در مایع مغزی نخاعی (CSF)^۹ توسط سلول‌های اپیتلیال شبکه کورویئید تولید می‌شود. هورمون تیروئید یا به طور مستقیم از طریق سد خونی -مغزی (BBB)^{۱۰} یا به طور غیر مستقیم از طریق سد خون -مایع مغزی نخاعی وارد مغز می‌شود. T4 عمدتاً از طریق سد خونی -مغزی وارد مغز می‌شود. T4 از طریق (Dio2)^{۱۱} به فرم فعال T3 تبدیل می‌شود. Dio2 عمدتاً در آستروسیت و تانیسیت‌ها بیان می‌شود (۱۴). آنالیزهای ترانسکریپتوم^{۱۲} نشان داد که بیان ژن‌های زیادی در مناطق متفاوت مغز و در مراحل متفاوت تکوین بعد از تحریک توسط هورمون T3 تغییر کرده که این تغییر به صورت افزایش یا کاهش بیان این ژن‌ها صورت می‌گیرد. ترانسکریپتوم مجموعه‌ای از مولکول‌ها است که در یک سلول یا در جمعیتی از سلول‌ها بیان می‌شوند (۱۵).

عملکرد هورمون تیروئید در سلول

هورمون‌های تیروئید چربی دوست هستند و به آسانی از غشای سلول‌ها عبور می‌کنند. گیرنده‌های این هورمون‌ها درون سلول و در هسته جای دارند. اتصال آن‌ها به گیرنده‌هایشان بر رونویسی ژن‌ها و در نتیجه ساختن پروتئین اثر می‌گذارد. البته، مطالعاتی نشان می‌دهند که هورمون‌های تیروئید بر میتوکندری‌ها و پروتئین‌های ناقل غشاء اثر مستقیم دارند (۱۴).

integrin $\alpha\text{V}\beta3$ گیرنده غشایی ویژه هورمون تیروئید است و اتصال هورمون تیروئید به این گیرنده منجر به فعالسازی آبشار درون سلولی MAPK^{۱۳} می‌شود و نتیجه آن تنظیم و تعدیل پتانسیل غشا به واسطه تنظیم کانال‌های یونی، فعالسازی مبدل‌های سدیم / پتاسیم، $\text{ATPase}/\text{Ca}^{2+}$ و تنظیم ترکیبات اسکلت سلولی است. از سوی دیگر MAPK فعال شده توسط T3 به هسته منتقل می‌شود و سبب فسفریلاسیون زیر واحد سرین شده و این پدیده منجر به القاء آنژیوژنز و

⁷ Thyroxine-binding globulin

⁸ Transthyretin

⁹ Cerebrospinal fluid

¹⁰ Blood brain barrier

¹¹ Iodothyronine, type II

¹² Transcriptome

¹³ Mitogen-activated protein kinase

¹⁴ Monocarboxylate transporter 8

¹⁵ Synaptogenesis

داد که کم کاری تیروئید می‌تواند باعث رسوب بسیار کم و با تأخیر میلین شود که این نقص اثر شدیدی روی انتقال سیگنال دارد (۳۱).

هورمون تیروئید، وقایعی چون تکثیر سلولی، نورون‌زایی، مهاجرت و تمایز سلول‌های عصبی و گلیال را در مغز به‌خصوص نواحی قشر، هیپوکامپ و برآمدگی‌های گانگلیونی کنترل می‌کند (۳۲). Lemkine و همکاران نیز بیان داشتند سلول‌های عصبی بالغ ناحیه تحت بطنی در موش، نیازمند هورمون تیروئید و عملکرد گیرنده TRα1 هستند (۳۳). در شرایط In-vivo هورمون تیروئید و گیرنده TRα1 بیان C-Myc cyclin-D را در سلول‌های بنیادی ناحیه تحت بطنی، مهار می‌کنند و آن‌ها را از چرخه سلولی خارج می‌کند (۳۴). شواهد نشان می‌دهد که در ناحیه تحت بطنی کمبود هورمون تیروئید منجر به تجمع غیر طبیعی سلول‌های در حال تکثیر می‌شود که بیانگر ناتوانی سلول در ورود دوباره به چرخه سلولی است و مشابه این حالت در غیاب گیرنده TRα اتفاق می‌افتد و این موارد نشان‌دهنده اهمیت محیط روی فیزیولوژی سلول‌های بنیادی است. کم کاری تیروئید بعد از تولد، مهاجرت سلولی در قشر مخچه و هیپوکامپ را تحت تأثیر قرار می‌دهد و سبب کاهش چشمگیر انشعابات دندریتیکی در سلول‌های پورکنتر مخچه و تغییر در توزیع خارهای دندریتی در قشر هیپوکامپ می‌شود (۳۵). در مطالعات Duan و همکاران مشخص شد که تقابل ویژه بین هورمون تیروئید و مسیر WNT در سیستم عصبی وجود دارد (۳۶). همچنین در گزارش Bianco و همکاران مشخص شد که بین shh به‌عنوان فاکتور رونویسی و هورمون تیروئید تقابل وجود دارد. کم کاری تیروئید در موش‌های جوان و بالغ، سبب کاهش تکثیر و بقای سلول‌های پیش‌ساز و بنیادی عصبی می‌شود و سطح هورمون تیروئید بر بیان WNT3a و همچنین بر حجم ذخیره‌ای پیش‌سازهای عصبی در نواحی ویژه سیستم عصبی تأثیر می‌گذارد (۴).

به‌طور کلی، غلظت هورمون THS در سیستم عصبی مرکزی بسیار کمتر از غلظت این هورمون در سرم است. این تفاوت به علت عدم توانایی در انتقال این هورمون از سد خونی-مغزی ایجاد می‌شود. دو مسیر اصلی جهت عبور THS از BBB به CNS ارائه شده است: در مسیر اول، THS از طریق انتقال‌دهنده OAT1P1C از BBB عبور می‌کند و وارد استتاله‌های آستروسیت شده و در آن جا از طریق آنزیم 2 deiodinase هورمون T4 به T3 تبدیل می‌شود، در مسیر دوم THS، به کمک انتقال‌دهنده 8 MCT وارد CNS می‌شود. همچنین THS نیز می‌تواند به‌طور مستقیم از طریق بخش‌هایی از BBB که انتهای آستروسیتی به‌طور کامل مویرگ را

و کاهش میلین‌سازی در نواحی از مغز مانند مخچه، نئوکورتکس، هیپوکامپ و کورپوس کالازوم می‌شود (۲۳). همچنین در کم کاری تیروئید در بزرگسالان هیپوکامپ و قشر تحت تأثیر قرار می‌گیرند و موجب بروز ناهنجاری در خلق و خو و رفتار مانند اضطراب و افسردگی و اختلال حافظه می‌شود (۲۴). کمبود هورمون THS نورون‌زایی در بزرگسالان را مختل کرده و همچنین سبب کاهش حجم هیپوکامپ می‌شود (۶).

در بررسی که توسط Fernandez و همکارانش در سال ۲۰۰۴ صورت گرفت، مشخص شد که هورمون‌های تیروئیدی با تأثیری که به‌عنوان سیگنال محیطی^{۱۶} فعال در سیستم عصبی می‌گذارند می‌تواند به‌طور معنی‌داری تکامل، رشد و تنظیم عملکرد سلول‌های پیش‌ساز را در سیستم عصبی بر عهده بگیرد (۲۵). به همین دلیل هورمون تیروئید به‌عنوان یک عامل مؤثر در تنظیم سیگنال‌های مربوط به تحریک سلول‌های پیش‌ساز عصبی مورد بررسی قرار می‌گیرد. مطالعات نشان داده‌اند که هورمون تیروئید دارای خاصیت محافظت نورونی نیز می‌باشد (۲۶). بر این اساس محققان در تلاشند از هورمون تیروئید به علت داشتن خاصیت محافظت نورونی و نقش آن در تمایز عصبی به‌عنوان داروی کند کننده سیر پیشرفت و تخفیف‌دهنده علائم بیماری‌های عصبی استفاده کنند (۲۷). بیشترین اثر هورمون تیروئید بر سیستم عصبی از طریق کنترل بیان ژن‌ها است که شامل بیان ژن میلین در الیگودندروسیت‌ها، بیان پروتئین اسیدی رشته‌ای گلیالی^{۱۷}، بیان ویمنتین^{۱۸} در آستروسیت‌ها، بیان پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های چسبنده درگیر در مهاجرت، تمایز، هدایت و دسته‌بندی نورون‌ها است. از سوی دیگر هورمون تیروئید بیان بسیاری از تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی مانند Cyclin E2F، P53 و مهارکننده‌های کیناز وابسته به سیکلین، پروتئین‌های اسکلت سلولی، نوروتروفین‌ها و گیرنده‌های نوروتروفین‌ها و میانجی‌های ریخت‌شناسی تمایز مثل رشد آکسون و دندریت را تنظیم می‌کند (۲۸).

Bernal و همکاران نشان دادند رشد آکسونی، انشعابات دندریتی، برقراری سیناپس، آغاز مهاجرت سلول‌های گلیال و عصبی همگی تحت تأثیر کمبود هورمون تیروئید در مراحل پیش از تولد دچار اختلال می‌شوند (۲۹). Zoeller و همکاران نشان دادند هورمون تیروئید نقش ضروری در تکوین مغز جنین دارد و اگر کمبود آن در طول بارداری حادث شود جنین مشکلات بینایی و حرکتی پیدا می‌کند و اگر بعد از تولد اتفاق بیفتد مهارت‌های زبان و حافظه شدیداً تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۳۰). مطالعات Schoonover و همکاران نشان

¹⁶ Microenvironmental signal

¹⁷ Glial fibrillary acidic

¹⁸ Vimentin

ایفاء می‌کند. T4 نقص در فعالیت هورمون تیروئید در طول دوران قبل از تولد باعث سندرم کرتینیسم و در نتیجه عقب‌ماندگی ذهنی شدید می‌شود. با وجود دهه‌ها تحقیقات، مکانیسم سلولی اساسی نقش تنظیمی هورمون T3 در تکوین سیستم عصبی هنوز مشخص نیست. مطالعه تکامل قشر مخچه پس از تولد در جوندگان، به دلیل حساسیت آن به کمبود T3 به‌عنوان مدل مطلوب جهت مطالعه مکانیسم‌های درگیر مورد استفاده قرار می‌گیرد. ماده خاکستری تشکیل‌دهنده قشر مخچه از سه لایه تشکیل شده است که به ترتیب از خارج به داخل شامل لایه مولکولار، لایه پورکنز و لایه دانه‌دار می‌باشند. کمبود T3 باعث اختلال در تمایز بسیاری از انواع سلول‌های مخچه می‌شود. همچنین تکثیر سلول‌های پیش‌ساز لایه گرانولار کاهش یافته و مهاجرت شعاعی این سلول‌ها در دوران جنینی دچار اختلال می‌شود. Fauquier و همکاران نشان دادند در طول رشد و تکامل مخچه گیرنده‌های TR α 1 سلول‌های پورکنز و سلول گلیا به نام برگمن هدف اصلی هورمون تیروئید هستند (۴۹).

T4 موجود در گردش خون به واسطه ناقل‌های مختلفی از سد خونی - مغزی گذشته سپس توسط آستروسیت به T3 که یک لیگاند فعال زیستی برای گیرنده هسته‌ای هورمون تیروئید است، تبدیل می‌شود. اتصال لیگاند به این گیرنده بیان ژن هدف که ممکن است نقش مهمی در تکامل و عملکرد مخچه بازی کند تنظیم می‌کند. بنابراین، کمبود هورمون تیروئید در تحریک‌پذیری عصبی و انتقال نامعمول ناقل عصبی^{۱۹} نقش داشته و این امر باعث هماهنگی غیر طبیعی حرکتی، کاهش فعالیت حرکتی و افزایش اضطراب می‌شود (۵۰).

نقش هورمون‌های تیروئیدی و هیپوکامپ

هورمون‌های تیروئید برای مغز بالغین به‌ویژه مناطق هیپوکامپ شامل دنتیت جابروس و CA1 و CA3 هورمون مهمی می‌باشد. هیپوکامپ یک منطقه غنی از گیرنده‌های هورمون تیروئید می‌باشد که در یادگیری و حافظه دخیل می‌باشد. تغییرات در سطح هورمون تیروئید یادگیری و حافظه، شکل‌پذیری سیناپسی و نورون‌زایی مربوط به هیپوکامپ را مختل می‌کند. Cooke و همکاران نشان دادند هیپوتیروئیدیسم منجر به نقص ساختاری در مغز بیماران بالغ می‌گردد (۵۱). اختلال عملکرد هورمون تیروئید عواقب فیزیولوژیکی شدیدی در مغز نابالغین به‌جا می‌گذارد. افزایش در تمایز نورونی همراه با القای چشم‌گیر فاکتورهای رونویسی در تمایز پروژنیاتور هیپوکامپ دخیل می‌باشد. Kapoor و همکاران نشان دادند که هورمون تیروئید اثرات نورون‌زایی را از طریق پروژنیاتورهای هیپوکامپی نوع ۲ و ۳ میانجی می‌کند و یک نقشی برای فاکتورهای رونویسی پیش‌نورونی در کمک به اثرات هورمون تیروئید بر تمایز نورونی پروژنیاتورهای

تحت پوشش نمی‌دهد وارد مغز شود (۳۷). مانند سایر بافت‌های بدن هورمون تیروئید در مغز به واسطه سرکوب و یا فعال کردن ژن‌های هدف نقش نهایی خود را ایفاء می‌کند (۳۸). آستروسیت به تبدیل T4 به T3 در مغز کمک می‌کند. در طول کم‌کاری تیروئید، فعالیت و بیان ژن Dio2 افزایش می‌یابد. Dio2 تبدیل T4 به T3 را کنترل می‌کند، در نتیجه تا زمانی که میزان کافی هورمون T4 در اختیار مغز قرار گرفته تا به T3 تبدیل شود از مغز محافظت می‌کند (۳۹). مطالعات نشان داده‌اند که هورمون تیروئید علاوه بر نورون‌ها بر سلول‌های گلیال نیز تأثیر دارند. تشکیل و بقاء میکروگلیاها نیز در پاسخ به هورمون‌های تیروئید است (۴۰). همچنین ساخته شدن مجدد میلین وابسته به هورمون‌های تیروئید است (۴۱). تمایز الیگودندروسیت که سلول اصلی در میلین‌سازی سیستم عصبی مرکزی است به میزان زیادی به هورمون تیروئید بستگی دارد (۴۲).

T3 برای تولید و بلوغ الیگودندروسیت و میلین‌سازی مناسب مورد نیاز است و سبب افزایش میلین‌سازی مجدد، حفاظت از آکسون و حفظ هدایت عصبی در مدل‌های حیوانی مختلف با نقص در میلین‌سازی می‌شود (۴۳). کم‌کاری تیروئید سبب افزایش تکثیر و پرکاری تیروئید سبب کاهش تنظیمی در SVZ و پیاز بویایی می‌شود (۴۴).

هورمون تیروئید تمایز سلول‌های بنیادی عصبی جنینی به سلول‌های عصبی را ارتقاء می‌بخشد در حالی که تمایز آستروسیت‌ها را مهار می‌کند. هورمون تیروئید تمایز سلول‌های بنیادی عصبی جنینی به سلول‌های عصبی را با مهار پیام‌رسانی STAT3 از طریق TR α 1 را ترویج می‌دهد. Chen و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که کم‌کاری تیروئید مادر در دوران بارداری در موش، نورون‌زایی در تلسفال جنینی را مهار و باعث اختلال یادگیری و حافظه در فرزندان می‌شود (۴۵). پیام‌رسانی هورمون تیروئید نورون‌زایی بزرگسالان در هیپوکامپ، منطقه تحت بطنی و به طور بالقوه، هیپوتالاموس را تنظیم می‌کند (۴۶). هیپوکامپ در طی تشکیل و همچنین بزرگسالی به هورمون تیروئید وابسته است. مطالعات نشان داده‌اند که یادگیری و حافظه در مدل‌های حیوانی کم‌کاری تیروئید مختل می‌شود (۴۷). جهش ترانسپورتر هورمون تیروئید به نام MCT8 باعث آسیب مغز قبل از تولد و کاهش میلین‌سازی می‌شود. همچنین در جنین‌هایی با نقص در MCT8 تأخیر در رشد قشر مغز و مخچه و اشکال در میلین‌سازی اختلال در بلوغ آکسون و کاهش تمایز بیوشیمیایی سلول‌های پورکنز مشاهده شده است (۴۸).

نقش هورمون تیروئید در مخچه

هورمون‌های T3 و T4 نقش مهمی در تکامل مخچه

¹⁹ Neurotransmitter

هیپوکامپ بالغ پیشنهاد می‌گردد (۵۲). یک دوره زمانی کوتاه هایپوتیروئیدیسم موجب آسیب نوروژن زایی طبیعی در منطقه ساب گرانولار دندیت جایروس با کاهش ۳۰ درصدی در تعداد تکثیر سلول‌ها می‌شود. هایپوتیروئیدیسم همچنین تعداد نوروبلاست‌های تازه تولید شده و نوروژن‌های نابالغ (سلول‌های دبل کورتین مثبت) را که هایپوپلازی شدیدی در آرایش درختی دندریتی دارند کاهش می‌دهد. موش‌های صحرایی هایپوتیروئیدی حافظه طبیعی در تشخیص اشیا داشتند اما رفتار غیرطبیعی در تست شنای اجباری نشان دادند که بیان‌کننده یک اختلال شبه افسردگی می‌باشد. درمان مزمن موش‌های صحرایی هایپوتیروئیدی با TH نه تنها رفتار غیرعادی را عادی می‌کند بلکه تعداد تکثیر و تعداد سلول‌های دبل کورتین مثبت را بهبود می‌بخشد و باعث القای رشد درخت دندریتی می‌شود. TH برای نوروژن زایی هیپوکامپ بالغ ضروری می‌باشد و پیشنهاد می‌شود اختلالات خلقی مربوط به شروع کم کاری تیروئید می‌تواند به دلیل آسیب نوروژن زایی باشد. (۵۳)

نقش هورمون‌های تیروئیدی در بیماری‌های عصبی

در این جا به بررسی تأثیر هورمون تیروئید در بیماری‌های عصبی از جمله آلزایمر، آسیب‌های مغزی و صرع می‌پردازیم. مطالعات نشان دادند که استفاده از تیروئید می‌تواند به طور معنی‌داری سبب بهبود رشد، تحرک و سایر ویژگی‌های سلول‌های نوروسفر در محیط کشت شود که می‌تواند حاکی از احتمال وجود اثرات مثبت این دارو در درمان بیماری عصبی مختلفی از جمله بیماری آلزایمر باشد. در تأیید اثرات مثبتی که سطح هورمون‌های تیروئیدی در بیماران آلزایمری دارد، Osch و همکاران نشان دادند که کاهش سطح هورمون‌های تیروئیدی به‌عنوان یک فاکتور خطر احتمال بروز آلزایمر را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد (۵۴). بررسی دیگری نشان داد که با کاهش میزان هورمون تیروئید اختلالات شناختی و زوال عقلی که در بیماران آلزایمری افزایش می‌یابد، بنابراین محققان معتقدند که تغییرات هورمون‌های تیروئیدی نقش بسزایی در بیماری‌زایی این آسیب‌ها دارند (۵۷-۵۵). هر چند مطالعه‌ای که توسط Van Der Cammen و همکارانش صورت گرفت از کاهش این ارتباط و حتی عدم وجود ارتباط بین سطوح هورمون‌های تیروئیدی و وقوع بیماری آلزایمر در سنین بالا حکایت داشت (۵۸). Benvenuti و همکاران نشان دادند که تیمار با هورمون تیروئید سطح بیان سلادین-۱ را در سلول‌های پیش‌ساز عصبی انسانی افزایش می‌دهد. سلادین-۱ ویژگی حفاظت نورونی دارد و در نواحی ویژه مغز که تحت تأثیر آلزایمر است دچار تنظیم کاهش می‌شود و در نتیجه با تنظیم بیان

سلادین-۱ توسط هورمون تیروئید، این هورمون نقش جلوگیری از آپوپتوز القاء شده را بر عهده دارد و این داده‌ها یک پتانسیل درمانی در استفاده از هورمون تیروئید را در آلزایمر به تصویر می‌کشد (۵۹). ژن سلادین-۱ در مقاومت علیه تحلیل عصبی مرتبط با آلزایمر نقش دارد و در این بیماری بیان آن دچار کاهش تنظیمی می‌شود این ژن بیان بالایی در هیپوکامپ بالغ طبیعی و سلول‌های پیش‌ساز عصبی دارد و کاهش بیان آن در این سلول‌ها در بیماران مبتلا به آلزایمر، این سلول‌ها را مستعد استرس اکسیداتیو و مرگ نورونی می‌کند. Alessandro Peri و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند افزایش بیان سلادین-۱ القاء شده با هورمون تیروئید از یک طرف سبب حفاظت سلول‌های پیش‌ساز عصبی از مرگ سلولی شده و سلادین-۱ به‌عنوان فاکتور حفظ‌کننده ذخیره سلول‌های چندتوان و خود تجدید و جوان در نظر گرفته می‌شود و تعداد سلول‌های بنیادی در دسترس را افزایش می‌دهد و از سوی دیگر هورمون تیروئید با افزایش بیان ژن‌های تنظیم‌شونده با هورمون تیروئید در این ذخیره سلولی سبب پیشبرد تمایز عصبی این سلول‌ها می‌شود (۶۰).

هورمون تیروئید در سلول‌های پیش‌ساز عصبی در ناحیه تحت بطنی به‌عنوان فاکتور حفظ‌کننده ذخیره سلول‌های چندتوان عمل کرده و سبب حفظ قابلیت خود تجدیدی آن‌ها می‌شود. از سوی دیگر T3 و به میزان کمتری T4 به طرز چشمگیری بیان ژن سلادین-۱ را افزایش می‌دهد و سبب حفظ خاصیت خود تجدیدی شده و همچنین با آپوپتوز القاء شده مقابله می‌کند. هورمون تیروئید بیان ژن سلادین-۱ در مدل آزمایشگاهی سلول‌های پیش‌ساز عصبی انسانی افزایش می‌دهد و این نتیجه نشان داد که احتمالاً این ژن میانجی اثرات هورمون تیروئید در مغز است (۵۹، ۴). مطالعات جدید و قابل استناد اشاره بر نقش هورمون تیروئید و گیرنده آن در نوروژن زایی بالغین و بقای نورونی در بیماری‌های عصبی مثل آلزایمر دارند (۲۸).

آسیب به سر یکی از عوامل مؤثر صرع افراد بزرگسال است و از سوی دیگر، نشان داده شده که سطح هورمون تیروئید در بیماران مبتلا به صرع کاهش می‌یابد. متابولیسم هورمون‌های تیروئید در بیماران با آسیب ضربه مغزی دچار اختلال می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به آسیب‌های مغزی، متابولیسم THS معیوب است و تبدیل T4 به T3 که فرم فعال هورمون است توسط آنزیم deiodinase دچار اختلال می‌شود. علاوه بر این، در مراحل اولیه آسیب مغزی، سطح TSH کاهش می‌یابد (۶۱). Crupiet و همکاران اثر T3 در مدل موشی آسیب‌های مغزی را بررسی و گزارش داد که تزریق داخل صفاقی هورمون T3 یک ساعت بعد از ضربه مغزی به طور قابل توجهی می‌تواند سبب

صرع جنبه‌های مختلف قرار هموستاز هورمون تیروئید مانند بیوسنتز، آزادی و حمل و نقل و همچنین سوخت و ساز بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۶۷).

نتیجه‌گیری

مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر نشان می‌دهند که پیام‌رسانی تیروئید، رشد تکامل سیستم عصبی در طول زندگی از مراحل اولیه تشکیل سیستم عصبی در جنین تا نوروژن‌زایی در مغز بزرگسالان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در تمام مراحل زندگی و به‌خصوص در طول رشد قبل از تولد، T3 در فرایندهای مختلف از جمله نوروژن‌زایی، سیناپتوژن، مهاجرت، انعطاف‌پذیری و میلین‌سازی نقش دارد. از طرفی نشان داده شده است که هورمون تیروئیدی T3 و گیرنده‌های آن در تنظیم عملکرد سلول‌های بنیادی عصبی در هیپوکامپ و ناحیه تحت بطنی نقش دارند. هیپوکامپ و ناحیه تحت بطنی دو منطقه اصلی مغز بزرگسالان در پستانداران بوده که نوروژن‌زایی در آن رخ می‌دهد (۲). اختلال عملکرد تیروئید با اختلالات عصبی و رفتاری در ارتباط است. کم‌کاری تیروئید در بزرگسالان سبب تغییر عملکرد هیپوکامپ و به دنبال آن منجر به اختلال حافظه، اضطراب و افسردگی در جوندگان و انسان می‌شود (۴۶). بنابراین درک مکانیسم‌های تأثیر هورمون‌های تیروئیدی بر نوروژن‌زایی بزرگسالان برای درمان اختلالات عصبی بسیار مهم است.

محافظت از مغز و بهبود عملکرد حرکتی و شناختی شود (۶۲). TSH دارای آثار ترمیمی بر روی سلول‌های عصبی هستند. تحقیقات نشان داده‌اند روند میلین‌سازی در هر دو سیستم عصبی محیطی و مرکزی نیز وابسته به این هورمون است. TSH قادر به القاء تشکل الیگودندروسیت از سلول‌های بنیادی عصبی می‌باشد و همچنین نقش مهمی در تنظیم مراحل تکامل الیگودندروسیت بازی می‌کند (۶۳). علاوه بر این، نشان داده شده است که کمبود تیروئید در دوران بارداری و شیردهی فرزندان را بیشتر مستعد ابتلاء به تشنج audiogenic قرار می‌دهد. همچنین گزارش شده است که موش‌های فاقد TR β بیشتر مستعد ابتلاء به این نوع تشنج می‌باشند (۶۴). نوروتروفین‌ها و فاکتورهای رشد عصبی توسط THS تحت تأثیر قرار گرفته و اختلال در این عوامل می‌تواند سبب ایجاد عارضه صرع شود. نشان داده شده است که در تشنج‌های ناشی از کیندلینگ آمیگدال، بیان نوروتروفین‌ها می‌تواند تغییر یابد. از سوی دیگر، نشان داده شده است که هورمون تیروئید بیان این عوامل را تعدیل می‌کند (۶۵). علاوه بر این، تعدادی از مطالعات نشان می‌دهد که بیان ژن هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) و گیرنده آن توسط تشنج تحت تأثیر قرار می‌گیرد و بنابراین پیشنهاد می‌شود که TRH می‌تواند نقش مهمی در بیماری‌زایی صرع بازی کند (۶۶) شواهدی نیز نشان می‌دهد که داروهای ضد

منابع

- Mussa G, Mussa F, Bretto R, Zambelli M, Silvestro L. Influence of thyroid in nervous system growth. *Minerva Pediatrica*. 2001; 53(4): 325-53.
- Cisne R, Justo R, Migowski E. Influence of thyroid hormones on nervous system development—brief review. *International Journal of Basic and Applied Sciences*. 2016; 5(1): 82-5.
- Bianco AC. Metabolic effects of thyroid hormones—beyond traditional prospects. *Thyroid*. 2008; 18(2): 99-100.
- Zhang L, Blomgren K, Kuhn HG, Cooper-Kuhn CM. Effects of postnatal thyroid hormone deficiency on neurogenesis in the juvenile and adult rat. *Neurobiol Dis*. 2009; 34(2): 366-74.
- López-Juárez A, Remaud S, Hassani Z, Jolivet P, Simons JP, Sontag T, et al. Thyroid hormone signaling acts as a neurogenic switch by repressing Sox2 in the adult neural stem cell niche. *Cell stem cell*. 2012; 10(5): 531-43.
- Montero-Pedrazuela A, Venero C, Lavado-Autric R, Fernández-Lamo I, Garcia-Verdugo J, Bernal J, et al. Modulation of adult hippocampal neurogenesis by thyroid hormones: implications in depressive-like behavior. *Molecular Psychiatry*. 2006; 11(4): 361-71.
- Leach PT, Gould TJ. Thyroid hormone signaling: Contribution to neural function, cognition, and relationship to nicotine. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 57: 252-63.
- Ahmed OM, El-Gareib A, El-Bakry A, El-Tawab SA, Ahmed R. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci*. 2008; 26(2): 147-209.
- Pasand Mojdeh H, Alipour F, Borhani Haghghi M. Alzheimer's disease: background, current and future aspects. *Shefaye Khatam*. 2016; 4(3): 70-80
- Stenzel D, Huttner WB. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. *Front Neuroanat*. 2013; 7(19): doi: 10.3389/fnana.2013.00019.
- Van Herle A, Uller R, Matthews N, Brown J.

²⁰ Thyrotropin

- Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest.* 1973; 52(6): 1320-7.
12. Verhoeven AJ, Kamer P, Groen AK, Tager JM. Effects of thyroid hormone on mitochondrial oxidative phosphorylation. *Biochem J.* 1985; 226(1): 183-92.
13. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science: McGraw-Hill New York; 2000.
14. Wirth EK, Schweizer U, Kohrle J. Transport of thyroid hormone in brain. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5: 98. doi: 10.3389/fendo.2014.00098.
15. Takahashi T, Gasch A, Nishizawa N, Chua N-H. The DIMINUTO gene of Arabidopsis is involved in regulating cell elongation. *Genes Dev.* 1995; 9(1): 97-107.
16. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(2): 111-21.
17. Visser WE, Mullem AA, Visser TJ, Peeters RP. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79(5): 595-605.
18. Kansagra SM, McCudden CR, Willis MS. The challenges and complexities of thyroid hormone replacement. *Laboratory Medicine.* 2010; 41(6): 338-48.
19. Begum N, Sussman KE, Draznin B. Differential effects of diabetes on adipocyte and liver phosphotyrosine and phosphoserine phosphatase activities. *Diabetes.* 1991; 40(12): 1620-9.
20. Zoeller R, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol.* 2004; 16(10): 809-18.
21. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutrition.* 2007; 10(12A): 1554-70.
22. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002; 26(1): 45-60.
23. Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology.* 2012; 33(4): 842-52.
24. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters [mdash] functions and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015; 11(7): 406-17.
25. Fernandez M, Pirondi S, Manservigi M, Giardino L, Calzà L. Thyroid hormone participates in the regulation of neural stem cells and oligodendrocyte precursor cells in the central nervous system of adult rat. *European Journal of Neuroscience.* 2004; 20(8): 2059-70.
26. Bunevicius A, Iervasi G, Bunevicius R. Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2015; 15(3): 315-26.
27. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009; 16(3): 503-7.
28. Klahre U, Noguchi T, Fujioka S, Takatsuto S, Yokota T, Nomura T, et al. The arabidopsis DIMINUTO/DWARF1 gene encodes a protein involved in steroid synthesis. *The Plant Cell.* 1998; 10(10): 1677-90.
29. Hoyer S, Müller D, Plaschke K. Desensitization of brain insulin receptor effect on glucose/energy and related metabolism. Springer; 1994.
30. Laudet V, Hänni C, Coll J, Catzeflis F, Stéhelin D. Evolution of the nuclear receptor gene superfamily. *The EMBO Journal.* 1992; 11(3): 1003.
31. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation.* 2006; 116(10): 2571.
32. Cuevas E, Ausó E, Telefont M, De Escobar GM, Sotelo C, Berbel P. Transient maternal hypothyroxinemia at onset of corticogenesis alters tangential migration of medial ganglionic eminence-derived neurons. *European Journal of Neuroscience.* 2005; 22(3): 541-51.
33. Lemkine G, Raj A, Alfama G, Turque N, Hassani Z, Alegria-Prevot O, et al. Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and its alpha receptor. *The FASEB Journal.* 2005; 19(7): 863-5.
34. Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease. *Cell.* 2006; 127(3): 469-80.
35. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* 2007; 3(3): 249-59.
36. Duan X, Kang E, Liu CY, Ming G-I, Song H. Development of neural stem cell in the adult brain. *Current Opinion in Neurobiology.* 2008; 18(1): 108-15.
37. Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid hormones, t3

and t4, in the brain. *Frontiers in Endocrinology*. 2013; 5: 40

38. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122(9): 3035-43.

39. Roman C, Fuior EV, Trusca VG, Kardassis D, Simionescu M, Gafencu AV. Thyroid hormones upregulate apolipoprotein E gene expression in astrocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015; 468(1): 190-5.

40. Schweizer U, Köhrle J. Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2013; 1830(7): 3965-73.

41. Calzà L, Fernandez M, Giardino L. Cellular approaches to central nervous system remyelination stimulation: thyroid hormone to promote myelin repair via endogenous stem and precursor cells. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2010; 44(1): 13-23.

42. Hung P-L, Huang C-C, Huang H-M, Tu D-G, Chang Y-C. Thyroxin treatment protects against white matter injury in the immature brain via brain-derived neurotrophic factor. *Stroke*. 2013; 44(8): 2275-83.

43. Dell'Acqua M, Lorenzini L, D'Intino G, Sivilia S, Pasqualetti P, Panetta V, et al. Functional and molecular evidence of myelin-and neuroprotection by thyroid hormone administration in experimental allergic encephalomyelitis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2012; 38(5): 454-70.

44. Fernandez M, Pirondi S, Manservigi M, Giardino L, Calza L. Thyroid hormone participates in the regulation of neural stem cells and oligodendrocyte precursor cells in the central nervous system of adult rat. *Eur J Neurosci*. 2004; 20(8): 2059-70.

45. Chen C, Zhou Z, Zhong M, Zhang Y, Li M, Zhang L, et al. Thyroid hormone promotes neuronal differentiation of embryonic neural stem cells by inhibiting STAT3 signaling through TRα1. *Stem Cells and Development*. 2012; 21(14): 2667-81.

46. Remaud S, Gothié J-D, Morvan-Dubois G, Demeneix BA. Thyroid hormone signaling and adult neurogenesis in mammals. *Front Endocrinol*. 2014; 5(62): 10.3389.

47. Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Effects of maternal hypothyroidism on offspring hippocampus and memory. *Thyroid*. 2014; 24(3): 576-84.

48. López-Espíndola D, Morales-Bastos C, Grijota-

Martínez C, Liao X-H, Lev D, Sugo E, et al. Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(12): E2799-E804

49. Fauquier T, Chatonnet F, Picou F, Richard S, Fossat N, Aguilera N, et al. Purkinje cells and Bergmann glia are primary targets of the TRα1 thyroid hormone receptor during mouse cerebellum postnatal development. *Development*. 2014; 141(1): 166-75.

50. Koibuchi N. The role of thyroid hormone on functional organization in the cerebellum. *The Cerebellum*. 2013; 12(3): 304-6.

51. Cooke GE, Mullally S, Correia N, O'Mara SM, Gibney J. Hippocampal volume is decreased in adults with hypothyroidism. *Thyroid*. 2014; 24(3): 433-40.

52. Kapoor R, Desouza LA, Nanavaty IN, Kernie SG, Vaidya VA. Thyroid hormone accelerates the differentiation of adult hippocampal progenitors. *J Neuroendocrinol*. 2012; 24(9): 1259-71.

53. Montero-Pedrazuela A, Venero C, Lavado-Autric R, Fernandez-Lamo I, Garcia-Verdugo JM, Bernal J, et al. Modulation of adult hippocampal neurogenesis by thyroid hormones: implications in depressive-like behavior. *Mol Psychiatry*. 2006; 11(4): 361-71.

54. van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology*. 2004; 62(11): 1967-71.

55. Davis JD, Podolanczuk A, Donahue JE, Stopa E, Hennessey JV, Luo L-G, et al. Thyroid hormone levels in the prefrontal cortex of post-mortem brains of Alzheimer's disease patients. *Current Aging Science*. 2008; 1(3): 175-81.

56. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2008; 16(3): 503-7.

57. Ewins DL, Rossor MN, Butler J, Rogues PK, Mullen MJ, McGregor AM. Association between autoimmune thyroid disease and familial Alzheimers disease. *Clinical Endocrinology*. 1991; 35(1): 93-6.

58. Van Der Cammen TJ, Raso FM, Van Harskamp F, De Jager MC. Lack of association between thyroid disorders and alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003; 51(6): 884.

59. Benvenuti S, Luciani P, Cellai I, Deledda C, Baglioni S, Saccardi R, et al. Thyroid hormones promote cell differentiation and up-regulate the expression of the seladin-1 gene in vitro models of human neuronal precursors. *Journal of Endocrinology*. 2008; 197(2): 437-46.
60. Peri A, Serio M. Neuroprotective effects of the Alzheimer's disease-related gene seladin-1. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2008; 41(5): 251-61.
61. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Casanueva FF. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*. 2015; 44(1): 151-9.
62. Crupi R, Paterniti I, Campolo M, Di Paola R, Cuzzocrea S, Esposito E. Exogenous T3 administration provides neuroprotection in a murine model of traumatic brain injury. *Pharmacol Res*. 2013; 70(1): 80-9.
63. Fernandez M, Paradisi M, Del Vecchio G, Giardino L, Calza L. Thyroid hormone induces glial lineage of primary neurospheres derived from non-pathological and pathological rat brain: implications for remyelination-enhancing therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2009; 27(8): 769-78.
64. Jankowsky JL, Patterson PH. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae. *Progress in Neurobiology*. 2001; 63(2): 125-49.
65. Kim S-Y, Smith MA, Post RM, Rosen JB. Attenuation of kindling-induced decreases in NT-3 mRNA by thyroid hormone depletion. *Epilepsy Res*. 1998; 29(3): 211-20
66. Kubek M, Knoblach S, Sharif N, Burt D, Buterbaugh G, Fuson K. Thyrotropin-releasing hormone gene expression and receptors are differentially modified in limbic foci by seizures. *Ann Neurol*. 1993; 33(1): 70-6.
67. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015; 28: 12-7.