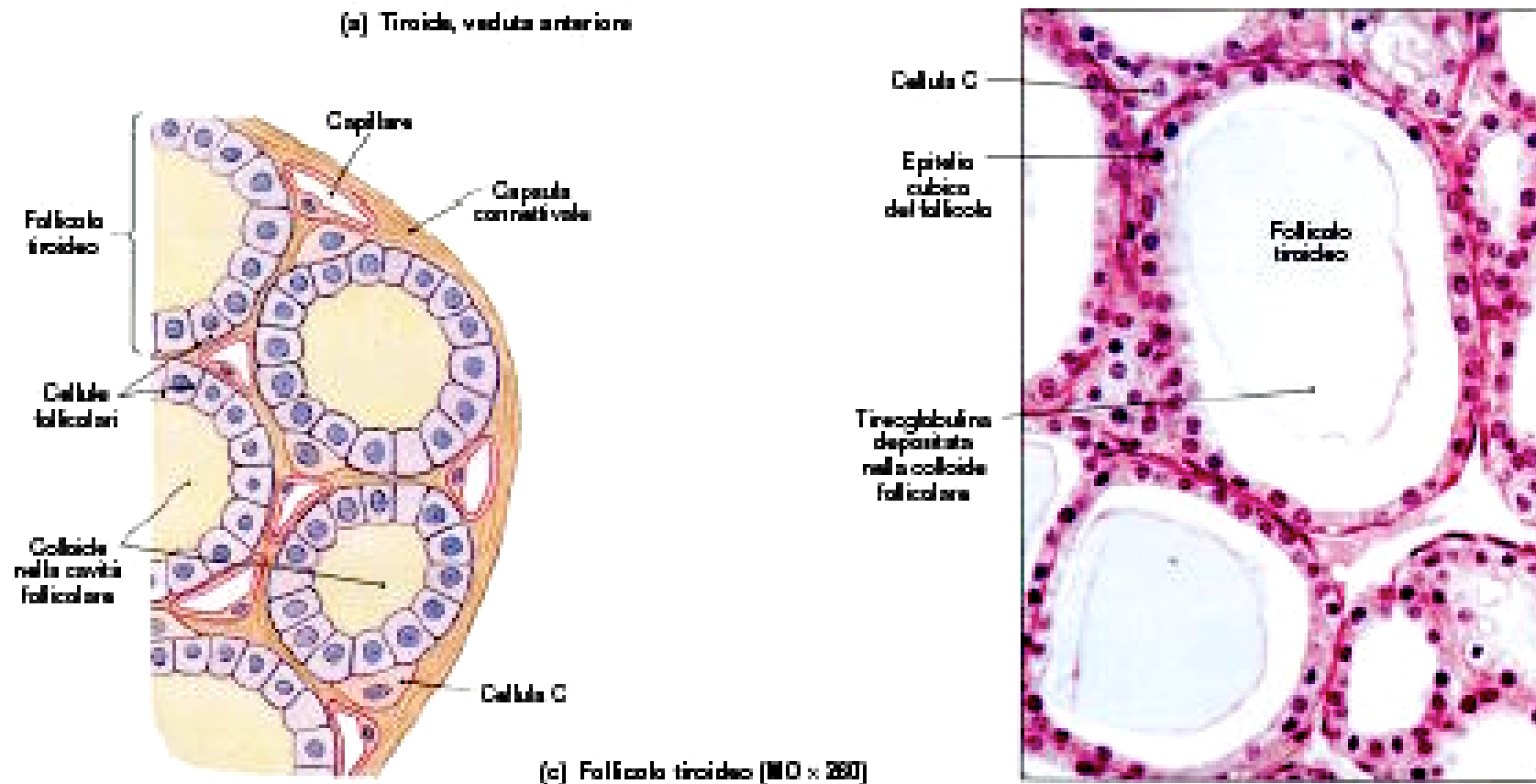


Ormoni tiroidei e sistema nervoso

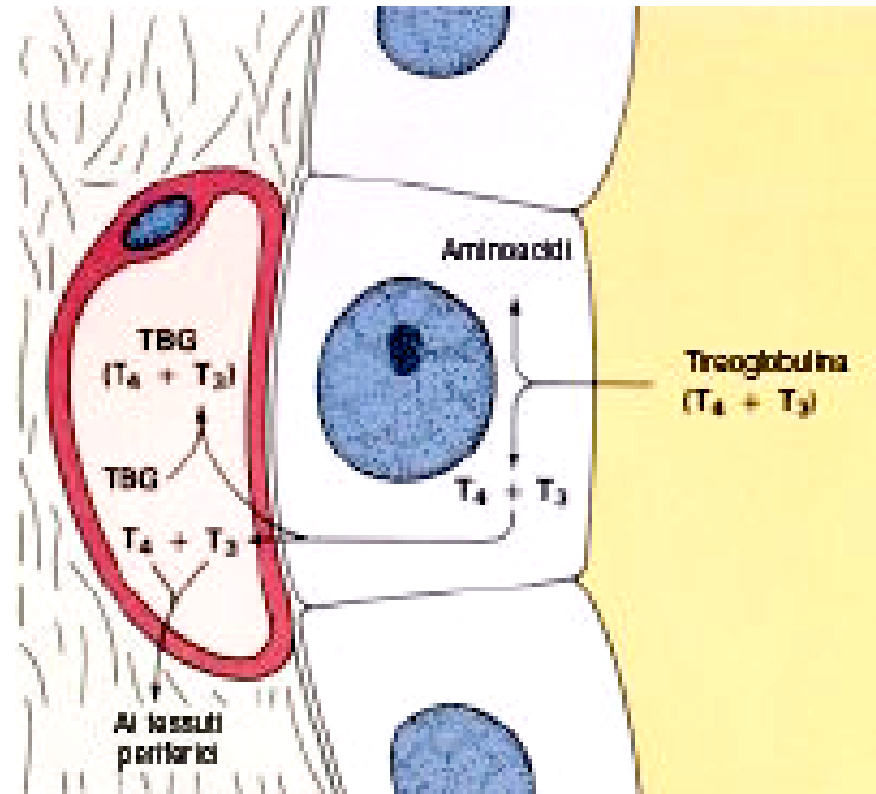
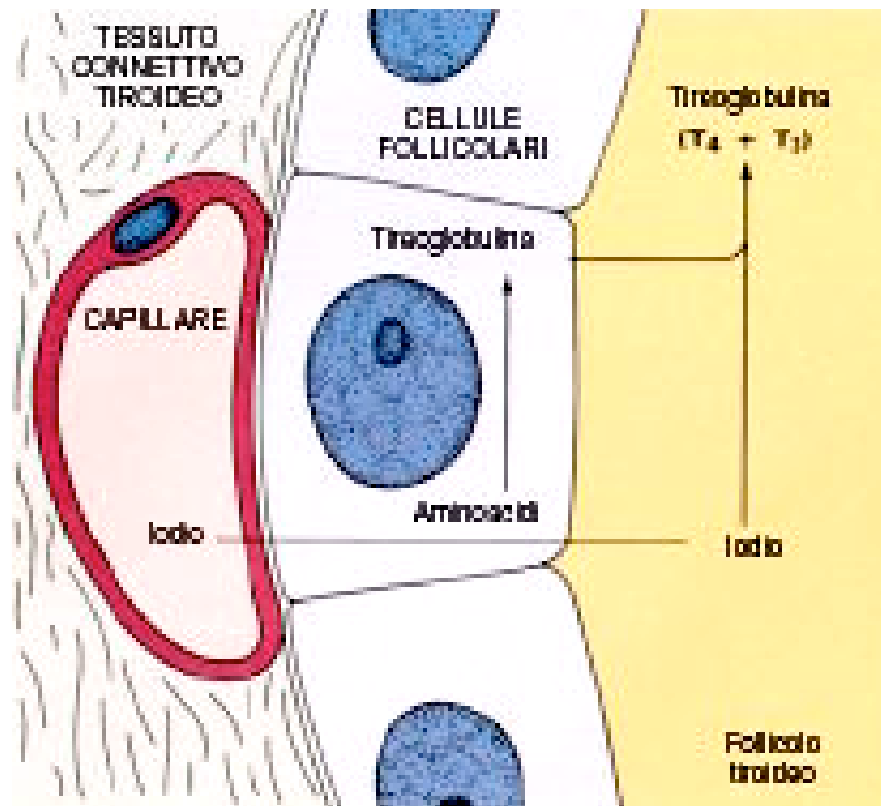
Ormone tiroideo

- Le cellule follicolari della tiroide producono i cosiddetti ormoni tiroidei T_3 e T_4



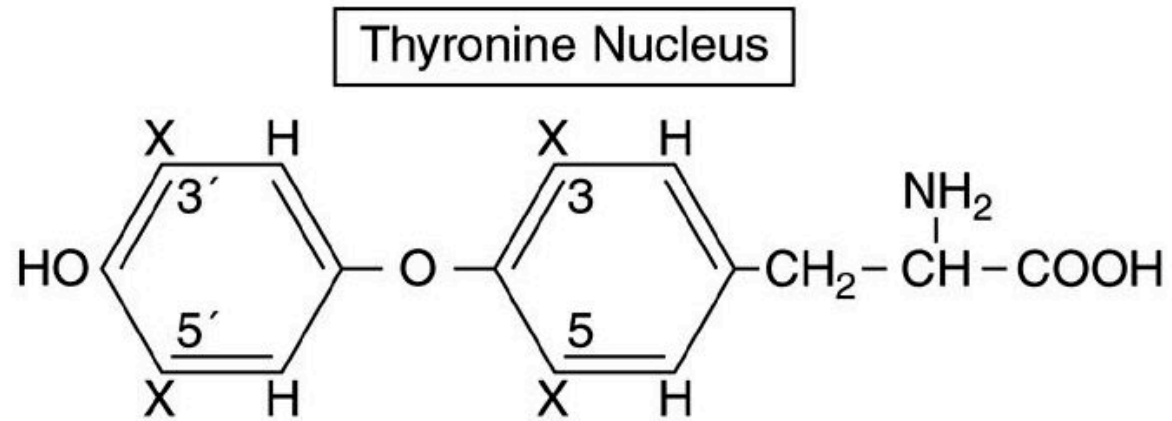
Ormone tiroideo

Produzione di tireoglobulina



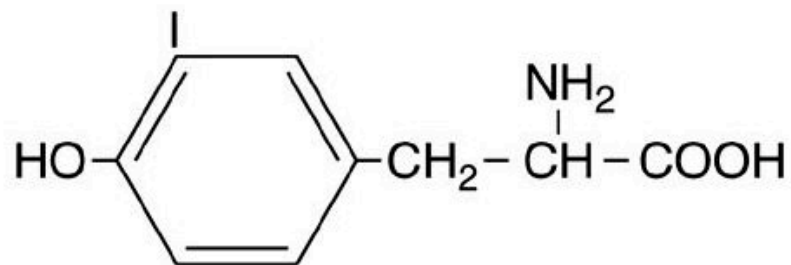
Liberazione di T3 e T4

PRECURSORI DEGLI ORMONI TIROIDEI



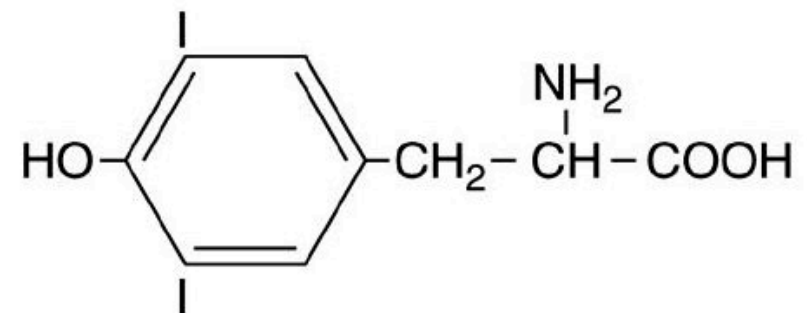
Precursors

“MIT”



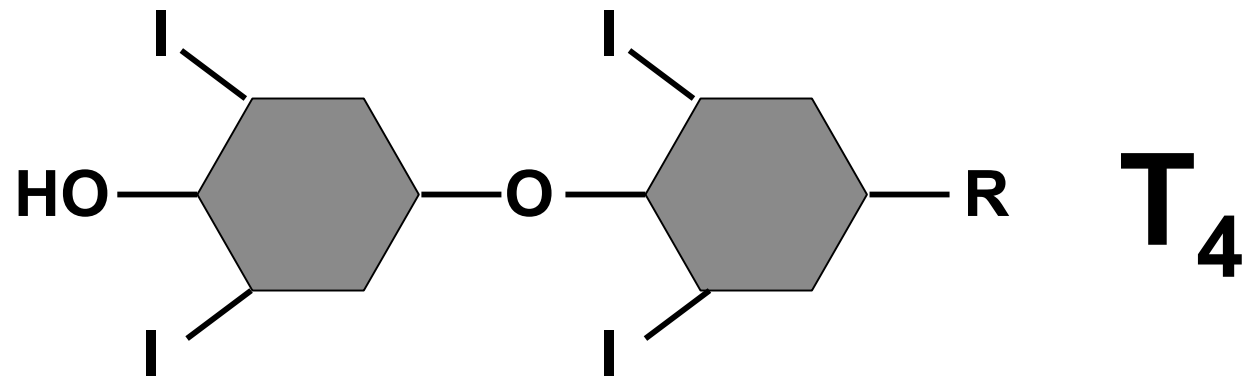
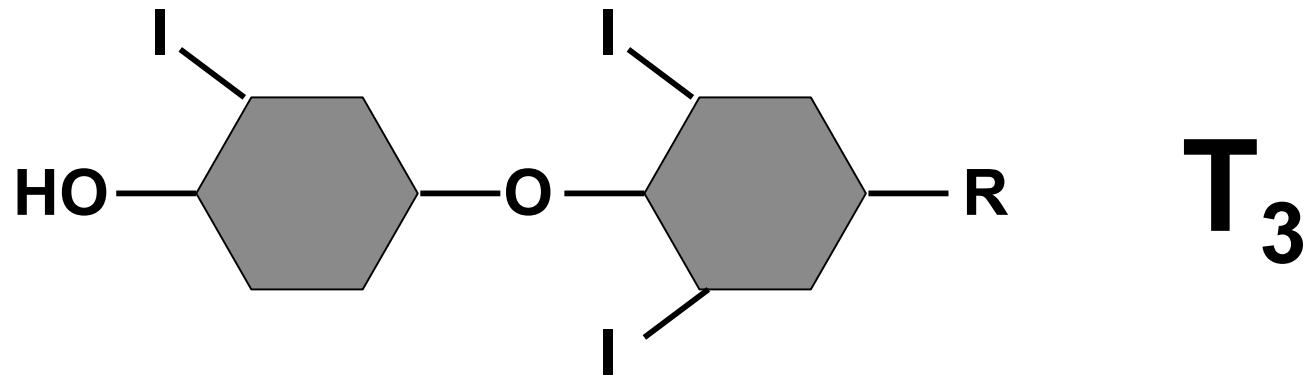
3-Monoiodotyrosine

“DIT”

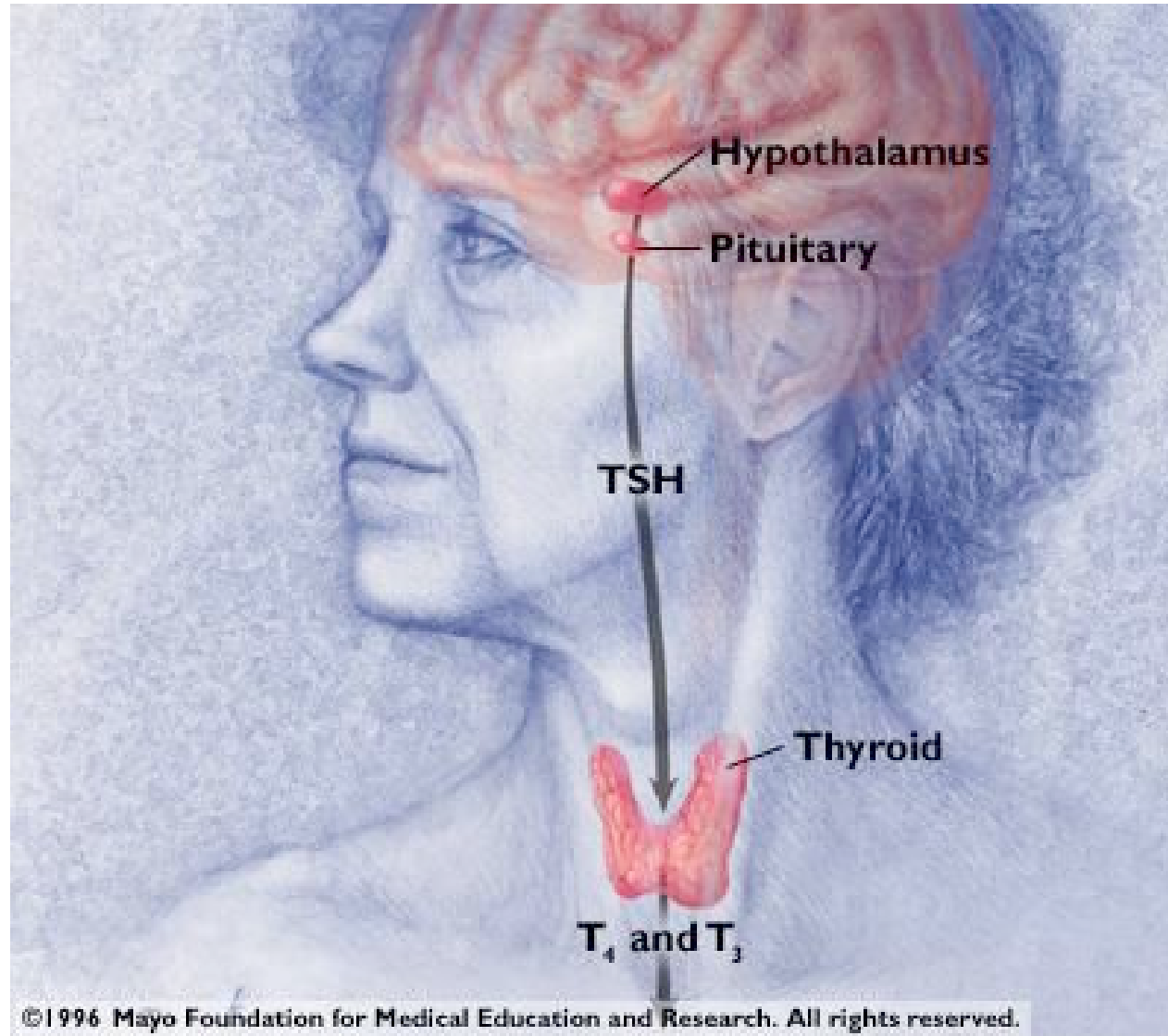


3,5-Diiodotyrosine

Struttura T₃ e T₄



Asse Ipotalamo-Ipofisi-Tiroide



Asse Ipotalamo-Ipofisi-Tiroide

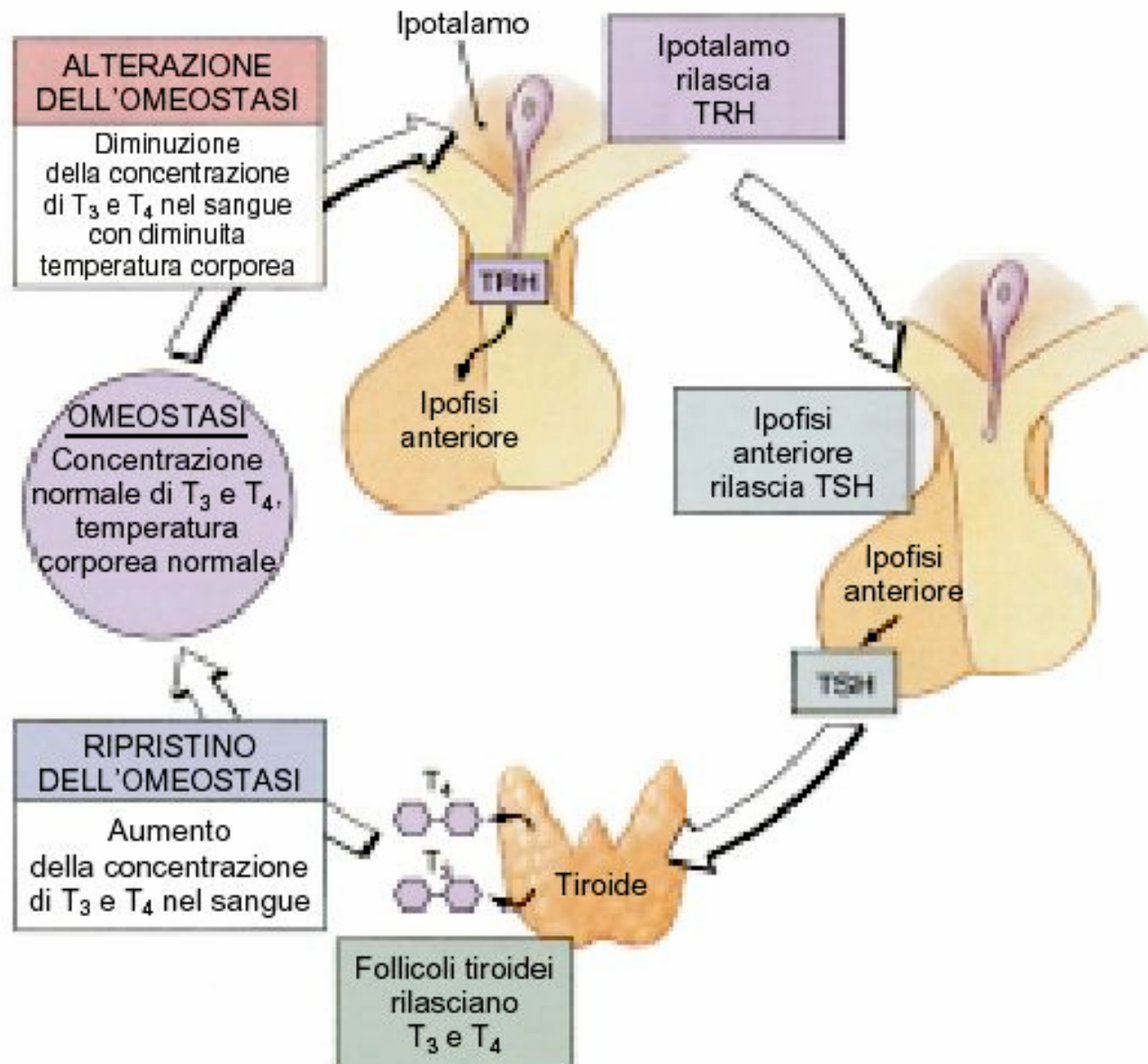
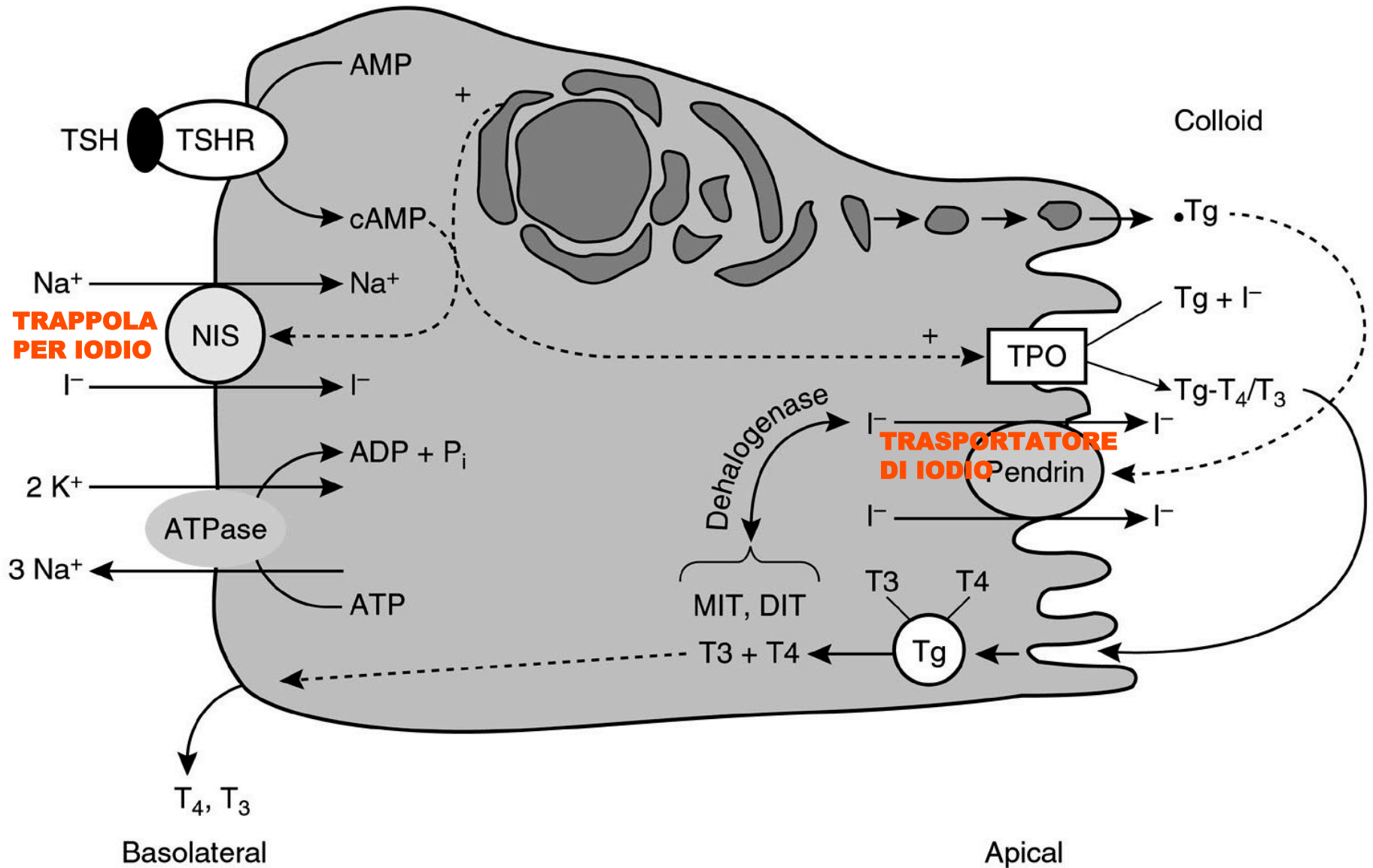


Table 10–2. Thyroid Cell Functions Stimulated by Thyrotropin

Function Affected	General Mechanism
<i>Iodide Metabolism</i>	
Increase I ⁻ in follicular lumen	PL-C
Delayed increase in NIS expression	cAMP
Increase thyroid blood flow	↑ Nitric oxide synthesis (↓ cellular iodide)
Increase in I ⁻ efflux from thyroid cell	?
<i>Thyroid Hormone Synthesis</i>	
↑ Hydrogen peroxide	PL-C
↑ Thyroglobulin and TPO synthesis	cAMP
↑ NADPH via pentose-phosphate pathway	?
<i>Thyroid Hormone Secretion</i>	
↑ Pinocytosis of thyroglobulin	cAMP
↑ Release of thyroglobulin into plasma via basolateral membrane	cAMP (?)
Mitogenesis	cAMP, PL-C, and IGF-I– and FGF-mediated kinase activation

cAMP, cyclic adenosine monophosphate; FGF, follicular growth factor; IGF-I, insulin-like growth factor I; NIS, sodium-iodide symporter; PL-C, phospholipase C; TPO, thyroid peroxidase.



MECCANISMI ATTIVATI DAL TSH NELLA CELLULA FOLLICOLARE

MALATTIE GENETICHE

- **Mutazioni del gene per *NIS* inducono ipotiroidismo congenito**
- **Mutazioni del gene per la *Pendrin* determinano la comparsa di deficit nell'udito, diminuzione della sintesi di ormone tiroideo, gotta**

Azioni

- Regolazione del metabolismo cellulare
- Influenzano la velocità di consumo dei grassi e dei carboidrati
- Controllo della temperatura corporea
- Regolazione del battito cardiaco
- Regolazione della produzione di proteine

Azioni

- I bersagli principali sono quindi i tessuti ad alto metabolismo
- Gli effetti dell'ipo- o dell'ipertiroidismo sono particolarmente pericolosi nel corso dello sviluppo
- Alterazioni dello sviluppo del sistema nervoso possono determinare alla fine anche condizioni di ritardo mentale (cretinismo).

Deficit funzionali del SNC associati con ipotiroidismo

Deficit nella produzione di T3 e T4 al momento della nascita possono portare a danni irreversibili, in particolare a:

- Alterazioni del comportamento
- Diminuzione delle capacità di locomozione
- Diminuzione delle capacità verbali
- Diminuzione dell'udito
- Diminuzione delle capacità cognitive

Effetti organizzazionali?

- Ritardi nella somministrazione degli ormoni tiroidei portano a danni irreversibili
- La somministrazione di T3 e T4 può invece far regredire la maggior parte dei sintomi: si ipotizza quindi anche un effetto prenatale
- Regioni diverse del SNC sembrano avere periodi critici (diversi) in cui sono particolarmente sensibili agli effetti degli ormoni tiroidei

Effetti istologici

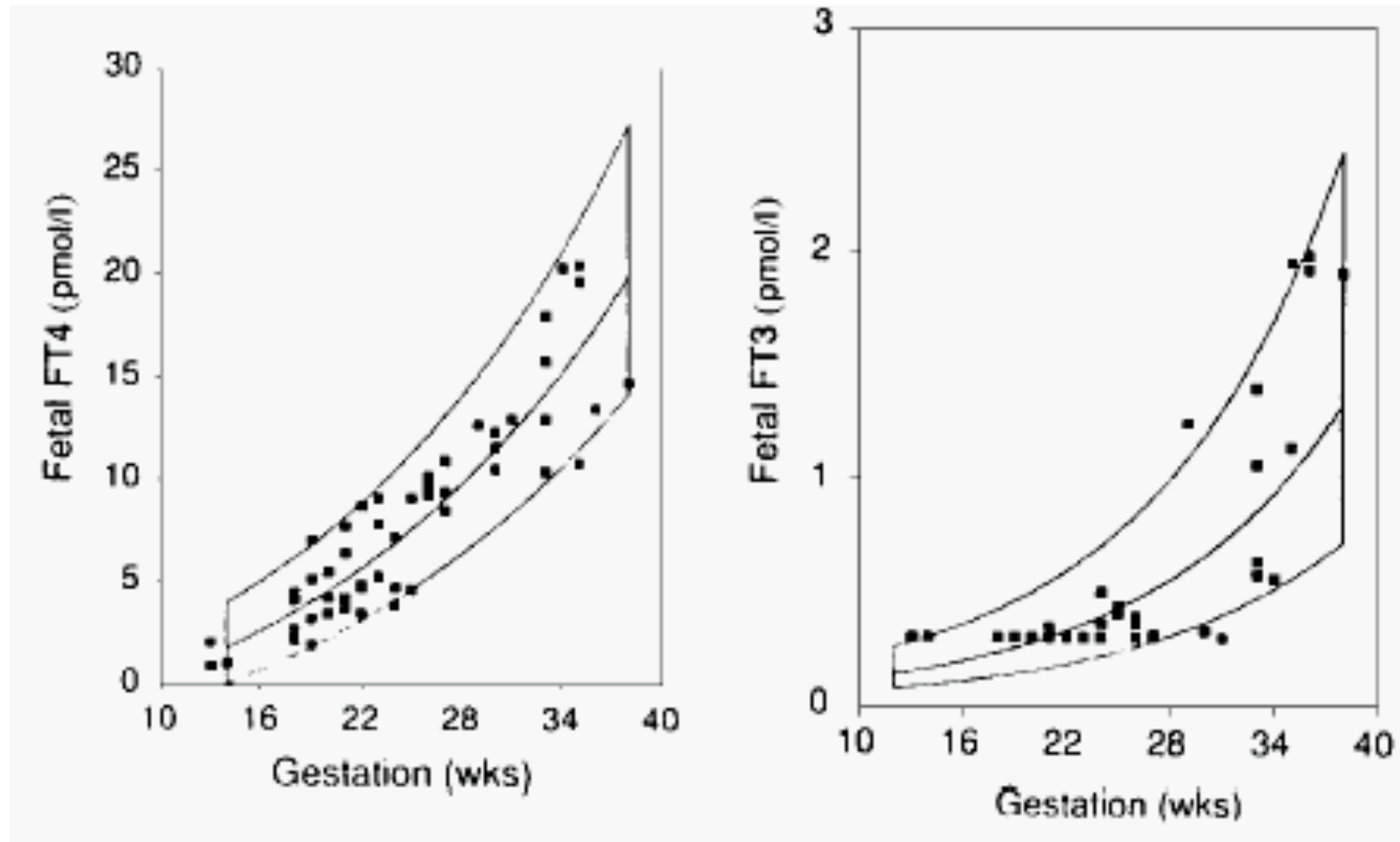
- Ritardata crescita assonale e dendritica
- Ritardata sinaptogenesi
- Rallentamento di migrazioni neuronali
- Minore mielinizzazione
- Ritardata maturazione dei sistemi microtubulari delle cellule

Nel ratto la somministrazione deve avvenire entro due settimane di vita extrauterina

Effetti in utero

- Somministrazione di iodio (in aree povere di iodio) nel primo e secondo trimestre di gravidanza determinano una riduzione del cretinismo
- La somministrazione in periodi più tardivi non altera le percentuali.
- Il SNC è quindi sensibile a T3 e T4 già durante la vita fetale
- Gli ormoni tiroidei materni passano la placenta e raggiungono il feto

Variazioni nel quantitativo di T3 e T4



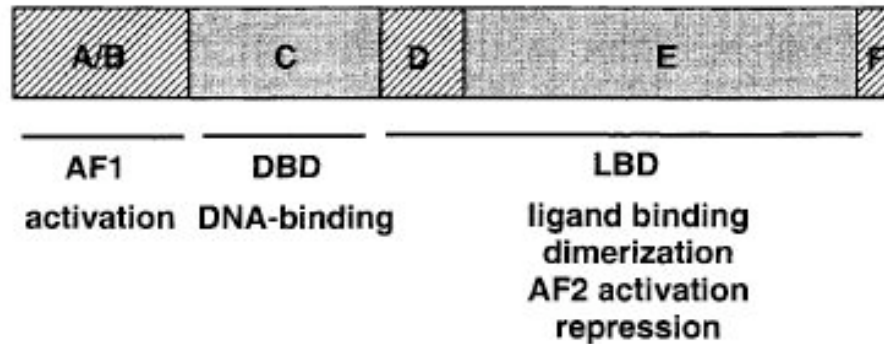
RECETTORI PER GLI ORMONI TIROIDEI

- **RECETTORI DI MEMBRANA**
 - Con due siti di legame specifici per T3
- **RECETTORI CITOPLASMATICI**
- **RECETTORI MITOCONDRIALI**
 - Alta affinità per T3, provvisto di attività enzimatica adenina nucleotide translocasica
- **RECETTORI NUCLEARI**
 - Proteina nucleare non istonica

RECETTORI NUCLEARI

SUPERFAMIGLIA DEI RECETTORI NUCLEARI

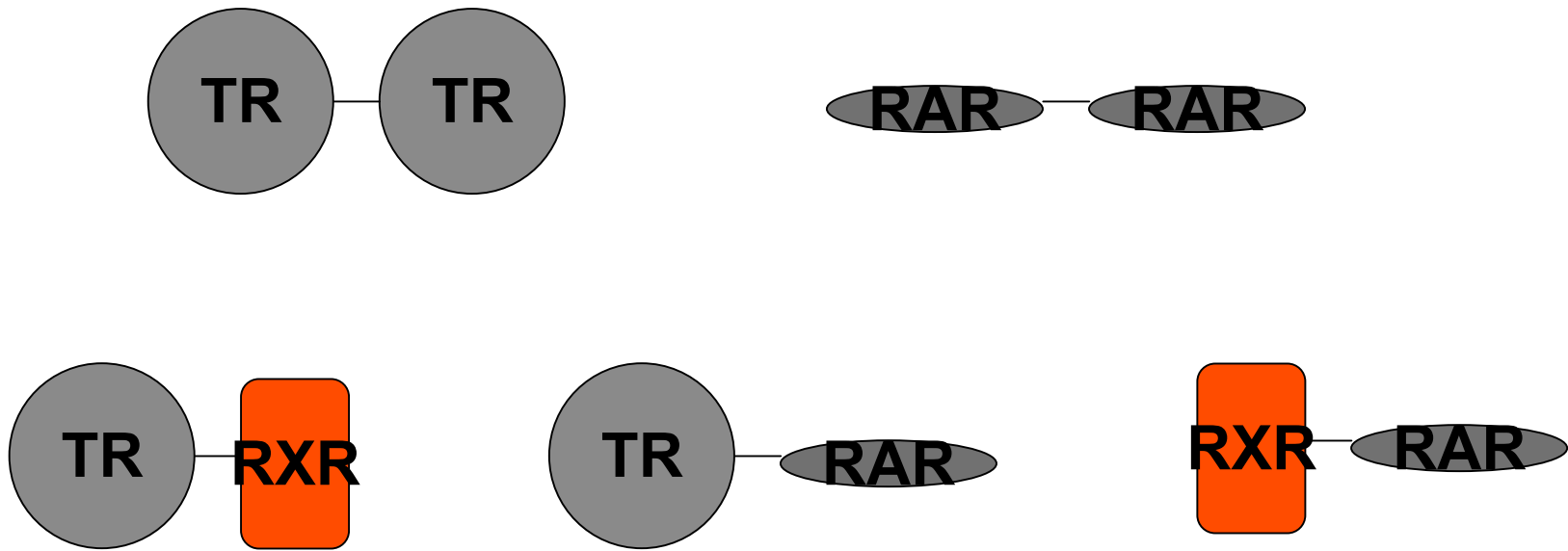
- **I recettori per gli ormoni tiroidei appartengono alla superfamiglia dei recettori nucleari tra i quali si annoverano:**
 - **Recettori per gli steroidi**
 - **Recettori per la Vitamina D**
 - **Recettori per l'acido retinoico**
 - **Recettori delle prostaglandine**
- **Il legame per il T3 è 10 volte più efficiente di quello per il T4**



STRUTTURA

- **Costituiti da sei regioni, con tre domini funzionali**
- **Il recettore tiroideo (TR) è codificato da due geni TR α e TR β localizzati su due geni diversi.**
- **Isoforme multiple: TR α 1, TR α 2, TR α 3 e TR β 1 e TR β 2**
- **TR si lega in forma di dimero, monomero o anche in forma di eterodimero (con il recettore del retinoico) a particolari sequenze presenti sul DNA (TRE).**

FORMAZIONE DI OMODIMERI O ETERODIMERI



RAR - Vitamin D receptor

RXR - retinoid receptor

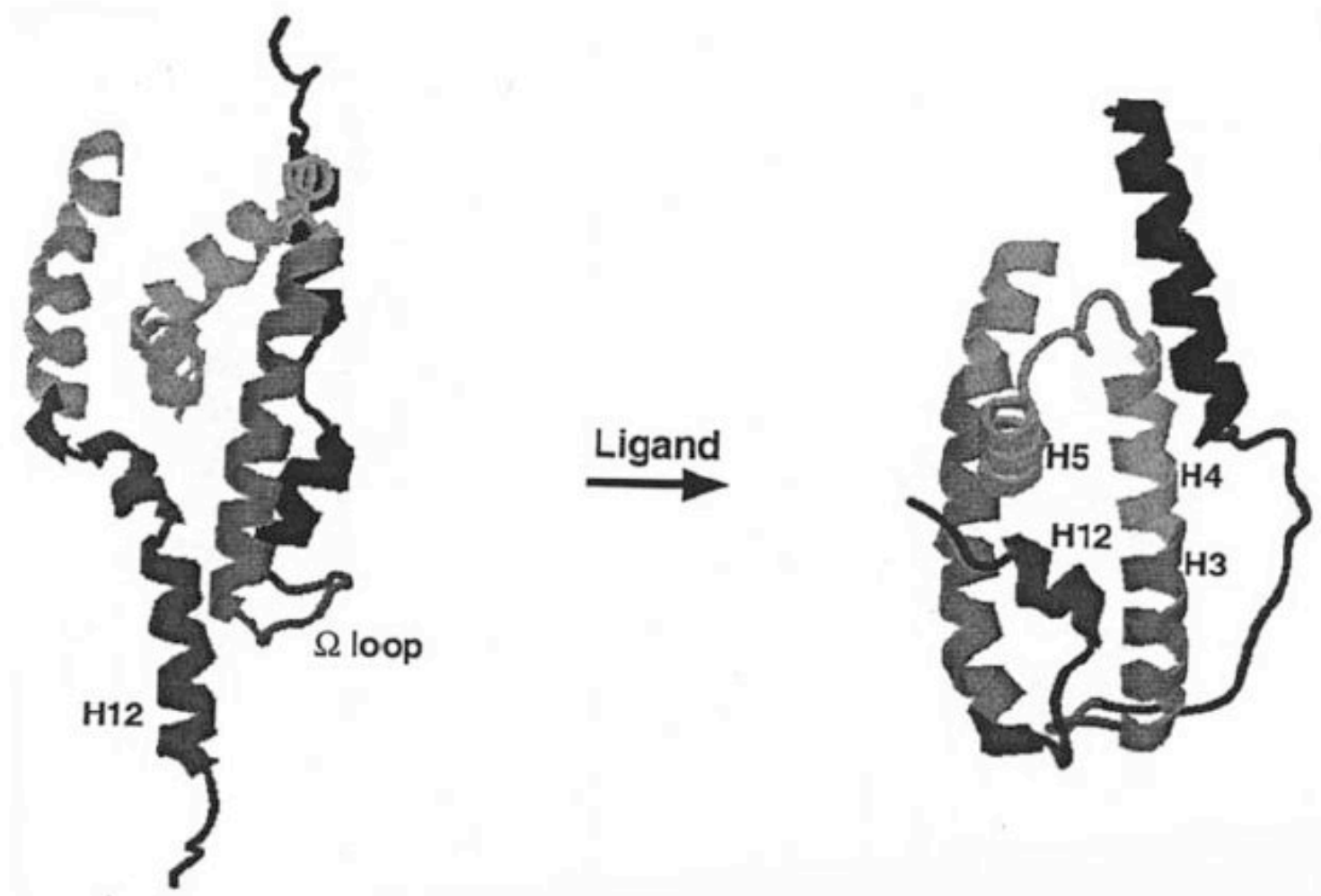
TR - thyroid receptor

LOCALIZZAZIONE ISOFORME

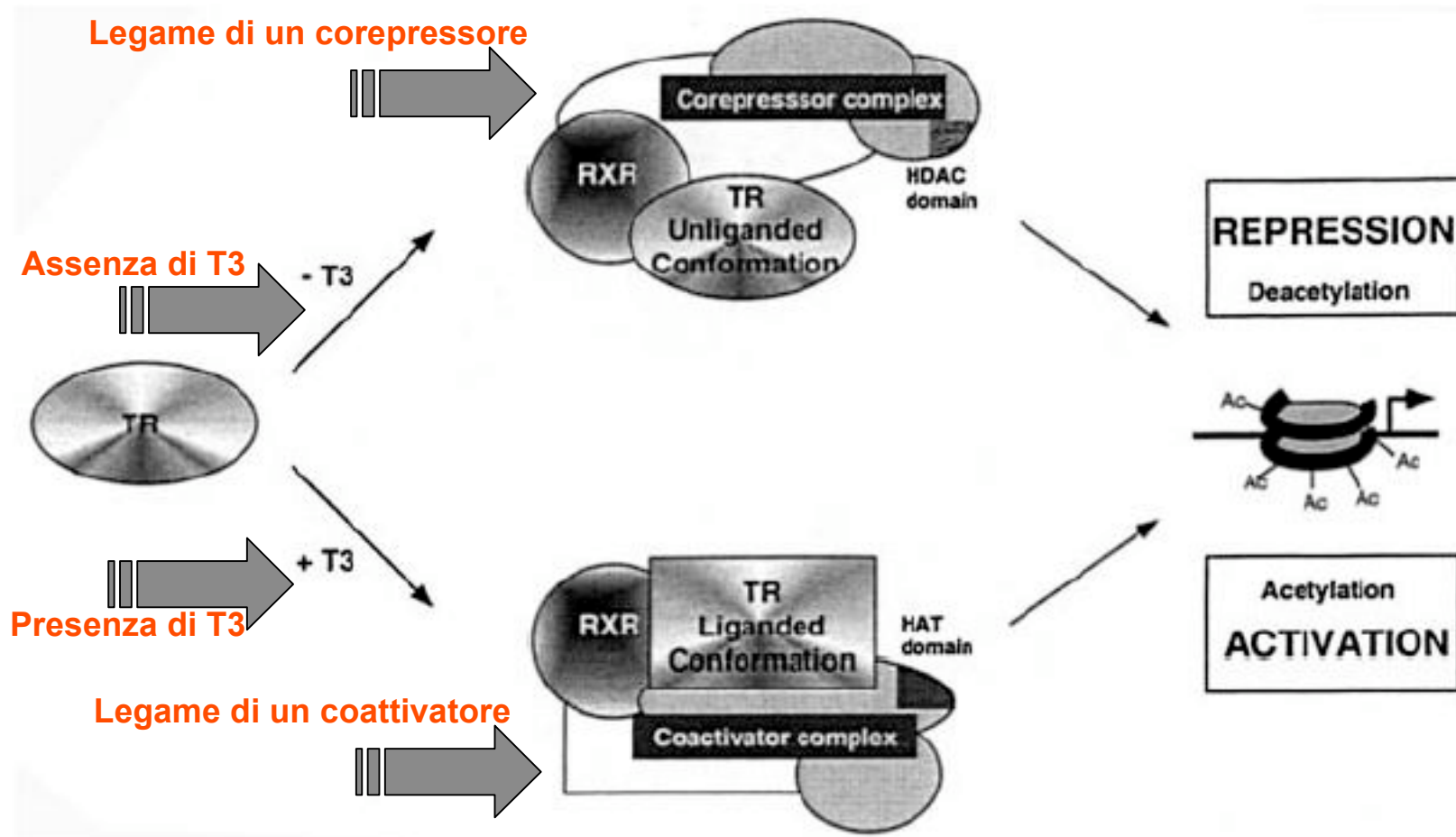
- **Alfa1 - SNC, cuore, grasso bruno, muscoli**
- **Beta1 - fegato, reni, ipofisi**
- **Beta2 - ipofisi, ipotalamo**

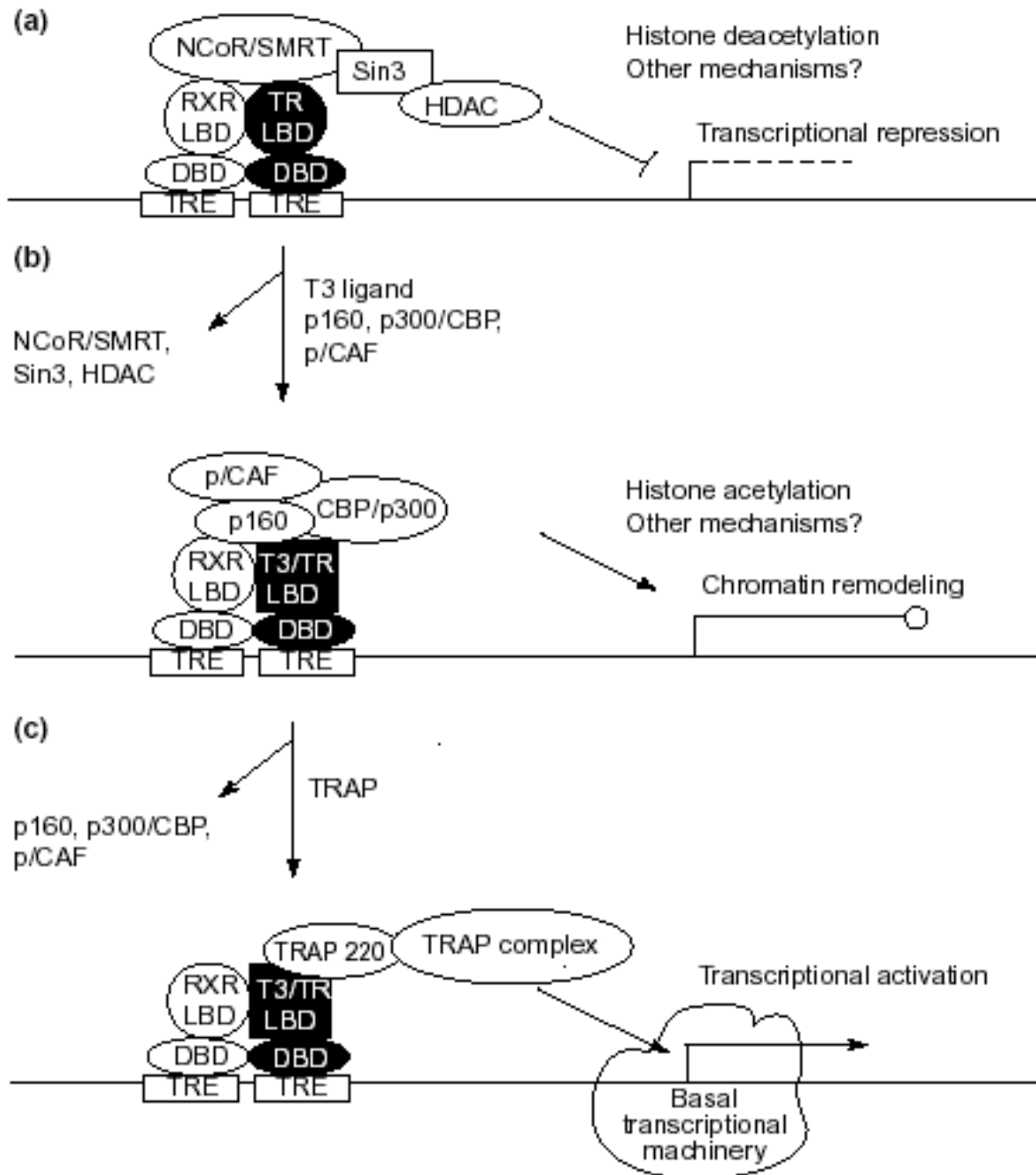
SI LEGANO AL DNA IN CONDIZIONE DI NON LEGAME CON IL LIGANDO

CAMBIO DI CONFORMAZIONE DEL TR



Attivazione e repressione genica indotta dal TR





**Assenza di T3,
legame con un
corepressore**

**Presenza di T3, cambio
di conformazione,
legame con un
coattivatore capace di
modificare la
conformazione della
cromatina in *open*.**

**Presenza di T3, cambio
di conformazione,
legame con il
complesso *TRAP* che
attiva la trascrizione**

REQUISITI DI UN CO-REPRESSORE

- **Interazione con il recettore in assenza del ligando**
- **Dissociazione dal recettore in presenza del ligando**
- **Potenziamento dell'azione di repressione della trascrizione operata dal recettore**

GENI STIMOLATI DAL T3

- **Growth hormone**
- **Proteina basica della mielina**
- **Ossitocina**
- **AcCoA-carbossilasi**
- **Trasportatore del glucoso**
- **NGF**
- **EGF**
- **Glicoproteina cerebrale**
- **Angiotensinogeno**
- **Fattore natriuretico atriale**
- **Preprotachichinine**
- **Fibronectina**

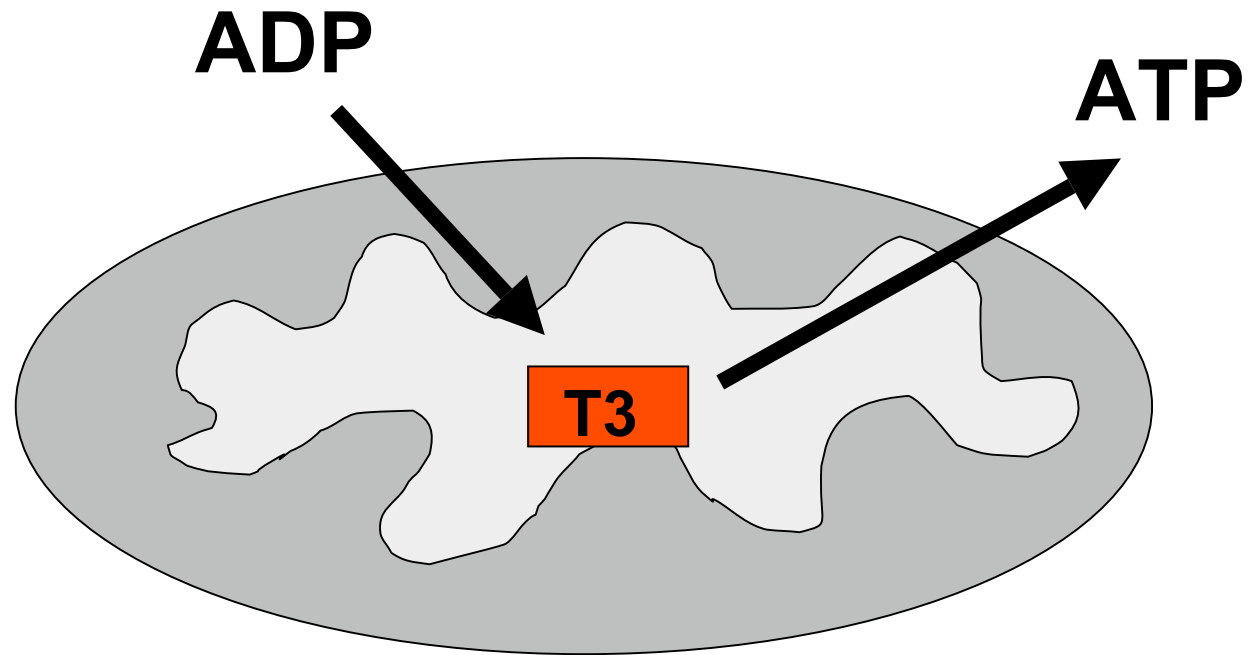
ENZIMI MITOCONDRIALI

- **ATPasi mitocondriale**
- **Citocromo C ossidasi**
- **Piruvato chinasi**
- **6-fosfogluconato deidrogenasi**

GENI REPRESSI DAL T3

- **TSH alfa**
- **TSH beta**
- **EGF receptor**
- **Growth hormone (umano)**
- **Recettore T3-beta**
- **TRH**
- **Miosina beta**
- **N-CAM**

RECETTORE MITOCONDRIALE



ALTRI RECETTORI

MEMBRANA PLASMATICA

- **Trasportatori del T3**
- **ATPasi Ca dipendente**
- **Adenilato ciclasi**
- **Trasportatore del glucoso**

CITOPLASMA

- **Piruvato chinasi**
- **Actina (favorisce la polimerizzazione dei microfilamenti)**