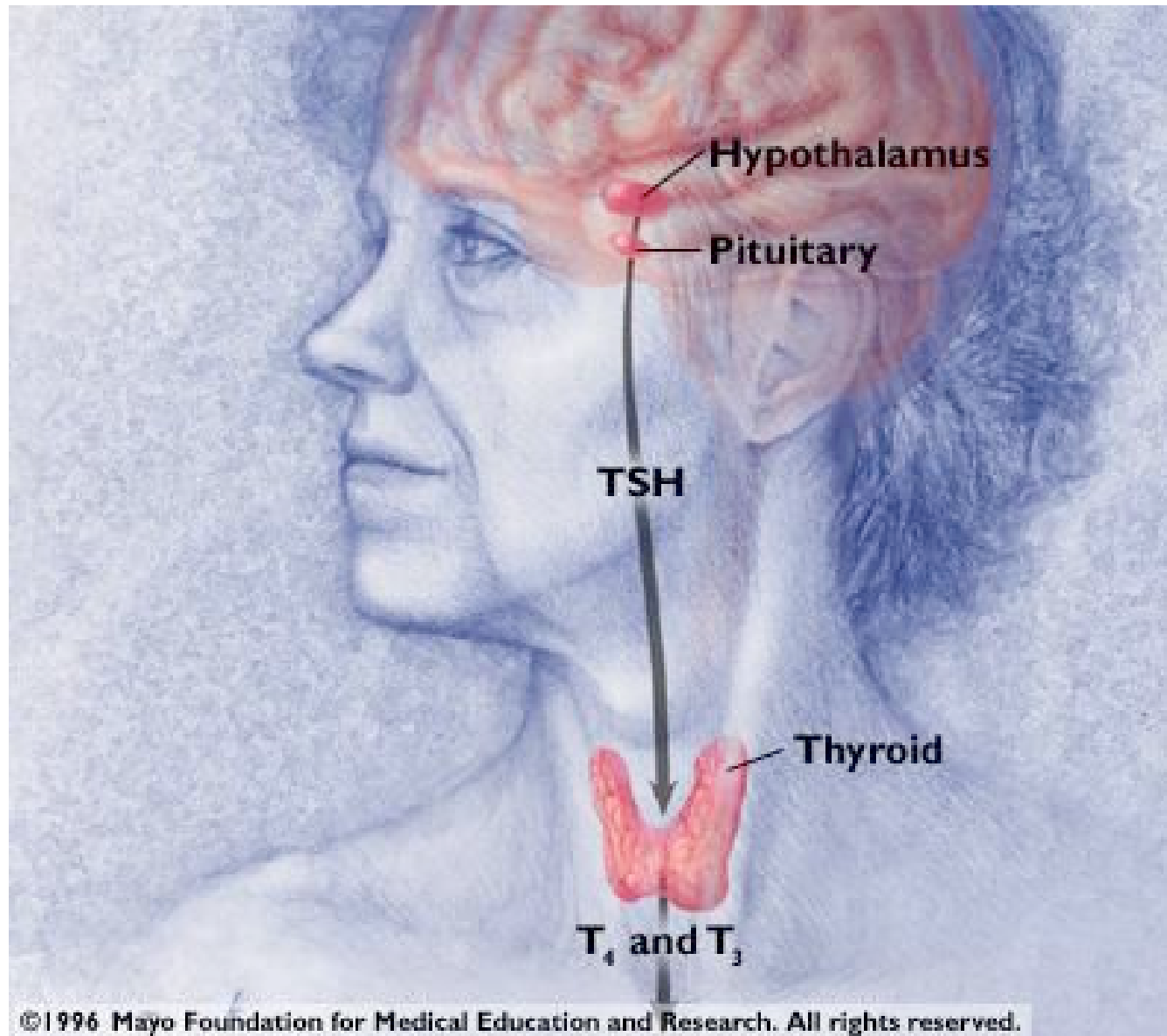


Ormoni tiroidei, encefalo e comportamento

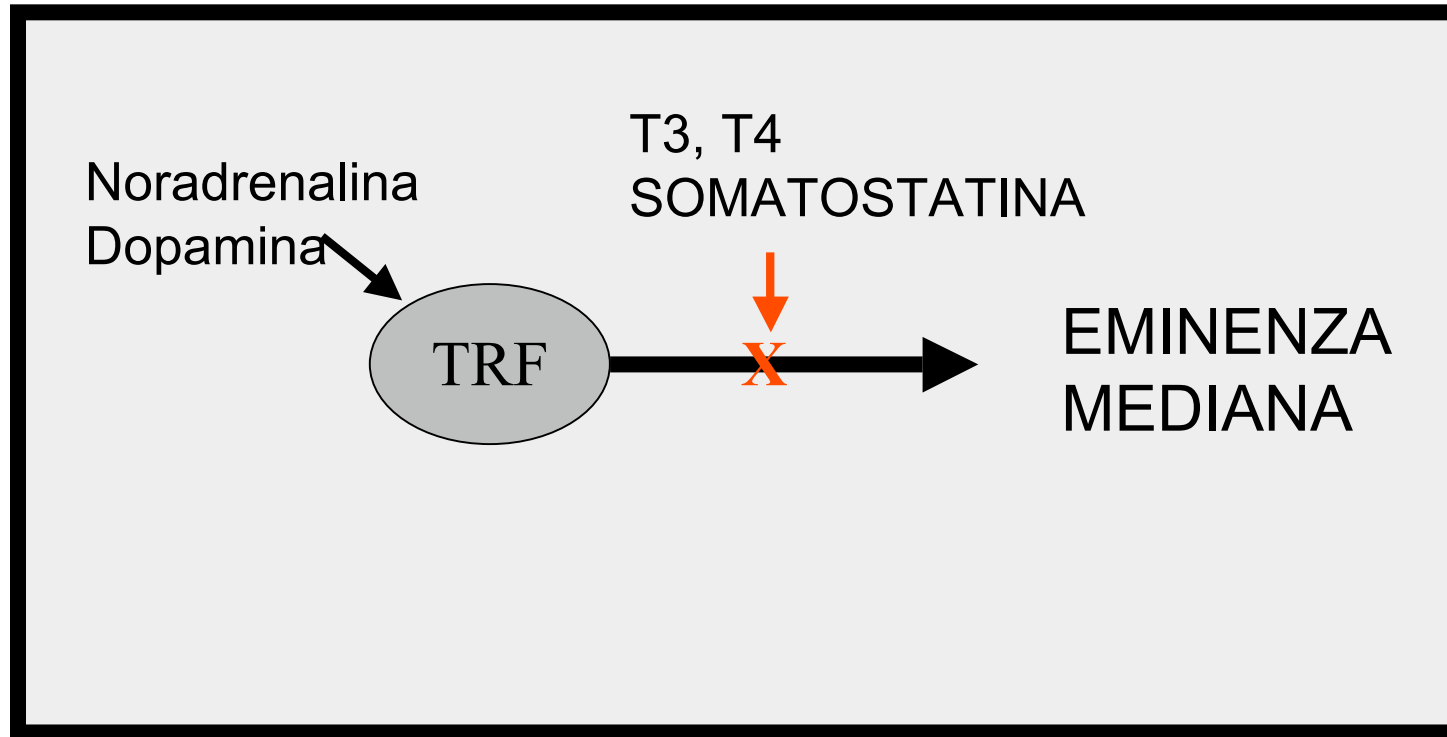
Asse Ipotalamo-Ipofisi-Tiroide



Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (TRF)

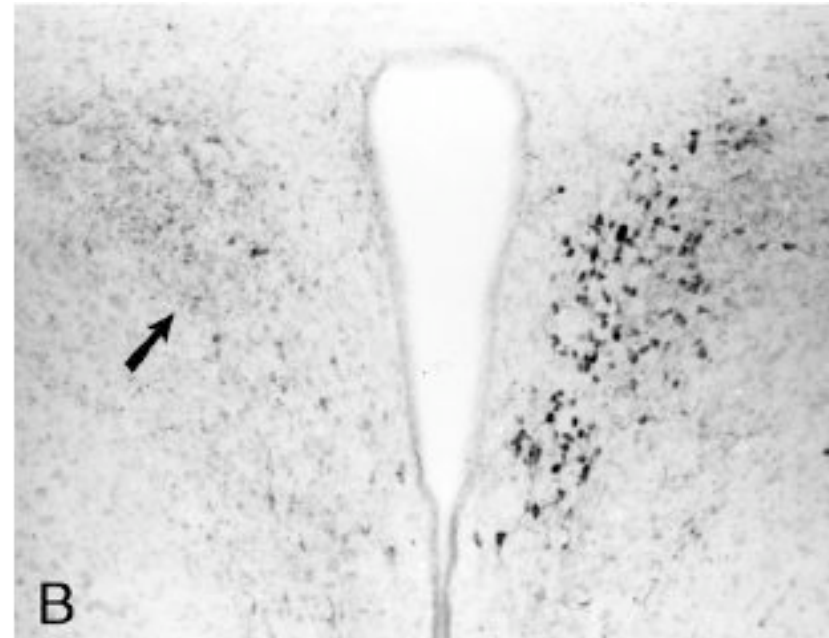
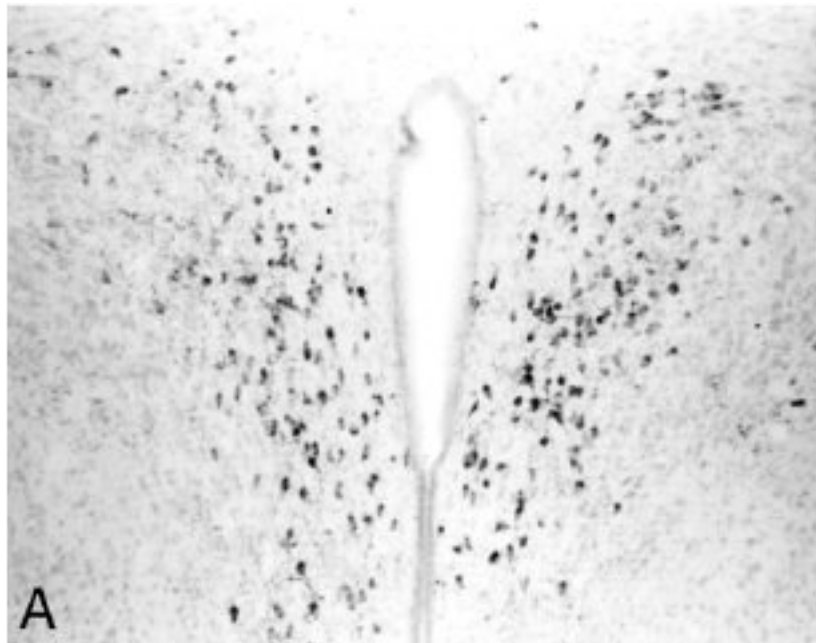
- **Il TRF è un tripeptide prodotto dal nucleo paraventricolare ipotalamico**
- **Viene rilasciato a livello dell'eminenza mediana**
- **La sua sintesi e rilascio sono regolati da afferenze dal sistema limbico**
- **Nel proencefalo funziona anche da neurotrasmettitore.**

Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (TRF)



- **Noradrenalina e dopamina stimolano il rilascio di TRF**
- **T3, T4 e somatostatina lo inibiscono**

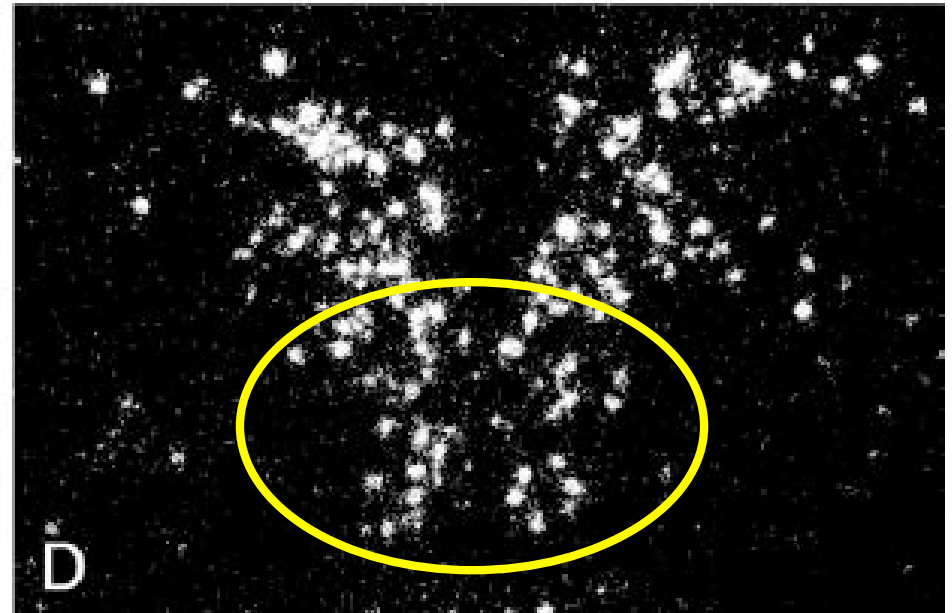
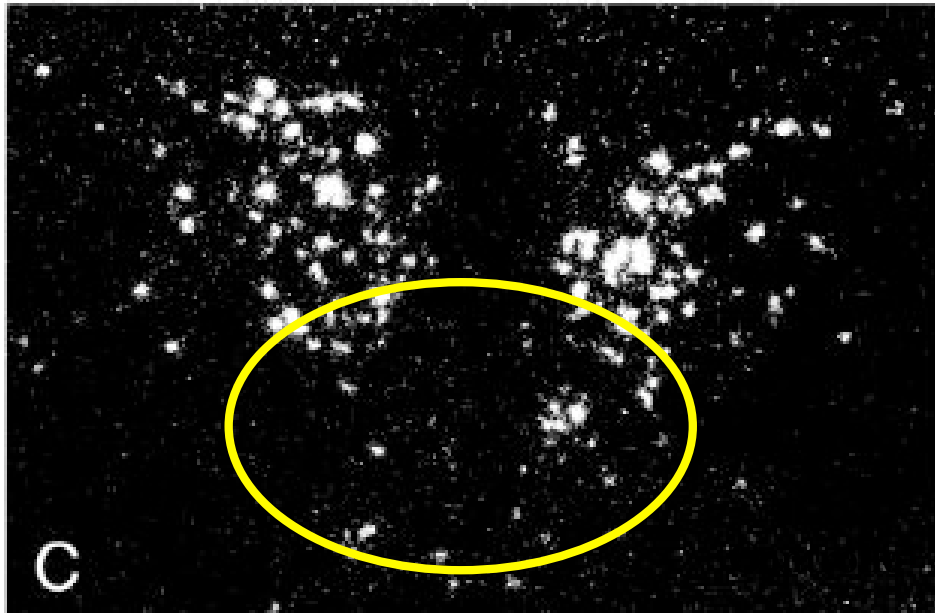
REGOLAZIONE DELLA SINTESI DI TRH DA PARTE DI T3



- **Un cristallo di T2 posto nel PVN non determina alterazione dei contenuti di TRH**
- **Un cristallo di T3 posto nel PVN determina la diminuzione dei contenuti di TRH**

REGOLAZIONE DELLA SINTESI DI TRH

- L'esposizione al freddo (+4°C) per un'ora determina l'incremento di mRNA per TRH



Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (TSH)

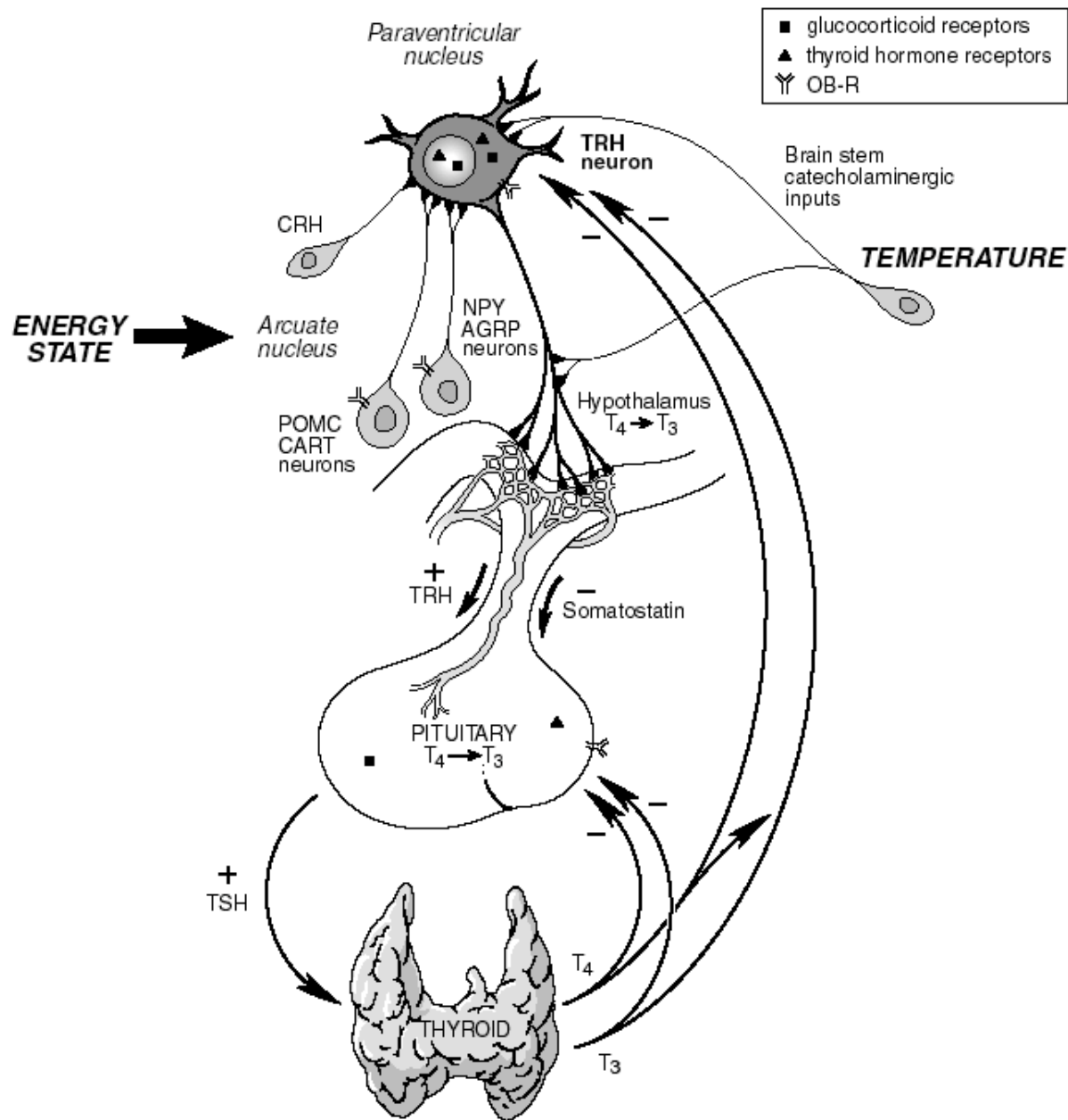
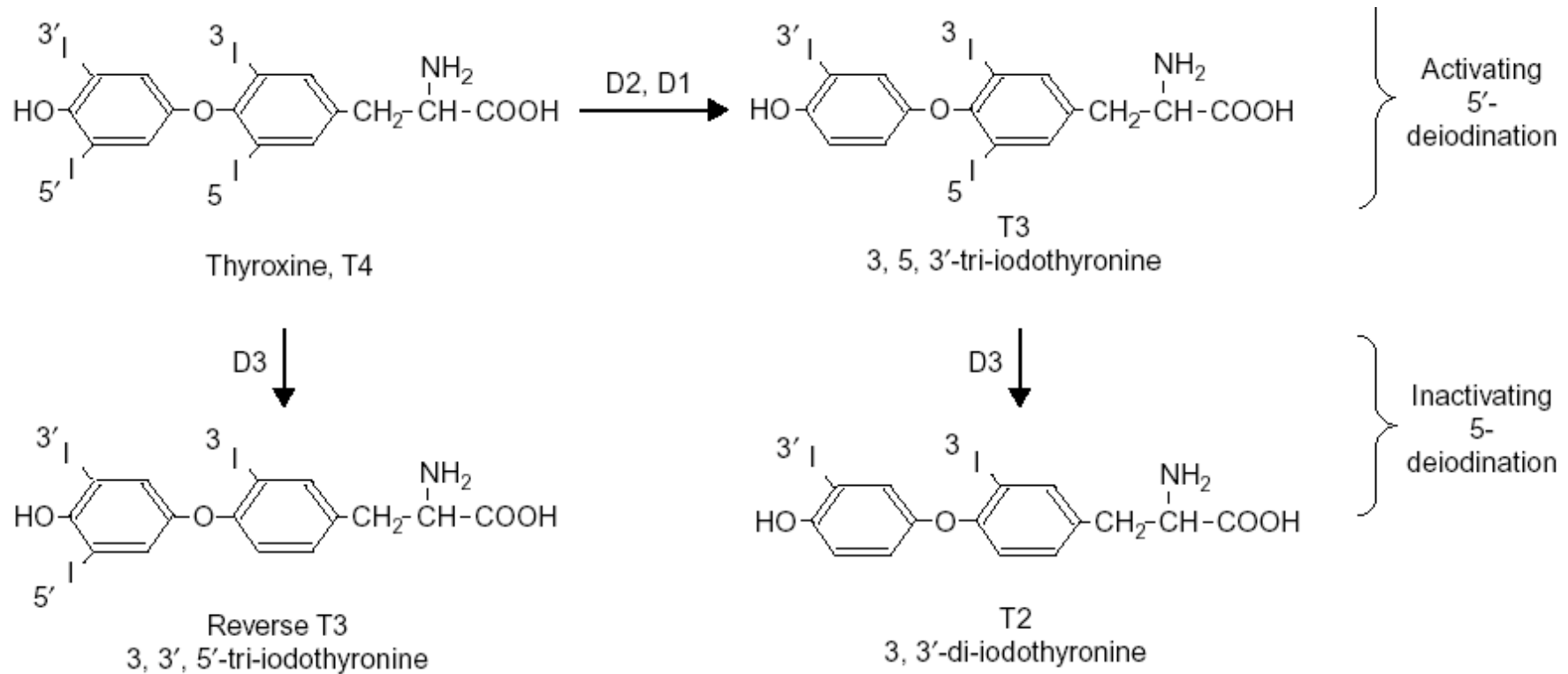


Figure 7-16. Regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. AGRP, agouti-related protein; CART, cocaine and amphetamine-regulated transcript; CRH, corticotropin-releasing hormone; NPY, neuropeptide Y; POMC, pro-opiomelanocortin; T₃, triiodothyronine; T₄, thyroxine; TRH, thyrotropin-releasing hormone; TSH, thyrotropin; OB-R, leptin receptor.

- **Nell'ipofisi il TRF si lega a recettori di membrana ed induce la produzione di TSH**
- **Il TSH raggiunge la tiroide per mezzo della circolazione generale**
- **Il TSH si lega ad un recettore specifico (TSH-R) che attiva un sistema intracellulare legato a proteine G, ed un sistema legato ad una fosfolipasi**
- **L'attività della tiroide è principalmente regolata dal TSH**
- **In assenza di secrezione ipofisaria si instaura ipotiroidismo**

T3 è la forma più attiva



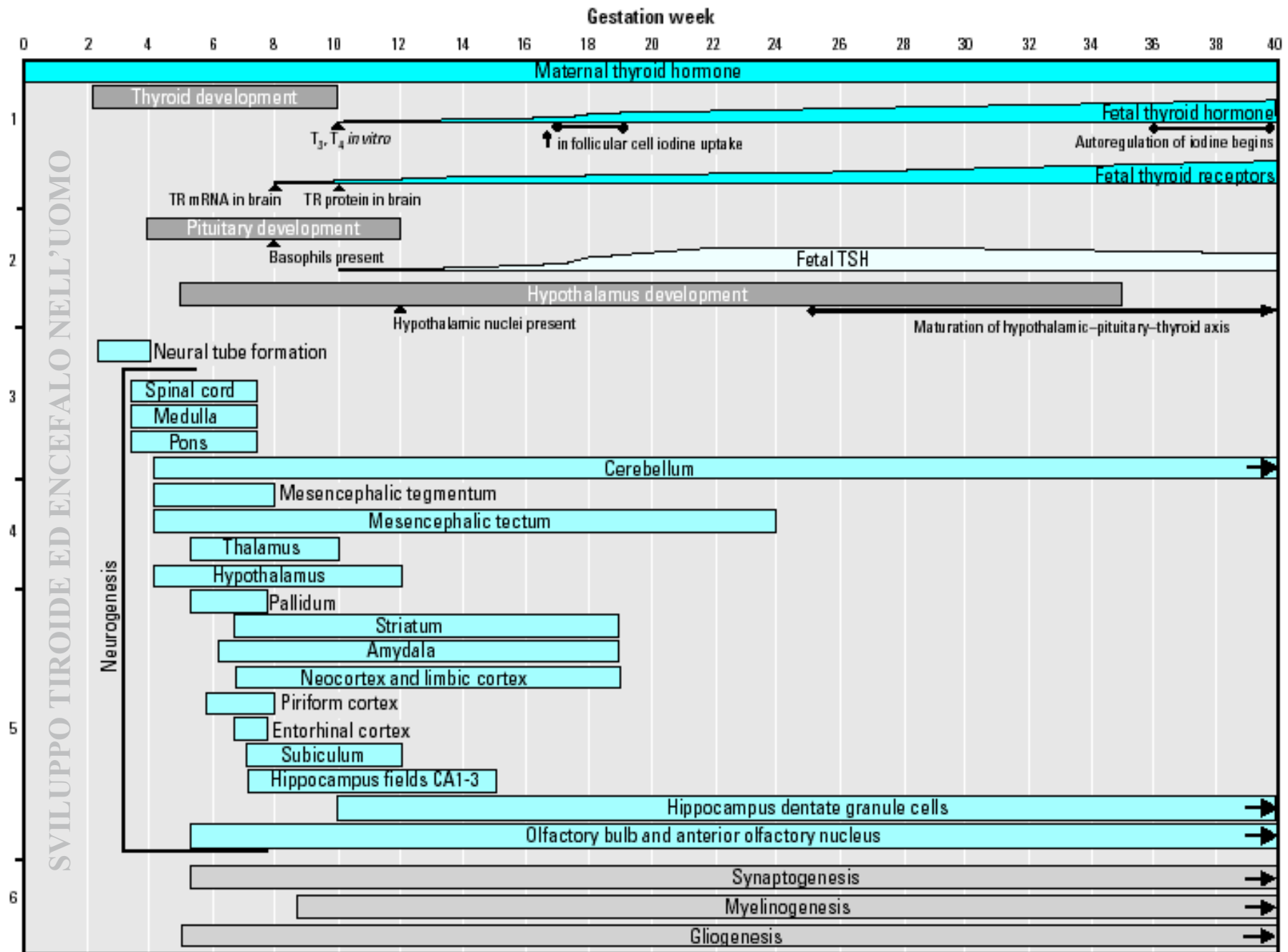
- **La trasformazione da T4 a T3 avviene per azione di un enzima specifico (monodeiodinasi) presente in 3 isoforme (D1, D2, D3).**
- **D2 è presente a livello cerebrale.**

Effetti del T3 sul sistema nervoso

- **Effetti sul differenziamento cellulare e sullo sviluppo**
 - Proliferazione cellulare, mielinizzazione, sintesi di enzimi chiave per la sintesi di neurotrasmettitori
- **Effetti sul metabolismo nell'adulto**
 - Cambiamenti comportamentali, effetti sulla crescita, frequenza cardiaca, funzioni gastrointestinali, consumo di ossigeno tissutale

SVILUPPO ENCEFALO E TIROIDE

- **UOMO**
- **Il TSH fetale compare a 10-12 settimane di sviluppo, aumenta attorno a 16-20 sett.**
- **Il TRH compare verso la 4-5 settimana (origine materna), il TRH fetale inizia a 8-11 settimane**
- **L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide inizia a stabilirsi verso le 25 settimane**



re 1. Timeline of human thyroid system and brain development from conception to birth. Estimation of neurogenesis adapted from Bayer et al. (49).

SVILUPPO ENCEFALO E TIROIDE

- **RATTO**
- **Il TSH fetale compare a G15 e aumenta dopo la prima settimana postnatale**
- **Il TRH fetale compare a G14 e aumenta nella vita postnatale**
- **L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide inizia a funzionare dopo la seconda settimana postnatale**

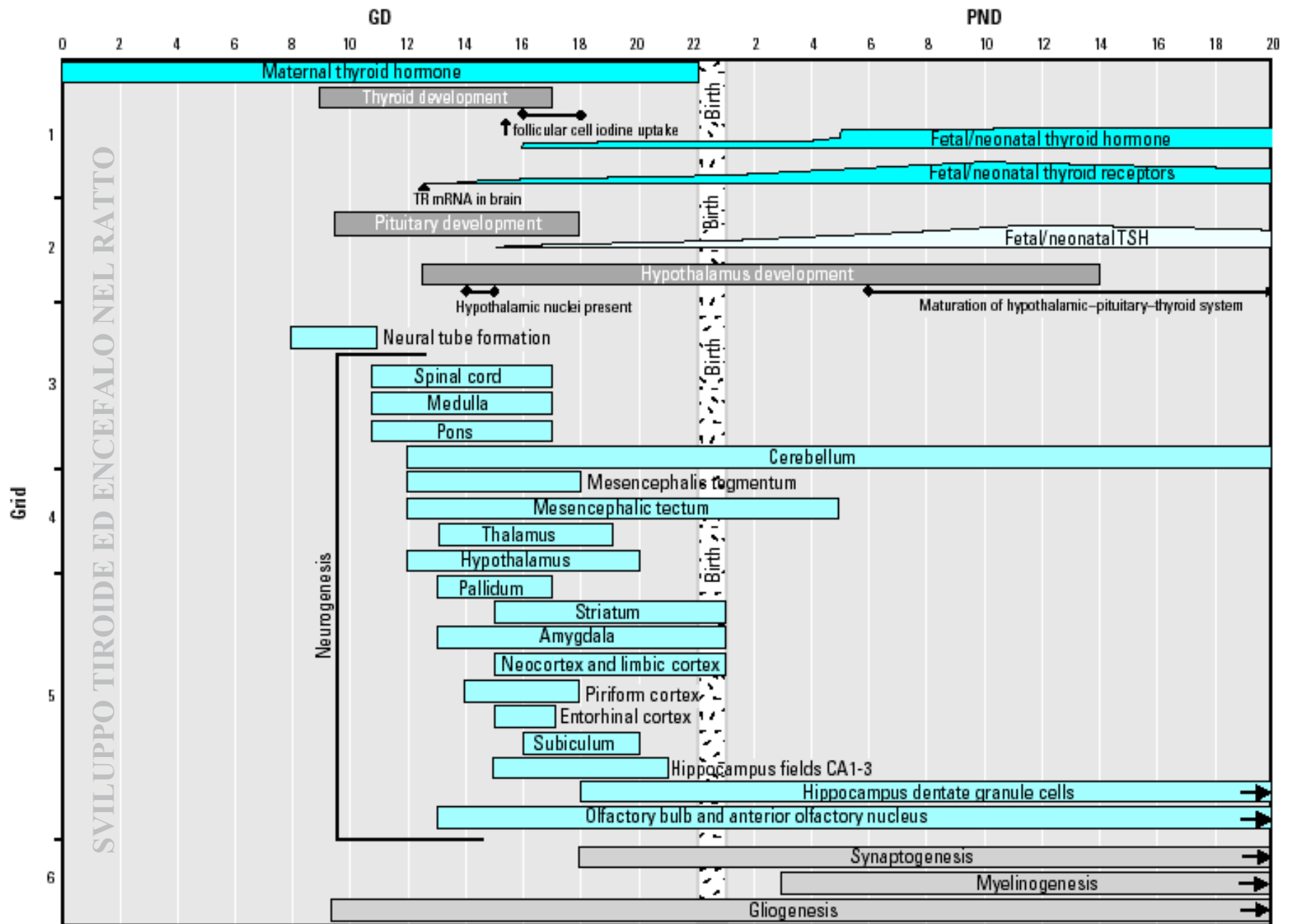


Figure 2. Timeline of rat thyroid system and brain development from conception to PND20. Conception = GD0 and birth = PND1. Timing of neurogenesis adapted from Bayer et al. (49).

PRINCIPALI EFFETTI NELLO SVILUPPO

T3

- **Apoptosi**
- **Migrazione neuronale (reelina)**
- **Secrezione di laminina dagli astrociti**
- **Sinaptogenesi (Srg1)**
- **Mielinizzazione (proteina basica)**
- **Gliogenesi**

Effetti del T3 sul sistema nervoso

- **Effetti sul differenziamento cellulare e sullo sviluppo**
 - Proliferazione cellulare, mielinizzazione, sintesi di enzimi chiave per la sintesi di neurotrasmettitori
- **Effetti sul metabolismo nell'adulto**
 - Cambiamenti comportamentali, effetti sulla crescita, frequenza cardiaca, funzioni gastrointestinali, consumo di ossigeno tissutale

Effetti molecolari e cellulari

- **Studi che risalgono agli anni 50 e 60 indicavano che il consumo di ossigeno nell'encefalo dell'adulto, non variava al variare dello stato della tiroide**
- **Questi dati hanno quindi diminuito l'interesse per lo studio dei rapporti tiroide-cervello dell'adulto**
- **Studi recenti hanno invece suggerito che numerose funzioni siano influenzate anche nell'encefalo dell'adulto**

- **I livelli cerebrali di T3 derivano da deiodinazione locale piuttosto che da *uptake* dalla circolazione cerebrale come è invece il caso degli altri organi**
- **Le tre deiodinasi umane (D1, D2, D3) sono segregate in regioni specifiche**
- **D2 si trova soprattutto nell'encefalo e nell'ipofisi.**
- **Nel ratto D2 è espressa nei neuroni, ma gli astrociti in cultura possono essere stimolati ad esprimere D2**

Distribuzione dei recettori

- **Il recettore per il T3 (TR) ha una distribuzione regionale diversa nell'encefalo**

ALTA DENSITA': amigdala, ippocampo

BASSA DENSITA': tronco encefalico, cervelletto

- **E' importante ricordare che T3 influenza l'espressione di vari neuropeptidi che a loro volta hanno effetti molto vasti nell'encefalo**

Manifestazioni comportamentali e neuropsichiatriche

- **Le disfunzioni tiroidee hanno una stretta correlazione con disturbi mentali e questo conferma un coinvolgimento diretto degli ormoni tiroidei nel controllo del comportamento.**
 - Effetti psichiatrici e comportamentali dell'ipotiroidismo
 - Effetti psichiatrici e comportamentali dell'ipertiroidismo

Tireotossicosi (ipertiroidismo)

- **Aumento di concentrazione serica di T4 e T3**
- **Soppressione della secrezione di TSH**
 - Perdita di peso
 - Tachicardia
 - Tremori
 - Affaticamento
 - Indebolimento muscolare

Tireotossicosi: segni neuropsichiatrici

- **Ansia**
- **Dislessia**
- **Labilità emotiva**
- **Stanchezza**
- **Mancanza di concentrazione**
- **Irritabilità**
- **Insonnia**
- **Nell'anziano**
 - Letargia
 - Pseudodemenza

I trattamenti in grado di ridurre la tireotossicosi determinano normalmente il ritorno ad una situazione fisica e mentale normale

Ipotiroidismo

- **Caduta nei livelli circolanti di T4 e T3**
- **Aumento dei livelli di TSH**

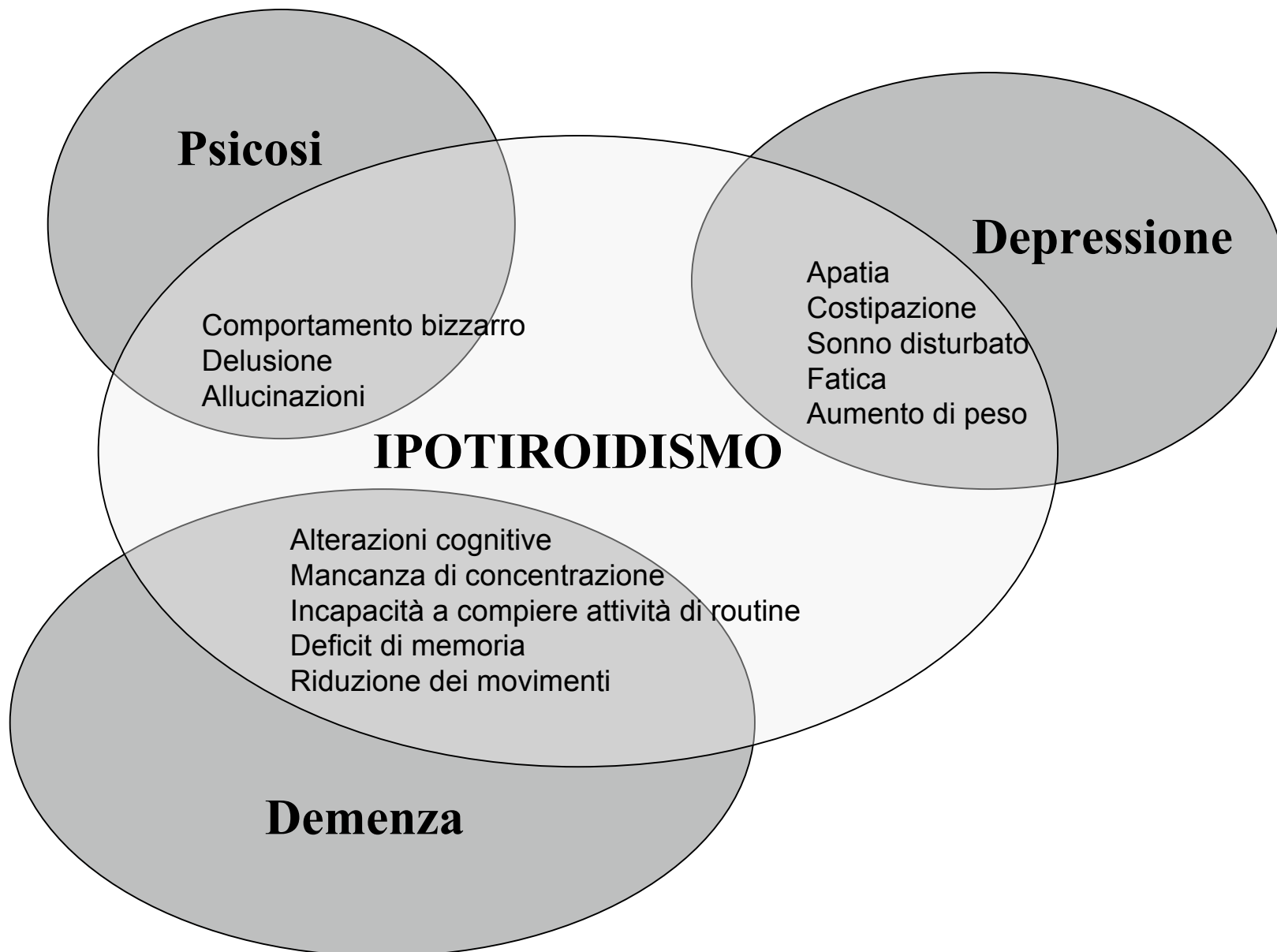
- **E' la più comune disfunzione della tiroide**
- **Una volta era imputabile a carenze di iodio. Oggi dipende soprattutto da alterazioni della tiroide anche legate a trattamenti contro l'ipertiroidismo**
- **Sessualmente dimorfico (maggiore incidenza nelle donne)**

Ipotiroidismo

- **Sviluppo insidioso nell'adulto:**
 - Aumento del volume della tiroide
 - Costipazione
 - Intolleranza al freddo
 - Aumento di peso con diminuzione dell'appetito
 - Affaticamento
 - Pelle secca
 - Caduta di capelli
 - Letargia
 - Rallentamento dell'attività motoria

Ipotiroidismo: segni neuropsichiatrici

- **La risonanza magnetica e l'emissione positronica indicano che il lobo frontale risponde in modo particolare all'ormone tiroideo**
 - Psicosi
 - Depressione
 - Demenza



Ipotiroidismo

- **I cambiamenti comportamentali e fisici associati all'ipotiroidismo cessano con la somministrazione di ormone**
- **Si possono avere sintomi residuali dopo ipotiroidismo prolungato**