บทความปริทัศน์/Review article

Journal of Medicine and Health Sciences (Vol. 11 No.3 December 2004)

ผลของไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมอง

Effects of thyroid hormones on brain development

สมฤดี สายหยุดทอง

Somrudee Saiyudthong

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

บทคัดย่อ

ไทรอยด์ฮอร์โมน (3, 5, 3'-L-triiodothyronine, T_3; 3, 5, 3', 5'-L-tetraiodothyronin, T_4) มีบทบาทสำคัญในการทำให้สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีพัฒนาการของสมองเป็นไปตามปกติ ระยะแรกของการตั้งครรภ์ ทารกจะใช้ไทรอยด์ฮอร์โมนจากมารดา ไทรอยด์ฮอร์โมนจากมารดาจะลดความสำคัญคงเหลือเพียง 20 % เมื่อทารกสามารถสร้างไทรอยด์ฮอร์โมนได้เอง ภาวะขาดไทรอยด์ทำให้พัฒนาการเรียนรู้และทักษะในการเคลื่อนไหวลดลง โดยมีสาเหตุเนื่องมาจากความผิดปกติหลายประการในสมองส่วน cortex และ cerebellum เพื่อให้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ของไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมอง งานวิจัยส่วนใหญ่มักศึกษาในหนูขาว เนื่องจากพัฒนาการของสมองของหนูขาวแรกคลอดเทียบได้กับพัฒนาการของสมองมากที่สุดของมนุษย์เมื่ออยู่ในระยะ 5-6 เดือนของการตั้งครรภ์ แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมองยังไม่กระจ่างชัดเท่าใดนัก แต่ปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจากการทำงานของ T_3 และ T_4 ในนิวเคลียส และไซโตพลาสซึม ตามลำดับ มีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางถึงกลไกการทำงานของ T_3 ในสมองส่วน cerebellum พบว่า T_3 ที่มีผลต่อการแสดงออกของยีน (gene expression) ที่สำคัญหลายชนิด ได้แก่ neurotropin, myelin basic protein (MBP), neural cell adhesion molecule (N-CAM) และ Purkinje cell-specific gene Purkinje cell protein-2 (PCP-2) การขาดไทรอยด์ฮอร์โมนทำให้กระบวนการสร้างเยื่อหุ้มไมอีลิน (myelinization) ล่าช้าหรือลดลง เนื่องจาก mRNA ของ MBP ลดต่ำลง นอกจากนี้ T_3 ยังควบคุมการสังเคราะห์ transcription factors เช่น hairless (hr), Krox-24 และ a retinoic acid receptor- related orphan nuclear hormone receptor-alpha (RORα) ในภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนจะมี RORα ลดลงทำให้การแตกกิ่งก้านสาขาของเดนไดต์ (dendritic arborization) ของ purkinje cell และส่งผลกระทบต่อการเกิดของประสานประสาท (synaptogenesis) ของเซลล์ในสมองส่วน cerebellum สำหรับกลไกการออกฤทธิ์นอกนิวเคลียสของ T_4 ยังไม่กระจ่างชัด เชื่อว่า T_4 มีผลต่อพัฒนาการของสมองได้เช่นกัน โดยควบคุมการทำงานของ type II iodothyronine 5' - deiodinase ซึ่งมีหน้าที่เพิ่มจำนวน actin (actin polymerization) ภายในเซลล์ ซึ่ง actin เป็นโปรตีนโครงสร้างที่ทำงานร่วมกับโปรตีนชนิดอื่นภายในเซลล์ แล้วส่งผลต่อพัฒนาการของเซลล์ประสาท เช่น cellular migration, neurite outgrowth และ dendritic arborization เป็นต้น

คำสำคัญ: ไทรอยด์ฮอร์โมน, T_3, T_4, พัฒนาการของสมอง, cerebellum, ภาวะขาดไทรอยด์

ABSTRACT

Thyroid hormones (3, 5, 3'-L-triiodothyronine, T_3; 3, 5, 3', 5'-L-tetraiodothyronin, T_4) play an important role in insuring normal mammalian brain development. In the earliest stages of gestation, fetuses totally utilize maternal thyroid hormones. Even after the fetal thyroid gland has begun to synthesize hormone, about 20% of fetal T_4 derives from transplacenta transfer. In hypothyroidism, dysfunction of cortex and cerebellum results in the deficiency of learning and motor skills. To investigate the mechanism underlying brain development produced by thyroid hormones, rats have been used by most studies since rat brains at birth are equivalent to human brains at five to six months of gestation. The molecular mechanism by which thyroid hormone facilitates brain development is based on the assumption that T_3 and T_4 act along a nucleus and cytoplasm, respectively. Several studies have demonstrated that T_3 regulates expression of crucial genes in cerebellum, such as neurotropins, myelin basic protein (MBP), neural cell adhesion molecule (N-CAM) and Purkinje cell-specific gene Purkinje cell protein-2 (PCP-2). The reduction of MBP gene expression in hypothyroidism results in the impairment of myelinization. T3 also regulates transcription factors including hairless (hr), Krox-24 and a retinoic acid receptor- related orphan nuclear hormone receptor-alpha (RORα). In hypothyroid rats, the reduction of RORα gene greatly disturbs dendritic arborization, thus leading to failure of synaptogenesis among neurons in cerebellum. Although the mechanism of extracellular actions of T4 is still unclear, some studies have suggested that T4 involves brain development by regulating the activity of type II iodothyronine 5' - deiodinase which controls actin polymerization. As cellular migration, neurite outgrowth and dendritic arborization depend on the interaction of actin cytoskeletal with other cellular proteins, the action of T_4 on actin polymerization may influence these aspects of brain development.

Keywords : thyroid hormones, T_3, T_4, brain development, cerebellum, hypothyroidism

บทนำ

ไทรอยด์ฮอร์โมน (3, 5, 3'-L-triiodothyronine, T_3; 3, 5, 3', 5'-L-tetraiodothyronin, T_4) มีบทบาทในการเพิ่มการใช้ออกซิเจนของเซลล์และควบคุมกระบวนการเมตาบอลิสมของร่างกายให้ทำงานได้ตามปกติ รวมทั้งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการเจริญเติบโต[1] และพัฒนาการของระบบประสาทของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม[2] โดยมีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ประสาท การควบคุมการแสดงออกของยีน (gene expression)[3] พัฒนาการทั้งทางด้านการเรียนรู้และทักษะในการเคลื่อนไหว[4] หากขาดไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism) ในระยะก่อนคลอดถึงหลังคลอดในระยะขวบปีแรกของชีวิตมนุษย์ จะเป็นสาเหตุให้เกิดโรค cretinism มีอาการสำคัญคือปัญญาอ่อน (mental retardation) ในทางการแพทย์ถือว่าการที่สามารถวินิจฉัยภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนมาแต่กำเนิด (congenital hypothyroidism) และการให้ไทรอยด์ฮอร์โมนทดแทนแก่ทารกหลังคลอดอย่างรวดเร็วที่สุด สามารถช่วยให้พัฒนาการของสมองทารกกลับเป็นปกติได้[5] ดังนั้นจึงมีการศึกษาวิจัยกันอย่างต่อเนื่อง ถึงบทบาทสำคัญของไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมองทารก เพื่อให้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมอง

ไทรอยด์ฮอร์โมนจากมารดาสู่ทารก

ในอดีตเชื่อกันว่ามารดาไม่สามารถส่งผ่านไทรอยด์ฮอร์โมนทางสายสะดือไปยังทารกในครรภ์ได้ แต่ปัจจุบันมีผลการวิจัยที่ทำให้ความเชื่อนี้ต้องเปลี่ยนแปลงไป[6,7] เนื่องจากสามารถตรวจพบไทรอยด์ฮอร์โมนของทารกในครรภ์หนูขาวได้ก่อนวันที่ทารกจะผลิตไทรอยด์ฮอร์โมนได้เอง คือวันที่ 17 ของการตั้งครรภ์ (หนูขาวมีอายุการตั้งครรภ์ 22 วัน)[8] นั่นคือ ก่อนหน้าวันที่ 17 ทารกในครรภ์ได้รับไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งหมดจากมารดา ต่อจากนั้นทารกในครรภ์จะอาศัยไทรอยด์ฮอร์โมนจากมารดาเพียง 20% เท่านั้น[9]

ผลจากการวิจัยในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิดพบว่าสามารถตรวจพบตัวรับของไทรอยด์ฮอร์โมน (thyroid receptor; TR) ชนิด T_3 ในสมองได้ตั้งแต่ก่อนที่ต่อมไทรอยด์ของทารกในครรภ์จะสามารถผลิตฮอร์โมนได้เอง[10,11] โดยเริ่มตรวจพบตัวรับT_3 ในสมองของทารกในครรภ์หนูขาวตั้งแต่อายุได้ 13 วัน[10] ซึ่งเป็นระยะก่อนที่ทารกในครรภ์จะสามารถผลิตไทรอยด์ฮอร์โมนได้เอง จึงแสดงให้เห็นได้ว่าในช่วงแรกของการตั้งครรภ์นั้น พัฒนาการของสมองของทารกเกิดเนื่องจากได้รับ T_3 จากมารดา ในกรณีที่ทารกในครรภ์อยู่ในครรภ์มารดาอยู่ในภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน จะส่งผลให้ทารกในครรภ์มีไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำมาก แม้ว่าเป็นระยะหลังวันที่ 17 ไปแล้ว ทารกในครรภ์ก็ยังคงมีไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำกว่าทารกในครรภ์ปกติจนไม่สามารถตรวจพบปริมาณฮอร์โมนด้วยวิธี radioimmuno assay ได้[12]

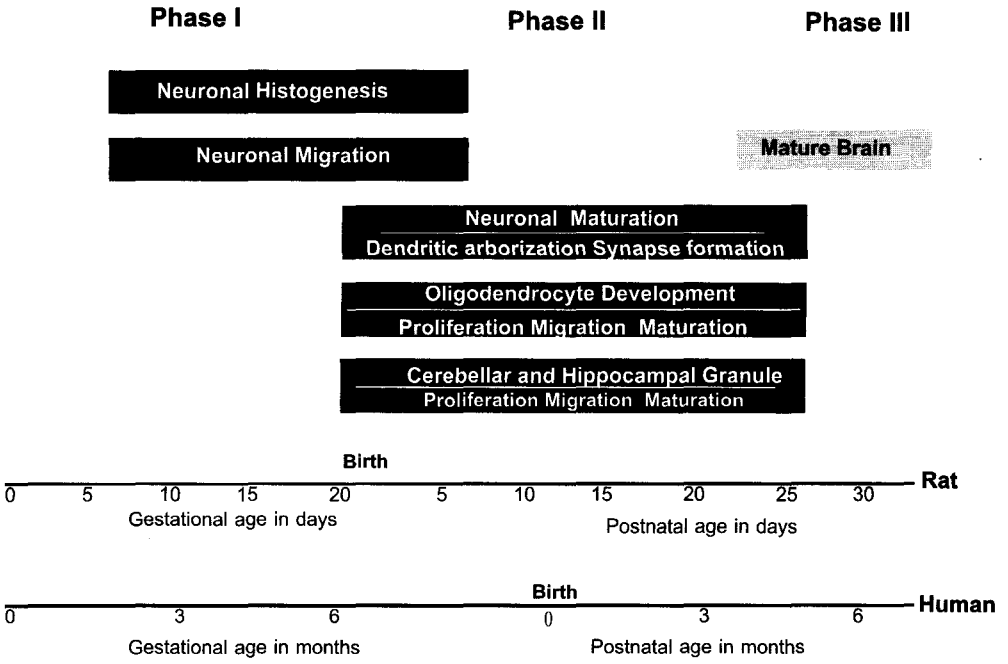
สำหรับการ กระ จายตัว (distribution) และความชอบจับกับฮอร์โมน (affinity) ของตัวรับ T_3 ในสมองของหนูขาวในภาวะต่างๆ ตั้งแต่ระยะทารกในครรภ์ ระยะแรกคลอด และระยะเจริญเต็มที่แล้ว ไม่มีความแตกต่างกับตัวรับ T_3 ที่อยู่ตามเนื้อเยื่ออื่น ๆ แต่การตอบสนองภายหลังจากที่ฮอร์โมนจับกับตัวรับในสมองจะแตกต่างจากเนื้อเยื่ออื่นๆ ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด สันนิษฐานว่าอาจเนื่องมาจาก สมองมี thyroid receptor isoform (ชนิด T_3R_α และ T_3R_β) ในสัดส่วนที่แตกต่างจากเนื้อเยื่ออื่น ๆ[13]

นอกจากนี้การศึกษาในมนุษย์ ชี้ให้เห็นว่ามีการส่งผ่านของไทรอยด์ฮอร์โมนจากมารดาสู่ทารก เช่นเดียวกับในหนูขาว เนื่องจากพบการแสดงออกของยีน TR ได้แก่ $TR_{\alpha1}$, $TR_{\alpha2}$ และ $TR_{\beta1}$ ในสมองส่วน cerebral cortex ของทารกที่อยู่ในระยะที่ 1 ของการตั้งครรภ์ [14] แต่เมื่อศึกษาตลอดระยะเวลาของการตั้งครรภ์ พบว่ามีการตรวจพบตัวรับ T_3 จำนวนไม่มากนักในสัปดาห์ที่ 10 ของการตั้งครรภ์ แต่ตัวรับจะเพิ่มขึ้นเป็น 10 เท่า ในสัปดาห์ที่ 16 ทำให้ประเมินได้ว่า T_3 น่าจะมีบทบาทสำคัญต่อพัฒนาการของสมองทารกในระยะท้ายของการตั้งครรภ์มากกว่าระยะแรกๆ[15]

I ภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมอง

อิทธิพลของไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมองได้รับความสนใจมาเป็นเวลานานแล้ว โดยมีการศึกษาในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิดด้วยกัน ส่วนใหญ่จะนิยมศึกษาในหนูขาว เนื่องจากสามารถศึกษาได้ในหลายระยะตั้งแต่ระยะตั้งครรภ์ ระยะทารกในครรภ์และระยะแรกคลอด แม้ว่าช่วงระยะเวลาของพัฒนาการของสมองของหนูขาวกับมนุษย์จะแตกต่างกันอยู่บ้าง[16] ยกตัวอย่างเช่น หนูขาวแรกเกิดมีพัฒนาการของสมองเท่ากับทารกที่มารดามีอายุครรภ์ได้ 6 เดือน[17] (รูปที่ 1) ดังนั้นนักวิจัยส่วนใหญ่จึงทำการศึกษาพัฒนาการของสมองมนุษย์ในระยะที่ 3 ของการตั้งครรภ์โดยประเมินจากการทดลองในหนูขาวแรกคลอด[16,17] นอกจากนี้เหตุผลอีกประการหนึ่งที่นิยมใช้หนูขาว ก็คือการทำให้หนูขาวเกิดภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนนั้นได้ผลค่อนข้างแน่นอน ด้วยการให้ยา เช่น propylthiouracil (PTU) หรือ methimazone เนื่องจากยาเหล่านี้สามารถผ่านทางรกและน้ำนมมารดาได้ จึงทำให้ทารกในครรภ์หรือทารกแรกเกิดมีภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนได้[18]

ผลจากการศึกษาในหนูขาวที่อยู่ในภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในสมองส่วนcerebral cortex[18-20] และ cerebellum[21] ที่ส่งผลให้พัฒนาการเรียนรู้และทักษะในการเคลื่อนไหวลดลง โดย cerebral cortex มีการเปลี่ยนแปลงคือ (1) จำนวนเซลล์ประสาทลดลง (2) การเจริญเติบโตของเซลล์ประสาทลดลง เนื่องมาจากทั้ง axon และ dendrite มีการแตกกิ่งก้านสาขาลดลง จึงส่งผลให้การสร้างจุดประสานประสาท (synaptogenesis) ลดลง (3) กระบวนการสร้างเยื่อหุ้มไมอีลีน (myelinization) ของ axon ลดลง[22] (4) การแสดงออก (expression) ของ Na^+-K^+-ATPase mRNA ลดลง สำหรับสมองส่วน cerebellum มีการเปลี่ยนแปลงคือ (1) มีการเคลื่อนที่ (migration) ของ granule cell จาก external ไป internal granule layer ล่าช้า[23] (2) มีการยับยั้งการเจริญของ dendrite ของเซลล์ประสาทชนิด Purkinje[24] (3) กระบวนการ myelinization ของ axon ลดลงเช่นเดียวกับใน cerebral cortex[25,26]



รูปที่ 1 พัฒนาการของสมองในระดับเซลล์ พัฒนาการของสมองแบ่งออกได้ 3 ระยะ (phase I, Phase II และ phase III) phase I ประกอบด้วย Neuronal histogenesis และ Neuronal Migration phase II (maturation process) มีเหตุการณ์ที่สำคัญคือ 1) neuronal maturation 2) oligodendrocyte development และ 3) proliferation, migration และ differentiation of cerebellar and hippocampal cell ส่วน Phase III เป็นระยะหลังจากการสิ้นสุดของ maturation process (จาก Anderson GW, Schoonover CM, et al.Throid2003:13(11) :1039-1056)

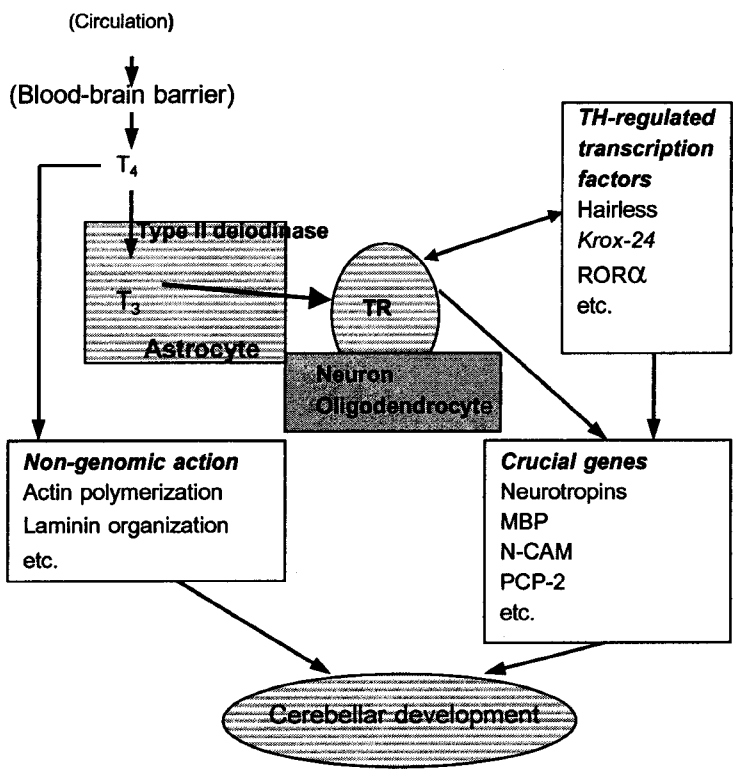
แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมองยังไม่ทราบแน่นอน แต่ได้มีความพยายามที่จะการศึกษาวิจัยถึงกลไกการออกฤทธิ์ของไทรอยด์ฮอร์โมนในสมองส่วน cerebellum เนื่องจากสมองส่วนนี้มีการเรียงตัวของในแต่ละชั้นอย่างชัดเจน และมีการนำสัญญาณประสาทภายในไม่ซับซ้อนเมื่อเทียบกับสมองส่วนอื่น[3] นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบการแสดงออกของยีน TR ได้ในเซลล์ประสาททุกชนิดที่อยู่ใน cerebellum[27,28] ดังจะกล่าวต่อไป

II กลไกการออกฤทธิ์ไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมอง

ไทรอยด์ฮอร์โมนออกฤทธิ์โดยแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) เข้าไปใน cytoplasm ในขณะที่อยู่ใน cytoplasm T_4 ส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนเป็น T_3 โดยอาศัยเอ็นไซม์ iodothyronine 5' deiodinase เมื่อผ่าน cytoplasm แล้ว T_3 และ T_4 ที่เหลือจากการ deiodination จะจับกับ receptor ใน nucleus อย่างไรก็ตาม nuclear receptor จะมี affinity ต่อ T_3 มากกว่า T_4 ประมาณ 10 เท่า ส่วนหนึ่งของ TR จะจับอยู่กับ TH-response elements (TREs) ซึ่งเป็นลำดับของ DNA ที่จำเพาะบน promotor region ของยีน โดยทั่วไปแล้วเมื่อไทรอยด์ฮอร์โมนจับกับตัวรับ จะทำให้เกิดกระกระตุ้นหรือยับยั้งการแสดงออกของยีน[29]

การออกฤทธิ์ของ T_3 ต่อการแสดงออกของยีนและ transcription factors ในสมอง

T_3 เป็นไทรอยด์ฮอร์โมนที่มีความสำคัญในการออกฤทธิ์ โดยจะถูกสังเคราะห์มาจาก T_4 ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่เข้าสู่สมองที่กำลังพัฒนาได้สม่ำเสมอมากกว่า T_3[30] การเปลี่ยนจาก T_4 เป็น T_3 จะอาศัย type II iodothyronine 5' deiodinase[31] ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบมากในสมอง[32] ในภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน activity ของ II iodothyronine 5' deiodinase จะเพิ่มขึ้นเพื่อป้องกันอันตรายที่จะเกิดกับสมองสมองจากปริมาณไทรอยด์ฮอร์โมนที่ลดลง[33] เอนไซม์ชนิดนี้จะพบมากใน astrocytes ซึ่งเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ดึงเอา T_4 มาจากเส้นเลือดฝอย (capillary) ดังนั้นจะเกิด กระบวนการดึงเอาไอโอไดด์ออก (deiodination) จาก T_4 กลายเป็น T_3 แล้วส่งต่อไปยังเซลล์ประสาท (neurons)[34] เพื่อควบคุมการแสดงออกของยีนและ transcription factors (รูปที่ 2) T3 ที่มีผลต่อการแสดงออกของยีนที่สำคัญหลายชนิด ได้แก่ neurotropin, myelin basic protein (MBP),



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมองส่วน cerebellum (Myelin basic protein = MBP; N-CAM = neural cell adhesion molecule; RORα = retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor; TR = thyroid recep tor) T_4 จากระบบไหลเวียนเลือดสามารถผ่าน blood brain barrier ไปออกฤทธิ์

โดยตรงในcytoplasmโดยกระตุ้นกระบวนการ actin polymerization และ laminin organization นอกจากนี้ T_4 ออกฤทธิ์โดยอ้อมได้จากการเปลี่ยนเป็น T_3 โดยอาศัยเอ็นไซม์ type II iodothyronine 5' deiodinase ต่อมา T_3 จะจับกับตัวรับในนิวเคลียสของ neurons หรือ oligoden drocytes แล้วมีผลควบคุมการแสดงออกของ crucial genes และ transcription factors (ดัดแปลงจาก Koibuchi N and Chin WW TEM 2000: 11(4): 123-128)

neural cell adhesion molecule (N-CAM) และ Purkinje cell-specific gene Purkinje cell protein-2 (PCP-2) สำหรับ transcription factors ที่ถูกควบคุมโดย T_3 ได้แก่ hairless (hr), Krox-24 และ a retinoic acid receptor- related orphan nuclear hormone receptor-alpha (RORα) โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1) Neurotrophins

neurotrophinsที่ได้รับความสนใจอย่างกว้างขวางต่อพัฒนาการของสมองส่วน cerebellum ได้แก่ neurotrophin-3 (NT-3) และ brain derived neurotropic factor (BDNF) จะพบ neurotrophins ทั้งสองชนิดนี้ใน granular neurones ซึ่งอาศัยอยู่ในสมองส่วนดังกล่าว[35]

1.1) NT-3

NT-3 เป็น neurotrophins ที่มีบทบาทสำคัญต่อพัฒนาการของสมองส่วน cerebellum ซึ่งสรุปได้คือ (1) กระตุ้นกระบวนการ differentiation และ migration ของ granule cell ในชั้นนอกสุดของ cerebellum[35,36] (2) กระตุ้นกระบวนการ dendritic arborization ของ Purkinje cell โดยพบว่าเมื่อให้ exogenous NT-3[36] จะเพิ่มความยาว จำนวน และความหนาแน่นของเดนไดต์ของ Purkinje cell ทั้งในการศึกษาแบบ *in vitro*[37] และ *in vivo*[36] (3) กระตุ้นกระบวนการ synaptogenesis ระหว่าง granule cell กับ Purkinje cell[36]

จากการใช้เทคนิค RNAse protection assay พบว่าหนูขาวแรกคลอด 10-30 วัน ที่อยู่ในภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนจะมีระดับของ NT-3 mRNA ในสมองส่วน cerebellum ต่ำกว่าในหนูขาวแรกคลอดที่มีธัยรอยด์ฮอร์โมนในระดับปกติ[36] การให้T_3ทดแทนแก่หนูขาวแรกคลอด 4-21 วัน ที่อยู่ในภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ NT-3 mRNA (โดยการใช้เทคนิค northern blot) ในสมองส่วน cerebellum[35] การทดลองนี้สอดคล้องกับการทดลองใน หนู mice ซึ่งรายงานว่าในสมองส่วน cerebellum ของหนู mice แรกคลอดที่อยู่ในภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน มีการลดลงของ NT-3 เช่นกัน[38]

1.2) BDNF

BDNF มีความสำคัญต่อการพัฒนาการ (development) การรอดชีวิต (survival) การดำรงอยู่ (maintenance) และ plasticity ของเซลล์ประสาทที่กำลังเจริญและที่โตเต็มที่แล้ว[39, 40, 41] หนูขาวแรกคลอด 10-30 วัน ที่อยู่ในภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนจะมีระดับของ BDNF mRNA ในสมองส่วน cerebellum เพิ่มขึ้นน้อยกว่าหนูขาวแรกคลอดที่มีธัยรอยด์ฮอร์โมนในระดับปกติ[36] การให้ธัยรอยด์ฮอร์โมนแก่หนูขาวแรกคลอดจะเพิ่มระดับของ BDNF mRNA ในสมองส่วน hippocampus แต่ไม่การเปลี่ยนแปลงของยีนนี้ในสมองที่โตเต็มที่แล้ว[42,43,44] อย่างไรก็ตามไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับยีนชนิดนี้ในสมองส่วน cerebellum แม้ว่ากลไกที่ธัยรอยด์ฮอร์โมนควบคุมการแสดงออกของยีน BDNF ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าน่าจะเป็นผลทางอ้อมโดยผ่านทาง 5HT receptor[45] เนื่องจากไม่สามารถตรวจพบ TRE ได้ในบริเวณ BDNF promotor [42, 43]

2) MBP

เป็นที่ทราบกันดีว่า oligodendrocyte มีหน้าที่ในการสังเคราะห์เยื่อหุ้มไมอีลิน (myelinization) ของระบบประสาทส่วนกลางของสัตว์มีกระดูกสันหลัง[46] โครงสร้างของเยื่อหุ้มไมอีลินประกอบด้วยโปรตีน (myelin protein) หลายชนิด อาทิเช่น MBP, myelin-associated glycoprotein (MAG) และ proteolipid protein (PLP)[17] กลไกอย่างหนึ่งที่ได้รับความสนใจคือความสามารถของ T_3 ในการกระตุ้นการสังเคราะห์ myelin protein ดังจะเห็นได้จากการขาดไทรอยด์ฮอร์โมนทำให้กระบวนการ myelinization ล่าช้าหรือลดลง เนื่องจาก mRNA ของ myelin protein 3 ชนิด อยู่ในระดับต่ำกว่าปกติ[26, 47-49]

MBP เป็น myelin protein ที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง โดยเชื่อว่า T_3 มีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อการแสดงออกของ MBP gene ของทารกในระยะท้ายของการตั้งครรภ์และระยะแรกคลอดของหนูขาว[50] จากการศึกษาของ Farsetti และคณะ (คศ.1992) [51] โดยการใช้เทคนิค binding ชี้ให้เห็นว่า T_3 ออกฤทธิ์โดยตรงต่อการแสดงออกของ MBP gene เนื่องจากสามารถตรวจพบ TRE ตรงบริเวณ MBP proximal promotor ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Strait และคณะ (คศ.1997) [52] ที่พบว่าการแสดงออกของ MBP gene เพิ่มขึ้นหลังจากให้ T_3 แก่ differentiating cultured oligodendrocytes ส่วนผลทางอ้อมนั้นพบว่า T_3 ควบคุม differentiation[53],

survival[54,55] และ maturation[56] ของ oligodendrocyte ซึ่งมีหน้าที่ในการสร้าง MBP ต่อมาในปี คศ. 2003 Jones และคณะ[55] ได้สนับสนุนบทบาททางอ้อมของ T3 ต่อ myelinization โดยทำการเพาะเลี้ยงเซลล์สมองที่นำมาจากเนื้อเยื่อสมองของหนูขาวแรกคลอด 1 วันแล้วพบว่าจำนวนของoligodendrocyte (นับได้จากการใช้เทคนิคทาง immunohistochemistry ซึ่งใช้ antibody ที่จำเพาะต่อ oligodendrocyte) เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของ T_3 ที่ใส่ลงไปในจานเลี้ยงเซลล์

3) N-CAM

neural cell adhesion molecule (N-CAM) เป็นยีนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการ cell-cell interactions อันจะมีผลต่อกระบวนการ migration, differentiation และ synaptogenesis ของเซลล์ประสาท[57] ในปี คศ. 1996 Iglesias และคณะ[58] ใช้เทคนิค gel-shift และ footprinting assay แสดงให้เห็นว่า N-CAM มีตำแหน่งที่จับ (binding site) กับตัวรับ T_3 และเมื่อใช้เทคนิค northern blotting และ in situ hybridization พบว่าการแสดงออกของยีน N-CAM สูงขึ้นในทั่วไปในสมองของหนูขาวแรกคลอดที่มีภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน อย่างไรก็ตาม Li และคณะ(คศ. 2004)[59] ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของยีน N-CAM ในสมองส่วน cerebellum ของหนูขาวแรกคลอด (1 วัน) ในภาวะขาดไทรอยด์ ดังนั้นอาจสรุปได้ว่าไทรอยด์ฮอร์โมนมีผลต่อการแสดงออกของยีน N-CAM ในสมองส่วนต่างๆ ยกเว้น cerebellum

4) PCP-2

แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่ทราบหน้าที่ที่ชัดเจนของ PCP-2[16] แต่พบการแสดงออกของยีน PCP-ใน Purkinje cell ซึ่งอยู่ในสมองส่วน cerebellum รายงานส่วนใหญ่พบการแสดงออกของ PCP-2 เฉพาะในช่วง 2–3 สัปดาห์หลังคลอดของหนูขาวและหนู mice[60] T_3 ควบคุมการแสดงออกของยีน PCP-2 ได้โดยตรง เนื่องจากสามารถตรวจพบ TRE ได้ในบริเวณ PCP-2 promotor โดยใช้เทคนิค transfection and *in vitro* receptor binding analyses[60]

5) *hr*

hairless gene (*hr*) มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการของสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม[2, 61, 62] ในปี คศ. 2002 Potter และคณะ[63] ได้นำเทคนิค *in situ* hybridization ซึ่งใช้ *hr*-specific antisense cRNA probes ในการหาการแสดงออกของยีน *hr* บน parasagittal และ coronal section ของสมอง พบว่ามี *hr*ในหลายบริเวนของสมองหนูขาวแรกคลอด 15 วัน ได้แก่ cortex, hippocampus, thalamus และ cerebellum สำหรับหนูขาวแรกคลอด 0-50 วัน ที่อยู่ในภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนจะมีการแสดงออกของยีน *hr* ลดลง แต่เมื่อให้ T_3 ระดับของ ยีน *hr* จะเพิ่มขึ้นในบริเวณทั่วไปของสมองจนใกล้เคียงกับภาวะธัยรอยด์ฮอร์โมนระดับปกติ (euthyroid)[63, 64] และเมื่อศึกษาในสมองส่วน cerebellum ของหนูขาวแรกคลอด 16 วัน พบว่า T_3ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของยีน *hr* โดย จะผ่านทาง TR_α[64]

6) Krox 24

Krox 24 เป็น immediate-early gene ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุม cellular mitosis[16] การศึกษาของ Ghorbel และคณะ (คศ. 1999)[65] ในหนู mice แรกคลอด ชี้ให้เห็นว่า T_3 กระตุ้นกระบวนการ transcription ของ *Krox 24* ใน subventricular zone และ cerebellum เฉพาะในวันที่ 2 หลังคลอด แต่ไม่พบยีนชนิดนี้ในวันที่ 6 หลังคลอด ทั้งที่ยังเป็นระยะที่มี mitotic activity อยู่ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ gene นี้ในหนูขาว ดังนั้นยังต้องมีการศึกษาถึงผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อการแสดงออกของยีน *Krox 24* อยู่อีกมาก

7) RORα

การแสดงออกของยีน RORα (a retinoic acid receptor- related orphan nuclear hormone receptor-alpha) transcripts พบได้ในหลายส่วนของสมองโดยเฉพาะอย่างยิ่งใน Purkinje cell ที่อยู่ในสมองส่วน cerebellar cortex[38, 66, 67] RORα gene มีความสำคัญต่อการแตกกิ่งก้านสาขาของเดนไดต์ (dendritic arborization) ของ purkinje cell ในภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมน dendritic arborization จะลดลงและส่งผลกระทบต่อการเกิดของประสานประสาท (synaptogenesis)[68, 69] กับ axon ของ granule cell จนทำให้ granule cell ตายในที่สุด[68, 70] แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่พบรายงานผลโดยตรงของ T_3 ต่อการแสดงออกของยีน RORα แต่มีรายงานว่า การให้ T_4ทดแทนแก่หนูขาวแรกคลอดอายุน้อยกว่า 19 วัน และอยู่ในภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนและทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ RORα mRNA

ในสมองส่วน cerebellum[67] ในปี คศ. 2001 Koibuchi และคณะ[38] รายงานว่า นอกจากจะมีการลดลงของ RORα mRNA ในสมองส่วน cerebellum ของหนู mice แรกคลอดที่อยู่ในภาวะขาดธัยรอยด์ฮอร์โมนแล้ว ยังมีการลดลงของ NT-3 และ BDNF gene ร่วมด้วย ซึ่งยีนทั้งสองชนิดนี้มีบทบาทสำคัญต่อพัฒนาการของสมองส่วน cerebellum เช่นกัน ดังจะได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

กลไกภายนอกนิวเคลียสของ T_4

นอกจากการทำงานในนิวเคลียสของ T_3 การทำงานของ T_4 ยังเป็นอีกส่วนหนึ่งที่ทำให้มีการพัฒนาการของสมอง เนื่องจากมีการตั้งสมมติฐานว่า T_4 น่าจะมีบทบาทสำคัญในการออกฤทธิ์ภายนอกนิวเคลียสด้วย[18] Leonard JL และคณะ (คศ. 1997) พบว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ T_4 ภายในสมองที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือ การออกฤทธิ์ควบคุมการทำงานของเอ็นไซม์ type II iodothyronine 5' – deiodinase โดยเอนไซม์นี้มีบทบาทสำคัญในการช่วยการทำงานของสมองให้ลดความรุนแรงที่เกิดจากภาวะขาดไอโอดีนและภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน[71] เมื่อทดลองเพาะเลี้ยงเซลล์ประสาทในห้องปฏิบัติการ พบว่า type II iodothyronine 5' – deiodinase มีผลต่อกระบวนการ actin polymerization คือ เพิ่มจำนวนของโปรตีนชนิด actin ภายในเซลล์[72] ซึ่งการทำงานร่วมกันของ actin กับโปรตีนตัวอื่นภายในเซลล์โดยเฉพาะอย่างยิ่ง laminin[71] (รูปที่ 2) จะส่งผลต่อพัฒนาการของเซลล์ประสาท เช่น cellular migration, neurite outgrowth และ dendritic spine formation เป็นต้น อย่างไรก็ตามไม่พบเหตุการณ์ดังกล่าวในสัตว์ทดลอง ดังนั้นกลไกที่แท้จริงของ T_4 นอกนิวเคลียสยังต้องการการศึกษาวิจัยอีกมาก

ไทรอยด์ฮอร์โมนต่อพัฒนาการของสมองมนุษย์

ไทรอยด์ฮอร์โมนมีผลโดยตรงต่อการพัฒนาการของสมองของทารกในครรภ์ในระยะครึ่งแรกของการตั้งครรภ์ ส่วนในระยะครึ่งหลังของการตั้งครรภ์พบว่าทารกในครรภ์มารดาที่มีภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนจะมีน้ำหนักตัวน้อยและขนาดของศรีษะเล็กลงเมื่อเทียบกับทารกในครรภ์มารดาที่อยู่ในภาวะปกติ[73] หากตัดต่อมไทรอยด์ของมารดา ออกแล้วให้ growth hormone เข้าไปทดแทน ทำให้การส่งผ่านสารอาหารเข้าสู่ร่างกายของทารกเพิ่มขึ้น การเจริญของสมองก็ดำเนินไปตามปกติได้ จึงนับได้ว่าในระยะครึ่งหลังของการตั้งครรภ์ไทรอยด์ฮอร์โมนมีผลต่อการเจริญของสมองโดยทางอ้อม คือ ช่วยส่งผ่านสารอาหารที่จำเป็นต่อการสังเคราะห์ไทรอยด์ฮอร์โมนให้แก่ต่อมไทรอยด์ของทารกไปสังเคราะห์ไทรอยด์ ฮอร์โมนได้เอง ดังนั้นมารดาจึงควรระมัดระวังการขาดสารอาหารที่จำเป็นในการสังเคราะห์ไทรอยด์ฮอร์โมน ได้แก่ ไอโอดีน กรดอะมิโนชนิด tyrosine และไกลโคโปรตีน เพราะหากขาดสารอาหารเหล่านี้อาจทำให้ทารกไม่สามารถสังเคราะห์ไทรอยด์ฮอร์โมนได้อย่างเพียงพอและส่งผลกระทบต่อการเจริญของสมองทารกได้[74, 75]

สรุป

ไทรอยด์ฮอร์โมนจากมารดามีการส่งผ่านถึงทารกได้ และมีผลต่อพัฒนาการของสมองของทารก ดังนั้นมารดาจึงควรได้รับสารอาหารที่จำเป็นต่อการสังเคราะห์ไทรอยด์ฮอรโมน เช่น ไอโอดีน กรดอะมิโนชนิด tyrosine และไกลโคโปรตีน เป็นต้น หากมีภาวะขาดไทรอยด์จะทำให้พัฒนาการการเรียนรู้ตลอดจนทักษะในการเคลื่อนไหวลดลง ซึ่งมีสาเหตุมาจากการเปลี่ยนแปลงที่สมองส่วน cerebral cortex และ cerebellum T_3 เป็นไทรอยด์ฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ในนิวเคลียส ส่งผลต่อการแสดงออกของยีน และ transcription factors ซึ่งจะไปมีผลต่อพัฒนาการของสมองโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกระบวนการ myelinization, dendritic arborization ตลอดจนกระบวนการ synaptogenesis ในขณะที่ T_4 ออกฤทธิ์นอกนิวเคลียสโดยเชื่อว่าไปควบคุมการทำงานของเอนไซม์ type II iodothyronine 5' deiodinase

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รุ้งตะวัน สุภาพผล สำหรับคำปรึกษาและคำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการเรียบเรียงบทความครั้งนี้ และขอขอบคุณ คุณเพ็ญศรี พันชั่ง ที่กรุณาพิมพ์และแก้ไขต้นฉบับจนเสร็จสิ้นสมบูรณ์

REFERENCES

1. *Braveman LE, Utiger RD. Werner & Ingbar's The thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. USA: Lippincott William & Wilkins, 2001*
2. *Thompson CC, Potter GB. Thyroid hormone action in neural development Cereb Cortex 2000; 10: 939-945.*
3. *Koibuchi N, Chin WW. Thyroid hormone action and brain development. TEM 2000; 11(4): 123-128.*
4. *Thompson CC, Potter GB. Thyroid hormone action in neural development. Cerebral Cortex 2000; 10: 939-945.*
5. *Ganong WF. Review of Physiology. 19th ed. USA: Appleton & Lange, 1999.*
6. *Toft AD. Thyroid hormone replacement--one hormone or two? N Engl J Med 1999; 340(6): 469-70.*
7. *Glinoer D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. Growth Horm IGF Res 2003; 13 Suppl A: S45-54.*
8. *Porterfield SP, Hendrich CE. Tissue iodothyronine levels in fetuses of control and hypothyroid rats at 13 and 16 days gestation. Endocrinology 1992; 131(1): 195-200.*
9. *Morreale de Escobar G, Calvo R, Obregon MJ, et al. Contribution of maternal thyroxine to fetal thyroxine pools in normal rats near term. Endocrinology 1990; 126(5): 2765-7.*
10. *Perez-Castillo A, Bernal J, Ferreiro B, et al. The early ontogenesis of thyroid hormone receptor in the rat fetus. Endocrinology 1985; 117(6): 2457-61.*
11. *Polk D, Cheromcha D, Reviczky A, et al. Nuclear thyroid hormone receptors: ontogeny and thyroid hormone effects in sheep. Am J Physiol 1989; 256: E543-9.*
12. *Kessel I, Makhoul IR, Sujov P. Congenital hypothyroidism and nonimmune hydrops fetalis: associated? Pediatrics 1999; 103(1): E9.*
13. *Carlson DJ, Strait KA, Schwartz HL, et al. Immunofluorescent localization of thyroid hormone receptor isoforms in glial cells of rat brain. Endocrinology 1994; 135(5): 1831-6.*
14. *Chan S, Kachilele S, McCabe CJ, et al. Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex. Brain Res Dev Brain Res 2002; 138: 109-16.*
15. *Bernal J, Pekonen F Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. Endocrinology 1984; 114(2): 677-9.*
16. *Koibuchi N, Chin WW. Thyroid hormone action and brain development. TEM 2000; 11(4): 123-8.*
17. *Anderson GW, Schoonover CM, Jones SA. Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. Thyroid 2003; 13: 1039-56.*
18. *Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. Endocr Rev 1997; 18(4): 462-75.*
19. *Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. J Clin Invest 2003; 111: 1073-82.*
20. *Noguchi T. Retarded cerebral growth of hormone-deficient mice. Comp Biochem Physiol C 1991; 98: 239-48.*
21. *Koibuchi N, Jingu H, Iwasaki T, et al. Current perspectives on the role of thyroid hormone in growth and development of cerebellum. Cerebellum 2003; 2: 279-89.*
22. *Knipper M, Bandtlow C, Gestwa L, et al. Thyroid hormone affects Schwann cell and oligodendrocyte gene expression at the glial transition zone of the VIIIth nerve prior to cochlea function. Development 1998; 125: 3709-18.*
23. *Carrasco E, Blum M, Weickert CS, et al. Epidermal growth factor receptor expression is related to post-mitotic events in cerebellar development: regulation by thyroid hormone. Brain Res Dev Brain Res 2003; 140: 1-13.*
24. *Biswas SC, Pal U, Sarkar PK. Regulation of cytoskeletal proteins by thyroid hormone during neuronal maturation and differentiation. Brain Res 1997; 757: 245-53.*
25. *Jagannathan NR, Tandon N, Raghunathan P, et al. Reversal of abnormalities of myelination by thyroxine therapy in congenital hypothyroidism: localized in vivo proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) study. Brain Res Dev Brain Res 1998; 109: 179-86.*
26. *Pombo PM, Ibarrola N, Alonso MA, et al. Thyroid hormone regulates the expression of the MAL proteolipid, a component of glycolipid-enriched membranes, in neonatal rat brain. J Neurosci Res 1998; 52: 584-90.*
27. *Mellstrom B, Naranjo JR, Santos A, et al. Independent expression of the a and b c-erbA genes in developing rat brain. Mol. Endocrinol 1991; 5: 1339-1350.*
28. *Strait KA, Schwartz HL, Seybold VS, et al. Immunofluorescence localization of thyroid hormone receptor protein b1 and variant a2 in selected tissues: cerebellar Purkinje cells as a model for b1 receptor-mediated developmental effects of thyroid hormone in brain. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88: 3887-3891.*
29. *Berne RM, Levy MN. Principle of Physiology. 3rd ed. Missouri: Mosby, 2000.*
30. *Calvo R, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, et al. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. J Clin Invest 1990; 86(3): 889-99.*
31. *Leonard JL, Kaplan MM, Visser TJ, et al. Cerebral cortex responds rapidly to thyroid hormones. Science 1981; 214(4520): 571-3.*
32. *Croteau W, Davey JC, Galton VA, et al. Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase. A selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues. J Clin Invest 1996; 98(2): 405-17.*
33. *Guadano-Ferraz A, Escamez MJ, Rausell E, et al. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems. J Neurosci 1999; 19(9): 3430-9.*
34. *Guadano-Ferraz A, Obregon MJ, St Germain DL, et al. The type 2 iodothyronine deiodinase is expressed primarily in glial cells in the neonatal rat brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94(19): 10391-6.*
35. *Chantoux F, Francon J. Thyroid hormone regulates the expression of NeuroD/BHF1 during the development of rat cerebellum. Mol Cell Endocrinol 2002; 194(1-2): 157-63.*

36. *Neveu I, Arenas E. Neurotrophins promote the survival and development of neurons in the cerebellum of hypothyroid rats in vivo. J Cell Biol 1996; 133(3): 631-46.*
37. *Lindholm D, Castren E, Tsoulfas P, et al. Neurotrophin-3 induced by tri-iodothyronine in cerebellar granule cells promotes Purkinje cell differentiation. J Cell Biol 1993; 122(2): 443-50.*
38. *Koibuchi N, Yamaoka S, Chin WW. Effect of altered thyroid status on neurotrophin gene expression during postnatal development of the mouse cerebellum. Thyroid 2001; 11(3): 205-10.*
39. *Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. Science. 1995; 270(5236): 593-8.*
40. *Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. Annu Rev Neurosci 1996; 19: 289-317.*
41. *Miller FD, Kaplan DR. Signaling mechanisms underlying dendrite formation. Curr Opin Neurobiol 2003; 13(3): 391-8.*
42. *Giordano T, Pan JB, Casuto D, et al. Thyroid hormone regulation of NGF, NT-3 and BDNF RNA in the adult rat brain. Brain Res Mol Brain Res 1992; 16(3-4): 239-45.*
43. *Alvarez-Dolado M, Iglesias T, Rodriguez-Pena A, et al. Expression of neurotrophins and the trk family of neurotrophin receptors in normal and hypothyroid rat brain. Brain Res Mol Brain Res 1994; 27(2): 249-57.*
44. *Kim SY, Smith MA, Post RM, et al. Attenuation of kindling-induced decreases in NT-3 mRNA by thyroid hormone depletion. Epilepsy Res 1998; 29(3): 211-20.*
45. *Vaidya VA, Castro ME, Pei Q, et al. Influence of thyroid hormone on 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptor-mediated regulation of hippocampal BDNF mRNA expression. Neuropharmacology 2001; 40(1): 48-56.*
46. *Bear MF, Connors BW , Paradiso MA. Neuroscience; Exploring the brain. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.*
47. *Barradas PC, Vieira RS, De Freitas MS. Selective effect of hypothyroidism on expression of myelin markers during development. J Neurosci Res 2001; 66(2): 254-61.*
48. *Ibarrola N, Rodriguez-Pena A. Hypothyroidism coordinately and transiently affects myelin protein gene expression in most rat brain regions during postnatal development. Brain Res 1997; 752(1-2): 285-93.*
49. *Pombo PM, Barettino D, Ibarrola N, et al. Stimulation of the myelin basic protein gene expression by 9-cis-retinoic acid and thyroid hormone: activation in the context of its native promoter. Brain Res Mol Brain Res 1999; 64(1): 92-100.*
50. *Schwartz HL, Ross ME, Oppenheimer JH. Lack of effect of thyroid hormone on late fetal rat brain development. Endocrinology 1997; 138(8): 3119-24.*
51. *Farsetti A, Desvergne B, Hallenbeck P, et al. Characterization of myelin basic protein thyroid hormone response element and its function in the context of native and heterologous promoter J Biol Chem 1992; 267(22): 15784-8.*
52. *Strait KA, Carlson DJ, Schwartz HL, et al. Transient stimulation of myelin basic protein gene expression in differentiating cultured oligodendrocytes: a model for 3,5,3'-triiodothyronine-induced brain development. Endocrinology 1997; 138(2): 635-41.*
53. *Barres BA, Lazar MA, Raff MC. A novel role for thyroid hormone, glucocorticoids and retinoic acid in timing oligodendrocyte development. Development. 1994; 120(5): 1097-108.*
54. *Ahlgren SC, Wallace H, Bishop J, et al. Effects of Thyroid Hormone on Embryonic Oligodendrocyte Precursor Cell Development in Vivo and in Vitro Mol Cell Neurosci. 1997; 9(5/6): 420-32.*
55. *Jones SA, Jolson DM, Cuta KK, et al. Triiodothyronine is a survival factor for developing oligodendrocytes. Mol Cell Endocrinol. 2003; 199(1-2): 49-60.*
56. *Rodriguez-Pena A. Oligodendrocyte development and thyroid hormone. J Neurobiol 1999; 40(4): 497-512.*
57. *Rutishauser U. Adhesion molecules of the nervous system. Curr Opin Neurobiol 1993; 3(5): 709-15.*
58. *Iglesias T, Caubin J, Stunnenberg HG, et al. Thyroid hormone-dependent transcriptional repression of neural cell adhesion molecule during brain maturation. EMBO J. 1996; 15(16): 4307-16.*
59. *Li GH, Post J, Koibuchi N, et al. Impact of thyroid hormone deficiency on the developing CNS: cerebellar glial and neuronal protein expression in rat neonates exposed to antithyroid drug propylthiouracil. Cerebellum. 2004; 3(2):100-6.*
60. *Zou L, Hagen SG, Strait KA, et al. Identification of thyroid hormone response elements in rodent Pcp-2, a developmentally regulated gene of cerebellar Purkinje cells. J Biol Chem 1994; 269(18), 13346-13352.*
61. *Thompson CC. Thyroid hormone-responsive genes in developing cerebellum include a novel synaptotagmin and a hairless homolog. J Neurosci 1996; 16(24): 7832-40.*
62. *Thompson CC, Bottcher MC. The product of a thyroid hormone-responsive gene interacts with thyroid hormone receptors. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94(16): 8527-32.*
63. *Potter GB, Zarach JM, Sisk JM, et al. The thyroid hormone-regulated corepressor hairless associates with histone deacetylases in neonatal rat brain. Mol Endocrinol 2002; 16(11): 2547-60.*
64. *Manzano J, Morte B, Scanlan TS, et al. Differential effects of triiodothyronine and the thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 on thyroid hormone target genes in the br ain. Endocrinology 2003 ; 144(12): 5480-7.*
65. *Ghorbel MT, Seugnet I, Hadj-Sahraoui N, et al. Thyroid hormone effects on Krox-24 transcription in the post-natal mouse brain are developmentally regulated but are not correlated with mitosis. Oncogene 1999; 18(4): 917-24.*
66. *Hamilton BA, Frankel WN, Kerrebrock AW, et al. Disruption of the nuclear hormone receptor RORalpha in staggerer mice. Nature 1996; 379(6567): 736-9.*

67. *Koibuchi N, Chin WW. ROR alpha gene expression in the perinatal rat cerebellum: ontogeny and thyroid hormone regulation. Endocrinology. 1998; 139(5): 2335-41.*
68. *Sotelo C, Changeux JP. Transsynaptic degeneration 'en cascade' in the cerebellar cortex of staggerer mutant mice. Brain Res 1974; 67(3): 519-26.*
69. *Bradley P, Berry M. The Purkinje cell dendritic tree in mutant mouse cerebellum. A quantitative Golgi study of Weaver and Staggerer mice. Brain Res 1978 ; 142(1): 135-41.*
70. *Herrup K. Role of staggerer gene in determining cell number in cerebellar cortex. I. Granule cell death is an indirect consequence of staggerer gene action. Brain Res 1983; 313(2): 267-74.*
71. *Leonard JL, Farwell AP. Thyroid hormone-regulated actin polymerization in brain. Thyroid 1997; 7: 147-51.*
72. *Pal U, Biswas SC, Sarkar PK. Regulation of actin and its mRNA by thyroid hormones in cultures of fetal human brain during second trimester of gestation. J Neurochem 1997; 69: 1170-6.*
73. *Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, et al. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. Obstet Gynecol 2003; 102: 232-41.*
74. *Noguchi T. Effects of growth hormone on cerebral development: morphological studies. Horm Res 1996; 45: 5-17.*
75. *Iodine deficiency and development of brain. Indian J Pediatr 2004; 71(4): 325-9.*