

Artículo de Revisión

## El papel de los receptores de hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso

The role of thyroid hormone receptors in the developing nervous system

Alfonso Carreón-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Leonor Pérez-Martínez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Cuernavaca, MOR., México. <sup>2</sup> Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud, Cuernavaca, MOR., México.

Recibido: 14 de enero de 2013

Aceptado: 24 de mayo de 2013

Puedes encontrar este artículo en: <http://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2013/7/7.html>

### Resumen

La acción de las hormonas tiroideas ocurre a través de receptores nucleares específicos (RT). Sus isoformas son expresadas tempranamente y participan en el desarrollo corteza, hipocampo, cerebelo, retina, oído, hipotálamo, etc. Las mutaciones de los genes que expresan RT, producen deficiencias en la acción tiroidea por ausencia del receptor o por su incapacidad de unir a la hormona, independientemente del nivel circulante de hormonas tiroideas, las cuales además pueden regular la expresión de sus propios receptores. La actividad transcripcional de los receptores, se modula interaccionando con otros receptores, comoduladores y/o elementos de respuesta específicos en los genes. Los RT tienen una función clave en el desarrollo del sistema nervioso y dado que su expresión depende en parte de la acción de las hormonas tiroideas, la suplementación adecuada de estas en la etapa prenatal puede ser un factor decisivo en la vigilancia y cuidado del neurodesarrollo en la atención clínica.

**Palabras clave:** Desarrollo de sistema nervioso, Factores de transcripción, Hormonas tiroideas, Receptores tiroideos, Señalización intracelular, Sistema neuroendócrino.

### Abstract

The action of thyroid hormones occurs through specific nuclear receptors (TR). Their isoforms are expressed early and participate in developing cortex, hippocampus, cerebellum, retina, ear, hypothalamus, and so on. Mutations in genes expressing TR, produce deficiencies in the absence of thyroid receptor or the inability to bind the hormone, regardless of the level of circulating thyroid hormones, which can also regulate the expression of their own receptors. Transcriptional activity of the receptors is modulated by thyroid receptors themselves interacting with other receptors, comodulators and/or specific response elements. The TR have a role in nervous system development and since their expression depends in part on the action of thyroid hormones, adequate supplementation of those at the prenatal stage may be a decisive factor in monitoring and care of neurodevelopmental clinical attention.

**Palabras clave:** Developing nervous system, Transcription factors, Thyroid hormones, Thyroid receptors, Signal transduction, Neuroendocrine system.

\*Correspondencia: Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, UNAM, A.P. 510-3, Cuernavaca, Morelos. 62271. México. Tel. (52) 555 6227632, fax: (52) 555 6227632, email: [leonor@ibt.unam.mx](mailto:leonor@ibt.unam.mx)

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



**Contenido:**

1. Introducción
2. Gen y estructura de los receptores tiroideos
3. Ontogenia y distribución de los receptores tiroideos en el sistema nervioso
4. Regulación de la expresión de los receptores tiroideos por hormonas tiroideas
5. Elementos de respuesta a hormona tiroidea
6. Moduladores de los receptores tiroideos
7. Funciones de los receptores tiroideos en el sistema nervioso
8. Efectos de las mutaciones en los genes que codifican para los receptores tiroideos
9. Conclusiones
10. Agradecimientos
11. Bibliografía

## I. Introducción

Las hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4) participan en diversos procesos del desarrollo del sistema nervioso como son la neurogénesis, el crecimiento axonal y dendrítico, la sinaptogénesis, la migración neuronal, la mielinización, la muerte neuronal, etc.<sup>1,2</sup> Cuando existe una dificultad en la disponibilidad de yodo en la dieta o alguna otra condición que afecte la biosíntesis o biodisponibilidad de hormonas tiroideas tanto en la sangre de la madre como del feto, es muy importante identificar la causa para reponer los niveles circulantes de T3 y T4 lo más pronto posible y con ello evitar defectos anatómico-funcionales del sistema nervioso, particularmente en aquellas regiones en donde la acción tiroidea ocurre en un lapso limitado de tiempo durante el desarrollo prenatal. Sin embargo existen diversas condiciones en donde la disponibilidad de yodo y el funcionamiento de la glándula tiroidea son normales para una síntesis adecuada de hormonas tiroideas, sin embargo existe un defecto en la transducción de la señal tiroidea. La acción de las hormonas tiroideas ocurre a través de receptores específicos que se localizan predominantemente en los núcleos celulares.<sup>3</sup> Los receptores tiroideos (TR, por sus siglas en inglés) al transducir la señal tiroidea, la ajustan debido a características propias como son: la isoforma de cada receptor; su homo- o heterodimerización con otros receptores que unen hormonas distintas a las tiroideas; su asociación a moléculas moduladoras correpresoras o coactivadoras y su unión a diversos tipos de elementos de respuesta específicos en las regiones reguladoras de los genes cuya transcripción es regulada en función de las hormonas tiroideas, entre otras características. Además de lo anterior, la regulación espacio-temporal de la expresión de cada una de las isoformas de dichos receptores, es crítica para el desarrollo adecuado de la anatomía y función de las

diversas regiones del cerebro y médula espinal.<sup>4</sup> Por lo anterior, es evidente que las anomalías estructurales y/o funcionales (por mutación, efecto de medicamentos o sustancias tóxicas) de una o varias de las isoformas de receptores tiroideos suele originar patología de diversa gravedad independientemente de la concentración circulante de las hormonas tiroideas.<sup>5-7</sup> Por lo tanto, conocer el papel de los receptores tiroideos en el desarrollo del sistema nervioso permite identificar el origen de posibles anomalías tempranas en determinadas regiones del neuroeje, que no se explican solo por los niveles circulantes de hormonas tiroideas en la madre o el feto.

## 2. Gen y estructura de los receptores tiroideos

Se han identificado dos locus para TRs ( $\alpha$  y  $\beta$ ), en el humano en los cromosomas 17q11.2 para *TRA* y 3p24.2 para *TRB*; y en ratón Nr1a1,11 para *Tra* y Nr1a2,14 para *Trb*.<sup>8</sup> Estos genes codifican nueve productos proteínicos, los cuales se originan por splicing alternativo y uso diferencial de promotores. El gen de *TR $\alpha$*  codifica cinco productos proteínicos (*TR $\alpha$ 1*, *TR $\alpha$ 2*, *TR $\alpha$ 3* y los productos truncados  $\Delta$ *TR $\alpha$ 1* y  $\Delta$ *TR $\alpha$ 2*) de los cuales solamente *TR $\alpha$ 1* une T3, pero la isoforma truncada no une DNA. El gen *TR $\beta$*  codifica cuatro proteínas de unión a T3, de las cuales *TR $\beta$ 1*, *TR $\beta$ 2* y *TR $\beta$ 3* también se unen a elementos de respuesta en el DNA. Además, la proteína truncada  $\Delta$ *TR $\beta$ 3* une T3 pero no DNA. No hay un papel fisiológico claro para las proteínas no receptoras.<sup>9,10</sup> Los receptores tiroideos comparten una estructura general con otro tipo de receptores como los esteroideos por lo cual han sido incluidos en la superfamilia de receptores esteroideos y tiroideos. Dicha estructura comprende un dominio amino terminal denominado AF1 que tiene funciones de transactivación, un dominio de unión a DNA y un dominio carboxilo terminal denominado AF2 con propiedades de dimerización y de unión a T3. Los TR no

ligados a hormona tiroidea son conocidos como aporreceptores, su localización es nuclear y poseen actividad transcripcional (Figura 1).<sup>11</sup>

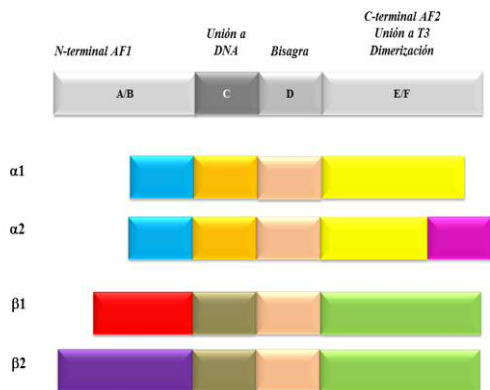


Figura 1. Estructura general de los receptores tiroideos. Los receptores tiroideos pertenecen a la gran familia de receptores tiroideos y esteroideos los cuales se caracterizan por una estructura básica que comprende un dominio de transactivación, uno de unión a DNA y uno de unión a hormona tiroidea o para homo- o heterodimerización.

### 3. Ontogenia y distribución de los receptores tiroideos en el sistema nervioso

Durante el desarrollo murino, el RNAm de TR $\alpha$ 1 ha sido detectado desde el día E11.5 en el tubo neural y mas tarde en todas las áreas del cerebro mientras que las variantes de los RNAm de TR $\beta$  están restringidas al diencefalo y al mesencefalo desde E12.5.<sup>12</sup> De manera similar en cultivo de oligodendrocitos de ratón se ha mostrado la colocalización de las isoformas TR $\alpha$  y TR $\beta$ 1 durante una etapa temprana del desarrollo. En este modelo la isoforma TR $\beta$ 1 varía su expresión a lo largo de la maduración en tanto las isoformas  $\alpha$  disminuyen tal expresión durante la maduración terminal.<sup>13</sup> La proteína quimérica formada por TR $\alpha$ 1 y la proteína verde fluorescente en ratón ha permitido identificar la expresión de TR $\alpha$ 1 en otras regiones del cerebro durante el desarrollo fetal y postnatal así como en el

adulto. La expresión de esta isoforma se detectó inicialmente en células postmitóticas de la placa cortical del telencefalo embrionario y precedió a la expresión de la proteína NeuN. En el cerebelo la expresión de TR $\alpha$ 1 se incrementó a medida que las células migraron hacia la capa granular interna. Además esta isoforma se expresó transitoriamente en las células de Purkinje en desarrollo, pero no en las maduras. TR $\alpha$ 1 se expresó también en los tanicitos del hipotálamo y el cerebelo. En el cerebro adulto TR $\alpha$ 1 se encontró en prácticamente todas las neuronas.<sup>14</sup>

En corteza cerebral humana del primer y segundo trimestre de gestación se han identificado y cuantificado los RNAm de TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 y TR $\beta$ 2, siendo TR $\alpha$ 1 el más abundante en esta etapa en comparación a las otras isoformas y en comparación a su propia expresión en etapa adulta. El RNAm de TR $\beta$ 1 fue identificado solo en el 26% de las muestras.<sup>15</sup>

Una comparación del transcriptoma de fibroblastos de pacientes con una mutación en el transportador de monocarboxilatos MCT8 que transporta a la hormona tiroidea en el sistema nervioso, contra el transcriptoma del cerebro humano relaciona funcionalmente la expresión de este transportador de hormonas tiroideas en el cerebro con la expresión de la proteína TR $\alpha$ 2 que hasta el momento se ha descrito como una isoforma de TR que no une hormona tiroidea, sin embargo en vista de estos datos quizás sea necesario reevaluar su posible papel en la señalización por hormona tiroidea en el desarrollo del cerebro tomando en cuenta también su temprana expresión en el desarrollo.<sup>16</sup>

En mitocondria también se ha identificado la presencia de una isoforma de receptor tiroideo (mTR) en el cerebro en desarrollo que es capaz de unirse al elemento de respuesta a hormona tiroidea (TRE) presente en la region del asa D del DNA mitocondrial.<sup>17</sup>

#### 4. Regulación de la expresión de los receptores tiroideos por hormonas tiroideas

La T3 regula la expresión de sus genes blanco positiva o negativamente a través de los receptores tiroideos (TRs) nucleares. Existen diversas evidencias que progresivamente refuerzan el papel de las hormonas tiroideas sobre la expresión de sus propios receptores. Por ejemplo, en fetos humanos de tercer trimestre la disminución en los niveles de hormonas tiroideas que se observa en la restricción de crecimiento intrauterino, se correlaciona con una disminución en los niveles de RNAm y expresión de proteínas de los receptores  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  y  $\beta 2$  tanto en la corteza cerebral como en las células de Purkinje del cerebelo cuando se compara con cerebros sanos.<sup>4</sup> También se ha postulado un papel de T3 sobre la estabilidad de las diferentes isoformas de TRs, aunque esto ha sido en células HTB-185 derivadas de meduloblastoma humano e incluye una disminución en los niveles de RNAm aparentemente mediada por síntesis de nuevas proteínas.<sup>18</sup> A manera de comparación con otra especie distinta a los mamíferos, en el pez "lenguado de invierno" se ha observado una regulación transcripcional dependiente de hormona tiroidea de TR $\alpha$  pero no de TR $\beta$ , seguida por un incremento en los conos verdes en la retina premetamórfica,<sup>19</sup> lo cual habla de la conservación de las características de regulación sobre los receptores tiroideos del sistema nervioso en el desarrollo en diversas especies. Recientemente nuestro grupo ha publicado un trabajo sobre el papel potencial de las hormonas tiroideas sobre la diferenciación terminal de las células que sintetizan a la hormona liberadora de tirotropina (TRH) en el hipotálamo de la rata, lo cual ocurre a través de la acción del receptor TR $\alpha 1$ . Esta isoforma podría contribuir no solamente a la maduración de la expresión de TRH sino también a la regulación de la expresión de la isoforma TR $\beta 2$ , que de manera tardía podría producir

un efecto inhibitor sobre la transcripción del gen de TRH, estableciendo la retroalimentación negativa del eje tiroideo.<sup>20</sup>

#### 5. Elementos de respuesta a hormona tiroidea

Los receptores tiroideos incrementan o disminuyen la actividad transcripcional de sus genes blanco al unirse a secuencias repetidas en las regiones regulatorias del DNA conocidas como elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE, por sus siglas en inglés). La unión a estos sitios puede ocurrir como monómeros, homodímeros o heterodímeros con receptores de otras hormonas como estrógenos o la asociación mas común con el receptor de ácido retinoico RXR,<sup>2</sup> y no requieren la unión del ligando (T3). Estos TRE pueden estar compuestos por uno o varias secuencias consenso en diferentes orientaciones y con espaciamientos variables. Estas características determinan que un TRE puede unir otros receptores además del tiroideo, como serían el de ácido retinoico o vitamina D3, que confieren un carácter represor o activador a la transcripción, dependiendo de las isoformas de receptores que se unan así como de las moléculas moduladoras que recluten.<sup>21-23</sup>

Un ejemplo de la importancia de los TRE como parte del sistema de señalización de los receptores tiroideos lo encontramos en la regulación de la expresión del gen del receptor de neurotrofinas TrkB. Se ha observado una represión significativa de la transcripción del gen de TrkB dependiente de T3, en cerebro de rata hipotiroidea de 15 días postnatales. Esta represión es mediada por la unión tanto de TR $\alpha 1$  como de TR $\beta 1$  a una región específica localizada corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción del gen de TrkB. Esta región (-437/-342 pb) contiene cuatro hemi-sitios imperfectos del elemento de respuesta a T3 (GGTTCA, TGCCCC, GGGTCT y TGTCCT) que unen preferencialmente heterodímeros del TR $\alpha 1$  y el receptor X retinoide  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ). La

delección de este sitio produce la pérdida de la represión por T3.<sup>24</sup>

## 6. Moduladores de los receptores tiroideos

Las propiedades regulatorias bimodales de los TRs son reguladas a su vez, por interacciones proteína-proteína en forma de homo- o heterodímeros en asociación con receptores retinoides, estrogénicos u otros receptores nucleares, o con la maquinaria de transcripción basal. Los receptores de hormona tiroidea, tanto en su forma no ligada (aporreceptor) como en su forma ligada, se une a secuencias hexaméricas conocidas como elementos de respuesta a T3 localizados en los elementos regulatorios de los genes blanco.<sup>22, 25, 26</sup>

El aporreceptor usualmente reprime la transcripción al asociarse a correpresores como SMRT, NcoR, Alien, los cuales reclutan desacetilasas de histonas, manteniendo la cromatina en su estado compacto. Después de la unión de la hormona, los correpresores son liberados y los coactivadores como SRC-1 así como acetilasas de histonas son reclutados para relajar la cromatina y permitir la transcripción.<sup>10, 27-29</sup> SRC-1 es el más abundante coactivador en el cerebro. Se expresa en varias regiones tan temprano como al día E11 en el ratón. La mutación nula del gen SRC-1 induce un desarrollo anormal del cerebro, similar al que se ve en el animal hipotiroideo perinatal.<sup>29</sup>

Las hormonas tiroideas regulan a sus propios comoduladores al menos en el cerebelo de ratón. Uno de esos comoduladores cuya expresión es incrementada es el correpresor Hairless, y la isoforma involucrada en dicha regulación es TR $\alpha$ . Las hormonas tiroideas también incrementan la expresión de SMRT y disminuyen la de SRC-1 (Figura 2).<sup>30</sup>

## 7. Funciones de los receptores tiroideos en el sistema nervioso

Las funciones de las hormonas tiroideas a través de los receptores tiroideos en el

desarrollo del sistema nervioso, abarcan prácticamente todas las regiones del mismo. A continuación se mencionan algunos ejemplos de dichas funciones en regiones como la corteza, el cerebelo, el oído, el hipocampo y la retina.

**CORTEZA.** La presencia de receptores tiroideos en los fetos de varias especies como por ejemplo los humanos y las ratas, es importante aun antes del inicio de la función tiroidea en el producto, pues existen diversas acciones que dependen de la hormona tiroidea materna y que ocurren a través de dichos receptores. Este es el caso del RNAm de la proteína neuroendócrina específica que es expresada como dos transcritos NSP-A y NSP-C. NSP-A es expresado exclusivamente en la zona proliferativa de la corteza fetal y luego en las células de Purkinje del cerebelo y es el único de los dos transcritos cuya expresión se afecta en caso de hipotiroidismo materno.<sup>31</sup>

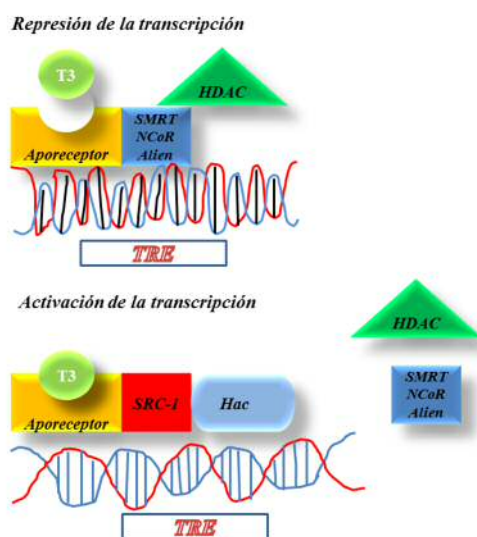


Figura 2. Modulación de la actividad de los receptores tiroideos. Los receptores tiroideos actúan como factores de transcripción y su acción estimuladora o inhibitora sobre la expresión génica está modulada por su unión a la T3, a cofactores activadores o represores y a moléculas remodeladoras de la cromatina.



**CEREBELO.** Se ha descrito que TR $\alpha$ 1 es responsable del desarrollo dendrítico de las células de Purkinje que depende de la acción de hormona tiroidea.<sup>32</sup> Este efecto puede ser suprimido por tóxicos ambientales como 1,2,5,6,9,10-alpha-hexabromocyclododecano (HBCD), al disociar a TR $\alpha$ 1 del TRE, pero sin disociar al coactivador SRC-1 ni reclutar a cosupresores como NCoR ni SMRT.<sup>33</sup>

**OIDO.** Se ha demostrado la participación tanto de las isoformas  $\alpha$  como de las  $\beta$  en el desarrollo del oído en particular mediante su efecto simultáneo dentro de las células pilosas externas. La regulación por una parte del gen del canal de potasio Kcnq4 depende de TR $\alpha$ 1 en tanto que la expresión del gen de la proteína motora prestina Slc26a5 es regulada por las isoformas  $\beta$ .<sup>34</sup>

**HIPOCAMPO.** En el ratón con una mutación nula para el gen de TR $\beta$  se observa un incremento en la proliferación de progenitores de la zona subgranular del giro dentado y posteriormente un incremento en las células positivas para NeuroD sugiriendo que existe un aumento en la conversión a neuroblastos y por ende que el TR $\beta$  contribuye a la neurogénesis en el hipocampo del ratón durante el desarrollo.<sup>35</sup>

**RETINA.** Se han descrito acciones solamente atribuibles a TR $\beta$ 2, las cuales como en el caso de la retina de ratón pueden ser diferenciales activando el promotor de opsina en los conos M y suprimiendo al mismo promotor en los conos S.<sup>36</sup>

## **8. Efectos de las mutaciones en los genes que codifican para los receptores tiroideos**

Una mutación en la región carboxilo terminal del receptor TR $\alpha$ 1 produce una proteína con incapacidad para unir hormona tiroidea y con otras alteraciones de transactivación así como con una fuerte actividad dominante negativa. Esta mutación da como consecuencia una disminución en la utilización de glucosa en todas las regiones del cerebro de ratones heterocigos, así como una reducción en la expresión cerebelosa del gen I relacionado a

sinaptotagmina (Srg1), un gen regulado positivamente por hormona tiroidea en la formación y función de las sinapsis.<sup>37</sup> Este tipo de mutación produce a largo plazo al menos en la vida adulta del ratón ansiedad, daño en la memoria y disfunción locomotora aunque se ha descrito que estas alteraciones pueden ser corregidas administrando dosis altas de T3.<sup>38</sup>

Una mutación en los genes de TR $\alpha$  y TR $\beta$  de ratón mediante una inserción en sus regiones carboxilo terminal produce proteínas carentes de la capacidad para unir hormona tiroidea y para transactivar. Utilizando estas mutantes se ha identificado que una de ellas (TR $\alpha$ 1pv) produce una disminución en la utilización de glucosa en 19 regiones cerebrales así como una disminución en la expresión del gen 1 relacionado a sinaptotagmina en el cerebelo, por lo tanto demostrando que TR $\alpha$ 1 es la isoforma responsable de estos procesos.<sup>37</sup>

En contraste, una mutación por recombinación homóloga en el locus TR $\beta$  produce un receptor con deficiencia para unir T3, pero que mantiene la capacidad para unir correpresores, lo cual produce un estado similar al hipotiroidismo independientemente de los niveles circulantes de hormonas tiroideas, caracterizado además por defectos en el desarrollo y función cerebelosas y una expresión anormal de los genes en el hipocampo y en el aprendizaje. Esto pone de manifiesto los efectos deletéreos que pueden tener los aporreceptores asociados a correpresores sobre el desarrollo del sistema nervioso en el hipotiroidismo,<sup>39</sup> los cuales junto con la concentración de TSH elevada muestran una patología de resistencia a hormona tiroidea caracterizada en el ratón transgénico por hiperactividad, impulsividad y falta de atención, y que en el humano se ha relacionado con el orden de hiperactividad y déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés).<sup>40</sup>

En humanos se han reportado mutaciones de receptores tiroideos en particular de la isoforma  $\beta$  que producen el síndrome de

resistencia a hormona tiroidea (Síndrome de Refetoff),<sup>41</sup> con altos niveles circulantes de estas hormonas pero una baja sensibilidad a su acción. En estos casos, la mutante llega a tener una fuerte actividad dominante negativa sobre los receptores silvestres, probablemente también por el reclutamiento de correceptores ante la ausencia de unión a hormona tiroidea.<sup>42</sup> La delección de TR $\alpha$ 1 contrarresta las alteraciones estructurales del cerebelo inducidas por el hipotiroidismo tales como la migración de células granulares postmitóticas o la diferenciación terminal de las células de Purkinje, sugiriendo que es la acción represora del aporreceptor y no la deficiencia de hormona tiroidea lo que produce los efectos observados durante el hipotiroidismo.<sup>43</sup> Dicha deficiencia de TR $\alpha$ 1 en cerebelo produce entre otros efectos una fuerte disminución en la inmunoreactividad a nestina y a la Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP) en astrocitos maduros, células epiteliales de Golgi y procesos de Bergmann. El hipotiroidismo en este caso normaliza la apariencia de estos marcadores en el ratón mutante postnatal, sugiriendo en este caso que la isoforma  $\beta$  ligada a T3, tiene efectos deletéreos sobre la diferenciación de los astrocitos en ausencia de TR $\alpha$ 1.<sup>44</sup> La carencia de TR $\alpha$ 1 se asocia además con alteraciones selectivas de la conducta y de los circuitos hipocámpales en particular un menor número de terminales GABAérgicas sobre las neuronas de la región CA1.<sup>45</sup> Como se mencionó arriba, la isoforma TR $\beta$ 2 es esencial en los roedores para el desarrollo de los fotorreceptores verdes en los conos y su delección produce una pérdida selectiva de los conos M y un incremento en la inmunoreactividad de la opsina en los conos S.<sup>46</sup>

La mutación nula de ambas isoformas  $\alpha$  produce un hipotiroidismo progresivo que conduce a la muerte a los ratones a las 5 semanas del nacimiento.<sup>9, 47</sup> En contraste la mutación nula de las isoformas  $\beta$  produce diversas anomalías del metabolismo tiroideo, con una resistencia a la retroalimentación negativa a nivel del TRH en el hipotálamo

pero el defecto es compatible con la vida de los ratones.<sup>48, 49</sup> Sorprendentemente la mutación nula simultánea de las isoformas  $\alpha$ 1,  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2 es compatible con la vida aunque cursa con diversas alteraciones como incremento del RNAm de TRH en varios núcleos incluyendo neuronas parvocelulares del PVN y núcleos del rafe,<sup>50, 51</sup> persistencia de células precursoras de oligodendrocitos, mielinización alterada en el nervio óptico y algunas veces degeneración de las neuronas de los ganglios de la retina (Baas, 2002).

Se ha descrito una diferencia entre las mutaciones nulas TR $\alpha$  (-/-) y TR $\alpha$  (0/0) que consiste en la ausencia en esta última de la isoforma truncada  $\Delta$ TR $\alpha$ , pues esta isoforma se origina de un promotor descrito hasta hace poco en el intron 7. Cuando se combinan las mutaciones nulas TR $\alpha$  (0) y TR $\beta$  (-) se produce en el ratón una disminución grave del crecimiento longitudinal, hipotermia y daños en la audición.<sup>52</sup>

A nivel del sistema auditivo se sabe que los ratones deficientes en TR $\beta$  (thrb (tm1/tm1)) tienen respuestas deficientes en la actividad del tallo encefálico ante la estimulación auditiva, y una expresión retardada en la corriente de potasio en las células pilosas internas de la cóclea. Adicionalmente se ha demostrado que cuando esta mutación nula se asocia con la correspondiente de TR $\alpha$ 1 se produce una exacerbación de los daños que incluyen una diferenciación retardada del epitelio sensorial, malformación de la membrana tectorial, daño de la transducción electromecánica de las células pilosas externas y un bajo potencial endococlear.<sup>53</sup>

## 9. Conclusiones

La información con la que se cuenta actualmente es determinante en el sentido del papel potencial de los receptores tiroideos en el desarrollo de varias regiones del sistema nervioso desde las etapas más tempranas. Su participación no se limita a su acción como transductores de la señal tiroidea, sino que existen diversos ejemplos



en donde los receptores silvestres que no están unidos a hormona tiroidea de manera natural (como TR $\alpha$ 2 o algunas isoformas truncadas), o transitoria (como los aporreceptores TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 y TR $\beta$ 2) pueden ejercer acciones regulatorias sobre la actividad transcripcional, e inclusive generar por si mismos efectos dañinos en ausencia de hormona tiroideas.

Por otra parte las mutaciones de los genes de receptores tiroideos producen defectos en la unión a hormona tiroidea o en la unión al DNA con lo cual la transducción de la señal tiroidea también sufre alteraciones que llevan a patologías diversas tanto en la funciones como en la formación de estructuras que están bajo el control de las hormonas tiroideas en el desarrollo neural. Hay una evidencia creciente respecto a la función misma de las hormonas tiroideas como reguladoras de sus propios receptores y en este sentido la regulación de los mismos durante el desarrollo del neuroeje deberá ser un foco particular de atención en la vigilancia prenatal de los niveles de hormona tiroidea en la circulación materna, pues quizás en este momento está una de las posibilidades reales de intervención de la medicina clínica en la prevención de defectos en el neurodesarrollo.

## 10. Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento otorgado por la DGAPA-UNAM y CONACyT.

## 11. Bibliografía

1. Chan S y Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol* 2000 165: 1-8.
2. Kohrle J. Thyroid hormone metabolism and action in the brain and pituitary. *Acta Med Aust* 2000 27: 1-7.
3. Ferreiro B, Bernal J, Goodyer CG, Branchard CL. Estimation of nuclear thyroid hormone receptor saturation in human fetal brain and lung during early gestation. *J Clin Endocr Metab* 1988 67: 853-6.
4. Kilby MD, Gittoes N, McCabe C, Verhaeg J, Franklyn JA. Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol* 2000 53: 469-77.
5. Vennstrom B, Mittag J, Wallis K. Severe psychomotor and metabolic damages caused by a mutant thyroid hormone receptor alpha I in mice: can patients with a similar mutation be found and treated?. *Acta Paediatr* 2008 97: 1605-10.
6. Quignodon L, Vincent S, Winter H, Samarut J, Flamant F. A point mutation in the activation function 2 domain of thyroid hormone receptor alpha I expressed after CRE-mediated recombination partially recapitulates hypothyroidism. *Mol Endocrinol* 2007 21: 2350-60.
7. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 2005 146: 607-12.
8. Nunez J, Celi FS, Ng L, Forrest D. Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system. *Mol Cell Endocrinol* 2008 287: 1-12.
9. Zhang J y Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol* 2000 62: 439-66.
10. Santisteban P y Bernal J. Thyroid development and effect on the nervous system. *Rev Endocr Metab Dis* 2005 6: 217-28.

11. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988 240: 889-95.
12. Bradley DJ, Towle HC, Young WS 3rd. Spatial and temporal expression of alpha- and beta-thyroid hormone receptor mRNAs, including the beta 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. *J Neurosci* 1992 12: 2288-302.
13. Bury F, Carre JL, Vega S, Ghandour MS, Rodriguez-Pena A, Langley K, Sarlieve LL. Coexpression of thyroid hormone receptor isoforms in mouse oligodendrocytes. *J Neurosci Res* 2002 67: 106-13.
14. Wallis K, Dudazy S, van Hogerlinden M, Nordstrom K, Mittag J, Vennstrom B. The thyroid hormone receptor alpha1 protein is expressed in embryonic postmitotic neurons and persists in most adult neurons. *Mol Endocrinol* 2010 24: 1904-16.
15. Chan S, Kachilele S, McCabe CJ, Tannahill LA, Boelaert K, Gittoes NJ, Visser TJ, Franklyn JA, Kilby MD. Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex. *Brain Res Dev* 2002 138: 109-16.
16. Visser WE, Swagemakers SM, Ozgur Z, Schot R, Verheijen FW, van Ijcken WF, van der Spek PJ, Visser TJ. Transcriptional profiling of fibroblasts from patients with mutations in MCT8 and comparative analysis with the human brain transcriptome. *Hum Mol Genet* 2010 19: 4189-200.
17. Sinha RA, Pathak A, Mohan V, Babu S, Pal A, Khare D, Godbole MM. Evidence of a bigenomic regulation of mitochondrial gene expression by thyroid hormone during rat brain development. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 397: 548-52.
18. Monden T, Nakajima Y, Hashida T, Ishii S, Tomaru T, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yamada M, Mori M, Kasai K. Expression of thyroid hormone receptor isoforms down-regulated by thyroid hormone in human medulloblastoma cells. *Endocr J* 2006 53: 181-7.
19. Mader MM y Cameron DA. Effects of induced systemic hypothyroidism upon the retina: regulation of thyroid hormone receptor alpha and photoreceptor production. *Mol Vis* 2006 12: 915-30.
20. Carreon-Rodriguez A, Charli JL, Perez-Martinez L. T3 differentially regulates TRH expression in developing hypothalamic neurons in vitro. *Brain Res* 2009 1305: 20-30.
21. Brent GA, Larsen PR, Harney JW, Koenig RJ, Moore DD. Functional characterization of the rat growth hormone promoter elements required for induction by thyroid hormone with and without a co-transfected beta type thyroid hormone receptor. *J Biol Chem* 1989 264: 178-82.
22. Umesono K, Murakami K, Thompson CC, Evans RM. Direct repeats as selective response elements for the thyroid hormone, retinoic acid, and vitamin D3 receptors. *Cell* 1991 65: 1255-66.
23. Naar AM, Boutin JM, Lipkin SM, Yu VC, Holloway JM, Glass CK, Rosenfeld MG. The orientation and spacing of core DNA-binding motifs dictate selective transcriptional responses to three nuclear receptors. *Cell* 1991 65: 1267-79.
24. Pombo PM, Baretino D, Espliguero G, Metsis M, Iglesias T, Rodriguez-Pena A.

- Transcriptional repression of neurotrophin receptor *trkB* by thyroid hormone in the developing rat brain. *J Biol Chem* 2000 275: 37510-7.
25. Oppenheimer JH, Samuels HH, Apriletti JW. Molecular basis of thyroid hormone action. New York: Academic Press 1983 pp 498.
  26. Moore DD y Brent GA. Thyroid hormone: half-sites and insights. *Molecular Approaches to the Study of Thyroid hormone Action: a Keystone Symposium*. Tamarron 1991 pp 835-44.
  27. Glass CK y Rosenfeld MG. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes Dev* 2000 14: 121-41.
  28. Ishii S, Yamada M, Satoh T, Monden T, Hashimoto K, Shibusawa N, Onigata K, Morikawa A, Mori M. Aberrant dynamics of histone deacetylation at the thyrotropin-releasing hormone gene in resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinol* 2004 18: 1708-20.
  29. Koibuchi N y Iwasaki T. Regulation of brain development by thyroid hormone and its modulation by environmental chemicals. *Endocr J* 2006 53: 295-303.
  30. Ramos HE y Weiss RE. Regulation of nuclear coactivator and corepressor expression in mouse cerebellum by thyroid hormone. *Thyroid* 2006 16: 211-6.
  31. Dowling AL, Iannacone EA, Zoeller RT. Maternal hypothyroidism selectively affects the expression of neuroendocrine-specific protein A messenger ribonucleic acid in the proliferative zone of the fetal rat brain cortex. *Endocrinology* 2001 142: 390-9.
  32. Heuer H y Mason CA. Thyroid hormone induces cerebellar Purkinje cell dendritic development via the thyroid hormone receptor alpha. *J Neurosci* 2003 23: 10604-12.
  33. Ibhazehiebo K, Iwasaki T, Shimokawa N, Koibuchi N. 1,2,5,6,9,10-alphaHexabromocyclododecane (HBCD) Impairs Thyroid Hormone-Induced Dendrite Arborization of Purkinje Cells and Suppresses Thyroid Hormone Receptor-Mediated Transcription. *Cerebellum* 2011 1: 22-31.
  34. Winter H, Braig C, Zimmermann U, Geisler HS, Franzer JT, Weber T, Ley M, Engel J, Knirsch M, Bauer K, Christ S, Walsh EJ, McGee J, Kopschall I, Rohbock K, Knipper M. Thyroid hormone receptors TRalpha1 and TRbeta differentially regulate gene expression of *Kcnq4* and *prestin* during final differentiation of outer hair cells. *J Cell Sci* 2006 119: 2975-84.
  35. Kapoor R, Ghosh H, Nordstrom K, Vennstrom B, Vaidya VA. Loss of thyroid hormone receptor beta is associated with increased progenitor proliferation and NeuroD positive cell number in the adult hippocampus. *Neurosci Lett* 2010 487: 199-203.
  36. Yanagi Y, Takezawa S, Kato S. Distinct functions of photoreceptor cell-specific nuclear receptor, thyroid hormone receptor beta2 and CRX in one photoreceptor development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 43: 3489-94.
  37. Itoh Y, Esaki T, Kaneshige M, Suzuki H, Cook M, Sokoloff L, Cheng SY, Nunez J. Brain glucose utilization in mice with a targeted mutation in the thyroid hormone alpha or beta receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 98: 9913-8.

38. Venero C, Guadano-Ferraz A, Herrero AI, Nordstrom K, Manzano J, de Escobar GM, Bernal J, Vennstrom B. Anxiety, memory impairment, and locomotor dysfunction caused by a mutant thyroid hormone receptor alpha can be ameliorated by T3 treatment. *Genes Dev* 2005 19: 2152-63.
39. Hashimoto K, Curty FH, Borges PP, Lee CE, Abel ED, Elmquist JK, Cohen RN, Wondisford FE. An unliganded thyroid hormone receptor causes severe neurological dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 98: 3998-4003.
40. Siesser WB, Cheng SY, McDonald MP. Hyperactivity, impaired learning on a vigilance task, and a differential response to methylphenidate in the TRbetaPV knock-in mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 2005 181: 653-63.
41. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967 27: 279-94.
42. Phillips SA, Rotman-Pikielny P, Lazar J, Ando S, Hauser P, Skarulis MC, Brucker-Davis F, Yen PM. Extreme thyroid hormone resistance in a patient with a novel truncated TR mutant. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86: 5142-7.
43. Morte B, Manzano J, Scanlan T, Vennstrom B, Bernal J. Deletion of the thyroid hormone receptor alpha 1 prevents the structural alterations of the cerebellum induced by hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 99: 3985-9.
44. Morte B, Manzano J, Scanlan TS, Vennstrom B, Bernal J. Aberrant maturation of astrocytes in thyroid hormone receptor alpha 1 knockout mice reveals an interplay between thyroid hormone receptor isoforms. *Endocrinology* 2004 145: 1386-91.
45. Guadano-Ferraz A, Benavides-Piccione R, Venero C, Lancha C, Vennstrom B, Sandi C, DeFelipe J, Bernal J. Lack of thyroid hormone receptor alpha 1 is associated with selective alterations in behavior and hippocampal circuits. *Mol Psychiatry* 2003 8: 30-8.
46. Ng L, Hurley JB, Dierks B, Srinivas M, Salto C, Vennstrom B, Reh TA, Forrest D. A thyroid hormone receptor that is required for the development of green cone photoreceptors. *Nat Genet* 2001 27: 94-8.
47. Macchia PE, Takeuchi Y, Kawai T, Cua K, Gauthier K, Chassande O, Seo H, Hayashi Y, Samarut J, Murata Y, Weiss RE, Refetoff S. Increased sensitivity to thyroid hormone in mice with complete deficiency of thyroid hormone receptor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 98: 349-54.
48. Kaneshige M, Kaneshige K, Zhu X, Dace A, Garrett L, Carter TA, Kazlauskaitė R, Pankratz DG, Wynshaw-Boris A, Refetoff S, Weintraub B, Willingham MC, Barlow C, Cheng S. Mice with a targeted mutation in the thyroid hormone beta receptor gene exhibit impaired growth and resistance to thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 97: 13209-14.
49. Abel ED, Moura EG, Ahima RS, Campos-Barros A, Pazos-Moura CC, Boers ME, Kaulbach HC, Forrest D, Wondisford FE. Dominant inhibition of thyroid hormone action selectively in the pituitary of thyroid hormone receptor-beta null mice abolishes the regulation of thyrotropin by thyroid hormone. *Mol Endocrinol* 2003 17: 1767-76.

50. Gothe S, Wang Z, Ng L, Kindblom JM, Barros AC, Ohlsson C, Vennstrom B, Forrest D. Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation. *Genes Dev* 1999 13: 1329-41.
51. Calza L, Forrest D, Vennstrom B, Hökfelt T. Expression of peptides and other neurochemical markers in hypothalamus and olfactory bulb of mice devoid of all known thyroid hormone receptors. *Neuroscience* 2000 101: 1001-1012.
52. Gauthier K, Plateroti M, Harvey CB, Williams GR, Weiss RE, Refetoff S, Willott JF, Sundin V, Roux JP, Malaval L, Hara M, Samarut J, Chassande O. Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor alpha locus. *Mol Cell Biol* 2001 21: 4748-60.
53. Rusch A, Ng L, Goodyear R, Oliver D, Lisoukov I, Vennstrom B, Richardson G, Kelley MW, Forrest F. Retardation of cochlear maturation and impaired hair cell function caused by deletion of all known thyroid hormone receptors. *J Neurosci* 2001 21: 9792-800.