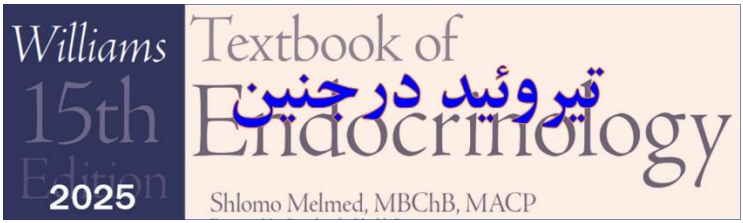


From Chapter 20 Endocrinology of Fetal Development

ترجمه:
دکترمحمدحسن هدایتی اُمامی
دکتر البرز هدایتی اُمامی
متخصص داخلی – غدد
تیرماه ۱۴۰۳

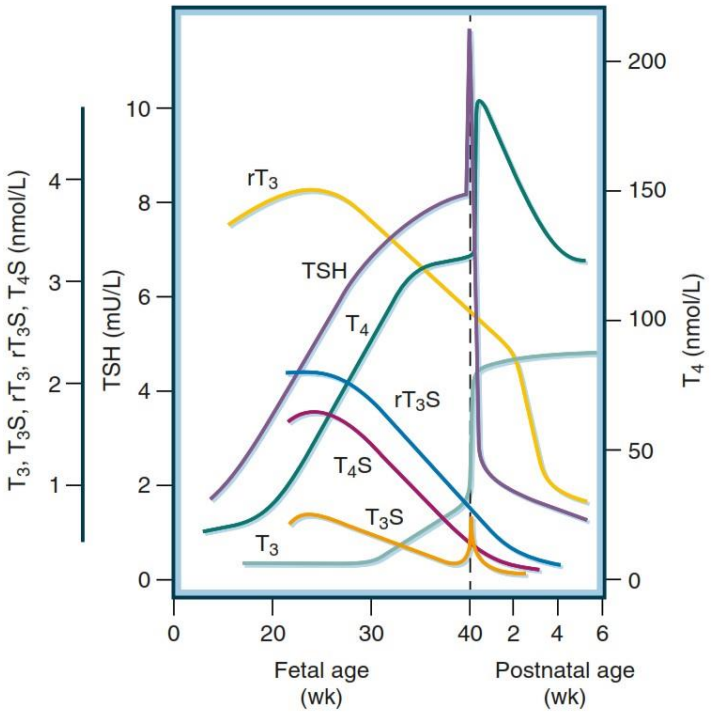
نقش دستگاه هورمونی

در زندگی جنین

تیروئید

ساخت هورمون تیروئید در جنین

در جنین انسان غلظت TSH هیپوفیز و پلاسما در خلال سه ماهه دوم شروع به افزایش می‌کند؛ این امر حدوداً با زمان شکل‌گیری شبکه عروقی باب هیپوفیز مصادف است (شکل ۵).



شکل ۵- الگوی تغییرات چند ماده و هورمون موثر در دوره جنینی و دوره نوزادی:TSH، T4، T3، و rT3، و سولفات های یدوتیرونین‌ها (T4S، T3S، و rT3S)

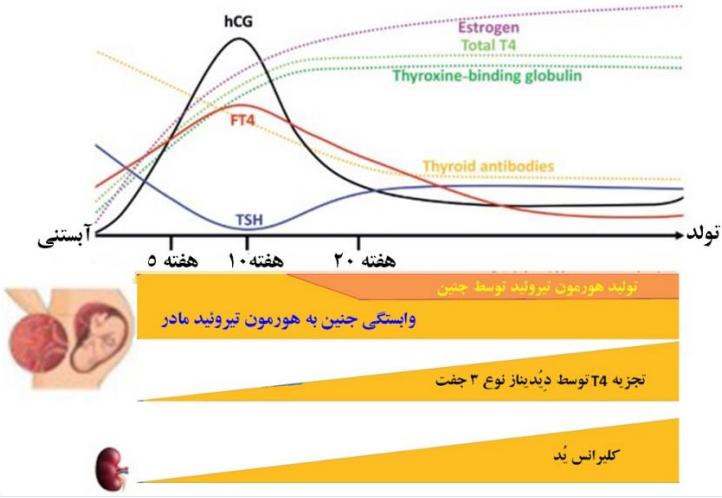
Roti E. Regulation of thyroid stimulating hormone [TSH]
secretion in the fetus and neonate. J Endocrinol Invest. 1988;11:145–158;
Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. N Engl J Med. 1981;304:702–712; and
Santini F, Chiovato L, Ghirri P, et al. Serum iodothyroninines in the human fetus and the newborn:evidence for an important role of
Placenta in fetal thyroid hormone homeostasis.
J Clin EndocrinolMetab.۴۹۸–۸۴:۴۹۳;۱۹۹۹

در موش بیان ژن *TSHR* در روز هفدهم جنینی به مقداری قابل ملاحظه افزونتر می‌شود و همراه با آن غده

تیروئید به طور قابل ملاحظه رشد می‌کند و کار و ساختمان تیروئید هم به سرعت توسعه می‌یابد. بیان ژن tg و TPO زیاد می‌شود و دیده می‌شود که فولیکول‌های تیروئید مشغول هورمون‌سازی‌اند؛ همه این‌ها گواه آن است که می‌باید ژن *TSHR* نقش پراهمیتی در این رویدادها داشته باشد. در موش جهش در ژن *TSHR* با فنوتیپ *hyt/hyt* همراه است؛ این فنوتیپ شامل هیپوتیروئیدی شدید، و هیپوپلازی تیروئید، و ساختمان بسیار ابتدائی فولیکول‌هاست، لیکن تیروئید در جایگاه طبیعی خود قرار دارد.[۲۴۴، ۲۴۵] در انسان، در مادرانی که آنتی بادی‌های مهارکننده ضد *TSHR* پرقدرتی دارند، فنوتیپ مشابه‌ای پیدا می شود. در مادرانی که جهش‌های حذف فعالیت در ژن *TSHR* دارند، نیز همین فنوتیپ مشاهده می‌شود.[۲۴۵]

گرچه جنین در پایان سه ماهه اول شروع به ساختن هورمون تیروئید می‌کند، لیکن سطح هورمون‌های جنین پائین است و جنین در نیمه اول آبستنی همچنان به هورمون‌های تیروئید مادر نیاز دارد و به آن وابسته است(شکل ۶). معلوم شده هیپوتیروئیدی آشکار مادر با عوارض قابل ملاحظه‌ای همراه است. این عوارض عبارتند از ازدست دادن جنین، زایمان پیش رس، و جداشدن جفت، و همچنین تاثیر نامطلوب

بر رشد و نمو مغز جنین و ایجاد نقصان‌های عصبی-شناختی در فرزند[۲۴۶].



شکل ۶- وابستگی جنین به هورمون تیروئید مادر

اثرات کم‌کاری تیروئید تحت بالبنی مادر وضوح کمتری دارد. در آزمایشات روی ماهی زبرا توانسته‌اند شکل-گیری محور هیپوتالاموس-هیپوفیز- تیروئید و تنظیم فیدباک منفی آن توسط هورمون‌های تیروئید را مشخص کنند. اگر جنین در معرض مقدار زیادی هورمون تیروئید قرار بگیرد، در آن پنجره زمانی که هیپوفیز در حال تکوین است، با ایجاد آپوپتوز در یاخته‌های تیروتروپ (TSH سازهای) در حال تکوین، اختلال درازمدتی در نظم کار غده هیپوفیز بوجود می-

آید.[۲۴۷] این یافته‌ها ارتباط و مناسبت نزدیک با دو وضعیت بالینی در زنان آبستن پیدا می کند؛ اول، زنان آبستنی که بیماری گریوز دارند و دچار پرکاری تیروئید هستند، و دوم، زنان آبستن مبتلا به کم‌کاری تیروئید که در آنان در سه ماهه اول آبستنی، در درمان با لووتیروکسین زیاده‌روی می‌شود.

در نیمه اول آبستنی غلظت TSH پلاسما به‌طور فزاینده زیاد می‌شود. غلظت گلبولین چسبنده به تیروکسین و T4 توتال نیز افزایش فزاینده دارد، و از مقدار کم در هفته ۱۴ الی ۱۶ به سطح حداکثر در هفته ۳۵ الی ۴۰ می‌رسد[۲۴۸]. با افزایش تولید T4، سطح غلظت T4 آزاد هم زیاد می‌شود. افزایش غلظت TSH و T4 پلاسما در سه ماه سوم، منعکس کننده به کمال رسیدن پیشرونده کنترل هیپوتالاموس – هیپوفیز است و نشان دهنده آن است که غده تیروئید خوب به TSH پاسخ می‌دهد. در اوایل سه ماهه سوم، ترشح TSH از غده هیپوفیز، به کمبود تیروکسین خون و به TRH واکنش نشان می دهد.[۲۲۵]

دوره افزایش موازی غلظت TSH و T4 آزاد در جنین، درنیمه آخر آبستنی با زایمان تمام می‌شود و در همان اوایل دوره نوزادی، اوج‌گیری دنبال هم TSH و T4 آزاد آغاز می‌شود و پس از آن در خلال دوره نوزادی و کودکی بالاخره به

آهستگی تعادلی بین TSH و T4 آزاد پیدا و نسبت TSH به T4 آزاد متعادل می‌شود.[۲۴۹-۲۵۲] برای شکل گیری و ادامه این نظم و ترتیب می‌باید هماهنگ با هم، ترشح TRH از هیپوتالاموس به کمال برسد، هیپوفیز بتواند به TRH پاسخ بدهد، کنترل فدباک منفی تیروتروپین برقرار شود، و یاخته فولیکولی تیروئید به TSH پاسخ بدهد. غلظت TRH سرم جنین بیشتر از غلظت آن در خون مادر است؛ دلیل آن تولید TRH در خارج از هیپوتالاموس (در جفت و پانکراس) و کاهش تجزیه و نابودی TRH در سرم جنین است.

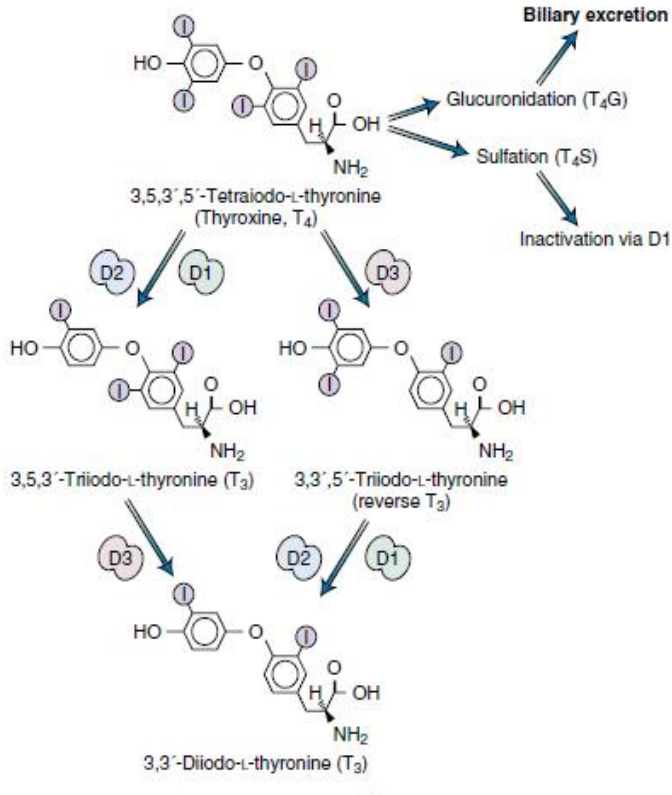
عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز – تیروئید در جنین از مراحلی گذر می‌کند: از کم‌کاری اولیه (خود تیروئید) و ثالثیه (مربوط به هیپوتالاموس) در میانه آبستنی، به کم‌کاری ثالثیه خفیف در خلال هفته‌های آخر در زهدان، تا به محور هیپوتالاموس-هیپوفیز–تیروئید کاملاً به کمال رسیده طی دو ماه اول پس از تولد.[۲۵۳]

یاخته فولیکولی تیروئید بزرگ‌سالان، بدون توجه به تغییرات در غلظت TSH سرم می‌تواند با تغییرات مقدار یُد موجود در غذا، انتقال یا گرفتن یُد را بالا پائین کند.[۲۲۲،۲۲۳] پیش از هفته ۳۶ الی ۴۰ آبستنی، غده تیروئید جنین فاقد این مکانیسم خود تنظیمی است و مستعد آن است که در اثر یُد

اضافه، سنتز هورمون تیروئیدش مهار شود.[۲۵۴، ۲۵۵] یاخته فولیکولی تیروئید جنین در مواجهه با سطح بالای یُدور در خون، قادر نیست به‌دام انداختن یُد را کاهش دهد و از انباشته شدن یُدور در درون یاخته‌های خود جلوگیری و هورمون‌سازی را متوقف کند؛ چنین توانائی یاخته فولیکولی تیروئیدِ به کمال رسیده را "اثر ولف-چایکُف" می‌نامند. چرا یاخته تیروئید نارس در این‌کار خودتنظیمی، ناموفق است؟ دلیل آن احتمالا این است که این یاخته‌های نارس نمی‌توانند تعداد واحدهای NIS موجود در غشاء خود را کاهش دهند و این ناتوانی هم به این علت است که یا نمی توانند از یُددارشدن یک پروتئین ۸ کیلودالتونی و تبدیل آن به پروتئینی ۱۰ کیلو دالتونی جلوگیری کنند یا از مقدار یُددار شدن آن بکاهند.[۲۵۴، ۲۵۶]. علاوه بر به‌کمال رسیدن خودتنظیمی، پاسخدهی تیروئید به TSH هم در خلال سه ماهه آخر آبستنی افزایش می‌یابد.[۲۵۷]

هورمون‌های تیروئید از راه‌های مختلف متابولیزه می شوند: گلوکورونیداسیون، سولفاته شدن، و جدا کردن یُد. جدا کردن یُد، که مهم‌ترین راه متابولیزه شدن هورمون‌های تیروئید است، در یک زنجیره واکنش‌ها، شامل چند مرحله پی‌درپی، انجام می‌گیرد؛ در هر مرحله تنها یک اتم یُد جدا می‌شود.[۲۴۹، ۲۵۸] سه آنزیم مسئول این کارها هستند. آن‌ها را

آنزیم‌های جداکننده یُد (Deiodinase) می‌نامند و محل عمل‌شان هم یُدِ یکی از دو حلقه تترایُدوتیرونین (T4= تیروکسین) است(شکل ۷).



شکل ۷- راه‌های متابولیسم هورمون‌های تیروئید

هر گاه یُد حلقه خارجی (فنولی) جداشود، هورمونی پُر اثر، و هر گاه یُد حلقه داخلی (تیروزیل)جداشود، مولکولی بی اثر ساخته می‌شود. آنزیم‌های جداکننده یُد توسط ژن‌های

جداگانه‌ای رمزگذاری می‌شوند، ولی توالی مشابه یکدیگر دارند. اکثر **T3** فعال موجود درخون در بزرگ‌سالان از همین جداشدن یُد از حلقه خارجی **T4** در کبد و در سایر بافت‌های بیرون از تیروئید ساخته می‌شود. **rT3** فاقد اثر بیولوژیک هم از جداشدن یُد حلقه داخلی در بافت‌های محیطی به‌دست می‌آید.

آنزیم جداکننده یُد نوع ۱ (**D1**) که یُد حلقه خارجی را جدا می‌کند، آنزیمی است پرقدرت؛ درجه میکائلیس (K_m) بالائی دارد. پروپیل‌تیواوراسیل، آن را مهار و هورمون تیروئید آن را تحریک می‌کند. با جداکردن یک اتم یِد، **T4** را به **T3** و **rT3** را به **T2** تبدیل می‌کند. **D1** می‌تواند یُد حلقه داخلی را هم جدا کند و **T3** را به **T2** تبدیل کند. فعالیت **D1** در سرتاسر دوران آبستنی کم است.

آنزیم جداکننده یُد نوع ۲ (**D2**) که این نیز یُد حلقه خارجی را جدا می‌کند، آنزیمی است کم قدرت؛ درجه میکائلیس (K_m) ضعیفی دارد. تحت تاثیر پروپیل‌تیواوراسیل قرار نمی‌گیرد، و هورمون تیروئید آن را مهار می‌کند. با جداکردن یک اتم یُد، **T4** را به **T3** و **rT3** را به **T2** تبدیل می‌کند. به مقداری زیاد در مغز و هیپوفیز بیان می‌شود.

آنزیم جداکننده یُد نوع ۳ (**D3**) یُد حلقه داخلی را جدا می‌کند. وظیفه‌اش بی اثر کردن **T4** و **T3** است.. با

جداکردن یک اتم یُد از حلقه داخلی، T4 را به rT3 و T3 را به T2 تبدیل می‌کند. به مقداری زیاد در بافت‌های جنینی و در جفت بیان می‌شود.

بخش اعظم T3 که از یاخته‌ها، مخصوصا از کبد و کلیه به بیرون به درون گردش خون سرازیر می‌شود، محصول کار D1 است، و D2 مسئول تولید T3 در همان بافت‌هاست. rT3 بی اثر نیز از اکثر بافت‌ها به بیرون نفوذ می‌کند و در پلاسما ظاهر می‌شود.

آنزیم‌های جداکننده یُد از یُدوتیرونین‌ها (دِیُدیناز‌ها) از اعضاء خانواده سلنوپروتئین‌ها هستند. سلنیوم عنصر کمیاب اساسی است که برای ساختن سلنوپروتئین‌ها لازم است. بسیاری از پروتئین‌هائی که یکی از عناصر را در خود دارند، آن عنصر در فرایند تغییر و تحولات پس از ترجمه به پروتئین وصل شده است. در مورد سلنیوم این چنین نیست. سلنیوم در قالب یک اسیدآمینه ویژه به نام SeC=Selenocysteine در هنگام ترجمه mRNA، وارد ساختمان پلی‌پپتید می‌شود. mRNA مربوطه، برای شناخت سلنوسیستئین، توالی معینی (به نام توالی جاگذاری سلنوسیستئین =SECIS) دارد و طبق دستور آن توسط کُد نوکلئوتیدی سه گانه (UGA)، SeC را در جای دقیقاً معین توالی اسیدآمینه‌های پلی‌پپتیدِ در دستِ ساخت، جاگذاری می‌کند.

برای پیشبرد این جاگذاری، پروتئین چسبنده‌ای لازم است که SBP2 نامیده می‌شود. همین SBP2، فاکتوری کلیدی برای جاگذاری سلنوسیستئین در ساختمان سلنوپروتئین‌هاست.

چند نکته جالب در این مورد وجود دارد. یکی آن‌که سلنوسیستئین در حالت عادی در بدن وجود ندارد و درست در هنگام ساخت هر سلنوپروتئین ساخته می‌شود، دوم آن‌که سلنوسیستئین را اسیدآمینه شماره ۲۱ می‌نامند. نکته سوم آن که کُد سه گانه نوکلئوتیدی UGA ، یکی از سه کُدی است که در همه موارد دیگر، دستور توقف پلی‌پپتید سازی را می‌دهد، ولی در مورد سلنوپروتئین‌ها به خاطر وجود آن توالی جاگذاری سلنوسیستئین(SECIS)، وظیفه تازه‌ای پیدا می‌کند و یکی از کُدهای سازنده پلی‌پپتید می‌شود.

جهش در ژن SBP2 را گزارش کرده اند. منجر به کمبود چندین سلنوپروتئین می‌شود و بیماری با گرفتاری چند دستگاه بدن ایجاد می‌کند: تاخیر رشد، میوپاتی و حساسیت به نور، هیپوگلیسمی غیرکتوزی، کولیت، و ناباروری.[۲۵۹، ۲۶۰] فعالیت D2 ناهنجار است، لذا T3 کم و T4 و rT3 زیاد است و TSH هم اندکی افزایش یافته است چون سلنوپروتئین‌ها آنتی‌اکسیدان هم هستند، آسیب بافت ممکن است به افزایش غلظت ROS ربط داشته باشد[۲۶۰، ۲۶۱].

در جوندگان و در انسان توانسته‌اند توزیع دیُدینازها را در بافت‌ها مشخص کنند(جدول ۱).[۲۶۲]

جدول ۱- بیان دیُدیناز در بافت‌های انسان و جوندگان

TABLE 20.2 Deiodinase Expression in Human and Rodent Tissues

Tissue	D1	D2	D3
Brain	X	X	X
Pituitary	X	X	
Thyroid	X	X[a]	
Liver	X		X[b]
Kidney	X		
Ovary	X		X
Ear		X[a]	
Heart		X[a]	
Muscle		X[b]	
Skin		X	X
Testes		X	X
Uterus		X	X
Brown fat		X	

a تنها در انسان، b تنها در جنین

St. Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, et al. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. Thyroid. 2005;15:905–916.

دیُدیناز ۲ (D2) در میانه آبستنی قابل مشاهده است و نقشی مهم در تامین T3 برای بافت مغز در حال تکوین دارد،

و در دوره نوزادی تولید گرما در بافت چربی قهوه‌ای را تنظیم، و ترشح TSH از غده هیپوفیز را هم تنظیم می‌کند.

فعالیت دیُدیناز ۳ (D3) در جفت، کبد، و شاید پوست جنین مشاهده می‌شود، و مسئول غلظت بالاتر rT3 در جنین است و در بیشتر دوران زندگی جنینی، اثرات متابولیک هورمون‌های تیروئید را محدود می‌کند.

در جنین انسان تا میانه آبستنی با دخالت D1 مقدار اندکی T4 به T3 تبدیل و وارد گردش خون می‌شود؛ تا هفته ۳۰ آبستنی، غلظت T3 پلاسما کم (کمتر از ۱۵ نانوگرم در دسی‌لیتر) است، و پس از آن مقدار متوسط آن در زمان ترم به ۵۰ نانوگرم در دسی‌لیتر افزایش می‌یابد(به شکل ۵).[۲۵۰] از طرف دیگر غلظت T3 مغز جنین تا هفته ۲۰ الی ۲۶ آبستنی، به خاطر دخالت سودمند D2، ۶۰ تا ۸۰ درصد غلظت آن در افراد بزرگ‌سال است. اگر جنین هیپوتیروئید باشد، برای نزدیک به طبیعی نگه‌داشتن غلظت T3 در مغز جنین، D2 زیاد و D3 کم می‌شود.

واکنش سولفاته کردن در بافت‌های جنین فعال است و متابولیت‌های اصلی هورمون تیروئید در جنین، سولفات‌های یُدوتیرونین هستند.[۲۴۹، ۲۶۳، ۲۶۴] در میانه آبستنی در کبد، ریه، و مغز جنین، سطح بالائی از فنیل سولفوترانسفرازها (SULT

ها) وجود دارد. در دوره نوزادی فعالیت SULT ها به سرعت کم می‌شود.[۲۶۴] در سه ماهه آخر آبستنی گوسفند، میزان تولید T_4 و متابولیت‌ها به قرار زیر است؛ غیر از T_3 و شاید T3S، بقیه متابولیت‌ها همه فاقد اثر بیولوژیکند. بنابراین در بدن جنین ۹۰٪ متابولیت‌ها تاثیر بیولوژیک ندارند.[۲۶۳] به دو دلیل متابولیت‌های سولفاتی در سرم جنین انباشته می‌شوند: یکی به خاطر پائین بودن فعالیت D1 در بافت‌های جنین است و دیگری آن‌که D3 نمی‌تواند یُدوتیرونین‌های سولفاته را متابولیزه کند.[۲۵۶، ۲۶۵] میزان تولید T_3 از هفته ۳۰ تا ترم، به‌طور فزاینده زیاد می‌شود؛ این افزایش هم، به دو دلیل است: از یک طرف فعالیت D1 در کبد و بافت‌های دیگر به کمال می‌رسد و از طرف دیگر، فعالیت D3 در جفت کاهش می‌یابد.[۲۵۷، ۲۶۴] در جنین گوسفند، فعالیت D1 کبد در سه ماهه آخر آبستنی به‌طور فزاینده زیاد می‌شود.[۲۶۶]

میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در شبانه روز	
۴۰	T_4
۱۰	T_4 Sulfate(T_4S)
۵	rT_3
۱۲	rT_3S
۲	T_3
۲	T_3S

از قدیم می‌گفتند هورمون‌های تیروئید، به‌طور پاسیو، وارد یاخته‌ها می‌شوند. امروزه این نظر مورد تردید قرارگرفته‌است، زیرا چندین دسته ناقل یافته‌اند که یُدوتیرونین‌ها را از

غشاء یاخته‌ها عبور می‌دهند.[۲۶۷-۲۶۹] این ناقل‌ها به خانواده ناقل‌های مختلف تعلق دارند و شامل خانواده ناقل‌های آنیون-های آلی، اسیدآمینه‌ها، و مواد محلول مونوکربوکسیلات می-شوند؛ می توان از **OATP** و **SLC21** نام‌برد.[۲۶۷-۲۶۹]

The organic anion transporting polypeptide (OATP) family
The solute carrier family 21 (SLC21)
The monocarboxylate transporter 8 (MCT8)

اهمیت این ناقل‌ها هنوز روشن نیست، ولی جهش در یکی از ناقل‌ها (**MCT8**) را مسبب یک سندروم در انسان دانسته‌اند. ناقل مونوکربوکسیلیک ۸ (**MCT8**) که یکی از اعضاء خانواده **SLC21** است، ناقل اختصاصی هورمون تیروئید در مغز در حال تکوین است.کاهش آن منجر به سندرومی وابسته به **X** می‌شود مرکب از اختلال کار تیروئید و تاخیر سایکوموتور به نام سندروم **Allan-Herndon-Dudley.** از مشخصات این سندروم ، محروم ماندن مغز از هورمون تیروئید است که منجر به اختلال شدید در فعالیت پسیکوموتور می-شود و در بافت‌های محیطی هم غلظت **T3** زیاد است.[۲۷۰-۲۷۲] در یک مطالعه معلوم شده که آسیب به مغز جنین‌های انسان در همان زهدان رخ می‌دهد.[۲۷۳] در نوزاد موش‌ها، محل بیان ژن *MCT8* را در نورون‌های پیاز بویائی، قشر مغز، هیپوکامپ، و آمیگدال ردیابی کرده‌اند. می‌گویند تمام یاخته‌های حساس

به هورمون تیروئید، ناقل‌های غشائی یُدوتیرونین را بیان می‌کنند. گیرنده سطح یاخته‌ای برای T4 یافته‌اند؛ آن را اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ می‌نامند و معتقدند تاثیر T4 در به فعالیت در آوردن راه MAPK از همین جا شروع می‌شود؛ این راه در آنژیوژنز و احتمالا در پلی‌مریزاسیون آکتین و مهاجرت نورون‌ها دخالت دارد.[۲۷۴] هنوز مبنای پیدایش و اهمیت این گیرنده‌های سطح یاخته‌ای و ناقل‌های غشائی در تکوین جنین می‌باید مورد بررسی و کنجکاوی بیشتری قرار بگیرد. مطالعات اخیر حاکی از آن است که MCT8 علاوه بر نقشی که به عنوان ناقل هورمون تیروئید دارد، برای ترشح طبیعی هورمون تیروئید هم لازم است.[۲۷۵]

در مورد درمان مبتلایان به کمبود MCT8، راه‌های درمانی زیادی در اختیار نداریم. پروپیل‌تیواوراسیل(PTU) تولید هورمون را مهار و از تبدیل T4 به T3 جلوگیری می کند. تجویز آن به همراه لووتیروکسین تاثیر محدودی بر متابولیسم دارد، ولی فاقد تاثیر بر نماهای عصبی این سندروم است. تاکنون دو داروی مقلد هورمون تیروئید به نام‌های اسید دی‌یدوتیروپروپیونیک (DIPTA) و اسید تری‌یُدوتیرواستیک (TRIAC)، را تحت بررسی دارند. DIPTA را در چند بیمار ۹ ساله به بالا به‌کار برده‌اند و دیده‌اند که در موش از جفت عبور

می‌کند و به یاخته‌های عصبی هدف می‌رسد و تاثیری همانند T3 برجای می‌گذارد. [۲۷۶، ۲۷۷] **. بنابراین ممکن است برای درمان کمبود MCT8 در جنین کاندید مناسبی باشد.**