

Williams  
15th  
Edition  
2025

# Textbook of تیروئید در جنین Endocrinology

Shlomo Melmed, MBChB, MACP

From Chapter 20 Endocrinology of Fetal Development

ترجمه:

دکتر محمدحسن هدایتی آمامی

دکتر البرز هدایتی آمامی

متخصص داخلی - غدد

تیرماه ۱۴۰۳

## نقش دستگاه هورمونی

### در زندگی جنین

#### تیروئید

**هورمون تیروئید چگونه اثر می کند؟**

تاثیرات کلاسیک هورمون تیروئید با میانجی گری

گیرنده های هسته ای فعال هورمون تیروئید (TRها) انجام می -

گیرد؛ TRها عضوی از خانواده بزرگ فاکتورهای رونویسی

هسته ای هستند که شامل گیرنده استروئید / رتینوئید /

ویتامین D هم هست.

این گیرنده‌های هورمون تیروئید دارای دو ژن هستند:  
*THRA* روی کروموزوم ۱۷ که رمزگذار  $TR\alpha$  است و *THRB*  
روی کروموزوم ۳ که رمزگذار  $TR\beta$  است.<sup>۲۷۸</sup> این ژن‌ها با  
یکدیگر رمزگذار چهار گونه مختلف گیرنده کلاسیک  $TR\alpha1$ ،  
 $TR\alpha2$ ،  $TR\beta1$ ، و  $TR\beta2$  هستند. غیر از  $TR\alpha2$ ، بقیه به  
هورمون‌های تیروئید می‌چسبند (نسبت تمایل چسبندگی  $T3$   
ده برابر  $T4$  است) و برای راه انداختن رونویسی از ژن، به *DNA*  
هم متصل می‌شوند. گرچه گونه  $TR\alpha2$  به هورمون تیروئید  
نمی‌چسبد، ولی به *DNA* متصل می‌شود، بنابراین می‌تواند  
مانع چسبیدن سایر گونه‌های گیرنده تیروئید به *DNA* شود.

گیرنده‌های هورمون تیروئید ( $TR$ ها)، به صورت تک  
مولکولی، دو مولکولی یکسان، یا دو مولکولی نایکسان وجود  
دارند. گیرنده نایکسان با پیوند با یکی از سایر اعضای خانواده  
گیرنده‌های هسته‌ای، نظیر رتینوئید X تشکیل و به صورت  
*RXR* نمایش داده می‌شود. گونه‌های دیگری از گیرنده هورمون  
تیروئید هم یافته‌اند، از جمله  $TR\Delta\alpha1$  و  $TR\Delta\alpha2$ ، ولی به  
*DNA* یا  $T3$  متصل نمی‌شوند و ممکن است مانع تاثیر گیرنده  
تیروئید یا گیرنده رتینوئید شوند.<sup>۲۷۹</sup>

گیرنده‌های هورمون تیروئید در مراحل مختلف تکوین  
جنین و به صورت متفاوت در جاهای مختلف، هم در بافت‌های

جنین و هم در بافت‌های بزرگسالان بیان می‌شود. پروتئین  $TR\alpha$  در اکثر بافت‌ها وجود دارد.  $TR\beta 1$  در کبد، کلیه، و ریه و همچنین در مغز، حلزون گوش، و هیپوفیز جنین در حال تکوین بیان می‌شود. بیان  $TR\beta 2$  عمدتاً محدود است به غده هیپوفیز، رتین، و حلزون گوش.<sup>۲۵۷، ۲۷۸</sup> آن‌طور که از مطالعه با حذف ژن در موش‌ها دریافته‌اند، این گیرنده‌ها در کارهای فراوانی شراکت دارند، ولی توانسته‌اند اثرات اصلی این یا آن گیرنده را معین کنند (جدول ۲). حذف هم ژن  $TR\alpha$  و هم ژن  $TR\beta$  در موش باعث مرگ آن‌ها نمی‌شود، لیکن موجب بالا رفتن سطح TSH، کری، برادی‌کاردی، و کاهش رشد در دوره پس از تولد با تاخیر در رشد و نمو استخوان می‌شود.<sup>۲۵۷</sup> در دو مورد ژن‌های معیوب با اختلال در تکوین روده، باعث مرگ موش‌ها می‌شوند: یکی دوام گونه  $TR\Delta\alpha$  از ژن  $TR\alpha$  است، و دیگری حذف توام هر دو ژن  $TR\alpha$  و  $TR\beta$  است.<sup>۲۷۹</sup>

در مغز جنین موش در روزهای ۱۲ الی ۱۴ آبستنی (ترم آن‌ها روز ۲۱ است)، mRNA مربوط به  $TR\alpha 1$  و چسبیدن به گیرنده قابل مشاهده است، مقدار این هردو، در زمان تولد به حداکثر خود می‌رسد. گونه  $TR\beta 1$  را می‌توان در زمان تولد مشاهده کرد و در اوایل دوره پس از تولد، مقدار آن نزدیک به چهل برابر می‌شود. در مغز جنین انسان، دو نوع  $TR\alpha 1$  و  $TR\beta 1$  و چسبیدن به گیرنده در هفته ۸ الی ۱۰ آبستنی وجود

دارد؛ رونوشت **TR $\alpha$ 1** و اشغال گیرنده در هفته ۱۶ الی ۱۸ آبستنی، هشت الی ده برابر می شود. **۲۸۲،۲۸۱،۲۵۷** در هفته ۱۳ الی ۱۸ آبستنی می توان چسبیدن به گیرنده را در کبد، قلب، و ریه مشاهده کرد. **۲۸۲،۲۵۷،۲۸۱**

جدول ۲- گونه های اصلی گیرنده هورمون تیروئید و کار آنها در موش در حال تکوین

Brain	Thermogenesis
TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1	TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2
Pituitary TSH secretion	Inner ear
	TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 2
	TR $\beta$ 2, TR $\alpha$ 1
Pituitary GH secretion	Retina
	TR $\beta$ 2
	TR $\alpha$ 1
Bone maturation	Intestine
TR $\alpha$ 1	TR $\alpha$ 1
Liver	Heart
TR $\beta$ 1	TR $\alpha$ 1

GH, growth hormone; TR, thyroid hormone receptor; TSH, thyroid-stimulating hormone. Modified from Yen P. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. The Thyroid. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; ۲۰۰۵:۱۳۵-150; Flamant F, Samarut J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knockin mutant mice. Trends Endocrinol Metab. 2005;14:85-90; and Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nat Rev Endocrinol. ۲۰۱۴;10:582-591.

جهش های نامفهوم هتروزیگوت در ژن **THRA** (که رمزگذار **TR $\alpha$ 1** است) را در کسانی دیده اند که دچار کوتاهی

قد، تاخیر در رشد و نمو، و یبوست مزمن بوده‌اند. این جهش‌ها به صورت منفی غالب، خودنمایی می‌کنند. TR $\alpha$ 1 گیرنده غالب در استخوان، لوله گوارش، عضله قلب و عضله مخطط، و دستگاه عصبی مرکزی است و آن نمای ظاهری با این یافته، همخوان است. <sup>۲۸۳، ۲۸۴</sup>

### ریشه‌های شکل‌گیری ترشح هورمون تیروئید

نقش هورمون تیروئید مادر در خلال تکوین جنین هنوز مورد مناقشه است. D3 با غلظتی بسیار زیاد در جفت وجود دارد و اکثر هورمون‌های تیروئید رسیده از خون مادر را بی‌اثر می‌کند. یُدوری که بدین طریق آزاد می‌شود، مورد استفاده جنین قرار می‌گردد تا هورمون‌های تیروئیدی خود را بسازد. علی‌رغم محدودبودن عبور T4 از جفت و غالب بودن تولید متابولیت‌های بی‌اثر هورمون تیروئید در جنین، باز سطح T4 آزاد در مایعات جنینی به طور قابل ملاحظه بالا است؛ این سطح بالای T4 آزاد در ابتدای آبستنی از طریق عبور از خون مادر به جفت و در مراحل بعدی آبستنی از تولید در غده تیروئید خود جنین تامین می‌شود. <sup>۲۰، ۲۱</sup> در اوایل آبستنی تنها منبع T4 موجود در مایعات جنین، همان عبور از جفت است و همین منبع برای رشد و نمو طبیعی دستگاه عصبی جنین ضروری است. بین هفته ۶ الی ۱۱ آبستنی در مایع سلومیک

جنین انسان می توان T4 را یافت؛ مقدار آن ۰/۳۸-۰/۱۵۴ میکروگرم در دسی لیتر (۵/۰ الی ۲ نانومول در لیتر) است؛ در این زمان هنوز غده تیروئید جنین کار خود را شروع نکرده است.<sup>۲۸۵</sup> در هفته ۱۰ آبستنی می توان در مغز جنین غلظت پائینی از T4 را پیدا کرد. عبور هورمون های تیروئید از جفت تا ترم ادامه دارد و در آن موقع غلظت T4 سرم در جنینی که فاقد تیروئید است بین ۲/۳ تا ۵/۴ میکروگرم در دسی لیتر (۳۰ الی ۷۰ نانومول در لیتر) است.<sup>۲۸۶</sup>

نتیجه مطالعه با روش تعادل ایزوتوپی در موش های آبستن حاکی از آن است که ۱۵ الی ۲۰ درصد T4 بافت های جنین، از مادر به جنین می رسد. همان طور که گفته شد در اوایل آبستنی هورمون های تیروئید از جفت عبور می کنند و همان سطح پائین T4 آزادی را تامین می کنند که در هفته ۱۲ الی ۲۰ آبستنی برای تکوین مغز جنین ضروری است؛ همان طور که می دانیم تا این زمان هنوز تیروئید خود جنین شروع به کار نکرده است.<sup>۲۸۰</sup> تا حوالی زایمان، اکثر هورمون تیروئید موجود در بخش های مختلف بدن جنین بی اثر می شود؛ یا سولفات می شود یا ید آن ها جدا می شود. این خنثی شدن هورمون های فعال خون جنین، وضعیت متابولیک T3 کم را برقرار نگه -

میدارد و با این کار، رشد جنین و به کمال رسیدن طبق برنامه بافت‌ها را تسهیل می‌کند.

تکوین طبق برنامه بافت‌های منتخب جنین که تحت تاثیر هورمون تیروئید انجام می‌شود، نیازمند کنش/واکنش عامل‌های زیر در خود آن بافت‌ها است: D1، D2، گیرنده‌های هورمون تیروئید، فاکتورهای کمکی آن گیرنده‌ها، و ژن‌هایی که تحت تاثیر هورمون تیروئید قرار می‌گیرند. در اکثر بافت‌هایی که تحت تاثیر هورمون تیروئید قرار می‌گیرند، زمان رویدادهای مربوط به کمال رسیدن آن بافت‌ها، تحت کنترل حالتی از گیرنده‌های تیروئید است؛ گیرنده در این حالت مثل **کلیدی مولکولی** عمل می‌کند. هرگاه T3 در دسترس نباشد، گیرنده که اکنون بدون چسبانه مانده است (به صورت Aporeceptor)، وقفه‌دهنده کمکی خود را فرا می‌خواند و رونویسی از ژن را خاموش می‌کند. گیرنده بدون T3 چسبیده به آن، از راه دیگری هم وارد عمل می‌شود: مانع چسبیدن گیرنده به DNA می‌شود و از این راه هم، می‌تواند رونویسی را متوقف کند. عوامل زیر باید همزمان در محل وجود داشته باشند تا رویدادهای به کمال رساننده هر بافت شروع شوند: T3، گیرنده چسبیده به T3، حذف وقفه‌دهنده کمکی و به-جای آن وارد میدان شدن فعال‌کننده‌های کمکی و ایجاد

مجموعه گیرنده کامل فعال، و به فعالیت درآمدن ژن‌های رونویسی تاثیر پذیر آن رویدادها.

این رویدادهای برنامه ریزی شده را در مطالعات روی موش‌های ترانس ژنیک، از جمله درباره بافت‌های مغز، کبد، قلب، روده، و استخوان، و حرارت زائی، و اریتروپوئز طحال مورد کنجکاوی قرار داده‌اند. <sup>۲۸۸-۲۹۴</sup> زمان وقوع این رویدادها در موش دامنه وسیعی دارد و به عنوان نمونه شامل موارد زیر است:

- تکوین عصبی مغزمیانی در همان اوایل در روز ۱۵ آبستنی
- فعال شدن آنزیم‌های کبدی، کانال‌های یونی قلب، و اریتروپوئز طحالی در حوالی زایمان
- به کمال رسیدن مغز، روده، و استخوان و حرارت زائی پس از تولد

زمان زایمان موش‌ها، معادل میانه آبستنی انسان است. در موش‌های دچار کم‌کاری تیروئید دیده‌اند که اثرات وقفه دهنده Aporeceptor (گیرنده‌های تیروئید بدون چسبانه)، به کمال رسیدن بافت مغز، استخوان، روده، طحال، و قلب را به تاخیر می‌اندازد. <sup>۲۹۰</sup> افزایش سطح T3 خون که پس از زایمان در موش و انسان روی می‌دهد، در حال طبیعی برانگیزاننده



تکوین فعالیت‌های بافت‌هایی ( نظیر کبد، روده، و قلب، و حرارت زائی چربی قهوه‌ای) است که برای متابولیسم و هوموستاز مرحله پس از تولد ضروری است. به کمال رسیدن بینائی و شنوائی مربوط به تحریک هورمون تیروئید توسط بیان D2 در همان بافت‌ها، با تولید T3 در همانجا برانگیخته می‌شود؛ زمان وقوع این رویداد در موش در مرحله پس از زایمان و در جنین انسان احتمالاً در پایان میانه سه‌ماهه دوم آبستنی است.

در جنین انسان با دخالت T3، بافت‌ها، از جمله بافت کبد، قلب، چربی قهوه‌ای، و استخوان به کمال می‌رسند و بدین ترتیب در دوره اواخر آبستنی و حوالی زایمان آماده پاسخدهی به هورمون‌های تیروئید می‌شوند. برای تکوین طبیعی جنین، تاثیرات پاراکرین هورمون تیروئید اهمیت حیاتی دارد. به عنوان مثال در حلزون گوش، در بافت همبندی چسبیده به پوشش شنوائی، و در گانگلیون حلقوی، یعنی همانجائی که گیرنده هورمون تیروئید وجود دارد، D2 بیان می‌شود.<sup>۲۹۵</sup> از روی آن می‌توان گفت یاخته‌های دارای D2 در بافت همبندی، T4 را از خون می‌گیرند، آن را به T3 تبدیل می‌کنند و این T3 را در کنار یاخته‌های پاسخده به T3 رها می‌کنند. وضعیت مشابه‌ای در مغز رخ می‌دهد؛ D2 عمدتاً در یاخته‌های

گلیال بیان می‌شود و نورون‌ها و اولیگودندروسیت‌های مجاور آن‌ها دارای گیرنده‌های هورمون تیروئید هستند. در نواحی دیگر مغز مثلاً در غده هیپوفیز، هیپوکامپ، و هسته کودات، هم D2 و هم گیرنده‌های هورمون تیروئید بیان می‌شود. از طرف دیگر در نورون‌ها، همراه با گیرنده هورمون تیروئید، D3 هم بیان می‌شود؛ بدین ترتیب، این بافت‌های پاسخده و حساس به اثرات هورمون اضافی تیروئید، محافظت می‌شوند. <sup>۲۹۶</sup>

اثرات هورمون تیروئید و تاثیر آن‌ها در تنظیم تکوین مغز، امری پیچیده است. در پنجره‌ای (محدوده زمانی) بحرانی از تکوین مغز، برای برقرار کردن مدارات عصبی، حضور فعال هورمون تیروئید اهمیت حیاتی دارد. این هورمون‌ها محرک-های لازم برای تمایز و به‌کمال رسیدن چندین فرایند را در دستگاه عصبی فراهم می‌کنند:

- نوروزنز و مهاجرت یاخته‌های عصبی در هفته ۵ الی ۲۴ آبستنی.
- تمایز یاخته‌های عصبی، رشد دندریتها و اکسون‌ها، ایجاد سیناپس، گلیوزنز در اواخر آبستنی الی ۶ ماه پس از زایمان.
- پیداش میلین در سه ماهه دوم آبستنی الی ۲۴ ماه پس از زایمان.
- سنتز آنزیم‌های مربوط به ناقل‌های عصبی.

گیرنده‌های هورمون تیروئید با غلظت زیاد در نورون-های در حال تکوین و در نواحی مختلف مغز جنین، از جمله در مخ، مخچه، قشر شنوایی و بینائی وجود دارد. این هورمون‌ها

به گیرنده خود می‌چسبند و تعدادی ژن، از جمله ژن‌های زیر را فعال می‌کنند: میلین، نوروتروپین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها، بخش‌های اسکلت یاخته‌ها، فاکتورهای رونویسی، پروتئین‌های ماتریکس خارج یاخته‌ای و مولکول‌ها برای چسبیدن، مولکول‌های صدور/اجرای دستورات درون یاخته‌ای، و ژن‌های میتوکندری و مخچه.

هورمون تیروئید برای رشد طبیعی استخوان هم، پراهمیت است. استخوانی شدن غضروف ( **endochondral ossification** ) را تنظیم می‌کند و در صفحه رشد، هم در **In vivo** و هم در **In vitro**، تمایز کندروسیت‌ها را تحت کنترل دارد. گیرنده‌های هورمون تیروئید در استئوبلاست‌ها و کندروسیت‌های صفحه رشد بیان می‌شوند و در استخوان، ژن‌های هدف **T3** را یافته‌اند. **T3** بسته شدن سوتورهای جمجمه را **In vivo** تحریک می‌کند. <sup>۲۹۷</sup>

هورمون تیروئید در حوالی زایمان، رونویسی **Thermogenin** را تحریک می‌کند. این پروتئین نام دیگری هم دارد: **UCP1 = Uncoupling protein 1**. کار این پروتئین آن است که فسفوریلاسیون نوکلئوتید را از مسیر تولید **ATP** منحرف می‌کند و انرژی به جای آن که به صورت **ATP** ذخیره شود، به حرارت تبدیل می‌شود. (شکل ۹). با این کار بی‌آنکه

