



Tiroid Hormonlarının Beyin Gelişimi Üzerine Moleküler Etki Mekanizmaları

Hakan ÖNER
Jale ÖNER

Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
Burdur, TÜRKİYE

Tiroid hormonları (TH) (T_3 ve T_4) gebelik döneminde merkezi sinir sisteminin normal fizyolojik ve morfolojik gelişimi için önemlidir. Maternal kandan alınan T_4 , TH bağlayıcı protein olan transtiretin (TTR) ile fetal beyne taşınır. T_4 , beyinde astrositlerin yüzeyinde bulunan Oatp1c1 hücre zarı taşıyıcı protein aracılığı ile astrositler tarafından alınır. Astrositlerde D2 enzimi tarafından T_3 'e dönüştürülür. T_3 , MCT8 taşıyıcı protein aracılığı ile hücre dışına çıkar ve yine MCT8 aracılığı ile nöronlar tarafından alınır. TH reseptörleri, T_3 bağımlı nükleer transkripsiyon aktivatörleridir ve nöronlarda T_3 'ün biyolojik aktivitelerinin çoğunu düzenlerler.

Sonuç olarak, çalışmalar TH'nin embriyonal beyin gelişimi üzerine etkilerinin TH'nin miktarına, selenoenzimlerin ve TH taşıyıcılarının varlığına, THR'nin fonksiyonlarına bağlı olarak, beyin farklı bölgelerinde ve farklı gelişim aşamalarında değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Tiroid hormonları, beyin gelişimi.

Molecular Mechanisms of Thyroid Hormones on Brain Development

Thyroid hormones (TH; T_4 and T_3) are important for the normal physiological and morphological development of the central nervous system. The T_4 -binding protein, transthyretin (TTR) transports T_4 from the maternal blood to the fetal brain. T_4 transported to the brain is taken up by astrocytes via the Oatp1c1 cell membrane transporter. T_4 is deionated via D2 within the astrocyte and produced T_3 . Then, it is secreted out of the cell via MCT8 which is a cell surface transporter protein in astrocytes. T_3 is taken up via MCT8 by neurons. TH receptors are T_3 -dependent nuclear transcription activators and mediate the biological activities of T_3 .

As a result, the studies showed that the effects of TH on embryonal brain development is affected by TH level, presence of selenoenzymes and TH transporters, THR functions and these effects showed variations according to different parts of brain and at different level of development.

Key Words: Thyroid hormones, brain development.

Giriş

Tiroid hormonları (TH) (3,5,3'-triiodothyronine, T_3 ; 3,5,3',5'-tetraiodothyronine, T_4 ; 3,3',5'-triiodothyronine, rT_3), özellikle gebelik döneminde merkezi sinir sisteminin (MSS) normal fizyolojik ve morfolojik gelişimi için çok önemlidir (1). Bu hormonlar öncelikle miyelinizasyon ve nöronal glial hücre farklılaşması ile ilgili gen aktivitelerini düzenlerler (2). TH'nin fetal beyne ulaşması kompleks bir süreçtir. İnsanlarda fetal tiroid bezi gebeliğin 11-12. haftalarında, birinci trimesterin sonuna yakın dönemde olgunlaşmaya başlar ve yaklaşık gebeliğin 16. haftasında TH'nin salgıları (3). Bu period esnasında, yeterli düzeylerde maternal TH fetal nörolojik gelişim için gereklidir. Maternal hipotiroidizm, doğum sonrası yavrualarda zeka geriliği, sağırılık ve spastisite gibi değişik sinir sistemi bozukluklarına yol açar (4-6). Erken gebelik döneminde maternal TH düzeylerindeki hafif azalmalarda bile düşük IQ'lu yavruaların doğduğu son yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür (7, 8). TH'nin, fetal nörolojik yapıları etkileyen moleküler mekanizmaları, yapılan çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Beyin Gelişiminde Tiroid Hormon Reseptörlerinin Tanımlanması

TH ve Tiroid Hormon Reseptörleri (THR), fetal TH sentezinin yapıldığı gebeliğin 16-18. haftalarından önce, 12. haftada insan fetal beyin korteksinde tespit edilmiştir (9, 10). Bu durum maternal TH'nin plasenta aracılığı ile fütusa taşındığını ve bu kritik süreçte fetal TH sentezinden önce maternal TH'nin beyin gelişimi üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (11). TH ve beyin gelişimi hakkında bilinen çoğu bilgi deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalardan da elde edilmiştir. TH ve THR tiroid bezi gelişmeden önce fetal sıçan beyinde tespit edilmiştir. Sıçan beyinde, TH etkisi için kritik dönemin embriyonal 18. gün ile postnatal 21-25. günler arası olduğu bildirilmiştir (12). Maternal orjinli TH'nin, insanlarda gebeliğin ortasına kadar (16. haftasına kadar),

Geliş Tarihi : 03.10.2012
Kabul Tarihi : 08.11.2012

Yazışma Adresi Correspondence

Hakan ÖNER
Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
Burdur-TÜRKİYE

hakanoner@mehmetakif.edu.tr

siçanlarda ise gebeliğin 17.5-18. günlerine kadar f3tal beyin gelişimi için tek kaynak olduğu g3sterilmiştir (10, 12).

Normal beyin gelişim s3recinde, h3cre g33, dentrit ve akson şekillenmesi, sinaps oluşumu, miyelinizasyon ve gliogenezis gibi olaylar meydana gelir. Gebeliğin erken d3nemlerinde maternal TH eksikliği veya yokluğu, f3tal v3cut gelişiminde azalmaya, serebral kortekste, hipokampusta ve beyincikte molek3ler, morfolojik ve fonksiyonel d3zeyde geri d3n3řs3ms3z n3rolojik hasarlara yol açar. Konjenital hipotiroidi, MSS'inde anormal h3cre çoğalması, anormal h3cre g33, n3ronların ektopik tabakalanması sonucu anormal beyin tabakalanması, dentritik dallanma, sinaps oluşumu ve miyelinizasyon olaylarında yapısal değişiklikler oluşturmasının yanı sıra, yeni doğanlarda zeka geriliği, motor fonksiyonlarda gelişim bozukluğu, işitsel uyarılara anormal tepkiler, şaşılılık, konuşma, biliş, 3đrenme ve hafıza kusurları gibi çeşitli davranış değişikliklerine de neden olur (12-14).

Tiroid Hormonlarının N3rolojik Gelişim 3zerine Etki S3reci

N3rolojik gelişim 3zerine TH'nın etkisi 3 evrede tanımlanmıştır. İlk olarak TH'nın etkisi insanlarda gebeliğin 16.-20. haftalarında, siçanlarda 17.5-18. embriyonik g3nlerde oluşan f3tal tiroid hormon sentezinden 3nce oluşur. Bu period esnasında, sadece maternal olarak sentezlenen anneden gelen TH'na maruz kalır (3, 5, 14) ve serebral korteks, hipokampus ve medial ganglionik eminente n3ronal proliferasyon ve n3ronların g33n3 etkiler (15-19). İkinci evre gelişen beyin hem f3tus hem de anneden TH'nı tedarik ettiği zaman f3tal tiroid fonksiyonlarının başlangıcından sonraki geri kalan gebelik s3recinde oluşur (3, 5, 14). Bu period esnasında, TH'na bağlı olan s3reler glial h3cre farklılaşması ve g33n3n başlaması ve miyelinizasyon başlangıcı ile birlikte n3ron g33, aksonal b3y3me, dentritik dallanma ve sinaptogenezis bu gibi olayları içerir. 33nc3 evre neonatal ve postnatal period da oluşur ve beyne gelen TH tamamen yavru k3kenlidir ve olgunlaşmanın devamı için 3nemlidir. Bu period esnasında, hipokampal dentat girusunda ve serebellumdaki gran3l h3crelerin g33, korteksteki piramidal h3creler ve serebellumdaki Purkinje h3creleri TH'na duyarlıdır ve TH'na bağlı gliogenezis ve miyelinizasyon devam eder (12-14).

Tiroidin T3riyodotironine D3n3řs3m3nde Selenoenzimlerin Rol3

Tiroid bezinin temel salgı 3r3n3, THR'ne etkili bir şekilde bağlanmayan prohormonu tiroksin (T₄) ve daha az 3l3de triiyodotironin (T₃)'dir (20, 21). T₄, THR'ine bağlanmak ve gen ekspresyon profillerindeki TH aracılı değişiklikleri başlatmak için T₃'e d3n3řs3r3lmek zorundadır (21). T₃, biyolojik olarak daha aktiftir ve asıl olarak T₄'3n, iyodotironin deiyodinaz tip 1 ve 2 (D1 ve D2) tarafından deiyonizasyonu ile periferel dokularda oluşturulur (20). İyodotironin deiyodinazlar, TH'nı aktive veya inaktive eden selenoenzimlerdir. Tip 2 deiyodinaz

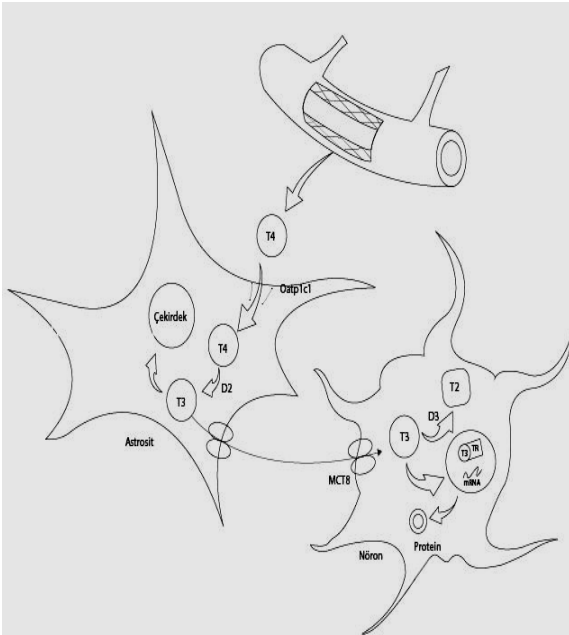
(D2), T₄'3n dış halka iyodin atomunun uzaklaştırılmasını sağlayarak aktif T₃ 3retimine neden olur. Bunun aksine, tip D3 T₃'3 inaktive eder ya da 3,3'-diiodothyronine (T₂) or 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T₃, rT₃) oluşturmak için iç halka iyodin atomunun uzaklaştırılmasını katalizleyerek T₄'3n aktivasyonunu 3nler. Tip D1, T₂, T₃ ve rT₃ oluşturmak için eşit oranlarda i veya dış halka iyodin atomlarının uzaklaştırılmasını katalize eder. Dolaşımdaki T₃, iskelet kaslarında D2'in katkılarına rağmen, çoğu karaciğer ve b3breklerde D1'in etkisiyle T₄'den 3retilir (20, 22, 23).

Siçanlarda yapılan deneysel çalışmalar, beyin gelişiminin lokal olarak T₃'e deiyodinize olan T₄'3n sağlanmasına bağlı olduğunu g3stermiştir. Maternal kandan alınan T₄, beyinde lokal olarak T₃'e d3n3řs3r3l3r. Beyindeki T₃'3n %80'i D2 enzimi tarafından 3retilir. D2 astrositlerde, oligodentrositlerde ve n3ronlarda ekspre edilmiştir (21, 24). Astrositler, beyinde TH'nın degradasyonundan sorumlu olan D3'3 de ekspre eder. (25, 26). D2'nin zit etkilerine sahip olan D3, D2 ile birlikte beyinde T₃ d3zeylerinin s3rd3r3lmesini sağlarlar (27). Astrositler inaktif rT₃'3 T₂'ye d3n3řs3ren D1'i içermezler. (28). F3tal siçanlarda D2 ilk 3nce embriyonal 16.5. g3nde g3r3l3r ve postnatal 15. g3ne doğru tedricen artar. İnsan beyinde D2 ekspresyonu ilk 3nce gebeliğin birinci trimesterinde aynı zamanda T₃'3nde burada 3l3lebildiği beyin korteksinde tespit edilmiştir. D2, f3tal beyin gelişimi için T₃'3 uygun konsantrasyonlarda tutmaktan sorumludur (27, 28).

Tiroid Hormonlarının Taşınması

TH amino asit t3revi hormonlardır ve organik anyon taşıyıcıları (Oatp1c1, Oatp1a2 ve Oatp1a4), L-tipi amino asit taşıyıcıları (Lat1 ve Lat2) ve monokarboksilat taşıyıcıları (MCT8 ve MCT10) aracılığı ile h3cre zarından h3cre içine taşınır. MCT8, primer TH taşıyıcısı olarak bilinmektedir. (29-34). L-sistin ve L-glutamat sodium bağımsız değiştirici (xCT) olan değişmiş amino asitleri neğatif olarak taşıyabilen başka bir amino asit taşıyıcı daha vardır ki, Lat taşıyıcılara yakın 3zellikler g3sterir (35). Kemiricilerde TH'nın giriş yolu, koroid pleksus yoluyla beyin omurilik sıvısına (BOS) giren bazı TH ile serebral dolaşım ve kan-beyin bariyeri yolu ile olur. T₄, TH bağlayıcı protein olan transtiretin (TTR) ile beyne taşınır. Kan yoluyla beyne taşınan T₄, endotelial h3creler 3zerinden geçer ve astrositlerin y3zeyinde bulunan Oatp1c1 h3cre zarı taşıyıcı protein aracılığıyla, astrositler tarafından alınır. Astrositlerde D2 aracılığı ile deiyonize edilerek T₃ 3retilir. T₃, MCT8 aracılığı ile h3cre dışına çıkar ve yine MCT8 aracılığı ile oligodentrositler ve n3ronlar tarafından h3cre içine alınır. H3cre içinde T₃, ya yer değiştirip THR'ne bağlanır ya da D3 aracılığı ile biyolojik olarak inaktif olan T₂'ye metabolize olabilir. İnsanlarda MCT8 eksikliğinin şiddetli zeka geriliği, kas hipotonisi ve hipoplazisi gibi kemiricilerden daha b3y3k n3rolojik hasara yol açtığı bildirilmiştir. İnsanlarda gelişmekte olan n3ronlarda mevcut olmayan, gelişen sian beyinde tanımlanan Lat2'nin bu durum için bir aday olduğu 3ne s3r3lm3řt3r (36, 37).

Beyin nöronlarında MCT8, T₃'ün nöronal alınımı için esastır. MCT8 yetersiz farelerde, T₃ ve T₄'ün beyine alınımı azalır. MCT8 serebral mikrodamarlarda tanımlanmıştır ve insan, fare ve sıçan beyinde Kan-Beyin Bariyerinde (KBB) gösterilmiştir. Oatp 1c1 insan KBB çok az, fare ve rat KBB'de güçlü olarak ekspre edilmiştir. MCT8 yetersiz farelerde Allan-Herndon-Dudley Syndrome (AHDS) hastalarda bulunan nörolojik değişikliklerin farelerde gözlemlenmemesinin nedeni olarak Oatp 1c1'in insanlara oranla farelerde daha yüksek olarak bulunması gösterilmiştir. Oatp 1a2 ve Oatp 1a4 beyinde ekspre edilmiştir. Lat1 ve Lat2 beyin kapiler endotel hücrelerinin luminal ve abluminal membranlarında ekspre edilmiştir. Lat1 ekspresyonu Lat2'den daha yüksektir. xCT beyinde ekspre edilmiştir. xCT oksidatif strese karşı nöronları korur (35).



Şekil 1. Tiroid Hormonlarının Nöronlara Taşınması

Tiroid Hormon Reseptörlerinin Rolü

TH, ağırlıklı olarak nükleer THR'ne bağlanarak biyolojik etki gösterir, fakat belirli no-genomik etkileri de öne sürülmüştür (38-41). Bu reseptörler beyinde hormonal sinyali hücreye bir yanıtı uyum sağlamada merkezi bir role sahiptirler (11, 42). Beyindeki T₃ biyoyararlanımı, TH miktarına, kan-beyin bariyeri yoluyla

taşınmasına, T₄'ün D2 ile deiyonizasyonuna ve D3 tarafından yıkılmasına bağlıdır. THR'leri T₃'ün biyolojik aktivitelerinin çoğunu düzenler (2, 5, 43, 44). THRα ve THRβ olmak üzere iki tip TH reseptör geni ve TRα1, TRβ1, TRβ2 and TRβ3 olarak dört farklı reseptör izoformu vardır ve bunlar arasında, sadece TRα1, TRβ1 ve TRβ2 T₃-bağımlı nükleer transkripsiyon aktivatörleri olarak kabul edilir. Beyinde her iki tip THR geni bulunur. Yetişkin sıçan beyinde, tüm THR'nin %70-80'inden daha fazlası THRα1 izoformudur. Bu reseptör proteinler baskın olarak beyin ve beyincikte bulunur. Hem insanlarda hem de kemiricilerde THRα1 izoformu fetal beyin gelişimi esnasında önemli bir rol oynar. THRα1 mRNA fetal sıçan beyinde nöral tüpte embriyonal 11.5. günde, diensefalon ve ventral rombensefalon embriyonal 12.5. günde tespit edilmiştir (45). Bu bölgelerde bulunan THR'nin gelişiminin erken dönemlerinde bu bölgelerde maternal T₄'den üretilen T₃'ün biyolojik etkilerini düzenlediğine inanılır. THRβ izoformları daha çok postnatal dönemde hipokampal piramidal ve granül hücreleri, paraventrikular hipotalamik nöronlar ve beyincığın Purkinje hücreleri gibi spesifik nöronlarda tanımlanmıştır (46, 47). THRβ izoformları baskın olarak görme ve işitme sistemlerinin gelişimi üzerine TH'nin etkilerini düzenler (48). THR eksikliğinin hipotiroidizmde görülen anormal beyin gelişimine yol açmayabileceğini, T₃ eksikliğinin daha zararlı olduğunu öne süren çalışmalarda mevcuttur (11). Bernal (11) THRα1 knock out farelerde, fareler hipotiroidi olsa bile normal beyin gelişimine sahip olduğunu göstermiştir. THRα1 yokluğunun gelişim esnasında serebellar granül hücre göçünün etkilenmediği başka bir çalışmada da öne sürülmüştür (49).

TRα1 mRNA beyinde hem nöronal hem de glial hücre tiplerinde yaygındır. TH'lerinin astrositlerin fonksiyonunu değiştirdiğini gösteren çok sayıda deliller olmasına rağmen, astrositlerde THR'nin varlığı tartışmalıdır (50, 51). Astrositlerdeki THR'nin varlığı, oligodentrositler ve nöronlar ile karşılaştırıldığında daha düşük konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir (52-54).

Sonuç olarak, çalışmalar karşılaştırıldığında TH'nin embriyonal beyin gelişimi üzerine etkilerinin TH'nin miktarına, selenoenzimlerin ve TH taşıyıcılarının varlığına, THR'nin fonksiyonlarına bağlı olarak, beyin farklı bölgelerinde ve farklı gelişim aşamalarında değişiklik göstermektedir.

Kaynaklar

1. Neale DM, Cootauco AC, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. Clin Perinatol 2007; 34: 543-557.
2. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. Vitam Horm 2005; 71: 95-122.
3. Obregon MJ, Calvo RM, Del Rey FE, de Escobar GM. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. Endocr Dev 2007; 10: 86-98.
4. Glinioer D. Pregnancy and iodine. Thyroid 2001; 11: 471-481.
5. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Role of thyroid hormone during early brain development. Eur J Endocrinol 2004; 151: 25-37.
6. Pearce EN. What do we know about iodine supplementation in pregnancy? J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3188-3190.

7. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 559–578.
8. Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 702–707.
9. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768–1777.
10. Kester MH, de Mena RM, Obregon MJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3117–3128.
11. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 249–259.
12. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development current perspectives. *Endocr Rev* 1993; 14: 94–106.
13. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003; 13: 1005–1012.
14. Narayanan CH, Narayanan Y. Cell formation in the motor nucleus and mesencephalic nucleus of the trigeminal nerve of rats made hypothyroid by propylthiouracil. *Exp Brain Res* 1985; 59: 257–266.
15. Lucio RA, Garcia JV, Ramon Cerezo J, Pacheco P, Innocenti GM, Berbel P. The development of auditory callosal connections in normal and hypothyroid rats. *Cereb Cortex* 1997; 7: 303–316.
16. Cuevas E, Auso E, Telefont M, et al. Transient maternal hypothyroxinemia at onset of corticogenesis alters tangential migration of medial ganglionic eminence-derived neurons. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 541–551.
17. Auso E, Lavado-Autric R, Cuevas E, et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortogenesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004; 145: 4037–4047.
18. Calvo R, Obregon MJ, de Ona CR, del Rey FE, de Escobar GM. 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: 889–899.
19. Woods RJ, Sinha AK, Ekins RP. Uptake and metabolism of thyroid hormones by the rat foetus in early pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 1984; 67: 359–363.
20. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23: 38–89.
21. Crantz FR, Silva JE, Larsen PR. An analysis of the sources and quantity of 3,5,3'-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat cerebral cortex and cerebellum. *Endocrinology* 1982; 110: 367–375.
22. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116: 2571–2579.
23. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 2005; 115: 2524–2533.
24. Zoeller RT. New insights into thyroid hormone action in the developing brain: the importance of T3 degradation. *Endocrinology* 2010; 151: 5089–5091.
25. Courtin F, Chantoux F, Francon J. Thyroid hormone metabolism by glial cells in primary culture. *Mol Cell Endocrinol* 1986; 48: 167–178.
26. Ramauge M, Pallud S, Esfandiari A, et al. Evidence that type III iodothyronine deiodinase in rat astrocyte is a selenoprotein. *Endocrinology* 1996; 137: 3021–3025.
27. Santini F, Pinchera A, Ceccarini G, et al. Evidence for a role of the type III-iodothyronine deiodinase in the regulation of 3,5,3'-triiodothyronine content in the human central nervous system. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 577–583.
28. Esfandiari A, Gavaret JM, Lennon AM, Pierre M, Courtin F. Sulfation after deiodination of 3,5,3'-triiodothyronine in rat cultured astrocytes. *Endocrinology* 1994; 135: 2086–2092.
29. Abe T, Kakyo M, Sakagami H, et al. Molecular characterization and tissue distribution of a new organic anion transporter subtype (oatp3) that transports thyroid hormones and taurocholate and comparison with oatp2. *J Biol Chem* 1998; 273: 22395–22401.
30. Friesema EC, Docter R, Moerings EP, et al. Thyroid hormone transport by the heterodimeric human system L amino acid transporter. *Endocrinology* 2001; 142: 4339–4348.
31. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, et al. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 2003; 278: 40128–40135.
32. Friesema EC, Jansen J, Heuer H, et al. Mechanisms of disease: psychomotor retardation and high T3 levels caused by mutations in monocarboxylate transporter 8. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 512–523.
33. Friesema EC, Jansen J, Jachtenberg JW, et al. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 1357–1369.
34. Friesema EC, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 107–113.
35. Kinne A, Schülein R, Krause G. Primary and secondary thyroid hormone transporters. *Thyroid Res* 2011; 4: 7.
36. Wirth EK, Roth S, Blechschmidt C, et al. Neuronal 3',3,5-triiodothyronine (T3) uptake and behavioral phenotype of mice deficient in Mct8, the neuronal T3 transporter mutated in Allan–Herndon–Dudley syndrome. *J Neurosci* 2009; 29: 9439–9449.
37. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 784–794.
38. Wu Y, Koenig R J. Gene regulation by thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 207–211.

39. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 439–466.
40. Yen PM, Ando S, Feng X, et al. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 246: 121–127.
41. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 2010; 31: 139–170.
42. 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.
43. Flamant F, Samarut J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 85–90.
44. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 1993; 14: 184–193.
45. Bradley DJ, Towle HC, Young WS III. 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: 2288–2302.
46. Bradley DJ, Young WS III, Weinberger C. Differential expression of alpha and beta thyroid hormone receptor genes in rat brain and pituitary. *PNAS* 1989; 86: 7250–7254.
47. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 315: 19–26.
48. Jones I, Srinivas M, Ng L, Forrest D. The thyroid hormone receptor beta gene: structure and functions in the brain and sensory systems. *Thyroid* 2003; 13: 1057–1068.
49. Yacubova E, Komuro H. Intrinsic program for migration of cerebellar granule cells in vitro. *J Neurosci* 2002; 22: 5966–5981.
50. Trentin AG. Thyroid hormone and astrocyte morphogenesis. *J Endocrinol* 2006; 189: 189–197.
51. Mohacsik P, Zeold A, Bianco AC, Gereben B. Thyroid hormone and the neuroglia: Both source and target. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 1-16
52. Ortiz-Caro J, Yusta B, Montiel F. Identification and characterization of L-triiodothyronine receptors in cells of glial and neuronal origin. *Endocrinology* 1986; 119: 2163–2167.
53. Puymirat J. Thyroid receptors in the rat brain. *Prog Neurobiol* 1992; 39: 281–294.
54. Yusta B, Besnard F, Ortiz-Caro J, et al. Evidence for the presence of nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptors in secondary cultures of pure rat oligodendrocytes. *Endocrinology* 1988; 122: 2278–2284.