

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Rol del eje tirotrópico en enfermedades neurodegenerativas

Thyrotropic Axis Role in Neurodegenerative Disorders

Yudelkis Cutié Anido ¹, Amarilis Álvarez Sosa ², Dennis Almaguer Gotay ³, Raúl Aguilera Rodríguez ⁴, Luis E. Almaguer Mederos ⁵

1. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructora. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.
2. Licenciada en Tecnología de la Salud. Asistente. Hospital General Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.
3. Máster en Biotecnologías. Instructor. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.
4. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Asistente. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.
5. Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Auxiliar. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Las hormonas tiroideas actúan como reguladores primarios del metabolismo intermediario en todos los tejidos del organismo; tienen funciones de gran trascendencia a nivel del sistema nervioso, donde ejercen acciones potencialmente neuroprotectoras. Los niveles de las hormonas tiroideas están sujetos a una estrecha regulación en el sistema nervioso y se sugiere que incluso ligeras desviaciones del rango de normalidad pueden estar asociadas a enfermedades neurodegenerativas. En esta revisión se resumieron los hallazgos existentes en torno al papel de las hormonas tiroideas en la fisiología normal y patológica del sistema nervioso, con énfasis en enfermedades neurodegenerativas y los mecanismos moleculares implicados. Las evidencias indican un rol significativo para las hormonas tiroideas en varias enfermedades neurodegenerativas,

si bien es necesaria la realización de estudios prospectivos de mayor envergadura para precisar su función y evaluar su utilidad como bio-marcadores y dianas terapéuticas.

Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas, función tiroidea, hormonas tiroideas, hipertiroidismo, hipotiroidismo, sistema nervioso.

ABSTRACT

Thyroid hormones are primary regulators of intermediate metabolism in all body tissues. Particularly, they have very important functions at the level of nervous system, even having potentially neuro-protective effects. Usually, thyroid hormone levels are under a very close regulation in the nervous system and, because of that, small deviations from the normality range can be associated to neurodegenerative conditions. In this review, evidences about the roles of thyroid hormones in normal and pathological physiology of the nervous system are summarized, with an emphasis in neurodegenerative disorders and the molecular mechanisms involved. Findings suggest a significant role for thyroid hormones in several neurodegenerative diseases, although larger prospective studies are needed to clarify their function and to assess their usefulness as biomarkers and therapeutic targets.

Keywords: neurodegenerative disorders, thyroid function, thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, nervous system.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas representan un serio problema a nivel mundial por el elevado número de individuos afectados y por la carencia de estrategias terapéuticas efectivas. La profundización en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos asociados a estas enfermedades es de vital importancia para la generación de tratamientos curativos.

En este sentido, resulta significativo el que para varias enfermedades neurodegenerativas se hayan reportado alteraciones neuroendocrinas asociadas al síndrome clínico. En particular, en pacientes con las enfermedades de Alzheimer ¹, Parkinson ² o Huntington ³, se encuentran evidencias de alteraciones de la función tiroidea asociadas al proceso patológico.

También existen evidencias experimentales obtenidas en células de mamíferos que vinculan a la ataxia espinocerebelosa tipo 1 con la función tiroidea ⁴. Adicionalmente, se conoce que las hormonas tiroideas contribuyen de modo muy significativo al desarrollo del sistema nervioso ⁵ y a la función neuronal ⁶. Además, se han propuesto varios efectos potencialmente neuroprotectores entre las acciones metabólicas de las hormonas tiroideas ⁷, que pudieran tener una influencia importante en la expresión clínica de estas enfermedades.

La información disponible acerca del rol de las hormonas tiroideas en la fisiología normal y patológica del sistema nervioso se encuentra dispersa en la literatura científica, lo que dificulta obtener una apreciación adecuada de su alcance y valor con vistas a la identificación de bio-marcadores y dianas terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas. Basados en lo anterior, se resumieron los hallazgos existentes en torno al papel de las hormonas tiroideas en la fisiología normal y patológica del sistema nervioso, con énfasis en enfermedades neurodegenerativas y los mecanismos moleculares implicados.

DESARROLLO

Estrategia de búsqueda de información

Se realizó una búsqueda de artículos científicos asentados en las bases de datos PubMed, HINARI, EBSCO y Highwire Press. Se emplearon alternativamente diferentes combinaciones de los siguientes descriptores con el uso del operador booleano "AND": TIROIDES, HORMONAS TIROIDEAS, FUNCIÓN TIROIDEA, TIROXINA, TRIYODOTIRONINA, T₄, T₃, HIPOTIROIDISMO, HIPERTIROIDISMO y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, ENFERMEDAD DE PARKINSON, ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA, ENFERMEDADES POLIIGLUTAMÍNICAS, ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS, ENFERMEDADES POR PRIONES), así como sus equivalentes en inglés. Se realizó un análisis del contenido de los artículos recuperados con el propósito de seleccionar los de mayor relevancia y adherencia a los objetivos del trabajo.

Perspectiva general de la fisiología normal del eje tirotrópico

Las hormonas tiroideas son secretadas por la glándula tiroides bajo el control de la tirotrópica u hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés),

secretada por la adenohipófisis. En cambio, la secreción de TSH es estimulada por la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de tirotropina (TRH, por sus siglas en inglés), y está también sujeta a control, mediante un lazo de retroalimentación negativa, por los niveles circulantes de hormonas tiroideas que actúan sobre la adenohipófisis e hipotálamo ⁸.

Las dos hormonas metabólicas tiroideas son la L-tiroxina (3, 5, 3',5' tetrayodotironina) y la triyodotironina, usualmente conocidas como T₄ y T₃, respectivamente. La tiroxina representa alrededor del 93% de las hormonas metabólicamente activas secretadas por la glándula tiroidea, el 7% restante corresponde a la triyodotironina. Sin embargo, casi la totalidad de la tiroxina secretada por la tiroidea es eventualmente convertida a triyodotironina en los tejidos, de modo que ambas hormonas son funcionalmente relevantes ⁹.

Los niveles plasmáticos normales en adultos para la T₄ alcanzan la cifra de aproximada de 8 g/dL, mientras que la T₃ alcanza niveles de alrededor de 0,15 g/dL. Ambas son ligeramente lipofílicas, por lo que sus formas libres se encuentran en equilibrio con un exceso de formas ligadas a proteína. Tanto como el 99,98% de la T₄ y el 99,8% de la T₃ plasmáticas se encuentran normalmente unidas a proteínas. Las principales proteínas plasmáticas de unión a hormonas tiroideas son la globulina de unión a tiroxina, la albúmina y, en menor proporción, la transtiretina. Las formas libres son las metabólicamente activas, mientras que las formas ligadas a proteína representan un reservorio de movilización rápida ⁸.

Las hormonas tiroideas actúan como reguladores primarios del metabolismo intermediario en todos los tejidos, a través de mecanismos genómicos y no genómicos. Los mecanismos genómicos implican la interacción de las hormonas tiroideas, fundamentalmente la T₃, con sus receptores (TR, por sus siglas en inglés) en el núcleo celular. En humanos existen dos receptores de hormonas tiroideas (TR α y TR β) codificados por genes ubicados en los cromosomas 17 y 3, respectivamente.

Durante la maduración de los ARNm resultantes de la transcripción de estos genes, tiene lugar el proceso de empalme alternativo, lo que genera dos variantes diferentes para cada uno de estos receptores (TR α ₁ y TR α ₂; TR β ₁ y TR β ₂). La variante TR β ₂ es encontrada exclusivamente a nivel del encéfalo, mientras que las demás variantes tienen un amplio patrón de expresión.

Los receptores para hormonas tiroideas se unen al ADN como monómeros, homodímeros y heterodímeros combinados con otros receptores nucleares, fundamentalmente con el receptor de retinoide X (RXR, por sus siglas en inglés). El heterodímero TR/RXR no liga 9-*cis* ácido retinoico, el usual ligando del RXR, sino que estimula la unión del TR al ADN en respuesta a hormonas tiroideas. El complejo hormona-receptor se une al ADN a través de los motivos en dedos de zinc del receptor, e incrementa (o reduce) la expresión de variedad de genes que codifican para proteínas que regulan la función celular ⁸.

Los efectos metabólicos y fisiológicos de las hormonas tiroideas son múltiples. A nivel metabólico incrementan el consumo de oxígeno por casi todos los tejidos metabólicamente activos, estimulan la actividad de ATPasas Na⁺/K⁺, el metabolismo de carbohidratos y de lípidos, e incrementan los requerimientos vitamínicos y la tasa del metabolismo basal; de hecho, la completa carencia de hormonas tiroideas provoca una disminución del metabolismo basal entre el 40 y 50% de lo normal.

A nivel fisiológico, las hormonas tiroideas estimulan el crecimiento y desarrollo, disminuyen las concentraciones plasmáticas de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos. También incrementan el flujo sanguíneo y el gasto cardíaco, así como la frecuencia y fuerza cardíaca. Además, las hormonas tiroideas incrementan la frecuencia respiratoria y favorecen la secreción de jugos digestivos y la motilidad del aparato digestivo. Adicionalmente, la función tiroidea debe aproximarse a la normalidad para que la función sexual sea normal ⁸⁻¹⁰.

Hormonas tiroideas y sistema nervioso. Potenciales efectos neuroprotectores

De modo particular, las hormonas tiroideas contribuyen de modo muy significativo al desarrollo del sistema nervioso ⁵, a la maduración de células gliales cerebrales inmaduras ¹¹, a la función neuronal ⁶ y al comportamiento ¹². A nivel molecular, las hormonas tiroideas tienen importantes efectos sobre la actividad de enzimas mitocondriales ligadas a la respiración celular ¹³ y sobre la expresión de proteínas estructurales en astrocitos ¹⁴, y son asociadas a la función colinérgica fundamentalmente a nivel del cerebro anterior y del hipocampo ¹⁵.

Adicionalmente, se proponen varios efectos potencialmente neuroprotectores entre las acciones metabólicas de las hormonas tiroideas ⁷. Se ha demostrado que la T₃ regula post-transcripcionalmente - a nivel de la estabilidad del ARNm-, la expresión de la neuroserpina ¹⁶. La neuroserpina es una proteína inhibidora de serina proteasas expresada en el sistema nervioso desde etapas tempranas del desarrollo, y su función

está vinculada a la maduración morfológica de neuronas y al crecimiento de las neuritas, además de ser un regulador crítico de eventos proteolíticos extracelulares asociados a la plasticidad sináptica y procesos de regeneración ¹⁷.

El incremento en la concentración extraneuronal de glutamato sobre-estimula los receptores neuronales de glutamato y puede provocar excitotoxicidad y muerte neuronal ¹⁸. En este sentido, se demuestra en cultivos de astrocitos cerebelosos que la T₃ elimina el efecto "gliotóxico" del glutamato, a través del incremento en su recaptación, atribuible al incremento en los niveles celulares de las proteínas GLT-1 y GAST, los principales transportadores de glutamato en los astrocitos ¹⁸. También se ha confirmado que la T₃ protege las neuronas del hipocampo contra la toxicidad del glutamato en ratas, a través de un mecanismo no genómico ¹⁹.

Las hormonas tiroideas, y particularmente la T₃, promueven la expresión de seladina-1 en células precursoras de neuronas, tales como las células madre mesenquimales ²⁰. La seladina-1 es una proteína cuya expresión se encuentra disminuida en la enfermedad de Alzheimer ²¹ y que, entre varios efectos, inhibe a la caspasa 3 pro-apoptótica ²⁰. De este modo, las acciones de las hormonas tiroideas sobre la ruta de la seladina-1 parecen proteger de la muerte celular programada a las células precursoras de neuronas.

Significativamente, se expone que la T₃ también suprime la expresión del gen que codifica para la proteína precursora del péptido β-amiloide en células de neuroblastoma en estudios *in vitro* ²². La proteína precursora del péptido β-amiloide es reconocida como uno de los factores etiológicos implicados en la enfermedad de Alzheimer ²³.

En adición, se ha comprobado que las hormonas tiroideas, fundamentalmente la T₄, tienen importantes efectos sobre los filamentos de actina que forman parte del citoesqueleto ¹¹. Bajo la acción de las hormonas tiroideas, la actina soluble es convertida a F-actina en gran variedad de células, lo que estabiliza a los microfilamentos y hace posible la motilidad celular y la interacción con proteínas extracelulares como factores de crecimiento con efectos neuroprotectores ²⁴.

Por los efectos estabilizadores del citoesqueleto, las hormonas tiroideas contribuyen en la regulación del tráfico intracelular de quinasas, de receptores hormonales y de varios trans-activadores ¹².

Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el sistema nervioso persisten hasta la adultez y, dada su relevancia, los niveles de T₃ y T₄ están sujetos a una estrecha

regulación y son mantenidos en un rango estrecho aun cuando los niveles séricos de T₄ puedan fluctuar considerablemente^{25, 26}. En consecuencia, se sugiere que incluso ligeras desviaciones del rango de normalidad pueden estar asociadas a enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades poliglutamínicas como la enfermedad de Huntington y la ataxia espinocerebelosa tipo 1^{1, 2, 27}.

Alteraciones del funcionamiento del eje tirotrópico en enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes en el mundo. Provoca demencia a individuos de mediana o avanzada edad; afecta aproximadamente a uno de cada cuatro individuos mayores de 85 años. Su etiología es multifactorial e incluye factores genéticos, ambientales y estilos de vida, mientras que su característica patofisiológica distintiva consiste en el depósito extracelular de la proteína β -amiloide en forma de placas seniles, así como, depósitos intracelulares de la proteína *tau* asociada a microtúbulos en la forma de ovillos neurofibrilares²⁸.

La disfunción tiroidea es implicada como una causa de alteraciones cognitivas irreversibles. De hecho, recientemente varios estudios poblacionales confirman la existencia de asociación entre el hipo- o hipertiroidismo y la enfermedad de Alzheimer¹. Existe un incremento de tres a cuatro veces en el riesgo de padecer demencia entre individuos con elevados niveles séricos de TSH y sin hipotiroidismo²⁹.

También se descubre una prevalencia del 41% de enfermedad tiroidea autoinmune en familias afectadas por la enfermedad de Alzheimer³⁰, así como una frecuencia significativamente incrementada de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea en pacientes con la enfermedad de Alzheimer en comparación con sujetos controles³¹.

En un reciente estudio de casos-contróles, el análisis de cinco polimorfismos en el gene del receptor alfa de hormonas tiroideas (TR α) arroja que los individuos portadores del genotipo TT para el polimorfismo rs939348 tienen un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad Alzheimer³².

Se proponen varios mecanismos para explicar la influencia potencial de la disfunción tiroidea sobre el proceso neuropatológico en la enfermedad de Alzheimer. Se demuestra que niveles elevados de hormonas tiroideas están asociados a un incremento de estrés

oxidativo³³; de hecho, se detecta un incremento del estrés oxidativo y disminución de metabolitos antioxidantes en pacientes hipertiroideos¹⁴.

Además, niveles elevados de hormonas tiroideas están asociados a un incremento de muerte neuronal^{15, 34}. Tanto el estrés oxidativo como la muerte neuronal son fenómenos consustanciales al proceso neuropatológico en la enfermedad de Alzheimer²⁸.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una dolencia neurodegenerativa que secunda en incidencia a la enfermedad de Alzheimer³⁵. La etiología de la enfermedad involucra factores genéticos y ambientales, así como, su interacción. Se caracteriza clínicamente por la presencia de temblor en reposo, bradikinesia, rigidez y alteraciones de los reflejos posturales.

El principal hallazgo patológico consiste en la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra* conducente a la pérdida de dopamina en el estriado³⁶.

Varios estudios abordan la relación entre la función tiroidea y la enfermedad de Parkinson. Así, en pacientes no medicados que padecen de la enfermedad de Parkinson, se encuentran alteraciones en los niveles séricos de TSH bajo condiciones de estimulación³⁷.

Actualmente se reconoce que enfermedades de las glándulas tiroideas pueden simular alteraciones extrapiramidales que semejan sustancialmente el cuadro clínico típico de la enfermedad de Parkinson³⁸. Se recomienda sospechar la existencia de hipotiroidismo en casos con diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson en que la condición clínica empeora y los síntomas no responden al tratamiento anti-parkinsoniano².

Sin embargo, en un estudio retrospectivo de casos-contróles se comprueba que la frecuencia de hipotiroidismo no es significativamente mayor en pacientes con la enfermedad de Parkinson que en sujetos contróles. No obstante, el "hipertiroidismo subclínico" tiene una frecuencia significativamente mayor en los pacientes con la enfermedad de Parkinson que en los sujetos contróles².

En otro estudio prospectivo de casos-contróles refleja que tan solo el 7% de los pacientes con la enfermedad de Parkinson incluidos en el estudio son hipotiroideos, mientras que esta condición alcanza una frecuencia del 10,8% en los sujetos contróles³⁹. Si bien esta

diferencia no es estadísticamente significativa, sugiere la necesidad de continuar replicando este estudio con el fin de esclarecer el rol de la disfunción tiroidea en la enfermedad de Parkinson.

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neuromuscular progresiva de etiología multifactorial para la cual no se dispone de ningún tratamiento curativo. Se manifiesta en la adultez y se caracteriza por debilidad, pérdida de la fuerza muscular, fasciculaciones, hiperreflexia y funciones intelectuales conservadas. Esencialmente se debe a la degeneración de neuronas motoras en la corteza cerebral, núcleo pontino y astas anteriores de la médula espinal ⁴⁰.

Los estudios sobre la implicación de la función tiroidea en la esclerosis lateral amiotrófica son escasos. Inicialmente, en un grupo de 44 pacientes alemanes la evaluación de la función tiroidea arrojó que todos los pacientes fueron eutiroideos, y que el estatus con respecto al eje tiroideo no fue relevante para el proceso patogénico en esta enfermedad ⁴¹. Resultados similares son obtenidos, después, en un grupo de pacientes polacos ⁴². Estos hallazgos demuestran la inexistencia de vínculo entre el proceso patogénico en la esclerosis lateral amiotrófica y la función del eje tiroideo.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es una enfermedad poliglutamínica causada por la expansión de una secuencia repetitiva de CAG en el gen HTT (4p16.3). Se caracteriza por la presencia de manifestaciones motoras, cognitivas y del comportamiento que usualmente emergen en la adultez temprana aunque la edad de inicio del síndrome clínico es altamente variable; existe una atrofia severa del núcleo caudado y del putamen, y extensa pérdida neuronal a nivel de las capas más profundas de la corteza cerebral ⁴³.

En estudios iniciales se encuentra que los niveles séricos basales de TSH, T₃ y T₄ en pacientes con la enfermedad de Huntington es indistinguible de sujetos controles ^{44, 45}. Entre las limitaciones de estos estudios está el hecho de no considerar el peso corporal, ni el estado nutricional general de los sujetos estudiados. De hecho, se conoce que los niveles séricos de las hormonas tiroideas decrecen durante el ayuno o en condiciones de un balance energético negativo ⁴⁶, como usualmente ocurre en pacientes con la enfermedad de Huntington ⁴⁷.

De modo, los valores de TSH, T₃ y T₄ considerados en estos dos estudios como dentro del rango de normalidad, podrían realmente indicar disfunción del eje tiroideo. En este sentido, resulta significativo el que en un estudio retrospectivo realizado en 97 pacientes con la enfermedad de Huntington y residentes en instituciones de salud, se encuentra que el medicamento más frecuentemente prescrito para problemas "no asociados" a la enfermedad de Huntington, es la levotiroxina ⁴⁸.

Más recientemente, en un extenso estudio de casos-controles se demuestra que ninguna de las hormonas tirotrópicas estudiadas (TSH, T₃ y T₄) difiere entre pacientes con la enfermedad de Huntington y sujetos controles en cuanto a sus niveles séricos, incluso al considerar el sexo, la edad y el índice de masa corporal en un análisis multivariado ²⁷. Sin embargo, los niveles séricos de TSH y T₃ muestran significativa asociación con escalas funcionales. Adicionalmente, los niveles séricos de T₃ están inversamente asociados al desempeño motor, mientras que los niveles de TSH están inversamente asociados a la escala para la evaluación de trastornos del comportamiento ²⁷.

En otro estudio reciente de casos-controles, se determinan los niveles séricos de TSH, T₃ y T₄ cada diez minutos durante 24 h, y se localiza un incremento no significativo en los niveles de TSH y T₄ en pacientes respecto a los sujetos controles. Sin embargo, los niveles de T₃ están significativamente incrementados en los pacientes. Adicionalmente, los niveles de T₃ existen inversamente asociados a la severidad de los trastornos motores, mientras que los niveles de T₄ están asociados al número de repeticiones de CAG en los alelos mutados. De este modo, se demuestra la existencia de una ligera hiperactividad del eje tirotrópico en pacientes con enfermedad de Huntington en estadio ligero ³.

Los efectos de las hormonas tiroideas sobre la severidad del fenotipo clínico en pacientes con enfermedad de Huntington podrían estar relacionados con procesos de desregulación transcripcional. Se ha comprobado que la huntingtina mutante interactúa físicamente con el co-represor nuclear (NCoR, por sus siglas en inglés), proteína que normalmente reprime la transcripción de receptores hormonales nucleares tales como los receptores de hormonas tiroideas. Esta interacción afecta el funcionamiento del NCoR, de modo que en ausencia de hormonas tiroideas, la expresión de huntingtina mutante incrementa la capacidad de NCoR para reprimir la transcripción mediada por los receptores de hormonas tiroideas. Adicionalmente, en presencia de hormonas tiroideas, la expresión de huntingtina mutante incrementa la activación de los receptores de hormonas tiroideas ⁴⁹.

Ataxia espinocerebelosa tipo 1

La ataxia espinocerebelosa tipo 1 es una enfermedad poliglutamínica causada por la expansión de una secuencia repetitiva de CAG en el gen ATXN1. Está caracterizada por disfunción cerebelosa y del tallo cerebral, con pérdida neuronal acentuada a estos niveles y degeneración de los tractos espinocerebelosos; las neuronas de Purkinje ubicadas en la capa intermedia de la corteza del cerebelo es la diana más prominente de la acción neurotóxica de la ataxina-1 mutante ⁵⁰.

Las evidencias que ligan a la ataxia espinocerebelosa tipo 1 a la función tiroidea son exclusivamente de tipo experimental, y consisten en la demostración de ocurrencia de interacción entre la ataxina-1 y la proteína mediadora del silenciamiento de los receptores hormonales retinoide/tiroideo (SMRT, por sus siglas en inglés) en células de mamífero. También se demuestra una interacción similar entre la ataxina-1 y SMRTER, el homólogo de SMRT en la *Drosophila melanogaster*. De modo significativo, los agregados formados por la ataxina-1 mutante secuestran a la SMRTER, provocando perturbaciones en rutas transcripcionales dependientes de co-represores ⁴.

CONCLUSIONES

Las evidencias sugieren un rol significativo para las hormonas tiroideas en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington y la ataxia espinocerebelosa tipo 1, no así, para la esclerosis lateral amiotrófica, si bien es necesaria la realización de estudios prospectivos de mayor envergadura para precisar su función y evaluar su utilidad como bio-marcadores y dianas terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. J Alzheimer Dis. 2009; 16(3): 503-7.
2. García Moreno JM, Chacón Peña J. Hypothyroidism and Parkinson's disease and the issue of diagnostic confusion. Mov Disord. 2003; 18(9): 1058-59.
3. Aziz NA, Pijl H, Frölich M, Roelfsema F, Roos RA. Altered thyrotropic and lactotropic axes regulation in Huntington's disease. Clin Endocrinol. 2010; 73(4):540-5.

4. Tsai CC, Kao HY, Mizutani A, Banayo E, Rajan H, McKeown M, et al. Ataxin 1 a SCA1 neurodegenerative disorder protein, is functionally linked to the silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors. PNAS. 2004; 101(12): 4047-52.
5. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3: 249-59.
6. Zhou M, Cao JH, Pan J, Lin HY, Davis FB, Davis PJ. L-thyroxine enhances sodium channel current and synaptic transmission of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. Immunol Endocr Metab Agents Med Chem. 2012;(4).
7. Lin HY, Davis FB, Luidens MK, Mousa SA, Cao JH, Zhou M, Davis PJ. Molecular basis for certain neuroprotective effects of thyroid hormone. Front Mol Neurosc. 2011; 4:1-6.
8. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong's Review of Medical Physiology. 23 ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
9. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 12 ed. Filadelfia: Elsevier; 2012.
10. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Human Physiology. The mechanisms of body function. 10 ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
11. Farwell A, Dubord-Tomassetti SA, Pietrzykowski AZ, Leonard JL. Dynamic non-genomic actions of thyroid hormone in the developing brain. Endocrinol. 2006; 147: 2567-74.
12. Davis PJ, Davis FB, Mousa SA, Luidens MK, Lin HY. Membrane receptor for thyroid hormone: physiologic and pharmacologic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011;51: 99-115.
13. Dembri A, Belkhiria M, Michel O, Michel R. Effects of short- and long-term thyroidectomy on mitochondrial and nuclear activity in adult rat brain. Mol Cell Endocrinol. 1983;33: 211-23.
14. Siegrist Kaiser CA, Juge Aubry C, Tranter MP, Ekenbarger DM, Leonard JL. Thyroxine dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. J Biol Chem. 1990; 265:296-302.

15. Rastogi RB, Hrdina PD, Singhal RL. Alterations of brain acetylcholine metabolism during neonatal hyperthyroidism. *Brain Res.* 1977; 123:188-92.
16. Navarro-Yubero C, Cuadrado A, Sonderegger P, Muñoz A. Neuroserpin is post-transcriptionally regulated by thyroid hormone. *Mol Brain Res.* 2004; 123(1-2): 56-65.
17. Man HY, Ma XM. A role for neuroserpin in neuron morphological development. *J Neuroch;* 2012; 121:495-496.
18. Mendes de Aguiar CB, Alchini R, Decker H, Álvarez Silva M, Tasca CI, Trentin AG. Thyroid hormone increases astrocyte glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity. *J Neurosci Res.* 2008; 86: 3117-25.
19. Losi G, Garzon G, Puia G. Nongenomic regulation of glutamatergic neurotransmission in hippocampus by thyroid hormones. *Neuroscience.* 2008; 151:155-163.
20. Benvenuti S, Luciani P, Cellai I, Deledda C, Baglioni S, Saccardi R, et al. Thyroid hormone promote cell differentiation and up-regulate the expression of seladin-1 gene in in vitro models of human neuronal precursors. *Exp Neurol.* 2008;197: 437-46.
21. Peri A, Serio M. Neuroprotective effects of the Alzheimer´s disease related gene seladin-1. *J Mol Endocrinol.* 2008; 41:251-261.
22. Belandia B, Latasa MJ, Villa A, Pascual A. Thyroid hormone negatively regulates the transcriptional activity of the β -amiloid precursor protein gene. *J Biol Chem.*1998; 273: 30366-71.
23. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(8):537-51.
24. Hicks D, Heidinger V, Mohand Said S, Sahel J, Dreyfus H. Growth factors and gangliosides as neuroprotective agents in excitotoxicity and ischemia. *Gen Pharmacol.* 1998;30:265-73.
25. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid function, brain function and cognition: a brief review. *Rev Neurosci Biobehav.* 2002; 26: 45-60.

26. Gussekloo J, Van Exel E, Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004; 292: 2591-99.
27. Saleh N, Moutereau S, Durr A, Krystkowiak P, Azulay JP, Tranchant C, et al. Neuroendocrine disturbances in Huntington's disease. *PLoS ONE* 2009; 4(3):4962.
28. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA. Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neuropath Exp Neur*. 2006; 65(7):631-41.
29. Wahlin A, Bunce D, Wahlin TR. Longitudinal evidence of the impact of normal thyroid stimulating hormone variations on cognitive functioning in very old age. *Psycho-neuro-endocrinol*. 2005;30:625-637.
30. Luboshitzky R, Oberman AS, Kaufman N, Reichman N, Flatau E. Prevalence of cognitive dysfunction and hypothyroidism in an elderly community population. *Isr J Med Sci*.1996; 32: 60-65.
31. Davis JD, Podolanczuk A, Donahue JE, Stopa E, Hennessy JV, Luo LG, et al. Thyroid hormone levels in the prefrontal cortex of Alzheimer's disease patients. *Current Aging Science*. 2008; 1(3):177.
32. Goumidia L, Flamantb F, Lendonc C, Galimbertid D, Pasquiere F, Scarpinid E, et al. Study of thyroid hormone receptor alpha gene polymorphisms on Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2011; 32(4): 624-30.
33. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N, et al. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res*.1999; 3:620-624.
34. Chan RS, Huey ED, Maecker HL, Cortopassi KM, Howard SA, Iyer AM, et al. Endocrine modulators of necrotic neuron death. *Brain Pathol*. 1996;6:481-91.
35. Seet RCS, Lee CYJ, Limet ECH. Oxidative damage in Parkinson disease: measurement using accurate biomarkers. *Free Rad Biol Med*. 2010; 48(4):560-66.
36. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*.2011; 26:1-58.

37. Cusimano G, Capriani C, Bonifati V, Meco G. Hypothalamo-pituitary function and dopamine dependence in untreated parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand.* 1991; 83:145-50.
38. Tandeter H, Levy A, Gutman G, Shvartzman P. Subclinical thyroid disease in patients with Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr.* 2001; 33(3): 295-300.
39. Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, Hauck PR, Herdoiza Leiva MH, Graff H, et al. Parkinson's disease and thyroid dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004; 10(6): 381-3.
40. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2009;4:3.
41. Kiessling WR. Thyroid function in 44 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 1982; 39(4): 241-42.
42. Itzecka J, Stelmasiak Z. Thyroid function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2003; 58(1): 343-7.
43. Shoulson I, Young AB. Milestones in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(6): 1127-33.
44. Lavin PJ, Bone I, Sheridan P. Studies of hypothalamic function in Huntington's chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981; 44(5): 414-8.
45. Hayden MR, Vinik AI, Paul M, Beighton P. Impaired prolactin release in Huntington's chorea. Evidence for dopaminergic excess. *Lancet.* 1977; 2(8035): 423-6.
46. Joseph Bravo P. Hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone neurons as transducers of energy homeostasis. *Endocrinol.* 2004; 145(11): 4813-5.
47. Aziz NA, Van der Burg JM, Landwehrmeyer GB. Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology.* 2008;71: 1506-13.
48. Nance MA, Sanders G. Characteristics of individuals with Huntington disease in long-term care. *Mov Disord.* 1996; 11(5):542-8.

49. Yohrling IV, George J, Farrell LA, Hollenberg AN, Cha J HJ. Mutant huntingtin increases nuclear corepressor function and enhances ligand-dependent nuclear hormone receptor activation. *Mol Cell Neurosc.* 2003; 23(1): 28-38.

50. Orr HT. Cell biology of spinocerebellar ataxia. *J Cell Biol.* 2012; 197(2):167-77.

Recibido: 4 de marzo de 2013

Aprobado: 3 de mayo de 2013

Doctor en Ciencias *Luis Enrique Almaguer Mederos*. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: leam@crystal.hlg.sld.cu