

Καθορίζουν οι θυρεοειδικές ορμόνες τη νευροτοξικότητα του καδμίου;

Απόστολος Ζάρρος^{1,*}, Hussam W. Al-Humadi¹, Christina Elliott²

¹College of Pharmacy, University of Babylon, Hillah, Iraq

²School of Biomedical, Nutritional and Sport Sciences, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, England, UK

*υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας: Απόστολος Ζάρρος, College of Pharmacy, University of Babylon, Hillah, Iraq. Τηλ.: +44-(0)7391071851. email: dr.apostolos.zarros@uobabylon.edu.iq

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μία πρόσφατη πειραματική μελέτη επί επιμύων έδειξε ότι η νευροτοξικότητα του καδμίου (Cd) μπορεί να σχετίζεται με τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Στο παρόν άρθρο συζητάμε τα ευρήματα αυτά και εστιάζουμε στις επιδράσεις της έκθεσης στο Cd επί ενός ευρέως χρησιμοποιούμενου δείκτη νευροτοξικότητας: τη δραστηριότητα της ακετυλχολινεστεράσης (AChE) του εγκεφάλου. Επιπρόσθετα, αξιολογούμε τον καινοτόμο χαρακτήρα της συσχέτισης μεταξύ της νευροτοξικότητας που προκαλείται από το Cd και των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών, αναλογιζόμαστε την περιορισμένη κατανόηση της φύσης και των μηχανισμών που διέπουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του Cd και της λειτουργίας του θυρεοειδούς και υπογραμμίζουμε την πολυπλοκότητα που χαρακτηρίζει την επίτευξη αξιόπιστων και συγκρίσιμων πειραματικών αξιολογήσεων της Cd-επαγόμενης νευροτοξικότητας μέσω της χρήσης της δραστηριότητας της AChE ως δείκτη. Τέλος, εκφράζουμε την άποψη ότι η συστηματική συνεκτίμηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών καθώς και η φαρμακολογική χειραγώγησή τους θα μπορούσε να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη για την αποσαφήνιση των μηχανισμών που διέπουν τη νευροτοξικότητα του Cd.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

ακετυλχολινεστεράση, θυρεοειδικές ορμόνες, κάδμιο, μηχανισμός τοξικότητας, νευροτοξικότητα

Βιβλιογραφική παραπομπή του άρθρου στην ελληνική

βιβλιογραφία: Ζάρρος Α., Al-Humadi H. W., Elliott C.: Καθορίζουν οι θυρεοειδικές ορμόνες τη νευροτοξικότητα του καδμίου; *Επιθεώρηση Κλιν. Φαρμακολ. Φαρμακοκίνητ.* 42(2-3): 61-64 (2024).
DOI: [10.61873/OCUG6638](https://doi.org/10.61873/OCUG6638)



Copyright: © 2024 Οι συγγραφείς

Το άρθρο αυτό είναι ανοικτής πρόσβασης (open access) και δημοσιεύθηκε βάσει των όρων και των προϋποθέσεων που ορίζει η άδεια [Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Το κάδμιο (Cd) αποτελεί ένα ιδιαίτερος τοξικό μέταλλο, η νευροτοξικότητα του οποίου αποτελεί αντικείμενο εκτενούς μελέτης παγκοσμίως εδώ και αρκετές δεκαετίες. Σε πρόσφατη πειραματική μελέτη των Sola και συν. [1], η νευροτοξικότητα του Cd συσχετίστηκε για πρώτη φορά με τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών σε επίμυες. Συγκεκριμένα, οι συγγραφείς μελέτησαν την επίδραση του Cd (χορηγούμενου ενδοπεριτοναϊκά άπαξ σε δόση 1 mg/Kg ή συνεχόμενα για 28 ημέρες σε δόση 0.1 mg/Kg) με ή χωρίς την ημερήσια συγχορήγηση τριωδοθυρονίνης (T3) σε δόση 40 μg/Kg (ενδοπεριτοναϊκά, για τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα), διαπιστώνοντας ότι το Cd αυξάνει τα επίπεδα της κυκλοφορούσας θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και μειώνει τα επίπεδα της T3 και της θυροξίνης (T4), καθώς και ότι τροποποιεί τη χολινεργική διαβίβαση στους χολινεργικούς νευρώνες του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου, εν μέρει μέσω της μείωσης των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών (T3 και T4) [1]. Η καλοσχεδιασμένη μελέτη τους καταγράφει σειρά ευρημάτων που αφορούν στο χολινεργικό

σύστημα, με πιο σημαντικά τα ευρήματα της στατιστικής σημαντικής μείωσης της δραστηριότητας της ακετυλχολινεστεράσης (AChE) στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο ως αποτέλεσμα της χορήγησης Cd (ανεξαρτήτως της διάρκειας έκθεσης στον τοξικό παράγοντα), αλλά και της στατιστικής σημαντικής βελτίωσης της Cd-επαγόμενης αναστολής της AChE από τη συγχορήγηση T3 [1]. Παρά το γεγονός ότι η χορήγηση T3 δεν εξίσωσε τη δραστηριότητα της AChE στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο των επιμύων που είχαν εκτεθεί στο Cd με αυτή της ομάδας μαρτύρων (control), τα προαναφερθέντα ευρήματα αποτελούν μία πρώτη ένδειξη ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες ενδέχεται να διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη νευροτοξικότητα του Cd. Δεν είναι η πρώτη φορά που η επίδραση του Cd επί της δραστηριότητας της AChE (ενός καίριου ρυθμιστή της χολινεργικής διαβίβασης και εκτενώς μελετημένου δείκτη περιβαλλοντικής μόλυνσης και νευροτοξικότητας) συναξιολογείται με την επίδραση αυτού του τοξικού μετάλλου επί των θυρεοειδικών ορμονών [2], αλλά είναι η πρώτη φορά που κάτι τέτοιο λαμβάνει χώρα σε θηλαστικά.

Το Cd φέρεται να προκαλεί ιστολογικές και μεταβολικές αλλαγές στο θυρεοειδή αδέν, ενώ τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η έκθεση σε συγκεντρώσεις Cd που προσομοιάζουν με αξιοπιστία αυτές που δύνανται να απαντηθούν στο φυσικό περιβάλλον, μπορεί να προκαλέσει μία διφασική απόκριση της θυρεοειδικής λειτουργίας [3]. Η συσχέτιση της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας με την έκθεση στο Cd έγινε πρόσφατα αντικείμενο συστηματικής ανασκόπησης που επικεντρώθηκε αποκλειστικά στην αξιολόγηση πειραματικών δεδομένων [4]. Αν και η συστηματική αυτή ανασκόπηση επιβεβαίωσε μεν τη σχέση Cd και θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, δεν κατέληξε σε σαφές συμπέρασμα ως προς τους μηχανισμούς που τη διέπουν [4]. Την ίδια στιγμή, μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που αξιολογεί δασταυρούμενες μελέτες διαψεύδει τη συσχέτιση της ανθρώπινης έκθεσης στο Cd με μεταβολές στα επίπεδα της TSH ή της ελεύθερης T4 και διαπιστώνει μία θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της T3. Πιο συγκεκριμένα, οι Chung και Chang [5] αποδεικνύουν πως βάσει 12 δασταυρούμενων μελετών, η ανθρώπινη έκθεση στο Cd προκαλεί με βεβαιότητα αύξηση των επιπέδων της T3 και μόνον. Παρά το γεγονός ότι το συμπέρασμα αυτό βασίζεται σε ευρήματα δασταυρούμενων μελετών (δηλαδή σε ευρήματα περιγραφικών μελετών, οι ερευνητές των οποίων συνέλεξαν τα δεδομένα τους σε ένα μόνο χρονικό σημείο), δεν παύει να προβληματίζει και εν πολλοίς να αμφισβητεί τη μεταφραστική αξία των πειραματικών ευρημάτων των Sola και συν. [1].

Μέσα από τη μελέτη της συσχέτισης της δραστηριότητας της εγκεφαλικής AChE και της πειραματικής έκθεσης στο Cd μπορεί κανείς να εξάγει μία πληθώρα συμπερασμάτων που είναι αντιπροσωπευτικά της πολυπλοκότητας της αξιόπιστης πειραματικής προσομοίωσης της έκθεσης στο Cd, αλλά και των πιθανών τεχνικών αλλοιώσεων των ευρημάτων που σχετίζονται με τη νευροτοξικότητα του μετάλλου αυτού [6]. Σε αυτό το πλαίσιο, η δοσολογία του Cd και η οδός χορήγησης που επιλέγεται, ο χρόνος και η μέθοδος θανάτωσης των πειραματόζων που ακολουθείται, αλλά η ανατομική δομή μελέτης επί της οποίας μετράται εν τέλει η δραστηριότητα της AChE, παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των ευρημάτων [6,7]. Αν σε αυτή την πολυπλοκότητα προσθέσουμε πλέον και το πιθανό ρόλο των θυρεοειδικών ορμονών στη συνδιαμόρφωση της δραστηριότητας της εγκεφαλικής AChE, ενδεχομένως να έχουμε την ευκαιρία να αποσαφηνίσουμε το εάν και κατά πόσο οι διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται *in vivo* μετά από χορήγηση Cd μεταξύ των διαφόρων εγκεφαλικών δομών σε ότι αφορά τη δραστηριότητα της AChE έχουν να κάνουν (και) με την επίδραση των μεταβαλλόμενων επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών στις περιοχές αυτές.

Γνωρίζουμε εδώ και δύο δεκαετίες ότι τόσο η χορήγηση T4 (για την πειραματική πρόκληση υπερθυρεοειδισμού) όσο και η χορήγηση προπυλοθειουρακίλης (για την πειραματική επαγωγή υποθυρεοειδισμού) αναστέλλουν την (ολική) εγκεφαλική και παρεγκεφαλιδική AChE σε ενήλικες επίμους, αλλά αφήνουν ανεπηρέαστο το ένζυμο στον υποθάλαμο [8,9]. Όταν όμως η αξιολόγηση της δραστηριότητας του ενζύμου αφορά στο μετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο (δύο καίριες για τη γνωσιακή λειτουργία ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου) ενήλικων επιμύων, τα πράγματα περιπλέκονται ακόμα πιο πολύ: η χορήγηση T4 δεν φαίνεται να επηρεάζει τη δραστηριότητα της AChE στο μετωπιαίο φλοιό αλλά αυξάνει τη δραστηριότητα του ενζύμου στον ιππόκαμπο, ενώ η χορήγηση προπυλοθειουρακίλης αναστέλλει την AChE του μετωπιαίου φλοιού και, αντιθέτως, επάγει την AChE του ιπποκάμπου [10]. Τα ευρήματα αυτά έχουν σκιαγραφήσει μία πολύπλοκη συσχέτιση μεταξύ των θυρεοειδικών ορμονών και της δραστηριότητας της AChE που σε μεγάλο βαθμό ίσως να οφείλεται στην διαφορετική κατανομή και πυκνότητα των θυρεοειδικών υποδοχέων μεταξύ των διαφόρων ανατομικών δομών του εγκεφάλου· μία κατανομή με γνωστό νευροαναπτυξιακό ρόλο.

Τα ευρήματα των Sola και συν. [1] καλούν αδιαμφισβήτητα σε μία ριζική επαναξιολόγηση του πειραματικού σχεδιασμού που αποσκοπεί στη

διερεύνηση της νευροτοξικότητας του Cd. Στο μέλλον, η συστηματική και δυναμική (σε πολλαπλά χρονικά σημεία) αξιολόγηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών, η πειραματική διόρθωση της επαγόμενης από το Cd θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, αλλά και η κατά περίπτωση συγχρόνηση αντιθυρεοειδικών παραγόντων, θα πρέπει να αποτελέσουν νέα εργαλεία για την πειραματική αξιολόγηση της νευροτοξικότητας του Cd, ειδικά σε ότι αφορά στην επίδραση του μετάλλου επί της δραστηριότητας της AChE και στη διακύμανσή της, τόσο χρονικά όσο και ανατομικά. Προς την κατεύθυνση αυτή, θα πρέπει φυσικά να συναξιολογηθεί εκτενώς και η πιθανή θεραπευτική / προφυλακτική χρήση των θυρεοειδικών ορμονών στην αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από Cd.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θερμές ευχαριστίες για την πρόσκληση συγγραφής αυτού του άρθρου γνώμης εκφράζονται προς τη Διευθύντρια Σύνταξης του περιοδικού, Δρ Ελένη Πλέσσα.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

Received: 30 November 2024 | Accepted: 02 December 2024 |
Published: 27 December 2024

Open Access | **OPINION**

Do thyroid hormones determine the neurotoxicity of cadmium?

Apostolos Zarros^{1,*}, Hussam W. Al-Humadi¹,
Christina Elliott²

¹College of Pharmacy, University of Babylon, Hillah, Iraq
²School of Biomedical, Nutritional and Sport Sciences, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, England, UK

*corresponding author: Apostolos Zarros, College of Pharmacy, University of Babylon, Hillah, Iraq;
Tel.: +44-(0)7391071851;
email: dr.apostolos.zarros@uobabylon.edu.iq

ABSTRACT

A recent experimental study on rats has shown that the neurotoxicity of cadmium (Cd) could be associated with the levels of thyroid hormones. We, herein, discuss these findings and focus on the effects of the exposure to Cd on a widely-employed neurotoxicity marker: the activity of brain acetylcholinesterase (AChE). Moreover, we assess the novelty of the association between Cd-

induced neurotoxicity and the levels of thyroid hormones, reflect on the poor understanding of the nature and the mechanisms defining the interplay between Cd and thyroid function, and highlight the complexity of achieving reliable and comparable experimental assessments of Cd-induced neurotoxicity through the employment of AChE activity as a marker. Finally, we express the opinion that the systematic co-assessment of the levels of thyroid hormones as well as their pharmacological manipulation could prove to be very useful in the elucidation of the mechanisms underlying Cd-induced neurotoxicity.

KEYWORDS

acetylcholinesterase, cadmium, mechanism of toxicity, neurotoxicity, thyroid hormones

How to cite this article: Zarros A., Al-Humadi H. W., Elliott C.: Do thyroid hormones determine the neurotoxicity of cadmium? *Epileptol. Klin. Farmakol. Farmakokinet.* 42(2-3): 61-64 (2024).
DOI: [10.61873/OCUG6638](https://doi.org/10.61873/OCUG6638)



Copyright: © 2024 The author(s)

This is an open access article published under the terms and conditions of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\) license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

- Sola E., Moyano P., Flores A., García J., García J. M., Anadon M. J., *et al.*: Cadmium-induced neurotoxic effects on rat basal forebrain cholinergic system through thyroid hormones disruption. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 90: 103791 (2022).
DOI: [10.1016/j.etap.2021.103791](https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103791)
- Cai Y., Yin Y., Li Y., Guan L., Zhang P., Qin Y., *et al.*: Cadmium exposure affects growth performance, energy metabolism, and neuropeptide expression in *Carassius auratus gibelio*. *Fish Physiol. Biochem.* 46(1): 187-197 (2020).
DOI: [10.1007/s10695-019-00709-3](https://doi.org/10.1007/s10695-019-00709-3)
- Buha A., Matovic V., Antonijevic B., Bulat Z., Curcic M., Renieri E. A., *et al.*: Overview of cadmium thyroid disrupting effects and mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 19(5): 1501 (2018).
DOI: [10.3390/ijms19051501](https://doi.org/10.3390/ijms19051501)
- Nazarian M., Mohammadparast Tabas P., Harifi-Mood M. S., Aramjoo H., Bavali-Gazik A., Saberi A., *et al.*: The association between cadmium exposure and thyroid function in animals: a systematic review. *Curr. Mol. Med.* (in press).
DOI: [10.2174/0115665240288797240704134652](https://doi.org/10.2174/0115665240288797240704134652)

5. Chung S. M., Chang M. C.: Cadmium exposure and thyroid hormone disruption: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Environ. Health* (in press). DOI: [10.1515/reveh-2023-0122](https://doi.org/10.1515/reveh-2023-0122)
6. Zarros A., Kalopita K., Tsakiris S., Baillie G. S.: Can acetylcholinesterase activity be considered as a reliable biomarker for the assessment of cadmium-induced neurotoxicity? *Food Chem. Toxicol.* 56: 406-410 (2013). DOI: [10.1016/j.fct.2013.02.048](https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.02.048)
7. Carageorgiou H., Tzotzes V., Pantos C., Mourouzis C., Zarros A., Tsakiris S.: *In vivo* and *in vitro* effects of cadmium on adult rat brain total antioxidant status, acetylcholinesterase, (Na⁺,K⁺)-ATPase and Mg²⁺-ATPase activities: protection by L-cysteine. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 94(3): 112-118 (2004). DOI: [10.1111/j.1742-7843.2004.pto940303.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2004.pto940303.x)
8. Carageorgiou H., Pantos C., Zarros A., Mourouzis I., Varonos D., Cokkinos D., *et al.*: Changes in antioxidant status, protein concentration, acetylcholinesterase, (Na⁺,K⁺)-, and Mg²⁺-ATPase activities in the brain of hyper- and hypothyroid adult rats. *Metab. Brain Dis.* 20(2): 129-139 (2005). DOI: [10.1007/s11011-005-4150-x](https://doi.org/10.1007/s11011-005-4150-x)
9. Carageorgiou H., Pantos C., Zarros A., Stolakis V., Mourouzis I., Cokkinos D., *et al.*: Effects of hyper- and hypothyroidism on acetylcholinesterase, (Na⁺,K⁺)- and Mg²⁺-ATPase activities of adult rat hypothalamus and cerebellum. *Metab. Brain Dis.* 22(1): 31-38 (2007). DOI: [10.1007/s11011-006-9034-1](https://doi.org/10.1007/s11011-006-9034-1)
10. Carageorgiou H., Pantos C., Zarros A., Stolakis V., Mourouzis I., Cokkinos D., *et al.*: Changes in acetylcholinesterase, Na⁺,K⁺-ATPase, and Mg²⁺-ATPase activities in the frontal cortex and the hippocampus of hyper- and hypothyroid adult rats. *Metabolism* 56(8): 1104-1110 (2007). DOI: [10.1016/j.metabol.2007.04.003](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.04.003)