

Bioactividad de las hormonas tiroideas. Importancia clínica de los transportadores de membrana, de las desyodasas y de los receptores nucleares

Juan Carlos Solís,* Aurea Orozco,** Carlota García,* Ludivina Robles-Orsorio,* Carlos Valverde**

* Departamento de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro.

** Laboratorio de Fisiología Evolutiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Querétaro.

Bioactivity of thyroid hormones.
Clinical significance of membrane transporters, deiodinases and nuclear receptors

ABSTRACT

The study of the different factors regulating the bioactivity of thyroid hormones is of utmost relevance for an adequate understanding of the glandular pathophysiology. These factors must be considered by the clinician in order to achieve a successful diagnosis and treatment of glandular diseases. Among the factors regulating bioactivity of thyroid hormones are the following: A) Plasmatic membrane hormone transporters, which tissue-specific expression is responsible for the cellular uptake of hormones, B) A set of deiodinating enzymes which activate or inactivate intracellular thyroid hormone, and C) Nuclear receptors which are responsible for the different cellular responses at the transcriptional level. This review compiles analysis and discusses the most recent findings regarding the regulation of thyroid hormone bioactivity, as well as the clinical relevance of different polymorphisms and mutations currently described for membrane transporters and deiodinases. In addition, the main issues and present and future study areas are identified.

Key words. *Thyroid hormones. Thyroid hormone metabolism. Membranal transport of thyroid hormones. Iodothyronine deiodinases. Thyroid hormone nuclear receptors.*

RESUMEN

El estudio de los distintos factores que regulan la bioactividad de las hormonas tiroideas es de gran relevancia para una adecuada comprensión de la fisiopatología glandular. Estos factores deben ser considerados por el clínico para llevar a cabo el diagnóstico y tratamiento correcto de las alteraciones glandulares. Entre los factores que modifican la bioactividad de las hormonas tiroideas se encuentran: A) Transportadores en la membrana plasmática, cuya expresión tejido-específica es responsable del ingreso de las hormonas a las células, B) Enzimas que desyodan y, por lo tanto, activan o inactivan a las hormonas a nivel tisular y C) Receptores nucleares, los cuales son responsables de las distintas respuestas celulares a nivel transcripcional. En esta revisión se analizan y discuten los avances recientes acerca de los factores que regulan la bioactividad de las hormonas tiroideas, así como la importancia clínica de los distintos polimorfismos y mutaciones, descritos a la fecha, de los transportadores hormonales y las desyodasas. De igual forma, se identifican las principales interrogantes y áreas de estudio actuales y futuras en este campo.

Palabras clave. Hormonas tiroideas. Metabolismo de hormonas tiroideas. Transporte membranar de hormonas tiroideas. Desyodasas de yodotironinas. Receptores nucleares de hormonas tiroideas.

INTRODUCCIÓN

Una de las fronteras más dinámicas en el avance y la comprensión de la fisiología tiroidea contemporánea es el estudio de la entrada/salida y la activa-

ción/inactivación celular de las hormonas tiroideas (TH: *thyroid hormones*), así como la interacción de estas hormonas con receptores nucleares específicos.

Este conocimiento, que ya tiene importantes implicaciones en la práctica médica, ha cuestiona-

do y/o reemplazado algunas nociones consideradas, hasta hace pocos años, inamovibles o dogmas en el área. Simultáneamente, estos descubrimientos han planteado nuevas interrogantes y retos al ingenio y creatividad de los estudiosos del tema.

En este trabajo se revisan y discuten los aspectos más relevantes de dichos avances, distinguiendo aquéllos en los que existe consenso de los que son controvertidos. Por lo que respecta a la literatura consultada, conviene aclarar que la presente revisión incluye, preferentemente, información publicada en la última década. La anterior a este periodo se refiere citando otras revisiones y/o libros de texto de reconocida autoridad en el campo.

YODOTIRONINAS.
MENSAJEROS ENDOCRINOS
CRÍTICOS AL DESARROLLO Y
A LA HOMEOSTASIS
METABÓLICA DEL ORGANISMO

En todos los vertebrados y en periodos ontogénicos (relativos a la historia de vida del organismo) especie-específicos, el desarrollo y diferenciación del sistema nervioso, y de otros órganos y sistemas, depende del aporte y la concentración local apropiada y suficiente de yodotironinas o TH.

En nuestra especie, el retraso mental secundario al hipotiroidismo neonatal (cretinismo) ilustra claramente esta acción morfogenética de las TH. Posteriormente, en la vida adulta, las hormonas tiroideas

participan en la regulación del metabolismo y balance energético del organismo, así como en la fertilidad, gestación y embriogénesis.¹⁻⁶

Las yodotironinas son una familia singular de aminoácidos modificados que contienen átomos de yodo (I_2) en su molécula y que, exclusivamente, se sintetizan en la glándula tiroides. El yodo, el halógeno natural más pesado y escaso en la biosfera, es un micronutriente esencial para la síntesis de TH, cuya carencia en la dieta provoca los llamados trastornos secundarios a la deficiencia de yodo o IDD (*iodine deficiency disorders*), que son un problema de salud pública a nivel mundial. Igualmente, y como ocurre con la mayoría de los nutrientes esenciales, estudios epidemiológicos recientes muestran que el exceso en el aporte dietético del halógeno se asocia a un mayor riesgo de disfunción tiroidea en la población general y, particularmente, en la caucásica.^{1,7,8}

La estructura básica de las TH consiste en dos anillos derivados del aminoácido tirosina (Figura 1): El anillo interno conserva los grupos amino y carboxilo (cadena β -alanina) y el anillo externo se une al interno mediante un enlace tipo éter. En el humano, la glándula tiroides produce y secreta, esencialmente –en una proporción aproximada de 13:1–, dos diferentes TH:

- 3,5,3'; 5'-tetrayodotironina, también llamada tiroxina o T_4 .
- 3,5,3'-triiodotironina o T_3 .

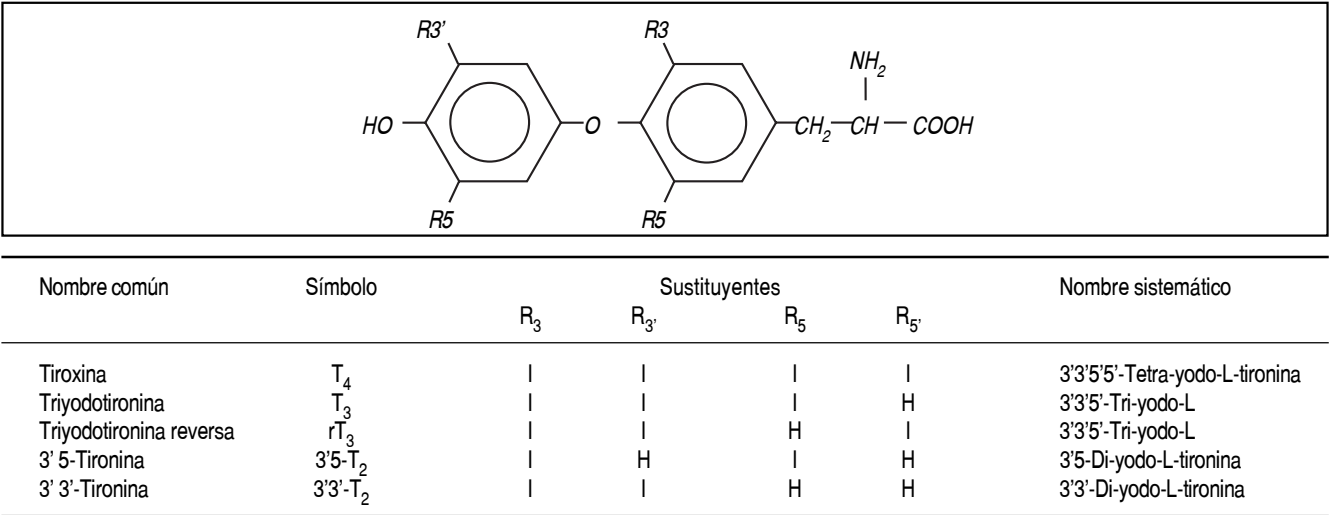


Figura 1. Estructura química y nomenclatura de las principales TH. La parte superior muestra la estructura química básica compuesta por dos anillos del aminoácido tirosina. El anillo interno conserva los grupos amino y carboxilo (cadena β -alanina) y el anillo externo se une al interno mediante un enlace tipo éter. En el cuadro inferior se muestra la nomenclatura empleada en relación con los sustituyentes presentes en las posiciones 3' 5' y 3' 3' de los anillos interno y externo' respectivamente (Modificada de referencia 2).

El resto de las yodotironinas, tanto circulantes como intracelulares, no se producen en la glándula tiroidea, sino que se forman en el órgano blanco por la acción de un grupo de selenoenzimas llamadas desyodasas de yodotironinas (Ds). Es en el compartimiento intracelular, a partir de la desyodación secuencial de la T_4 , en donde –dependiendo de la especie– se genera entre 75 a 100% de la T_3 , así como el total de la T_3 -reversa (rT_3) y el resto de yodotironinas. De esta forma, las desyodasas constituyen un cuarto eslabón funcional en la operación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y son la vía final común de los sistemas tiroideos.^{1,5,9-15}

TRÁFICO CELULAR DE LAS TH. TRANSPORTADORES MEMBRANALES ESPECIALIZADOS PARA CRUZAR LA BICAPA LIPÍDICA

Visión de conjunto

Las principales acciones y efectos biológicos de las TH involucran mecanismos de transcripción genómica, cuya instalación depende de dos procesos estrechamente interrelacionados:

- Transporte transmembranal bidireccional (ingreso/egreso) de la hormona del compartimiento celular.
- Proporción de TH activa/inactiva (concentración efectiva) en la célula blanco.

Hasta hace poco tiempo, debido a su naturaleza lipofílica, prevalecía la idea de que las TH entraban y salían del compartimiento celular por difusión pasiva. Sin embargo, ahora se reconoce que este tráfico hormonal celular (ingreso/egreso) es un proceso activo (saturable, dependiente de energía y estereoespecífico) mediado por proteínas transportadoras de membrana.

Al respecto, es pertinente recordar que los niveles circulantes de T_3 libre (fT_3) son aproximadamente cinco veces más elevados que los de T_4 , por lo que el ingreso y desyodación de T_4 son los principales factores que determinan y regulan la concentración de T_3 y del resto de las yodotironinas en el compartimiento intracelular.

Por otra parte, también es importante aclarar que se sabe poco acerca del flujo de egreso y que se conoce más acerca de las proteínas que acarrean TH al interior de las células blanco. Aunque se han identificado diferentes tipos de proteínas que ingresan TH, por su afinidad y especificidad –así como

por su correlato clínico–, las mejor estudiadas pertenecen a la familia de los transportadores de monocarboxilato (MCT: *monocarboxylate transporter*) y a la familia del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP: *organic anion-transporting polypeptide*).

Como se verá a continuación, la expresión organotípica y la selectividad transportadora de los miembros de una y otra familia difieren significativamente. Este hecho y algunos hallazgos y correlatos clínicos recientes han permitido comprender la importancia fisiológica de estas proteínas transmembranales que importan y exportan TH.¹⁶⁻²⁰

Transportadores OATP

La familia de transportadores OATP comprende al menos 40 miembros y, prácticamente, todos operan a través de un mecanismo Na^+ -independiente. Todos los OATPs son proteínas de entre 72 a 93 kDa con 12 dominios transmembranales y la mayoría se expresa en la membrana basolateral de células polarizadas.

En el humano, de acuerdo con el Comité de Nomenclatura del Genoma Humano (<http://www.genenames.org>), los miembros de la familia OATP se clasifican como parte de los transportadores de solutos (SLC: *solute carriers*).^{20,21} En la mayoría, la distribución tisular de la proteína y su especificidad de transporte son amplias y facilitan el ingreso de diversos fármacos y compuestos orgánicos anfipáticos, tales como sales biliares, esteroides, bromosulfaleína, etc. Solamente cuatro miembros de la subfamilia OATP1 (OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 y OATP1C1) son capaces de transportar TH (Cuadro 1). En los cuatro la distribución tisular es más restringida y, en algunos casos, la selectividad por el sustrato transportado es mayor.

OATP1A2 se expresa en varios órganos (hígado, cerebro, riñón) y aunque transporta T_4 , T_3 , rT_3 y las hormonas sulfatadas correspondientes (T_4S , T_3S y rT_3S), la proteína tiene poca especificidad, pues también transporta sales biliares y diferentes fármacos. Las proteínas OATP1B1 y OATP1B3 sólo se expresan en el hígado. Sin embargo, carecen de especificidad y su repertorio de transporte incluye un numeroso grupo de compuestos, xenobióticos y fármacos, tales como estatinas, bloqueadores de angiotensina II y antibióticos tipo macrólidos, los cuales –se cree– desempeñan un papel fisiológico importante en su farmacocinética.²² Todos los genes que codifican a los miembros de la subfamilia OATP1 y que transportan TH forman una agrupa-

Cuadro 1. Transportadores transmembranales de yodotironinas pertenecientes a la familia OATP1. Principales características moleculares y funcionales en el humano.

Característica	OATP1A2	OATP1B1	OATP1B3	OATP1C1
Gen codificante	hSLCO1A2 (12p12.2)	hSLCO1B1 (12p12.2-p12.1)	hSLCO1B3 (12p12.2)	hSLCO1C1 (12p12.2)
Expresión tisular	Cerebro, hígado, riñón	Hígado		Capilares del cerebro (barrera hemato-encefálica) y células de Leydig
Ligandos	T4 (Km 8 μ M), T3 (Km 7 μ M), rT3, T4S, T3S, rT3S, sales biliares.	Bilirrubinas, ácidos biliares, distintos fármacos, yodotironinas sulfatadas, rT		T4, rT3
Función	Probable rol en el transporte de TH al encéfalo a través de la barrera hemato-encefálica. Eliminación de TH y sus metabolitos en orina y ácidos biliares.	Transporte y metabolismo hepático de yodotironinas sulfatadas, así como de xenobióticos.		Responsable de la entrada de T4 al cerebro
Fenotipo clínico	Polimorfismos asociados con alteraciones farmacocinéticas para ciertos fármacos, así como de niveles elevados de T	Polimorfismos asociados con alteraciones farmacocinéticas para ciertos fármacos.		Alteraciones similares a las observadas en hipotiroidismo congénito o en mutaciones en MCT8
Regulación	¿?	¿?		↑ En hipotiroidismo ↓ En hipertiroidismo
Polimorfismos descritos	Capacidad de transporte disminuida (<i>in vitro</i>)	↑ rT3 y T4S, así como una proporción ↓ de T3/rT3. Niveles ↑ de bilirrubinas circulantes (<i>in vivo</i>). Capacidad de transporte disminuida (<i>in vitro</i>)	¿?	↑ fT4 y rT3 (<i>in vivo</i>). Algunos polimorfismos se asocian con fatiga y depresión en pacientes con tratamiento de remplazo con T4 (<i>in vivo</i>).

ción en el genoma y constituyen un *gene cluster* (Cuadro 1) con un pseudogen relacionado en el brazo corto del cromosoma 12.^{16,20,23}

El caso de OATP1C1 es singular, pues en el humano su expresión es prácticamente exclusiva del endotelio vascular en los capilares del cerebro y en las células de Leydig del testículo (Cuadro 1). Además, esta proteína exhibe mayor especificidad para transportar T₄, rT₃, T₄S y en mucha menor proporción T₃; con una K_m (medida relativa de la afinidad del transportador por su sustrato) en el intervalo de concentración micromolar (μ M).

A diferencia del humano, en aves y roedores la expresión cerebral de los homólogos de OATP1C1 es más amplia y abundante. En la rata, la expresión del transportador es regulada de manera inversa por las concentraciones de TH: Aumenta en el hipotiroidismo y disminuye en el hipertiroidismo. En el humano (h) el gen *hSLCO1C1* (*solute carrier organic anion transporter family, member 1C1*) codifica a la proteína OATP1C1 y se localiza en el locus 12p12.2. La secuencia primaria de la proteína comprende 712 aminoácidos y contiene 12 dominios transmembranales putativos. Sus extre-

Cuadro 2. Transportadores transmembranales de yodotironinas de la familia MCT. Principales características moleculares y funcionales en el humano.

Característica	MCT1-4	MCT8	MCT10
Gen codificante	hMCT1 (1p12), hMCT2 (12q13), hMCT3 (22q12.3), hMCT4 (17q25)	hMCT8 o hSLC16A2 (Xq13.2).	hMCT10 (6q21-q22)
Expresión tisular	Enterocitos, eritrocitos, neuronas, retina.	Cerebro (neuronas, microcapilares y plexos coroideos), hígado, riñón, corazón, músculo esquelético y glándula tiroides.	Intestino, riñón, hígado, músculo esquelético, corazón y placenta.
Ligandos	Monocarboxilatos como lactato, piruvato, GABA y cuerpos cetónicos.	T3 > T4	T4 > T3
Función	Transporte de monocarboxilatos acoplado a protones.	Transporte de T3 hacia las neuronas del cerebro en desarrollo y transporte de TH hacia otros tejidos.	¿?
Fenotipo clínico	¿?	Retraso psicomotor severo asociado al cromosoma X; ↑ T3; ↓ T4 y TSH normal en hombres (Sx de Allan-Herndon-Dudley).	Teóricamente: disminución en la captación celular de T3 y manifestaciones de resistencia a TH.
Regulación Polimorfismos descritos	¿?	Desconocida. Interesantemente los modelos knockout en ratón no presentan fenotipo alterado	
	¿?	↓ fT4 (<i>in vivo</i>)	¿?

mos amino- y carboxilo-terminal están orientados hacia el citoplasma.^{16,19,20}

Transportadores MCT

Esta familia de proteínas transportadoras incluye al menos 14 miembros. Su nombre obedece al hecho de que las primeras en ser caracterizadas (MCT1-4) participan en el flujo de sustratos energéticos (lactato, piruvato, cuerpos cetónicos) en diferentes tejidos, principalmente en astrocitos y células gliales del cerebro. Sin embargo, y exceptuando a MCT8 y MCT10, la función de las proteínas restantes aún no se cono-

ce con certeza. Así, por ejemplo, se sabe que MCT6 transporta el diurético bumetadina, pero se desconoce cuál es su ligando endógeno (Cuadro 2).^{19,20}

El gen *hMCT8* (también llamado *hSLC16A2*) se localiza en el cromosoma X (Xq13.2), contiene seis exones, cinco intrones y dos sitios de iniciación putativos que codifican para proteínas de 613 y 539 aminoácidos, respectivamente. No se sabe si ambas proteínas se expresan *in vivo* o si se regulan de manera diferencial. Independientemente de su dimensión, la proteína tiene 12 dominios transmembranales putativos y sus extremos amino- y carboxilo-terminal están orientados hacia el citoplasma.

Además, en la región amino-terminal, ambas proteínas tienen un dominio llamado PEST por su rico contenido en prolina (P), ácido glutámico (E), serina (S) y treonina (T). Por la presencia de este último dominio, el MCT8 también se llamó XPCT (*X-linked PEST-containing transporter*). Aunque se desconoce el mecanismo mediante el cual MCT8 facilita el ingreso de sus ligandos, si se sabe que es independiente de la concentración extracelular de Na^+ .

A diferencia de OATP1C1, la proteína MCT8 no transporta TH sulfatadas y tiene una selectividad mayor para T_4 , T_3 , rT_3 y $3,3'\text{T}_2$ en el intervalo de concentración micromolar (μM). El MCT8 no transporta lactato y otros sustratos energéticos; a diferencia de MCT10, tampoco transporta aminoácidos. Igualmente, la expresión tisular de MCT8 es más amplia que la de OATP1C1 e incluye órganos como corteza cerebral, hipotálamo, hipófisis, riñón, corazón, suprarrenales y tiroides. La localización de la proteína es abundante en la membrana basolateral de hepatocitos, túbulos renales y tirocitos. En la hipófisis humana MCT8 se localiza en las células foliculoesteladas y no en los tirotropos. Esta ubicación ha llevado a proponer la participación de estas células en la operación del mecanismo de retroalimentación de la TSH, tanto sobre el hipotálamo (TRH, asa corta) como sobre la propia adenohipófisis (TSH, asa ultracorta).

En el cerebro humano y de roedores, tanto el RNA mensajero (mRNA) como la proteína se localizan en el endotelio de los vasos de los plexos coroideos, en las células ependimales (tanicitos) de los ventrículos y en poblaciones neuronales específicas: Células granulares y piramidales del hipocampo, capas 2, 3 y 5 de la corteza cerebral, amígdala, ganglios basales, hipotálamo y las células de Purkinje, entre otras.^{16,17,19,20,24}

En este contexto, es importante recordar que las células epiteliales de los plexos coroideos son el principal componente de la barrera hemato-líquido-cerebro-espinal y también el principal sitio de síntesis de la transtiretina encefálica²⁵ y que la expresión de la desyodasa tipo 2 (D2) es particularmente abundante en los astrocitos, las células gliales y los tanicitos del tercer ventrículo.^{26,27}

En conjunto, esta información –así como los aspectos genómicos (clínicos y experimentales) que se discuten más adelante– muestran que durante la ontogenia, el MCT8 desempeña un papel crucial en el transporte de TH al cerebro. De hecho, como reportaron de manera casi simultánea e independiente dos grupos de investigadores, actualmente se reconoce que en el humano las mutaciones del

hMCT8 participan en la fisiopatogenia de un síndrome de hipotiroidismo resistente a T_3 , caracterizado por retraso psicomotor profundo y concentraciones circulantes anormalmente elevadas de T_3 .^{28,29}

El transportador MCT10 se encuentra codificado en el gen *hMCT10* y también se le conoce como el miembro 16 de la familia de transportadores de solutos o SLC16A10 (*solute carrier family 16 member 10*). El gen se localiza en el cromosoma 6q21.q22 y contiene seis exones y cinco intrones. La estructura primaria del MCT10 comprende 515 aminoácidos con 12 dominios transmembranales putativos y sus extremos amino y carboxilo están orientados hacia el citoplasma. Como en el caso de MCT8, la región amino-terminal de MCT10 también contiene el dominio PEST, el cual –se piensa– está relacionado al proceso de recambio de la proteína.

Como se aprecia, existe una importante homología entre el MCT8 y el MCT10. De hecho, la identidad de aminoácidos entre ambas proteínas es de 49%; mientras que con el resto de la familia MCT varía de 21 a 34%. Es importante aclarar que originalmente MCT10 se identificó como un transportador de aminoácidos tipo T (TAT: *T-type aminoacid transporter*), específicamente, con el subtipo TAT1 que facilita el ingreso y egreso celular de aminoácidos aromáticos como triptófano, fenilalanina, tirosina y 3,4-dihidroxifenilalanina o DOPA.^{16,19}

La distribución de MCT10 es amplia e incluye, principalmente, intestino, riñón, hígado, músculo esquelético, corazón y placenta. Mediante técnicas de inmunohistoquímica la proteína se ha localizado en la membrana basolateral de los hepatocitos perivenosos, así como en las células del túbulo proximal y las células vellosas intestinales. Esta localización, y el hecho de que el MCT10 facilita el egreso más que el ingreso de aminoácidos aromáticos, han llevado a proponer que la proteína desempeña un papel funcional clave en la reabsorción renal e intestinal de estos nutrimentos. Por lo que respecta al transporte de TH, los estudios de transfección han mostrado que la selectividad de MCT10 es mayor para T_3 que para T_4 . A la fecha, no existe el modelo experimental del ratón deficiente (*knockout* o *KO*) para MCT10, tampoco se conocen mutaciones del gen en el humano.^{16,19,20}

POLIMORFISMOS Y MUTACIONES DE LOS TRANSPORTADORES TRANSMEMBRANALES DE TH

El estudio de las variaciones genéticas más frecuentes en el genoma humano, especialmente los lla-

mados polimorfismos de nucleótido único o SNPs (*single nucleotide polymorphisms*), representa un importante avance en la comprensión del trasfondo genético de diferentes parámetros biológicos que tienen una base poligénica como el peso, la talla, entre otros.¹⁸

A diferencia de las mutaciones que, por lo general, provocan la inactivación de la molécula afectada, los SNPs tienen una repercusión funcional menor dada la redundancia y los mecanismos compensatorios que caracterizan a los sistemas biológicos.

En este contexto, no obstante que estos estudios aún son escasos y requieren incluir un número mayor de individuos, a continuación se discuten los aspectos más relevantes respecto a los polimorfismos y/o mutaciones de los diferentes transportadores de TH incluidos en esta revisión. Son tres los SNPs descritos en el gen del OATP1C1 y están referidos en el banco de datos (genbank, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) con un número de referencia rs (*reference SNP*).

Estos SNPs han develado aspectos inesperados de la fisiología tiroidea que pueden tener importantes implicaciones clínicas. Así, la genotipificación de 155 donadores y 1,192 gemelos daneses sanos no mostró ninguna asociación consistente entre el fenotipo tiroideo (niveles circulantes de TH) y los polimorfismos rs10770704 (OATP1C1-intron3C > T); rs 36010656 (Pro143Thr) y rs 10444412 (C3035T).³⁰ Sin embargo, en un grupo de 141 pacientes hipotiroideos de etiología autoinmune tratados solamente con levotiroxina y con fenotipo eutiroideo, se encontró una clara asociación entre la manifestación de síntomas psicofisiológicos como fatiga y depresión y los polimorfismos intron3C > T y C3035T.³¹

Aunque deben tomarse con cautela, estos hallazgos pueden explicar la queja de algunos pacientes hipotiroideos reemplazados únicamente con T₄ que, aunque presentan un fenotipo eutiroideo (en relación con las concentraciones circulantes), continúan refiriendo síntomas de disfunción cognitiva (alteraciones en atención y memoria). De hecho, en la literatura especializada se debate acerca de las ventajas de la terapia de reemplazo combinada (T₄/T₃) vs. la monoterapia (T₄) en pacientes hipotiroideos.³²⁻³⁴

Como se revisa más adelante, además del fenotipo tiroideo –el cual es considerado el estándar de oro de un buen tratamiento sustitutivo– ahora se sabe que los efectos y acciones órgano-específicas de las TH están determinados por la interacción coordinada de diferentes mecanismos locales que regulan el ingreso y la bioactividad celular de la hormona.

Al respecto, es importante destacar que los estudios en gemelos mono- (213 pares) y dicigóticos (849 pares) sanos, han mostrado que los niveles circulantes de TH y TSH están genéticamente determinados hasta en 65%.^{35,36} Consecuentemente, complementando al fenotipo tiroideo, la eficacia del tratamiento sustitutivo ahora puede evaluarse analizando las variaciones de los genes que conforman la compleja red de señales que regulan la función tiroidea.

Por lo que respecta a las variaciones genéticas del transportador MCT8, se ha descrito que el polimorfismo rs6647476 (S107P) tiene mayor prevalencia (~36%) en la población masculina (n = 276) del norte de España (Galicia). Sin embargo, este SNP no muestra asociación significativa con el fenotipo tiroideo o con la expresión basal (mRNA) de genes, tradicionalmente, TH-responsivos como ZAKI-4 (gen que codifica para la cinasa tipo 4 con motivos de cierre de leucina tipo alfa) y BTEB (*basic transcription element binding protein*, un factor de transcripción expresado en tejidos en desarrollo).³⁷

En contraste, el estudio de pacientes con síndrome de Allan-Herndon-Dudley (AHDS; OMIM 300523), una forma severa de retardo psicomotor ligada al cromosoma X, ha mostrado una clara asociación genotipo/fenotipo y mutaciones del gen *hMCT8*.

Se han reportado alrededor de 40 diferentes mutaciones (deleciones, inserciones, sustituciones, etc.) en poco más de 45 familias, cuyos miembros exhiben diferentes grados en la severidad del fenotipo neurológico. Invariablemente, todos los pacientes (varones) afectados presentaron déficit cognitivo, así como incapacidad para hablar e hipotonía de la musculatura axial con cuadriplejía espástica o distónica. Sin embargo, durante su evolución, los pacientes con las mutaciones L434W y L568P en la proteína logran caminar (marcha atáxica) y los portadores de la mutación S194F desarrollan un lenguaje elemental, generalmente disártrico e ininteligible.³⁸

En todos los pacientes con AHDS el fenotipo tiroideo (concentraciones circulantes) es anormal y se caracteriza por T₃ muy elevada (dos a tres veces por arriba de lo normal), T₄, fT₄ y rT₃ significativamente reducidas (~40%) y TSH normal o ligeramente elevada (Cuadro 2).

Aunque no es una constante, es frecuente que los estudios de imagen por resonancia magnética nuclear de pacientes con AHDS reporten atraso en la mielinización. Al respecto, es pertinente destacar el hallazgo de mutaciones del *hMCT8* en 12 pacientes de 53 familias con una forma de leucodistrofia hipomielinizante de etiología desconocida que no correspondía a la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher.³⁹

Estudios *in vitro* en fibroblastos de pacientes con AHDS han mostrado que la captura y concentración de T_4 y T_3 es significativamente menor que en sujetos normales.^{17,24}

Estos resultados, y los obtenidos transfectando construcciones de MCT8 con diferentes mutaciones en células de mamífero, indican una correlación genotipo-fenotipo en los pacientes con AHDS. Efectivamente, empleando células de coriocarcinoma humano (JEG3) o fibroblastos renales de primate (COS1), la transfección y análisis funcional de diferentes mutantes del *hMCT8* han revelado una clara asociación entre ellas y la heterogeneidad fenotípica del síndrome, así como la posible fisiopatogenia molecular subyacente.^{24,38,40}

Las mutantes no funcionales (V235M, insI189 y delF230; sustitución, inserción y delección, respectivamente) presentan una expresión de la proteína reducida y/o que no se transporta a la membrana plasmática. Estas mutantes corresponden a pacientes con manifestaciones clínicas severas. Por el contrario, las mutantes L568P; L434W y S194F, cuyo fenotipo es menos florido, expresan proteínas con baja afinidad y actividad transportadora residual (15 a 40% respecto a la proteína nativa o no mutada).

Por otra parte, mientras que el fenotipo tiroideo (endocrino) de los ratones transgénicos MCT8-KO es prácticamente idéntico al de los pacientes con ADHS, los ratones KO prácticamente no presentan ningún déficit locomotor ni neurológico. Estudios recientes apuntan a que esta paradoja podría explicarse por las claras diferencias que una y otra especie tienen en la expresión y afinidad de las diferentes proteínas transportadoras de TH y aminoácidos aromáticos en el cerebro.^{40,41} Diferencias que podrían explicar la menor severidad del fenotipo neurológico del ratón KO. Por ejemplo, además del MCT8, el cerebro de rata expresa dos proteínas que transportan TH: OATP1a4 y OATP1a5, de las cuales no existen ortólogos en el humano.^{24,42}

Igualmente, durante la embriogénesis, la expresión de OATP1C1 en la microvasculatura del encéfalo humano es significativamente menor que en los roedores; mientras que en estos últimos las neuronas corticales expresan LAT1 (*L-amino acid transporter*), en el embrión humano este transportador se expresa, primordialmente, en la microglia.^{41,43} Respecto al posible manejo terapéutico de los pacientes con mutaciones en el *hMCT8*, estudios recientes en ratones MCT8-KO tratados con el ácido 3,5-diiodotiropropiónico (DITPA), agonista de los receptores TR α y β , han mostrado que el ingreso celular de

este análogo es independiente del transportador MCT8, lo cual evidencia la utilidad clínica potencial de este análogo, ya que además carece de hepatotoxicidad a las dosis utilizadas.⁴⁴

En relación con la posible asociación entre las variaciones genéticas del *hMCT10* y el fenotipo tiroideo, se conocen dos polimorfismos. Uno se localiza en la región 3'-no traducida del gen y no está asociado al fenotipo tiroideo. El otro SNP consiste en el cambio de lisina a glutamina en la posición 508 (Lys508Gln) de la proteína. Este SNP tiene una frecuencia alélica relativamente baja (2%) y no se ha estudiado su asociación con los niveles circulantes de TH y otros parámetros de función tiroidea.²³ Por otra parte, no se han identificado pacientes con mutaciones del *hMCT10*. Sin embargo, la amplia distribución de la proteína en el organismo y su mayor afinidad para transportar T_3 permiten suponer que su mutación podría asociarse a alteraciones significativas en las concentraciones tisulares y circulantes de TH que, como en el caso de MCT8, se caracterizarían por resistencia a TH.²⁰ Puesto que no está claro si MCT10 se expresa en la hipófisis e hipotálamo, es posible que sus mutaciones alterarían el mecanismo de retroalimentación que regula la secreción de TSH.

DESYODASAS Y BIOACTIVIDAD DE LAS TH. IMPORTANCIA DEL NÚMERO Y POSICIÓN DE LOS ÁTOMOS DE YODO

Visión de conjunto

La presencia de T_3 circulante en individuos atiréuticos reemplazados con T_4 mostró la conversión *in vivo* de T_4 a T_3 y llevó al descubrimiento de las desyodasas de yodotironinas (Ds).⁴⁵ Actualmente, el estudio de esta familia enzimática es una de las áreas de mayor interés y actividad (clínica y experimental) en el terreno de la fisiología tiroidea, su análisis ha enriquecido el concepto de control pre-receptor, es decir, del conjunto de mecanismos que intervienen en el ajuste fino y selectivo, tanto local como sistémico, de la acción nuclear de los mensajeros endocrinos lipofílicos: Esteroides, yodotironinas, retinoides, vitamina D.^{46,47}

Una vez en el interior de las células blanco, la concentración efectiva de TH (cantidad de hormona activa o inactiva) depende, primordialmente, de la acción de las Ds. Los miembros de esta familia enzimática están ampliamente distribuidos en los diferentes tejidos del organismo y por sus características catalíticas y operacionales se reconocen tres isoti-

pos: D1, D2 y D3 (Cuadro 3). Las tres son enzimas integrales de membrana, cuya ubicación subcelular (D1 y D3 en membrana plasmática, D2 en retículo endoplásmico) les permite regular de manera precisa la biodisponibilidad intracelular de yodometabolitos activos e inactivos.

El arreglo molecular de las tres proteínas comprende cuatro dominios funcionales que son críticos para la homodimerización y actividad catalítica de la enzima. Por sus abreviaturas estos dominios se conocen como: TM (*transmembrane*), H (*hinge*), L (*linker*) y G (*globular*). En este último se localiza el sitio activo de la enzima que contiene el aminoácido selenocisteína (Sec), por esta razón también se conoce como dominio catalítico.^{11,16,48-51}

Como se esquematiza en la figura 2, las diferentes yodotironinas son producidas a partir de la T_4 por la remoción secuencial y estéreo-específica de los átomos de yodo que ellas contienen. La desyodación del anillo externo (ORD: *outer-ring deiodination*) de la T_4 y la T_3 genera yodometabolitos activos (T_3 y $3,5\text{-}T_2$, respectivamente) y por esta razón se conoce como la vía de activación. La vía ORD está catalizada por la D1 y la D2. Por el contrario, la desyodación del anillo interno (IRD: *inner-ring deiodination*) forma yodometabolitos inactivos (rT_3 , $3,5'\text{-}T_2$, $3',3'\text{-}T_2$) y por ello se conoce como la vía de inactivación. La vía IRD está catalizada por la D3 y D1.

De forma similar, las Ds también son capaces de desyodar a las recientemente descubiertas yodotironaminas o TAM, algunas de las cuales muestran características antagónicas a las TH y propiedades relacionadas con los neurotransmisores.

El estudio de este nuevo grupo de mensajeros descarboxilados (carentes del grupo carboxilo en la cadena β -alanina) de las TH apenas inicia y sus aspectos más relevantes pueden consultarse en la literatura correspondiente.^{52,54,55} Por otra parte, la expresión y actividad de las desyodasas varía según la etapa ontogenética y en su regulación participan diferentes factores de naturaleza nerviosa, humoral, metabólica y medioambiental (Cuadro 3). Aunque esta regulación presenta características órgano- y especie-específicas, el aporte de TH es la principal variable que determina la concentración y actividad de las tres enzimas a través de mecanismos pre- y postraduccionales.

Así, el incremento de T_4 y/o T_3 estimula la expresión y actividad de la D1 y la D3 y disminuye D2. En otras palabras, tanto la D1 como la D3, son reguladas positivamente por la concentración de sus sustratos; mientras que la D2 responde de manera inversa.^{1,5,10,12,14}

Desyodasa tipo 1 (D1)

En el humano el gen de la D1 (*hDio1*) se localiza en el cromosoma 1p32.3. Su tamaño es de 17 kb y contiene tres intrones y cuatro exones.⁵⁶ La región promotora de *hDio1* contiene dos medios sitios responsivos a TH o TRE (*thyroid responsive element*).

Como se mencionó, la enzima desyoda tanto el anillo externo como el interno de las TH, es decir, cataliza las vías ORD e IRD (Figura 2) y su actividad catalítica se inhibe por el propiltiouracilo (PTU). En la catálisis de la vía ORD la afinidad de la enzima es mayor para rT_3 que para T_4 y para la vía IRD la afinidad es mayor para yodotironinas sulfatadas, las cuales están “etiquetadas” para su degradación. En ambos casos, la K_m (medida relativa de la afinidad de la enzima por el sustrato) de la enzima opera en el intervalo micromolar. El cuadro 3 resume las principales características operacionales y funcionales de la enzima.

La expresión y actividad de la D1 es mayor en órganos con un gasto metabólico elevado como el hígado, riñón y glándula tiroidea, entre otros.^{11,12} Hasta hace pocos años, se consideraba que la D1 era la principal fuente extratiroidea de T_3 circulante. Sin embargo, esta idea se ha abandonado a raíz de los estudios en dos modelos animales transgénicos (ratones con inactivación condicionada de la síntesis hepática de selenoproteínas y ratones KO D1) y otras evidencias experimentales.^{5,13,57} Ahora se acepta que la enzima protege al organismo frente al exceso de TH (tirotoxicosis) y que desempeña un papel importante en la conservación y reutilización del yodo, inactivando a la prohormona T_4 y a sus metabolitos sulfatados ($T_3\text{-S}$ y $T_4\text{-S}$).

Desyodasa tipo 2 (D2)

En el humano el gen de la D2 (*hDio2*) se localiza en el brazo largo del cromosoma 14 (14q24.2-q24.3). Su tamaño es de 7.5 kb y contiene dos exones separados por un intrón. La región promotora de *Dio2* en rata, ratón y humano contiene un sitio responsivo a adenosin monofosfato cíclico (cAMP), pero solamente el *hDio2* contiene sitios responsivos a los factores de transcripción tiroideos TTF-1 y PAX8, así como a NF-kappa β .^{47,58} El extremo amino-terminal de la D2 (dominio TM) se localiza en el lumen del retículo endoplásmico; el extremo carboxilo, incluido el sitio activo, está orientado hacia el citosol.^{49,51,59}

La D2 cataliza exclusivamente la vía ORD (Figura 2) y, consecuentemente, la principal función de la enzima consiste en la producción de yodotironinas

Cuadro 3. Desyodasas de yodotironinas. Principales características bioquímicas y funcionales.

Característica	D1	D2	D3
• Función	• Fuente de T3 plasmática Depuración de rT3 y T3S	• Provee T3 intracelular • Principal fuente de T3 plasmática • Termogénesis • Desarrollo	↑ Depuración T3 y T4 durante gestación Depuración de T3 intracelular
• Modificación durante enfermedad	Principal fuente de T3 plasmática en pacientes Hipertiroides	¿ ?	↑ Depuración T4/T3 en hipertiroidismo consuntivo y en el Sx del eutiroidismo enfermo
• Reacción catalítica	ORD: T4 a T3 IRD: T4 a rT3 T3S a 3,3'-T2	ORD: T4 a rT3	IRD: T4 a T3 T3 y T3S a 3,3'-T2
• Localización subcelular	Membrana plasmática Sitio activo en citosol	Retículo endoplásmico Sitio activo en citosol	Membrana plasmática Sitio activo en fluido extracelular
• Km (M)	10 ⁻⁶ - 10 ⁻⁷	10 ⁻⁹ - 10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁷ - 10 ⁻⁹
• Vmax (pmol/mg/h)	~ 60,000	~ 0.05	~ 30
• Inhibidores:			
-Ptu	++++	-	-
-GTG	++++	+	++
-Ácido iopanóico	++++	++	+
• Distribución tisular	Hígado Riñón Tiroides Hipófisis	Hipófisis Cerebro BAT	Placenta Piel Cerebro Útero gestante
• Gen codificante	<i>Humano</i> : 1p32-p33; 17.5 Kb 4 exones; 2 TREs	<i>Humano</i> : 14q24.3; 15 Kb; un intrón de 7.4 kb	<i>Humano</i> : 14q32; 1 exón
• Regulación por sustrato:			
<i>Hipertiroidismo</i>	↑↑ mRNA	↓ mRNA	¿ ?
Mecanismos pretranscripcionales	↓↓	↓↓↓	¿ ?
Mecanismos postranscripcionales		Ubiquitina	
<i>Hipotiroidismo</i>	↓	↑	↑↑ mRNA
• Otros reguladores:			
Positivos	Ácido retinoico GH	cAMP	RA
Negativos	<i>Tiroides</i> : cAMP; TSH Glucocorticoides Citocinas	<i>BAT</i> : Insulina, glucagón, catecolaminas GH	aFGF bFGF EGF GH

T₃S: T₃ sulfatada. ORD: Desyodación del anillo externo. IRD: Desyodación del anillo interno. PTU: Propiltiouracilo. GTG: Tioglucosa aúrica. BAT: Tejido graso pardo. TRE: Elemento responsivo a TH. RA: Ácido retinoico. GH: Hormona de crecimiento. aFGF: Factor de crecimiento fibroblástico ácido. bFGF: Factor de crecimiento fibroblástico básico. EGF: Factor de crecimiento epidermal. cAMP: Adenosin monofosfato cíclico. TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

activas: $T_4 \rightarrow T_3$; $T_3 \rightarrow 3,5-T_2$ para el consumo local (intracrina) del órgano que la expresa. Sin embargo, la enzima también contribuye a la poza de T_3 circulante. En el humano, la D2 se expresa, abundantemente, en la hipófisis, cerebro (células gliales, astrocitos y tanicitos, preferentemente), células endoteliales, placenta, grasa parda, glándula tiroidea, músculo esquelético, piel y osteoblastos; no se expresa en hígado ni riñón.^{47,60}

La figura 3 muestra los aspectos más relevantes acerca del ingreso, tráfico y metabolismo de las hormonas tiroideas en el sistema nervioso central. En este sistema existe una estrecha relación funcional entre transportadores (OATP1C1 y MCT8) y la D2, que asegura la provisión de T_3 a las neuronas.

El cuadro 3 resume las principales características operacionales y funcionales de la enzima. Obsérvese que, no obstante que ambas catalizan la vía ORD, la D1 y la D2 difieren en cuanto al sustrato preferencial, cinética, mecanismo catalítico y susceptibilidad para ser inhibida por PTU.

El sustrato preferencial de la D2 es la T_4 y su K_m opera en el orden nanomolar, es decir, $\sim 1,000$ veces menos que la D1. De las tres desyodasas, la D2 es la única que exhibe un claro ritmo circadiano y, en algunas aves y ungulados, un ritmo estacional.^{27,61} Se ha descrito la sobreexpresión de la enzima y la consecuente producción excesiva de T_3 en algunos pacien-

tes con metástasis de CA-folicular que reciben T_4 (dosis de reemplazo y/o supresivas), así como en nódulos tiroideos hiperfuncionantes, enfermedad de Graves y síndrome de McCune-Albright.^{5,62}

Desyodasa tipo 3 (D3)

En el humano el gen *hDio3* se localiza en el cromosoma 14q32.31. Su tamaño es de 2.1 Kb y entre los miembros de la familia es el único que no contiene intrones y que es improntado por el alelo paterno.^{63,64} La D3 cataliza, exclusivamente, la vía IRD y produce –a partir de la T_4 y la T_3 – los yodometabolitos inactivos rT_3 y $3,3'-T_2$, respectivamente (Figura 2).

En el humano adulto la enzima se expresa principalmente en el cerebro (neuronas), piel, endotelio vascular, así como en la placenta y útero gestante. Durante la vida embrionaria, la D3 se expresa abundantemente en hígado, corteza cerebral, corazón, pulmón, gónadas, intestino, piel y tracto urinario. De hecho, durante el desarrollo de todos los vertebrados, la expresión de la enzima es elevada y desempeña un papel determinante protegiendo a los tejidos fetales de la exposición prematura a niveles inadecuados de T_3 .^{3,11,12,65}

En la vida adulta la privación de carbohidratos, o bien, situaciones de estrés y/o enfermedad aguda (cirugía mayor, infarto de miocardio, inflamación,

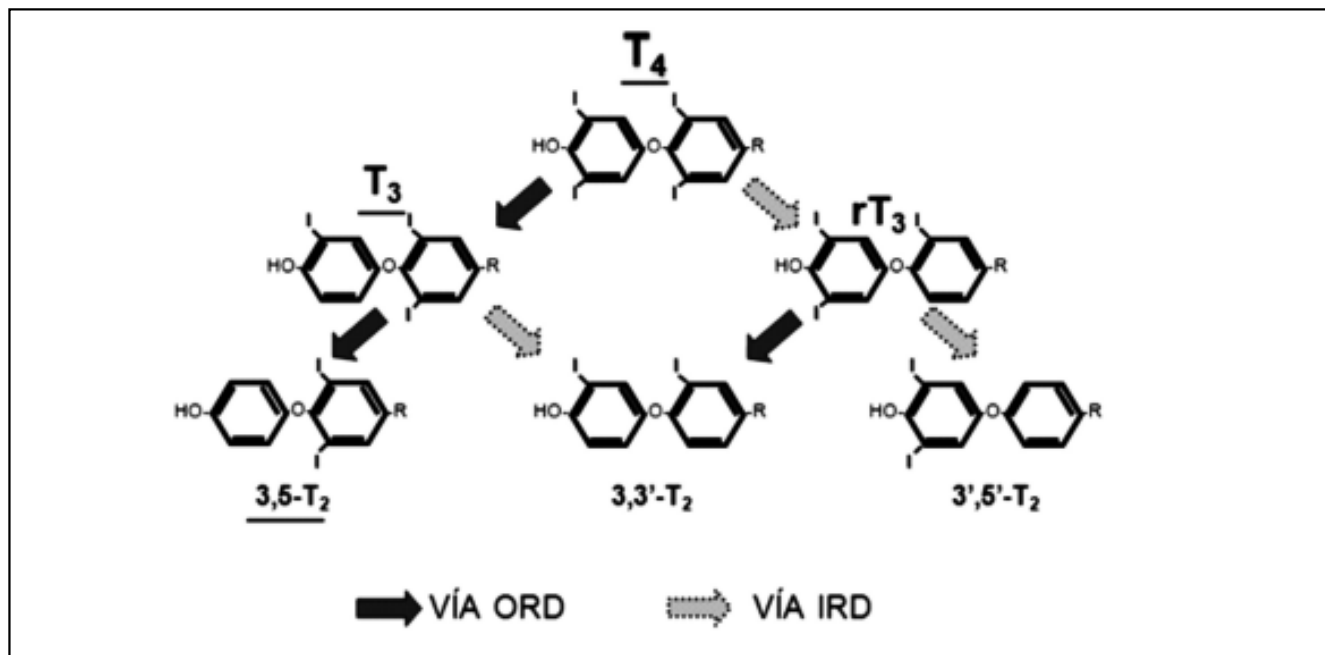


Figura 2. Vías de desyodación de las yodotironinas. A partir de la tetrayodotironina o T_4 la desyodación secuencial del anillo externo [vía ORD (outer-ring deiodination)] genera tiroinas activas (T_3 y $3,5-T_2$). Por el contrario la desyodación del anillo interno [vía IRD (inner-ring deiodination)] da lugar a la formación de hormonas inactivas (rT_3 ; $3,3'-T_2$). Se muestran subrayadas las yodotironinas activas (Modificada de referencia 14).

sepsis) y/o enfermedades crónicas caquectizantes, cursan con un fenotipo tiroideo característico. Este fenotipo ha recibido diversos nombres: síndrome de eutiroidismo enfermo, síndrome de T_3 -baja o síndrome de enfermedad no tiroidea, nombres que reflejan –en gran medida– la ignorancia respecto a su fisiopatogenia. En todas estas situaciones clínicas el fenotipo tiroideo se caracteriza por concentraciones bajas o indetectables de T_3 , asociadas a T_4 normal o baja, rT_3 elevada o normal y TSH paradójicamente normal o inclusive baja.^{47,66}

Utilizando modelos animales y material de necropsias humanas se ha mostrado que este fenotipo tiroideo se asocia a la neo-expresión de D3 en hígado, corazón, músculo y otros tejidos, así como a una disminución en la expresión y actividad de la D1 hepática sin cambios significativos en la actividad D2.^{47,67,68}

Estudios recientes *in vitro* utilizando neuronas, fibroblastos y células endometriales humanas, cardiomiocitos de rata y hepatocitos de mono, así como en un modelo *in vivo* de hipertrofia ventricular, han mostrado que la reactivación de la D3 es tejido-específica (no ocurre en células endometriales o en fibroblastos) y es dependiente de un factor inducible por hipoxia (HIF: *hypoxia-inducible factor*). El HIF interactúa con elementos responsivos a hipoxia (HRE: *hypoxia responsive element*) localizados en la región 5' que flanquea al gen *Dio3*.⁶⁹ Por otra parte, en pacientes con hemangioma (juvenil y adulto) se ha descrito la sobreexpresión aberrante de D3 y un cuadro clínico de hipotiroidismo llamado hipotiroidismo consuntivo, que es resistente al tratamiento con dosis elevadas de T_4 .^{65,68}

GENES DE LAS DESYODASAS. POLIMORFISMOS Y MUTACIONES

Hasta la fecha, no se han descrito pacientes con mutaciones en alguno de los genes que codifican para las tres desyodasas. Sin embargo, y a juzgar por los fenotipos de los ratones *KO* para estas enzimas, cabría esperar que las mutaciones del *hDio3* fuesen las más severas e incompatibles con la sobrevivencia del paciente.⁵⁷ Aquí, es pertinente señalar que se conocen mutaciones inactivantes en la proteína denominada SECISBP2 o SBP2 (*selenocysteine insertion sequence binding protein 2*).

La SBP2 desempeña un papel esencial en la maquinaria sintética de las selenoproteínas y es crítica para la incorporación del aminoácido selenocisteína.^{70,71} Los pacientes con mutaciones en el gen *SECISBP2* presentan, en grados variables, niveles reducidos de selenio (Se) circulante y deficiencia

combinada en la actividad de diferentes selenoproteínas como la glutatión-peroxidasa, selenoproteína P y desyodasas, especialmente, de la D2.

El síndrome se caracteriza por alteraciones en el metabolismo tiroideo, retardo mental, incoordinación motora y retraso de la maduración ósea. El fenotipo tiroideo de estos pacientes es muy parecido al que exhiben los ratones con doble *KO* D1/D2, que consiste en presentar concentraciones circulantes de T_4 , ftT_4 y rT_3 elevadas, asociadas a T_3 y ftT_3 en el límite inferior normal o discretamente disminuidas y TSH ligeramente elevada o en el límite superior normal. La suplementación con Se no corrige la actividad enzimática y/o las variables tiroideas.⁷²⁻⁷⁴

Por otra parte, como se discute a continuación, en los tres genes de las desyodasas se han identificado diferentes SNPs que muestran distintos grados de asociación con el fenotipo tiroideo.

Desyodasa tipo 1

En el caso del *hDio1* y, hasta el momento, los SNPs con mayor relevancia clínica son las sustituciones: C785T y A1814G. Ambos se ubican en la región 3'-no traducida (3'-UTR) del gen; se ha propuesto que esta localización podría modificar la estabilidad (vida media) y/o la estructura secundaria del mRNA.

En una población de 156 donadores sanos (edad promedio 46 años) el SNP C785T se asoció a niveles elevados de rT_3 y a una reducción en la proporción T_3/rT_3 , mientras que el SNP A1814G se asoció a un incremento en la proporción T_3/rT_3 . Estos fenotipos, aunados a las características funcionales de la enzima, han llevado a especular que uno y otro SNP implican menor (C785T) y mayor (A1814G) actividad de la D1.⁷⁵

Es importante recordar que la proporción T_3/rT_3 se considera un reflejo específico y sensible del metabolismo periférico de las TH, es decir, de la actividad desyodativa global, en donde D1 y D2 elevarían dicha proporción mientras que la actividad D3 la disminuiría.

Es importante subrayar que, aunque no existe un consenso absoluto, en general se reconoce que como parte de un mecanismo adaptativo normal en sujetos sanos y conforme avanza la edad (> 70 años) la función tiroidea declina progresivamente. De hecho, el fenotipo tiroideo en individuos eutiroides > 90 años se caracteriza por la disminución de la TSH y de la proporción T_3/T_4 , así como por un discreto incremento en las concentraciones circulantes de rT_3 .^{1,76,77}

En este contexto, el hallazgo de una asociación significativa entre el SNP C785T y los niveles bajos de rT_3 en 350 individuos sanos > 70 años apoya la noción de una menor actividad D1 en los portadores de este polimorfismo.⁷⁸ No obstante su carácter preliminar, se ha sugerido que en pacientes con enfermedad depresiva mayor existe una posible asociación entre el SNP C785T y la mejor respuesta a la terapia anti-depresiva mediante la suplementación con T_3 .⁷⁹

Desyodasa tipo 2

Diferentes estudios han descartado la supuesta asociación entre el SNP Thr92Ala del *hDio2* con diabetes tipo 2, obesidad y resistencia a la insulina.^{47,80} Igualmente, se ha descartado la asociación de este mismo SNP con el fenotipo tiroideo y/o con la dosis de reemplazo (T_4) en 154 pacientes atireóticos y 141 con tiroiditis de Hashimoto.⁸¹

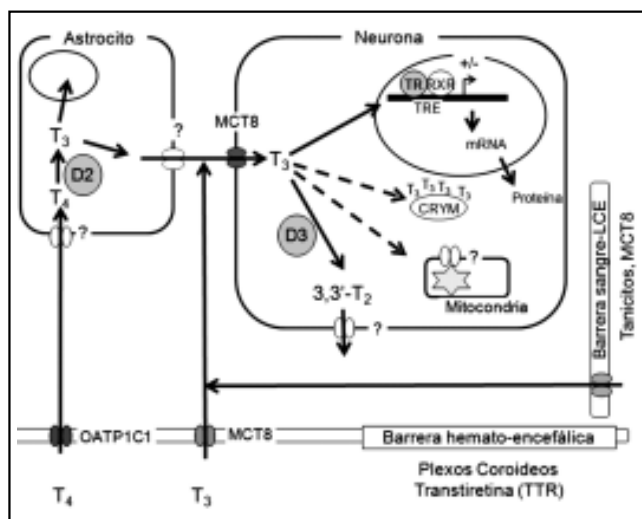


Figura 3. Tráfico y metabolismo de hormonas tiroideas en el sistema nervioso central. Las TH circulantes ingresan al encéfalo y al líquido cerebroespinal (LCE) a través de los transportadores OATP1C1 y MCT8. La transtiretina (TTR) producida y secretada por los plexos coroides es la principal proteína del LCE (~25% del total). La TTR une y transporta y distribuye aproximadamente 80% de las TH. Las neuronas solamente expresan D3 no así D2. Consecuentemente las neuronas son capaces de inactivar TH pero no de convertir T_4 a T_3 . Las células gliales (astrocitos, células ependimales, tanicitos) que sí expresan D2 son las que abastecen a las neuronas de hormona bioactiva. Esta T_3 ingresa a la neurona a través del MCT8 pero se desconoce el transportador involucrado en el egreso de sus metabolitos. En el caso de los astrocitos no se conocen los transportadores involucrados en el ingreso y egreso de las TH. El estudio del tráfico y destino de las TH intraneuronales apenas inicia. La hormona puede ingresar al núcleo y/o a la mitocondria para unirse a sus receptores e iniciar sus acciones transcripcionales o puede inactivarse por acción de la D3. Aún no está claro si en este transporte intracelular participan proteínas citosólicas como CRYM (micro-mu-crystallin) (Modificada de referencia 40).

Sin embargo, un estudio multiétnico amplio (4,500 pacientes con osteoartritis generalizada) ha mostrado una asociación significativa, independientemente del fenotipo tiroideo, entre el SNP Thr92Ala y la prevalencia y/o susceptibilidad de osteoartritis sintomática de cadera.⁸² Una asociación semejante (SNP Thr92Ala) y la reducción de la densidad mineral ósea, especialmente del cuello femoral, se ha descrito en pacientes atireóticos (CA tiroideo curado) y reemplazados con T_4 .⁸³

Estos hallazgos son consecuentes con el bien conocido efecto morfogenético de las TH sobre el cartílago de crecimiento y la síntesis de la matriz ósea, así como con el hecho de que la sustitución Thr92Ala corresponde a un sitio clave en la D2 que determina la V_{max} y la degradación (ubiquitinación) de la enzima.^{84,85}

Desyodasa tipo 3

Hasta la fecha, se ha reportado solamente un polimorfismo para el *hDio3* (D3-T1546G) localizado en el extremo 3-UTR.⁷⁵ Este polimorfismo no se relacionó con alteraciones en los niveles circulantes en individuos sanos. Sin embargo, debido a que el *hDio3* es un gen con impronta paterna, los efectos de los polimorfismos dependen del origen paterno de la variante del alelo, lo cual hace más difícil su identificación.⁸⁶

RECEPTORES NUCLEARES DE TH

Visión de conjunto

Aun cuando los efectos de las TH sobre el metabolismo basal, consumo de oxígeno y desarrollo del sistema nervioso se describieron hacia finales del siglo XIX y principios del XX, fue hasta los trabajos pioneros de Tata (1963) cuando se reconoció que estos efectos involucran mecanismos de regulación de la transcripción genómica.⁸⁷

Posteriormente, el grupo de Oppenheimer mostró la interacción de la T_3 con receptores nucleares específicos y su relación causal con los efectos biológicos y fisiológicos de las TH.⁸⁸ Actualmente, se sabe que los receptores nucleares a hormonas tiroideas (TR) forman parte de la superfamilia de los llamados receptores nucleares (NR: *nuclear receptors*), la cual incluye, entre otros, a los receptores a estrógenos (ER), progesterona (PR), glucocorticoides (GR), vitamina D, ácido retinoico (RA), retinoides X (RXR) y el PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*). Además de compartir algunas características estructurales.

En términos funcionales, todos los NR regulan la transcripción génica a través del reconocimiento y unión a una secuencia específica de DNA que se localiza en la región promotora de los genes blanco. En el caso de las TH, este sitio de reconocimiento específico se denomina TRE (*T₃-responsive element*). Así, la formación de complejos T₃-TR, que a su vez están unidos a TRE, es el primer paso crítico para la regulación positiva o negativa de los genes blanco y la subsiguiente regulación de la síntesis de proteínas. Dada esta función de regular la transcripción de sus genes blanco, los TR se consideran factores de transcripción regulados por ligando que modulan la expresión génica mediante su interacción con corepresores y coactivadores nucleares y la maquinaria general de transcripción asociada.^{9,10,89}

Isoformas múltiples de los TR

A la fecha se conocen dos genes independientes que codifican para los TR: *THRA* y *THRB*, los cuales en el humano se localizan en los cromosomas 17 y 3, respectivamente. La transcripción de estos dos genes resulta en la síntesis de al menos cuatro diferentes mRNAs para cada uno; sin embargo, la traducción de estos mensajeros únicamente da lugar a cuatro proteínas (receptores) funcionales:

- TR α -1.
- TR α -2 (c-erbA α 2).
- TR α -1.
- TR β -2.

En efecto, el gen *THRA* genera, por edición alternativa, dos especies de mRNA maduros que, a su vez, codifican para dos proteínas: TR α -1, TR α -2. Es-

tas proteínas son idénticas en los primeros 370 residuos, pero después sus secuencias divergen significativamente. Así, TR α -2 no une T₃, debido a que su extremo carboxilo-terminal contiene un segmento de 122 aminoácidos que remplazan una región crítica para la unión de TH. Además, aunque TR α -2 se une débilmente a los TRE, no es capaz de transactivar a los genes TH-dependientes.

Por ello, mientras TR α -1 es un TR clásico, se ha postulado que TR α -2 pudiera actuar como un inhibidor de la acción de las TH, compitiendo, posiblemente, por los sitios de unión de los TRE. El gen *TRHB* contiene dos regiones en su promotor que son clave para la transcripción de mRNAs que codifican para una proteína distinta. Las isoformas resultantes se han denominado TR β -1 y TR β -2, son idénticas en todos los dominios funcionales con excepción de la región amino-terminal. Ambas isoformas unen TH con alta afinidad y especificidad, y median la transcripción TH-dependiente.^{10,90,91}

Los TR presentan una distribución diferencial. La expresión (mRNA y sus proteínas) del TR α -1 y el TR β -1 es ubicua; sin embargo, la expresión del TR α -1 es mayor en músculo esquelético y grasa parda (rata), mientras que la del TR α -1 es mayor en cerebro, hígado y riñón. En contraste con las otras isoformas de TR, la expresión del TR β -2 está más restringida a la hipófisis anterior y a las neuronas hipotalámicas productoras de TRH, así como a oído interno en desarrollo y retina.^{90,91}

Dominios funcionales de los TR

Los TR comparten características estructurales con el resto de los NR; como se esquematiza en la figura 4, presentan una organización en dominios que incluye:

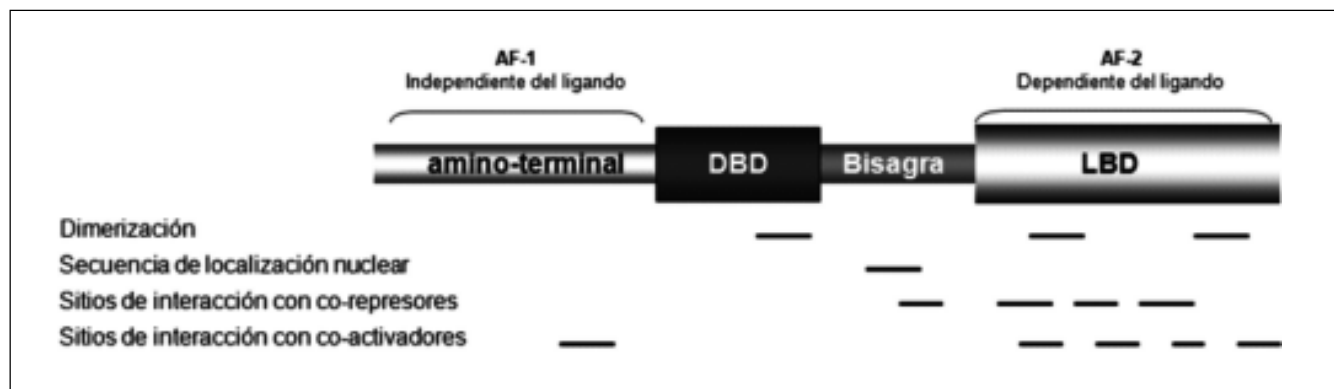


Figura 4. Organización de los dominios funcionales de los receptores de hormonas tiroideas. Se indican las regiones involucradas en las diferentes funciones del receptor (Para detalles consúltese el texto). DBD: DNA-Binding Domain. LBD: Ligand-Binding Domain. AF-1 y AF-2: Activating Function 1 and 2 (Modificada de referencia 10).

- Dominio amino-terminal.
- Dominio de unión al DNA o DBD.
- Región denominada bisagra.
- Dominio de unión al ligando o LBD.

Estos dominios tienen diferentes funciones y sus nombres sólo reflejan la primera función asociada a ellos. El dominio amino-terminal es la región menos conservada entre las distintas isoformas de TR. Aunque no está claramente dilucidada, su función se ha asociado a la activación transcripcional y a la interacción con el factor general de transcripción TFIIB. Además, se ha sugerido que este dominio participa en la modulación de la represión ligando-independiente a través de una vía de regulación positiva de TREs; también se ha mostrado que bloquea el reclutamiento de distintos componentes del complejo correpressor, así como su participación en la conformación del DBD y el repertorio de TREs, al cual se puede unir.

El DBD está situado en la porción central del TR y contiene dos dedos de zinc, cada uno formado por cuatro cisteínas coordinadas con un ión de zinc. La integridad de cada dedo de zinc es crítica, ya que la supresión de uno de ellos o la sustitución de sus residuos de cisteína anula la unión del receptor al DNA y la actividad transcripcional de los TR. En el dominio DBD se localizan cuatro regiones o “cajas” que incluyen la secuencia de aminoácidos que conforman los dedos de zinc más aproximadamente 50 aminoácidos adyacentes, importantes para la interacción TR-TRE:

- La “caja P” es crítica para el reconocimiento de los TRE; junto con la “caja A” permite establecer contacto entre el TR y el TRE.
- La “caja T” permite la interfase de dimerización. La superficie de dimerización con los RXR se encuentra en la “caja D”, región que –además– es importante para distinguir el espaciamiento entre los elementos responsivos de los NR.

El dominio LBD es funcionalmente complejo, ya que –además de ser el sitio en donde se une la T_3 – participa en la dimerización con otros NR y presenta funciones de transactivación dependientes del ligando. El LBD contiene cuatro superficies, las cuales son estructuralmente distintas, pero funcionalmente relacionadas:

- **Superficie de dimerización.** Permite la interacción con otros NR.

- **Cavidad o “bolsa” hidrofóbica.** Interactúa con la hormona.
- **Superficie de unión a coreguladores.** Une complejos de proteínas reguladoras que modulan, positiva o negativamente, la actividad transcripcional.
- **Hélice de función de activación o AF2.** Interviene en la transactivación dependiente del ligando.

La región bisagra, ubicada entre el DBD y el LBD, contiene una secuencia de aminoácidos asociada con la localización nuclear. Los TR son translocados al núcleo poco después de su síntesis y se localizan unidos al DNA, incluso en ausencia de la hormona. La región bisagra es indispensable para este traslado mediado por T_3 . La región bisagra también interactúa con proteínas correpressoras que pueden interactuar con los TR no ligados.^{10,90,91}

Elementos responsivos a TH (TRE)

Los TR se unen a los TRE como monómeros, homodímeros y heterodímeros. Los TRE se encuentran, generalmente, localizados en la región río arriba del promotor mínimo del gen responsivo a TH. La secuencia consenso de los TRE corresponde al hexámero (G/A)GGT(C/G)A, considerado un medio sitio. Sin embargo, se conoce que existe una gran variabilidad entre la secuencia de nucleótidos primaria de los TRE y el número, orientación y nucleótidos espaciadores de los medios sitios.

Específicamente, los TR se unen con mayor frecuencia a TRE cuyos medios sitios presenten un arreglo palindrómico (TRE pal) de repetidos directos con una separación de cuatro nucleótidos entre los dos medios sitios (DR4) y palíndromos invertidos con una separación de seis nucleótidos (IP6); los más comunes son los dos últimos tipos.

Los TR pueden unirse a los medios sitios en forma de monómeros, es decir, un TR en un medio sitio o de homodímeros; sin embargo, esta modalidad es relativamente débil, debido a la rápida disociación del complejo TR-TRE. La unión TR-TRE más estable está dada con la formación de heterodímeros con otros NR. El principal par en la formación de heterodímeros es el receptor a derivados de ácido retinoico, RXR.^{10,90,91}

Mecanismos moleculares de acción de los TR

A diferencia de los ER, los cuales son inactivos en la ausencia del ligando, los TR pueden regular

la transcripción génica al estar unidos al TRE en presencia o no de T_3 . Así, uno de los mecanismos de acción de TH involucra la regulación positiva de la transcripción basal activada por el complejo TR- T_3 , la cual es reprimida cuando el TR no está unido a la hormona. En otros casos, la unión de la T_3 a sus receptores puede reprimir la transcripción génica.

Aún no está claro si existe alguna relación entre el tipo de unión TR-TRE (mono, homo o heterodímero) y el tipo de regulación (positiva o negativa) de la transcripción. La diversidad funcional de la T_3 en los distintos tejidos y estadios del desarrollo puede explicarse por la complejidad de las distintas isoformas de TR y su capacidad de formar heterodímeros con distintas proteínas, las cuales pueden tener distintos genes blanco, así como funciones transcripcionales célula-específicas.

A la fecha, los mecanismos de regulación transcripcional por TH mejor analizados son aquéllos en los que estas hormonas regulan positivamente al gen blanco. Numerosos estudios han mostrado que en la ausencia de TH, los TR se unen a los TRE y reprimen la transcripción basal de los genes regulados positivamente por las TH.

Esta represión basal está mediada por proteínas correpresoras que interactúan con los TR, como NCoR (*nuclear receptor co-repressor*) y SMRT (*silencing mediator for RAR and TR*), las cuales interactúan –preferencialmente– con TR y RAR no ligados. Al unirse al TR, la T_3 induce cambios en la conformación del receptor, principalmente, en la región AF-2, lo cual desencadena una serie de procesos que incluyen la liberación de los correpresores y el reclutamiento de coactivadores y otras proteínas, entre las que se encuentran algunas con actividad de acetilación de histonas.

En los genes regulados positivamente por TH esto resulta en una estructura más laxa del nucleosoma, lo cual favorece la accesibilidad del DNA a los factores de transcripción que median la unión de la RNA polimerasa II y los factores generales de la iniciación de la transcripción. Los mecanismos precisos involucrados en la regulación de la expresión de los genes blanco de TH aún no han sido totalmente elucidados. De manera muy general, por lo menos dos complejos proteínicos principales están asociados a la transcripción dependiente de ligando en los NR:

- SCR (*steroid receptor co-activator*).
- DRIP/TRAP (*vitamin D receptor-interacting protein/TRassociated protein*).

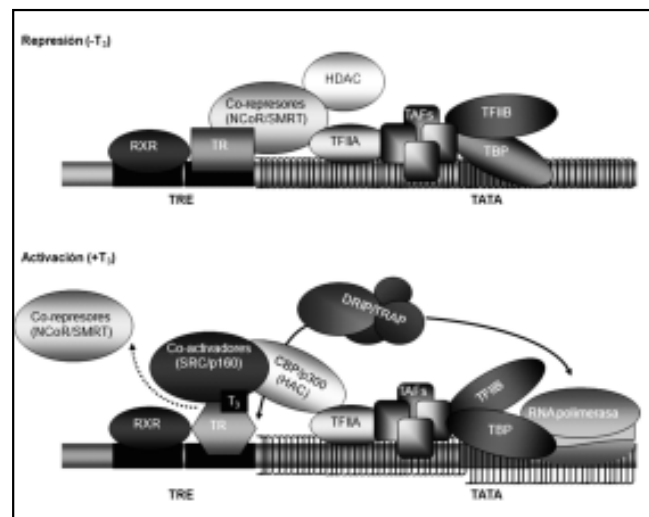


Figura 5. Modelo de represión, desrepresión y activación transcripcional de los receptores a hormonas tiroideas en la ausencia o presencia de T_3 (Para detalles consúltese el texto). CBP: cAMP-response element binding protein. DRIP: Vitamin D receptor interacting protein. HDAC: Histone deacetylase. HAC: Histone acetylase. NCoR: Nuclear receptor co-repressor. SMRT: Silencing mediator for retinoic acid and thyroid hormone receptors. RXR: Retinoid X receptor. SCR: Steroid receptor co-activator. TAF: TATA-binding protein-associated factor. TBP: TATA-binding protein. TR: Thyroid hormone receptor. TRAP: TR-associated protein. TRE: Thyroid hormone response element.

Los SCRs también interactúan con CREB [CBP (*co-activator for cAMP-stimulated transcription*) binding protein] y su proteína asociada p300. CBP/p300 forman puentes funcionales entre el TR y el complejo estable de la RNA polimerasa II, además de tener actividad acetilasa. Por otra parte, el complejo DRIP/TRAP contiene aproximadamente 15 subunidades, mismas que –a su vez– también son miembros de la familia de los SCR o de sus proteínas asociadas^{10,90-92} (Figura 5).

RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

Hasta hace pocos años se consideraba que el síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RTH) era secundario a mutaciones en el gen del receptor TR β . Sin embargo, recientemente se han descrito dos nuevas entidades clínicas que cursan con sensibilidad reducida a las TH. Como ya se revisó en párrafos anteriores, una de ellas, el síndrome de Allan-Herdnon-Dudley, está asociada a mutaciones del gen *hMCT8*, que consiste en una forma severa de retardo psicomotor ligada al cromosoma X. La otra patología, relativamente más rara, afecta el metabolismo intracelular de TH y se asocia a mutaciones

inactivantes del gen *SECISBP2*, cuyo producto de expresión –la proteína SBP2– es indispensable para la síntesis de las selenoproteínas, incluyendo a las DS.^{91,93,94}

La RTH se caracteriza por una reducción en la sensibilidad tisular al efecto de las TH. El dato patognomónico del síndrome consiste en las concentraciones elevadas de TH que no suprimen los niveles anormalmente elevados de TSH. Otros signos incluyen bocio, estatura baja, peso disminuido, taquicardia sinusal, pérdida de la audición, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, coeficiente intelectual disminuido y dislexia. En el cuadro 4 se muestra un listado de las manifestaciones clínicas más comunes y su frecuencia.

La mayoría de los sujetos mantiene un estado metabólico normal a expensas de niveles altos de TH. Esta compensación es variable, tanto entre individuos como en los distintos tejidos de un mismo individuo. Como consecuencia, pueden coexistir datos clínicos y de laboratorio, tanto de deficiencia como de exceso de TH.⁹³⁻⁹⁵

Se ha propuesto que existen dos entidades distintas con base en las manifestaciones clínicas de los pacientes:

- **RTH generalizada (GRTH).** Los pacientes cursan asintomáticos o con datos de deficiencia de TH.
- **RTH central (CRTH).** El único dato de resistencia a TH documentado es la concentración de TSH normal o elevada que no es suprimida por los altos niveles de TH.

Estos pacientes cursan con un cuadro clínico de tirotoxicosis como respuesta periférica a la alta concentración de TH. Sin embargo, la existencia de CRTH como una entidad independiente ha sido controversial, principalmente, por no observarse consistencia en la presencia de CRTH en individuos de la misma familia que comparten el mismo tipo de mutación, por lo que se ha propuesto que GRTH y CRTH son los polos opuestos de un mismo continuo.⁹⁶

Como ya se mencionó, el fenotipo tiroideo de los pacientes con RTH se caracteriza por valores anormalmente elevados de TSH en presencia de concentraciones también elevadas de T_4 y fT_4 . Generalmente, los niveles de T_3 incrementan de manera congruente, es decir, conservando una proporción $T_3:T_4$ normal. Este dato contrasta con la desproporcionada elevación de la concentración de T_3 que se observa en la tirotoxicosis. También se pueden en-

contrar niveles elevados de tiroglobulina circulante.⁹⁴

GENES DE LOS RECEPTORES A TH. POLIMORFISMOS Y MUTACIONES

Hasta el momento no se han reportado mutaciones en el gen *THRA* humano. En contraste, existe una relación estrecha entre las mutaciones del gen *THRB* y el síndrome de RTH, ya que en la mayoría de los pacientes que cursan con el síndrome se han detectado mutaciones de este gen. A la fecha se han descrito alrededor de 124 mutaciones del *THRB* en 374 familias afectadas.⁹⁴ Los pacientes detectados son heterocigotos, presentan la mutación en uno de los alelos y cursan con un cuadro de RTH leve. Se ha reportado un solo caso de mutación homocigota; el paciente murió joven, presentaba un fenotipo extremo de RTH con niveles de TH y TSH muy elevados.^{91,93}

Mientras que las discrepancias entre el grado de deficiencia en la unión de los TR a T_3 y la magnitud del defecto funcional pueden explicarse por las interacciones anormales entre mutantes específicas de TR y algún cofactor, la base molecular de la heterogeneidad del RTH en individuos que presentan el mismo tipo de mutación aún no ha sido dilucidado. Esta diferencia fenotípica se ha encontrado entre familias y dentro de una misma familia. Observaciones en familias con la misma mutación del *THRB* sugieren que la variabilidad genética de otros factores pudiera modular el fenotipo del RTH.⁹⁴

Se han descartado mutaciones en ambos genes, *THRA* y *THRB*, en 15% de las familias que presentan el fenotipo de RTH.⁹⁷ Este tipo de RTH no relacionado a mutaciones en los TR presenta una herencia de tipo autosómica dominante con predominancia en mujeres (tasa 2.5:1) y es clínicamente imposible de diferenciar del RTH secundario a mutaciones del *THRB*.

Se desconoce la incidencia precisa del síndrome RTH, ya que no es posible detectarlo a través de los tamizajes rutinarios para detectar hipotiroidismo. Un tamizaje realizado para detectar niveles altos de T_4 en neonatos mostró incidencia de un caso por cada 40,000 nacidos vivos.⁹⁸ Hasta el momento, se han reportado poco más de 1,000 casos en 372 familias. En la mayoría de las familias el síndrome es transmitido de manera autosómica dominante. En una familia con una delección completa del gen *THRB* la herencia fue de tipo autosómica recesiva. El RTH se presenta con igual frecuencia entre hombres y mujeres y muestra una distribución racial y geográfica amplia.⁹⁴

Las mutaciones del *THRB* se localizan en la región carboxilo terminal (Figura 6). La mayoría se hallan en tres regiones localizadas en el dominio de unión al ligando (aminoácidos 242-460) y en la bisagra (aminoácidos 234-243). Estas regiones llamadas “hot spots” son ricas en los dinucleótidos citosina y guanina; en la literatura se refieren como CpG.

Las proteínas mutadas del TR β pueden presentar una reducción en la afinidad por T₃ o interaccionar de manera deficiente con los cofactores involucrados en el mecanismo de acción de las TH.⁹⁴

Se han generado diferentes modelos de RTH en ratón para explicar algunas de las mutaciones del TR α . Estos modelos, con excepción del R429Q, cursan con defectos en la regulación de todos los genes

TH-dependientes estudiados, secundarios a defectos en la unión al DNA, al ligando o a coactivadores. El ratón con la mutación R429Q, el cual fue generado como un modelo de CRTH, mostró defectos en la interacción con el correpresor NCoR. Esta interacción parece ser consecuencia de la incapacidad en la formación de homodímeros, lo cual resulta en la respuesta deficiente de los genes regulados negativamente por TH, mas no aquéllos regulados positivamente.

De esta manera, el modelo R429Q sugiere que el CRTH, mas que cursar con una regulación anatómica diferencial (central vs. periférica), presenta una disociación en los genes regulados positiva o negativamente por TH.⁹⁹

Cuadro 4. RTH signos y síntomas más frecuentes.

Órgano/Sistema	Signo/Síntoma	Frecuencia (%)
Glándula tiroides	Bocio	66-95
Corazón	Taquicardia	33-75
Sistema nervioso	Trastornos emocionales	60
	Conducta hiperkinética	33-68
	TDA con hiperactividad	40-60
	Problemas de aprendizaje	30
	Retraso mental (IQ < 70)	4-16
	Pérdida de la audición (sensorineural)	10-22
Crecimiento y desarrollo	Estatura baja (percentila < 5%)	18-25
	Retardo en edad ósea (> 2 SD)	29-47
	Índice de masa corporal bajo (en niños)	33
Otros	Infecciones recurrentes de oído y garganta	55

TDA: Trastorno por déficit de atención. SD: Desviación estándar.

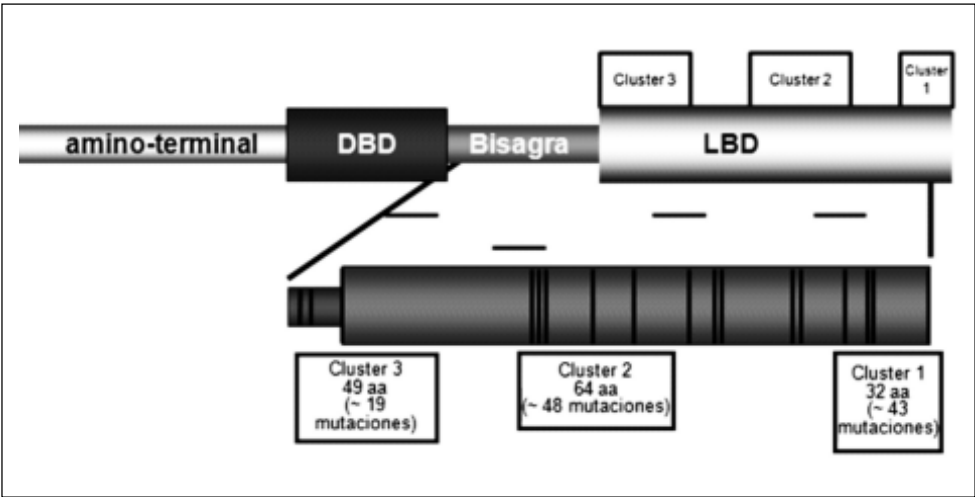


Figura 6. Localización de las mutaciones del *THRB* en sujetos con resistencia a hormonas tiroideas. Se marcan con recuadros las tres regiones (clusters) donde se localiza el mayor número de mutaciones indicándose la longitud del cluster y el número de mutaciones presentes. Las líneas verticales muestran la posición de los dinucleótidos CpG sitios más susceptibles de mutación (hot spots) (Modificada de referencia 94).

Se han reportado un total de 124 diferentes mutaciones del *THRB* en 343 familias, de las cuales 325 presentan sustituciones de un solo nucleótido que resulta en el reemplazo de un aminoácido y en cuatro casos el reemplazo por un codón de paro. El resto de los casos consiste en deleciones o inserciones que provocan desplazamientos en el marco de lectura que, a su vez, resultan en proteínas no funcionales. Debido a que sólo se han reportado 124 mutaciones, muchas de ellas son compartidas entre distintas familias. Sin embargo, estas mutaciones parecen desarrollarse de manera independiente. La mutación más frecuente, la cual ha sido identificada en 29 familias independientes, es TRB β R338W que provoca un reemplazo de T por C en un CpG.⁹⁴

Resulta interesante que individuos que presentan deleción de uno de los alelos del *THRB* no desarrollan la RTH, mientras que sí se presenta en los individuos que presentan un alelo mutado (*THRBm*). Esto es debido a que el *THRBm* interfiere con el funcionamiento del TR nativo, fenómeno conocido como efecto dominante negativo, el cual explica por qué la herencia del RTH es de tipo dominante cuando es causada por un *THRBm*, mientras que es recesiva en sujetos con una deleción en el *THRB*. Para ejercer el efecto de dominante negativo el TR β m debe conservar la capacidad de unión al DNA y de homodimerización.⁹⁴

COMENTARIOS FINALES

En lo que va de este siglo, la comprensión de la fisiología tiroidea ha progresado, especialmente, en lo referente a los mecanismos que regulan y determinan la actividad biológica de las TH. Ahora se sabe que la bioactividad y el metabolismo de las yodotironinas son eventos intracelulares estrechamente vinculados que dependen, primordialmente, del tráfico bidireccional (ingreso y egreso) y de la biotransformación de la hormona en el interior de todas y cada una de las células del organismo. De hecho, los dos procesos (ingreso/egreso y activación/inactivación de las TH) constituyen una intersección o nodo funcional clave en la operación y homeostasis del sistema.

A pesar de las importantes repercusiones en la práctica clínica, estos avances plantean nuevas preguntas e interrogantes:

- En el caso de las proteínas transmembranales, determinantes del tráfico celular de las TH, es necesario analizar cuáles factores regulan la transcripción de las ya conocidas (MCT8, MCT10 y OATP1C) y precisar, como probablemente es el

caso, si existen otras proteínas transportadoras aún no identificadas. Dada su complejidad estructural y funcional, así como su reconocida dependencia tiroidea, estos estudios son particularmente importantes en el caso del tejido nervioso.

- Se requiere analizar las regiones y los fenotipos celulares (neuronas, glía, etc.) que expresan estos y otros transportadores, así como su posible expresión diferencial durante la ontogenia.
- Es necesario identificar cuáles son los transportadores que introducen T₄ a los astrocitos y cuáles, si es que son diferentes, los que exportan T₃ a las neuronas adyacentes.
- Otro aspecto de enorme interés es el relacionado a la mitocondria y el núcleo, orgánulos celulares que también están rodeados por una bicapa lipídica, sobre los cuales las TH ejercen efectos genómicos transcripcionales: ¿Cómo ingresan las TH activas a estas estructuras?
- Se requiere conocer cuántas yodotironinas activas existen y si éstas y/o algunos de sus metabolitos ejercen acciones órgano-específicas o receptor-específicas, o bien, si participan en periodos ontogenéticos determinados. En este contexto, también es importante precisar el papel fisiológico de las yodotironaminas (TAM).
- Por su importancia y repercusión clínica potencial, es necesario robustecer o descartar la correlación entre los polimorfismos y mutaciones descritos para los diferentes componentes de la red de señales tiroideas (TH circulantes, transportadores, desyodasas, receptores, etc.) con los diferentes fenotipos clínicos, tanto tiroideos como de otros sistemas (nervioso, cardiovascular, óseo, etc.) en los que parece existir dicha asociación. En este sentido, sería importante llevar a cabo este tipo de estudios en nuestra población.
- Es necesario profundizar en los aspectos relacionados con la farmacología de agonistas y antagonistas (naturales y sintéticos), así como en las acciones no genómicas de las TH.

Por último, pero no por ello menos importante, es pertinente recordar que a diferencia de las hormonas de naturaleza proteínica –producto de un gen– los mensajeros endocrinos hidrofóbicos son moléculas relativamente pequeñas que se sintetizan a partir de un precursor inactivo. Por lo general, este precursor proviene de la dieta (retinoides, ácidos grasos, colesterol, etc.); en este contexto, las TH son singulares, ya que –además de derivar del aminoácido esencial fenilalanina– su síntesis y metabo-

lismo requieren del aporte suficiente de dos micronutrientes: Selenio y yodo.^{100,101}

Esta particularidad constituye por sí misma –sobre todo en el caso de la deficiencia nutricional de yodo (bocio endémico)– un problema de salud pública a nivel mundial, cuya erradicación ha concertado varias décadas de esfuerzo internacional.^{4,7}

Los resultados de este esfuerzo han sido variables dependiendo de las condiciones sociales, culturales y económicas del país o región particular. A los factores geoquímicos propios de los diferentes ecosistemas y comunidades endémicas en el planeta, se suma el hecho de que la deficiencia nutricional de yodo es mayor en la población más desfavorecida del llamado tercer mundo.^{4,7,8}

En otras palabras, la carencia nutricional crónica del halógeno se encuentra estrechamente asociada a la llamada patología de la pobreza.¹⁰² En efecto, la pobreza es un problema social y sanitario de enormes proporciones y es considerado el principal factor de riesgo para la salud en el mundo.¹⁰³ En México, cerca de 76% de la población vive por debajo de la línea de pobreza y aproximadamente 53% alcanza el nivel denominado pobreza extrema,¹⁰⁴ definida como aquellos individuos que subsisten con menos de 1.25 dólares diarios (Banco Mundial).

REFERENCIAS

- Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. 9th. Ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Solís-S JC, Valverde-RC. Hipotiroidismo neonatal: fisiopatogenia, aspectos moleculares, metabólicos y clínicos. *Rev Invest Clin* 2006; 58: 318-34.
- Chan SY, Vasilopoulou EE, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nature Clin Practice Endocrinol Metab* 2009; 5: 45-54.
- Laurberg P. Thyroid function: Thyroid hormones, iodine and the brain-an important concern. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 475-6.
- Germain DL St, Galton VA, Hernandez A. Minireview: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. *Endocrinology* 2009; 150: 1097-107.
- Horn S, Heuer H. Review. Thyroid hormone action during brain development: More questions than answers. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 315: 19-26.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376-408.
- Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Review. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 13-27.
- Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 439-66.
- Yen PM, Ando S, Feng X, et al. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 246: 121-7.
- Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116: 2571-9.
- Gereben B, Zeöld A, Dentice M, et al. Activation and inactivation of thyroid hormone by deiodinases: Local action with general consequences. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 570-90.
- Schweizer U, Weitzel JM, Schomburg L. Think globally: Act locally. New insights into the local regulation of thyroid hormone availability challenge long accepted dogmas. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 289: 1-9.
- Valverde-RC, Navarro L, Hiriart M. La Tiroides. En: Fisiología Médica. Drucker CR (ed.). 2a ed. México: El Manual Moderno [en prensa 2010].
- Galton VA. The roles of the iodothyronine deiodinases in mammalian development. *Thyroid* 2005; 15: 823-34.
- Visser WE, Friesema EC, Jansen J, et al. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 19: 50-6.
- Visser WE, Jansen J, Friesema EC, et al. Novel pathogenic mechanism suggested by ex vivo analysis of MCT8 (SLC16A2) mutations. *Hum Mutat* 2009; 30: 29-38.
- Dayan CM, Panicker V. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 211-8.
- Heuer H, Visser TJ. Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology* 2009; 150: 1078-83.
- Van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol* 2010; 44: 1-11.
- Abe T, Suzuki T, Unno M, et al. Thyroid hormone transporters: recent advances. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 215-220.
- Seithel A, Eberl S, Singer K, et al. The influence of macrolide antibiotics on the uptake of organic anions and drugs mediated by OATP1B1 and OATP1B3. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 779-86.
- Van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Genetic variation in thyroid hormone transporters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 339-50.
- Friesema EC, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 107-13.
- Richardson SJ. Evolutionary changes to transthyretin: evolution of transthyretin biosynthesis. *FEBS J* 2009; 276: 5342-56.
- Lechan RM, Fekete C. Infundibular tanycytes as modulators of neuroendocrine function: hypothetical role in the regulation of the thyroid and gonadal axis. *Act Biomed* 2007; 78: 84-98.
- Hazlerigg D, Loudon A. New insights into ancient seasonal life timers. *Current Biol* 2008; 18: R795-R804.
- Dumitrescu AM, Liao X-L, Best TB, et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 168-75.
- Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; 364: 1435-7.
- Van der Deure WM, Hansen PS, Peeters RP, et al. Thyroid hormone transport and metabolism by organic anion transporter 1C1 and consequences of genetic variation. *Endocrinology* 2008; 149: 5307-14.
- Van der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, et al. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 804-11.
- Wiersinga WM. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? *Europ J Endocrinol* 2009; 161: 955-9.

33. Kim BW, Bianco ACC. For some, l-thyroxine replacement might not be enough: a genetic rationale. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1521-3.
34. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1623-9.
35. Panicker V, Wilson SG, Spector TD, et al. Heritability of serum TSH, free T4 and free T3 concentrations: a study of a large UK twin cohort. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 652-9.
36. Peeters RP, Van Toor H, Klootwijk W, et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2880-8.
37. Lago-Lestón R, Iglesias MJ, San-José E, et al. Prevalence and functional analysis of the S107P polymorphism (rs6647476) of the monocarboxylate transporter 8 (SLC16A2) gene in the male population of north-west Spain (Galicia). *Clin Endocrinol* 2009; 70: 636-43.
38. Jansen J, Friesema EC, Kester MH, et al. Genotype-phenotype relationship in patients with mutations in thyroid hormone transporter MCT8. *Endocrinology* 2008; 149: 2184-90.
39. Vaur-Barrière C, Deville M, Sarret C, et al. Pelizaeus-Merzbacher-Like disease presentation of MCT8 mutated male subjects. *Ann Neurol* 2009; 65: 114-8.
40. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: Thyroid hormone transporters: The knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol* 2010; Doi:10.1210/me.2010-0095
41. 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: 9439-49.
42. Suzuki T, Abe T. Thyroid hormone transporters in the brain. *The Cerebellum* 2008; 7: 75-83.
43. Roberts LM, Woodford K, Zhou M, et al. Expression of the thyroid hormone transporters monocarboxylate transporter-8 (SLC16A2) and organic ion transporter-14 (SLCO1C1) at the blood-brain barrier. *Endocrinology* 2008; 149: 6251-61.
44. Di Cosmo C, Liao XH, Dumitrescu AM, et al. A thyroid hormone analog with reduced dependence on the monocarboxylate transporter 8 for tissue transport. *Endocrinology* 2009; 150: 4450-8.
45. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic subjects. *J Clin Invest* 1970; 49: 855-64.
46. Nobel S, Abrahmsen L, Oppermann U. Metabolic conversion as a pre-receptor control mechanism for lipophilic hormones. *Eur J Biochem* 2001; 268: 4113-25.
47. Köhrle J. Thyroid hormone transporters in health and disease: advances in thyroid hormone deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 173-91.
48. Toyoda N, Berry MJ, Harney JW, Larsen PR. Topological analysis of the integral membrane protein, type 1 iodothyronine deiodinase (D1). *J Biol Chem* 1995; 270: 12310-8.
49. Baqui MM, Gereben B, Harney JW, et al. Distinct subcellular localization of transiently expressed types 1 and 2 iodothyronine deiodinases as determined by immunofluorescence confocal microscopy. *Endocrinology* 2000; 141: 4309-12.
50. Vivek-Sagar GD, Gereben B, Callebaut I, et al. The thyroid hormone-inactivating deiodinase functions as a homodimer. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 1382-93.
51. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 2008; 29: 898-938.
52. Weatherman RV. A triple play for thyroid hormone. *ACS Chem Biol* 2007; 2: 327-79.
53. Piehl S, Heberer T, Balizs G, et al. Thyronamines are isozyme-specific substrates of deiodinases. *Endocrinology* 2008; 149: 3037-45.
54. Scanlan TS. Minireview: 3-iodothyronamine (T1AM): A new player on the thyroid endocrine team? *Endocrinology* 2009; 150: 1108-11.
55. Lanculescu AG, Giacomini KM, Scanlan TS. Identification and characterization of 3-iodothyronamine intracellular transport. *Endocrinology* 2009; 150: 1991-9.
56. Toyoda N, Harney JW, Berry MJ, Larsen PR. Identification of critical amino acids for 3,5,3'-triiodothyronine deiodination by human type I deiodinase based on comparative functional-structural analyses of the human dog and rat enzymes. *J Biol Chem* 1994; 32: 20329-34.
57. Galton VA, Schneider MJ, Clark AS, et al. Life without T4 to T3 conversion: Studies in mice devoid of the 5'-deiodinases. *Endocrinology* 2009; 150: 2957-63.
58. Gereben B, Salvatore D, Harney JW, et al. The human, but not rat, dio2 gene is stimulated by thyroid transcription factor-1 (TTF-1). *Mol Endocrinol* 2001; 15: 112-24.
59. Callebaut I, Curcio-Morelli C, Mornon JP, et al. The iodothyronine selenodeiodinases are thioredoxin-fold family proteins containing a glycoside hydrolase clan GH-A-like structure. *J Biol Chem* 2003; 278: 36887-96.
60. Salvatore D, Tibor B, Harney JW, Larsen PR. Molecular biological and biochemical characterization of the human type 2 selenodeiodinase. *Endocrinol* 1996; 137: 3308-15.
61. Paul MJ, Zucker I, Schwartz WJ. Tracking the seasons: the internal calendars of vertebrates. *Phil Trans R Soc B* 2008; 363: 341-61.
62. Miyauchi A, Takamura Y, Ito Y, et al. 3,5,3-Triiodothyronine thyrotoxicosis due to increased conversion of administered levothyroxine in patients with massive metastatic follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2239-42.
63. Hernandez A. Structure and function of the type 3 deiodinase gene. *Thyroid* 2005; 15: 865-74.
64. Da Rocha ST, Edwards CA, Ito M, et al. Genomic imprinting at the mammalian Dlk1-Dio3 domain. *Trends Genet* 2008; 24: 306-16.
65. Dentice M, Ambrosio R, Salvatore D. Role of type 3 deiodinase in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 1363-73.
66. Mebis L, Van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Netherlands J Med* 2009; 67: 332-40.
67. Huang SA, Bianco AC. Reawakened interest in type III iodothyronine deiodinase in critical illness and injury. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 148-55.
68. Warner MH, Beckett GJ. Review. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010; 205: 1-13.
69. Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, et al. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. *J Clin Invest* 2008; 118: 975-83.
70. Driscoll DM, Copeland PR. Mechanism and regulation of selenoprotein synthesis. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 17-40.
71. Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. *J Biol Chem* 2009; 284: 723-7.
72. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet* 2005; 37: 1247-52.
73. Schomburg L, Dumitrescu AM, Liao XH, et al. Selenium supplementation fails to correct the selenoprotein synthesis de-

- fect in subjects with SBP2 gene mutations. *Thyroid* 2009; 19: 277-81.
74. Ferreira-Azevedo M, Barra GB, Naves LA, et al. Selenoprotein-related disease in a young girl caused by nonsense mutations in the SBP2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; Doi:10.1210/jc.2009-2611.
 75. Peeters RP, Van der Deure WM, Visser TJ. Invited Review. Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. *Europ J Endocrinol* 2006; 155: 655-62.
 76. Mariotti S. Thyroid function and aging: do serum 3,5,3'-triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone concentrations give the Janus response? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6735-7.
 77. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. *J Pathol* 2007; 211: 173-80.
 78. Peeters RP, Van den Beld AW, Van Toor H, et al. A polymorphism in type I deiodinase (D1) is associated with circulating free IGF-I levels and body composition in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 256-63.
 79. Cooper-Kazaz R, Van der Deure WM, Medici M, et al. Preliminary evidence that a functional polymorphism in type 1 deiodinase is associated with enhanced potentiation of the antidepressant effect of sertraline by triiodothyronine. *J Affect Disord* 2009; 116: 113-6.
 80. Grarup N, Andersen MK, Andreassen CH, et al. Studies of the common DIO2 Thr92Ala polymorphism and metabolic phenotypes in 7342 Danish white subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 363-6.
 81. Heemstra KA, Hoftijzer HC, Van der Deure WM, et al. Thr92Ala polymorphism in the type 2 deiodinase is not associated with T4 dose in athyroid patients or patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 279-83.
 82. Meulenbelt I, Min JL, Bos S, et al. Identification of DIO2 as a new susceptibility locus for symptomatic osteoarthritis. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1867-75.
 83. Heemstra KA, Hoftijzer H, Van der Deure WM, et al. The type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism is associated with increased bone turn-over and decreased femoral neck bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1385-91.
 84. Dentice M, Bandyopadhyay A, Gereben B, et al. The Hedgehog-inducible ubiquitin ligase subunit WSB-1 modulates thyroid hormone activation and PTHrP secretion in the developing growth plate. *Nat Cell Bio* 2005; 7: 698-705.
 85. Canani LH, Capp C, Dora JM, et al. The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3472-8.
 86. Hernandez A, Fiering S, Martinez E, et al. The gene locus encoding iodothyronine deiodinase type 3 (Dio3) is imprinted in the fetus and expresses antisense transcripts. *Endocrinology* 2002; 143: 4483-6.
 87. Tata JR. Inhibition of the biological action of thyroid hormones by actinomycin D and puromycin. *Nature* 1963; 197: 1167-8.
 88. Schadow AR, Surks MI, Schwartz HL, Oppenheimer JH. Specific triiodothyronine binding sites in the anterior pituitary of the rat. *Science* 1972; 176: 1252-4.
 89. Tata JR. Signaling through nuclear receptors. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 702-10.
 90. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 193-208.
 91. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr rev* 2010; 31: 139-70.
 92. Lee H, Yen PM. Recent advances in understanding thyroid hormone receptor coregulators. *J Biomed Sci* 1999; 6: 71-8.
 93. Yen PM. Molecular basis of resistance to thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 327-33.
 94. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 277-305.
 95. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 97-108.
 96. Webb P. Another story of mice and men: The types of RTH. *PNAS* 2009; 106: 9129-30.
 97. Sadow P, Reutrakul S, Weiss RE. Resistance to thyroid hormone in the absence of mutations in the thyroid hormone receptor genes. *Curr Opinion Endocrinol Diab* 2000; 7: 253-9.
 98. LaFranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Ped* 2003; 143: 296-301.
 99. Machado D, Sabet A, Santiago LA, et al. A thyroid hormone receptor mutation that dissociates thyroid hormone regulation of gene expression in vivo. *PNAS* 2009; 106: 9441-6.
 100. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 815-27.
 101. Valverde RC. De yodo y hormonas. Una Historia de supernovas, átomos y genes. México: Dirección General de Publicaciones, UNAM [en prensa, 2011].
 102. Celis A, Nava J. La patología de la pobreza. *Rev Hospital General* 1970; 33: 371-82.
 103. Lessard R, Raynault MF. Public health and poverty. *Can J Public Health* 2009; 100: 245-58.
 104. Boltvinik J, Damian A. La Pobreza ignorada. Evolución y características 2001. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx>

Reimpresos:

Dr. en C. Juan Carlos Solís

Laboratorio de Fisiología Celular y Molecular
Departamento de Investigación Biomédica
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Querétaro
Clavel 200
Col. Prados de la Capilla
76170, Querétaro, Qro.
Tel.: (442) 192-1200 Ext. 6240
Correo electrónico: carlos.solis@uaq.mx

Recibido el 4 de noviembre de 2010.
Aceptado el 11 de febrero de 2011.