

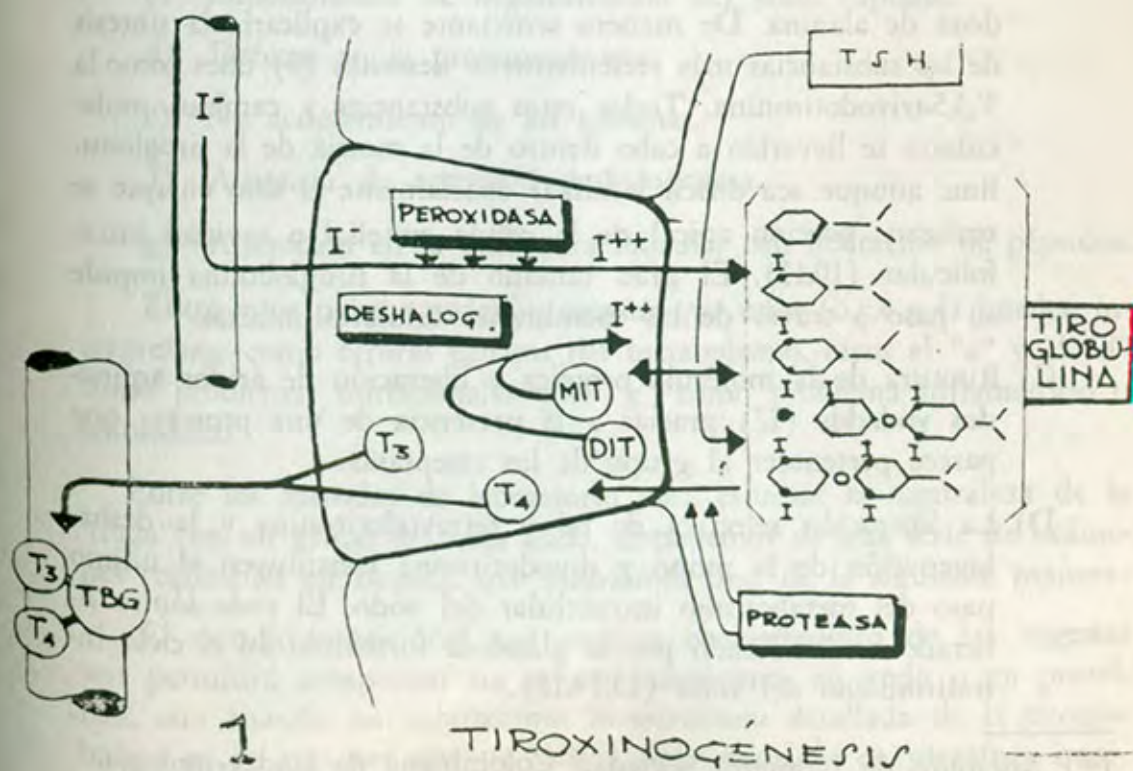
BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Dr. Bernardo Reyes Leal (*)

Las estadísticas recientemente leídas en reuniones de la Sociedad, de los diferentes Servicios de Endocrinología, muestran la enorme incidencia de problemas tiroidianos. Por otra parte su patología ha sido detalladamente estudiada gracias a nuevas técnicas de laboratorio. En este sentido, la síntesis, el transporte y la forma de acción periférica de las hormonas tiroideas han sido los más beneficiados.

Tales técnicas pueden resumirse así:

- 1) Uso intensivo del I-131 y ácidos aminados yodados marcados.
- 2) Cromatografía de separación.
- 3) Electroforesis de proteínas.
- 4) Podríamos agregar el hallazgo de sustancias que bloquean la síntesis de las hormonas en pasos diferentes.



El esquema general propuesto para la biosíntesis de las hormonas comprende 4 etapas (nos referimos a la tiroxinogénesis, sin tener en cuenta la proteinogénesis, muy mal conocida aún):

- A) Extracción selectiva del ión yodo y establecimiento de una concentración diferencial para el yodo entre la célula tiroidea y el plasma. A tal fenómeno se le ha dado el nombre discutible de "atrapamiento". En efecto no parece limitarse al paso "en un solo sentido" del yodo del plasma a la célula, sino a un equilibrio entre los dos compartimientos, eventualmente reversibles y dependiente del metabolismo intracelular (1,2).
- B) Iodinación de ácidos aminados dentro de la molécula de tiroglobulina. Tal proceso parece exigir una oxidación previa del yodo captado que lo transforme en yodo molecular (3) a partir del yodo iónico, I. (4,5). Si tal oxidación es llevada a cabo por un sistema de peroxidasas o no (6) no está claro. En todo caso el primer resultado de tal iodización es la formación de 3-monoyodotirosina, seguida de la de 3-5 diyodotirosina. En cuanto al paso siguiente, es decir la formación de tironinas, debemos aceptar aún la teoría inicial de Harrington (7,8) según la cual la tiroxina sería formada por condensación oxidativa de dos moléculas de diyodotirosina con pérdida de una cadena de alanina. De manera semejante se explicaría la síntesis de las sustancias más recientemente descritas (9) tales como la 3',3,5-triyodotironina. Todas estas sustancias y cambios moleculares se llevarían a cabo dentro de la matriz de la tiroglobulina, aunque sea difícil localizar exactamente el sitio en que se realizan: porción apical de la célula epitelial o cavidad intrafolicular (10,11). El gran tamaño de la tiroglobulina impide su paso a través de las membranas celulares intactas.
- C) Ruptura de la molécula protéica y liberación de ácidos aminados yodados (12) gracias a la presencia de una proteasa que parece pertenecer al grupo de las cateptasas.
- D) La liberación selectiva de tri y tetrayodotironina y la deshalogenación de la mono y diyodotirosina constituyen el último paso del metabolismo intracelular del yodo. El yodo iónico liberado es reutilizado por la glándula formando así el ciclo intratiroideo del yodo (13,14,15).

(*) Miembro de Número, Sociedad Colombiana de Endocrinología.

E) Las tironinas son transportadas al órgano blanco por una o varias proteínas específicas.

Dentro de este esquema básico, generalmente aceptado, existen puntos no aclarados:

Sobre la naturaleza exacta de la transformación que sufre el yodo iónico antes de ser fijado sobre la tirosina.

Si para tal fijación es necesaria la presencia de la tiroxina-iodinasa descrita por Fawcett y Kirwood (3,4).

Sobre el sitio exacto en donde se realiza la iodinación y conjugación de los diferentes compuestos (16).

Sobre el sitio en que actuaría la TSH.

Si estudiamos paso por paso esta síntesis podemos imaginar diferentes interrupciones o "trabas" en el curso de ella. Tales trabas conducirían a una disminución en la cantidad de hormona sintetizada:

- a) Aporte disminuído de yodo a la glándula.
- b) Alteración en el mecanismo de extracción o captación.
- c) Imposibilidad de organificación del yodo captado.
- d) Defecto en la proteinogénesis.
- e) No acoplamiento de las tirosinas.
- f) Ausencia de actividad deshalogenasa.
- g) Alteración en la estructura folicular con liberación de péptidos.

Entre estos puntos podemos aceptar que unos (b,c,e y f) pueden interpretarse como errores innatos del metabolismo, otros el "a" y el "d" como problemas nutricionales y el "g" como problema inflamatorio o traumático.

Entre los métodos de laboratorio para estudiar la naturaleza de la "traba" en un grupo de casos dado, disponemos de una serie de exámenes realizables en Bogotá, que podríamos usar de la siguiente manera:

El estudio nutricional con análisis bromatológico de las ingestas nos permitirá comprobar un aporte insuficiente en yodo o en proteínas; aun cuando no conozcamos la estructura detallada de la tiroglobulina es de suponer que un déficit muy marcado en proteínas impida su síntesis.

Las pruebas de captación con yodo radioactivo y su liberación después de administración de tiocianato nos aclararán la capacidad de concentración y de organificación.

En cuanto al resto, es indispensable asociar al uso de sustancias radioactivas la cromatografía de suero, orina y homogeneizado de tejido tiroidiano y la electroforesis de proteínas.

La descripción detallada de tales técnicas, su utilización selectiva en el estudio de una "traba" y los resultados obtenidos no tienen lugar en este resumen voluntariamente limitado al recuerdo de la tiroxino-génesis.

BIBLIOGRAFIA

1. SLINGERLAND, D. W.: "The influence of various factors on the uptake of iodine by the thyroid". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 15:131, 1955.
2. INGBAR, S. H.: "HORMONES IN HUMAN PLASMA". Little, Brown & Co., Boston, Mass. (U.S.A.), 1960.
3. DeROBERTIS, E.: "Cytological and cytochemical bases of thyroid function". *Ann. New York Acad. Sc.* 50:317, 1949.
4. FAWCETT, D.M. and KIRKWOOD, S.: "Iodine in thyroid tissue". *J. Biol. Chem.* 204:787, 1953.
5. FAWCETT, D.M. and KIRKWOOD, S.: "The synthesis of organically bound iodine by cell-free preparations of thyroid tissue". *J. Biol. Chem.* 205:795, 1953.
6. ASTWOOD, E.B.: *Brookhaven Symposia in Biology*, 7:40, 1955.
7. HARINGTON, C.R.; and PARGER, G.: "Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine". *Biochem. J.* 21:169, 1927.
8. HARINGTON, C.R.: "Thyroxine, its biosynthesis and its immunochemistry" Cronian Lecture. *Proc. Roy. Soc. Med.* 132:233, 1944.
9. PITT-RIVERS, R.: "The oxidation of diiodotyrosine derivatives" *Biochem. J.* 43:223, 1948.
10. LEBLOND, C.P. and GROSS, J.: "Thyroglobulin formation in the thyroid follicle visualized by the coated autograph technique". *Endocrinology* 43:306, 1948.
11. ALPERS, J.B.; ROBINS, J. and RALL, J.E.: "The hydrolysis of rat thyroglobulin by thyroidal enzymes". *Endocrinology* 56:110, 1955.
12. DeROBERTIS, E.: "Proteolytic enzyme activity of colloid extracted from single follicles of rat thyroid". *Anat. Rec.* 80: 219, 1941.
13. ROCHE, J. and MICHEL, R.: "Nature, biosynthesis, and metabolism of thyroid hormones". *Physiol. Rev.* 35:583, 1955.
14. ROCHE, J.; MICHEL, R.; MICHEL, O. et LISSITZKY, S.: "Sur la déshalogenation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique". *Biochim. et biophys. acta* 9:161, 1952 - 12:570, 1953.
15. QUERIDO, A.; STANBURY, J.B.; KASSENAAR, A.A.H. and MEIJER, J.W.A.: "The metabolism of iodotyrosines. III. Di-iodotyrosine deshalogenating activity of human thyroid tissue". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 16:1096, 1956.
16. TURNER, C.D.: "GENERAL ENDOCRINOLOGY". W. B. Saunders Co., Philadelphia, Penn. (U.S.A.), 1960.