



REVISIÓN

Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas

Juan Bernal

Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC-UAM y CIBER de enfermedades raras, Madrid, España

Recibido el 30 de noviembre de 2010; aceptado el 4 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo;
Transportadores de
membrana;
Desyodasas;
Déficit intelectual;
Receptores
nucleares;
MCT8

KEYWORDS

Hypothyroidism;
Membrane
transporters;
Deiodinases;
Intellectual deficit;
Nuclear receptors;
MCT8

Resumen La resistencia a hormonas tiroideas es un grupo de síndromes de causa genética caracterizados por la disminución de la sensibilidad tisular a estas hormonas. En la actualidad se distinguen tres formas, en los que la resistencia a la acción hormonal se debe, respectivamente, a mutaciones del gen que codifica el receptor nuclear de T3 TR β , a alteraciones en el transporte celular de T4 y T3, y a defectos en la conversión de T4 en T3 mediada por desyodasas. En esta revisión se hace una exposición resumida y actualizada de cada una de estas tres formas de resistencia y se discuten los mecanismos patogénicos y aproximaciones clínicas.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Thyroid hormone resistance syndromes

Abstract Thyroid hormone resistance syndromes are a group of genetic conditions characterized by decreased tissue sensitivity to thyroid hormones. Three syndromes, in which resistance to hormone action is respectively due to mutations in the gene encoding for thyroid hormone receptor TR β , impaired T4 and T3 transport, and impaired conversion of T4 to T3 mediated by deiodinases. An updated review of each of these forms of resistance is provided, and their pathogenetic mechanisms and clinical approaches are discussed.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La resistencia a la hormona tiroidea fue descrita por primera vez en 1967 por Refetoff et al^{1,2}. Se trata de un síndrome de causa genética caracterizado por la disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. La forma clásica se debe en la gran mayoría de los casos a mutaciones en

el gen *Thyroid Hormone Receptor Beta (THRB)* que codifica uno de los dos tipos del receptor nuclear de T3, el *Thyroid Receptor β (TR β)*. Existe también una forma clínica de resistencia, indistinguible de la forma clásica en la que no existen mutaciones en el TR, y son de causa desconocida. Recientemente también se consideran estados de resistencia a hormona tiroidea a "todos los defectos que interfieren con la actividad biológica de una hormona químicamente intacta secretada en cantidades normales"³. Esta definición comprende también los estados debidos a alteraciones en

Correo electrónico: jbernal@iib.uam.es

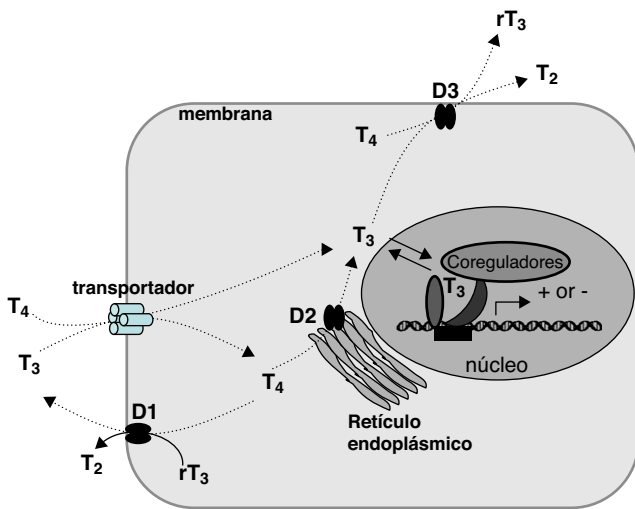


Figura 1 Esquema del metabolismo y acción de las hormonas tiroideas. Se representa la entrada en la célula facilitada por transportadores, de diversas familias de proteínas: transportadores de aminoácidos (LAT-1 y LAT-2), de monocarboxilatos (MCT8), de aniones orgánicos (OATP) y de Na^+ /taurocolato (NTCP). La T4 y la T3 son sustratos de las desyodasas, de las cuales D1 y D3 son proteínas de la membrana celular, con el centro activo dirigido hacia el citoplasma, y D2 es una proteína del retículo endoplásmico. La T3 es la hormona activa y se une a receptores nucleares, regulando la transcripción.

el transporte celular de T3 y T4, y las alteraciones de la conversión de T4 en T3 mediada por las desyodasas.

Resistencia a hormonas tiroideas debidas a mutaciones en el receptor $\text{TR}\beta$

Mecanismo de acción de hormonas tiroideas (fig. 1)

Las hormonas tiroideas regulan aspectos importantes del desarrollo y del metabolismo de casi todos los tejidos de vertebrados. La glándula tiroides segrega dos compuestos hormonales, T4 (tiroxina, 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina) y T3 (3,5,3'-triyodo-L-tironina). Esta última también se origina en los tejidos mediante desyodación de T4 catalizada por desyodasas. De hecho, la mayor parte de la T3 en el organismo procede de esta vía. La entrada y salida de las hormonas tiroideas y sus metabolitos a través de la membrana de las células diana requiere la presencia de proteínas de membrana con función de transporte. Aunque existen muchas proteínas transportadoras, la más relevante desde el punto de vista fisiopatológico es *Monocarboxylate transporter 8* (MCT8). Esta proteína transporta de manera muy específica T4 y T3, teniendo un papel importante, no sólo en la acción celular de las hormonas tiroideas, sino también en su secreción por el tiroides (fig. 1).

La hormona tiroidea actúa regulando la tasa de transcripción de genes: la acción fundamental de las hormonas tiroideas se ejerce a nivel del núcleo celular mediante regulación de la transcripción. De esta forma, las hormonas tiroideas controlan la expresión regional y temporal de un gran número de genes que participan en numerosos procesos fisiológicos. La hormona activa a nivel transcripcional es

la T3. La T4 es fundamentalmente una prohormona, aunque recientemente se han descrito acciones a nivel de la membrana celular, conocidas genéricamente como "acciones no genómicas"⁴.

El número de genes regulados por las hormonas tiroideas es muy elevado. En estudios de *microarrays* comparando tejidos de rata y ratón de animales eutiroideos e hipotiroideos, en un determinado tejido diana como el hígado, se pueden obtener 600-1.000 genes cuya expresión está alterada en el hipotiroidismo. Pero se pueden destacar algunos con especial significado fisiopatológico. En la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, la TRH hipotalámica y la TSH hipofisaria son reguladas de forma negativa por T3. En ausencia de T3 la transcripción está incrementada, y en presencia de T3 está disminuida. En el corazón, las hormonas tiroideas regulan la contractilidad del miocardio mediante el control de la transcripción de genes como las cadenas pesadas de la miosina y la bomba de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SERCA). En el hígado regula enzimas lipogénicas, como la enzima málica, o del metabolismo del colesterol.

Las acciones genómicas de la T3 se ejercen a través de receptores nucleares: al igual que ocurre con otras hormonas, como los esteroides o la vitamina D, la regulación de la transcripción por T3 se efectúa mediante la interacción con proteínas localizadas en el núcleo conocidas como receptores nucleares. En mamíferos existen dos tipos de receptor de T3, codificados por distintos genes: en el ser humano, el gen *Thyroid Hormone Receptor Alpha* (*THRA*) en el cromosoma 17, codifica el receptor $\text{TR}\alpha 1$ y otras proteínas de estructura relacionada, como $\text{TR}\alpha 2$, que no unen T3; el gen *THRB*, en el cromosoma 3, codifica las proteínas receptoras $\text{TR}\beta 1$ y $\text{TR}\beta 2$ (abreviadas como $\text{TR}\beta$). Estas dos proteínas son idénticas excepto en el extremo amino terminal⁴.

Los receptores nucleares son factores de transcripción regulables por el ligando hormonal: los receptores tienen una doble función. Por un lado, son capaces de unir la hormona con una alta afinidad, por lo que son sensibles a las bajísimas concentraciones de T3 libre en las células. La unión de la hormona, o ligando, al receptor es reversible y tiene lugar en una parte de la molécula del receptor denominada dominio de unión a ligando o *Ligand Binding Domain* (LBD). La estructura tridimensional del LBD consiste en una especie de hueco o bolsillo donde se aloja la hormona. Además de la función de reconocimiento del ligando, el receptor tiene una función ejecutiva, lo que lo diferencia de otras proteínas capaces de unir hormona, y se manifiesta mediante su capacidad de interaccionar con el DNA y con otras proteínas nucleares. La unión al DNA ocurre mediante la interacción de una región específica del receptor, conocida como "dominio de unión al DNA" o *DNA Binding Domain* (DBD), con unas secuencias muy específicas, denominadas "elementos de respuesta", que en el caso de la T3 se abrevia como *Thyroid Response Element* (TRE). Otras regiones del receptor, situadas de forma más difusa por su superficie, interaccionan con proteínas nucleares que poseen actividades enzimáticas capaces de reprimir o activar la transcripción. Estas proteínas se denominan "co-reguladoras", pudiendo ser "co-represoras" o "co-activadoras", respectivamente⁵.

Los receptores regulan la transcripción mediante la interacción con otras proteínas nucleares: de forma muy

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774157>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774157>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)