

SIN HORMONAS NO HAY NEURONAS, Y MENOS SI LAS QUE FALTAN SON LAS TIROIDEAS

Carlos Valverde-R. y Aurea Orozco.

Laboratorio de Fisiología Evolutiva.

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular. Instituto de Neurobiología. Campus UNAM-UAQ

Sin hormonas no hay neuronas, y menos si las que faltan son las tiroideas

Resumen

El “saber popular” asocia glándula u hormonas tiroideas con sobrepeso u obesidad, ignorando, usual y desafortunadamente, la enorme importancia que ellas tienen en el crecimiento y desarrollo del organismo, especialmente en el del cerebro fetal y del recién nacido. En este trabajo, el lector interesado encontrará una revisión sencilla e inclusive coloquial, acerca de los principales aspectos de lo que hasta ahora se conoce sobre estas acciones “neurogénicas” de la glándula y sus hormonas. Conocerá que para la síntesis adecuada de hormonas tiroideas o TH, es crucial el aporte suficiente de yodo en la dieta, ya que sin yodo no hay TH. Probablemente le parecerá demasiado “técnico” saber que son y cómo se producen las TH. Sin embargo, con ello en mente, le resultara relativamente más fácil, entender los requisitos que estas hormonas tienen que satisfacer para ejercer sus efectos. Ese lector que confiamos leerá nuestro trabajo, podrá enterarse de las respuestas, hasta la fecha las más verosímiles, sobre las siguientes preguntas: ¿cómo ingresan las TH a las células?; ¿qué les pasa una vez que entraron?; ¿Cómo actúan?

Palabras clave: Yodo y hormonas tiroideas; transporte membranal de hormonas tiroideas; desyodasas de hormonas tiroideas; receptores nucleares de hormonas tiroideas.

Without thyroid hormones there are no neurones

Abstract

Popular knowledge associates thyroid gland or their hormones with overweight or obesity, usually and unfortunately ignoring the key role that they play during growth and development of organisms, especially for the fetal and newborn brain. In this article, the interested reader will find a simple and even colloquial review on the main aspects of what is currently known about these “neurogenic” actions of the gland and its hormones. The reader will recognize that a sufficient dietary iodine intake is crucial for the proper synthesis of thyroid hormones or TH, since without iodine there are no TH. It will probably seem too “technical” to know what TH are and how they are produced. However, with this in mind, it will be relatively easy to understand the requirements that these hormones must meet to exert their effects. That reader who we trust reads our work, will be able to find out the until now more plausible answers to the following questions: How do TH enter the cells? What happens to them once they got in?; How do they work?

Key words:

Iodine; thyroid hormones; membrane transport of thyroid hormones; thyroid hormone deiodination; thyroid hormone nuclear receptors.

Introducción

El saber popular generalmente asocia a las hormonas tiroideas (TH, por sus siglas del inglés: *thyroid hormone*) con el metabolismo o balance energético del organismo; siendo tal vez lo más común que se relacionen con el control del peso corporal. Sin embargo, pocos saben que las TH son esenciales y juegan un papel primordial y determinante en el desarrollo del cerebro fetal y neonatal, tanto en los seres humanos como en el resto de los vertebrados. De hecho y como se revisa en este trabajo, la deficiencia de TH durante ese periodo crítico del desarrollo neural, es la causa más frecuente y sin embargo prevenible, de retraso mental.

La falta o deficiencia de TH se conoce con el nombre de hipotiroidismo, una enfermedad que, de

acuerdo a su origen, se puede clasificar de diferentes maneras. Aquí, las agruparemos en dos grandes categorías: hipotiroidismo originado por causas orgánicas o congénitas y el secundario a causas externas o nutrimentales. En el primer caso, las causas del hipotiroidismo son diversas y raras o mucho menos frecuentes: ausencia de la glándula tiroidea y otras disgenesias o malformaciones de la glándula; defectos en la maquinaria bioquímica necesaria para sintetizar las TH (llamadas dishormonogénesis) y alteraciones en diferentes proteínas que son intermediarias y/o que participan en la instalación de las acciones y efectos biológicos de las TH. En el segundo grupo, el hipotiroidismo más frecuente obedece a la carencia de yodo en la dieta, pues el yodo es la materia prima limitante e imprescindible para sintetizar TH. Además, y aún en situaciones de suficiencia de yodo, la dieta puede contener sustancias que interfieren con la captura y la utilización del halógeno.

Sin yodo no hay hormonas tiroideas

No obstante que es el halógeno natural más pesado y escaso en la biosfera, el yodo es un micronutriente esencial para la síntesis de TH y su carencia en la dieta provoca los llamados trastornos secundarios a la deficiencia de yodo o IDD (del inglés: iodine deficiency disorders). Los IDD son endémicos en diferentes regiones del planeta y representan un problema de salud pública que se calcula afecta aproximadamente al 38% de la población mundial. Los IDD engloban un amplio espectro de alteraciones físicas y mentales, entre las que destacan el retraso en el crecimiento y el retardo mental. El término IDD, acuñado hace más de dos décadas, ha venido a sustituir al de “bocio y cretinismo endémicos” con el que previamente se identificaba la deficiencia de yodo. En medicina, la palabra bocio se emplea para referir el crecimiento anormal de la glándula tiroidea que ocurre, principalmente, como respuesta al aporte bajo o nulo de yodo en la dieta. Por su ubicación anatómica en la cara anterior del cuello, el aumento de tamaño de la glándula es por lo general fácil de percibir y es característico de enfermedad o disfunción tiroidea. La relación entre bocio y retraso mental la estableció por primera vez el controvertido médico, astrólogo y alquimista Suizo conocido como Paracelso (1493-1541). Sagazmente, en su obra *De generatione stultorum*, publicada póstumamente (1603), Paracelso enfatiza: “...aunque el bocio no es una característica de los idiotas, es frecuente observar su presencia entre ellos”; (Siddiqui et al, 2003; Solís-S y Valverde-R, 2006; Valverde-R, 2007; Zimmerman, 2009; Leung et al, 2010).

Sin hormonas tiroideas no hay neuronas

Desde mediados del siglo pasado se conoce que las hormonas tiroideas ejercen importantes acciones morfogénicas durante el desarrollo embrionario. Las TH participan en el crecimiento y la diferenciación celular de prácticamente todos los órganos del individuo: sistema nervioso central y órganos de los sentidos (cóclea y retina); sistema músculo-esquelético, corazón e intestino, entre otros. En el caso del desarrollo del sistema nervioso, las acciones neurogénicas de las TH son cruciales para la organización y la maduración celular y funcional del cerebro. Así, y dependiendo de la especie, el aporte de TH suficiente en cantidad y adecuado en tiempo y lugar, es decir, en momentos muy precisos y en regiones cerebrales específicas, es esencial para la proliferación, migración y diferenciación tanto de neuronas como de células gliales. Las TH determinan el crecimiento de las fibras nerviosas o axones; así como su ramificación (árbol dendrítico), conectividad (formación de sinapsis) y recubrimiento con mielina, una lipoproteína que envuelve a los axones y permite la transmisión de los impulsos nerviosos. Las TH también son fundamentales para la maduración bioquímica de los sistemas de neurotransmisión encefálica. Las acciones neurogénicas de las TH se extienden a la vida postnatal y al individuo adulto, en donde son necesarias para la proliferación y la migración de nichos de células progenitoras localizadas en regiones circunscritas del encéfalo (Bernal, 2005; Laurberg, 2009; Horn and Heuer, 2010).

Qué son y cómo se producen las TH

En el mundo de las hormonas, las TH son una familia de mensajeros químicos peculiares que se distinguen porque contienen átomos de yodo en su molécula, razón por la cual también se les conoce con el nombre de yodotiroinas (figura 1). La síntesis y la secreción de TH es un proceso bioquímico complejo que exclusivamente se lleva a cabo en la glándula tiroidea. Esta glándula endocrina es una de las más grandes

del organismo y en ella se producen y secretan principalmente dos diferentes TH que, por el número de átomos de yodo que contienen, se conocen como tiroxina o T_4 y triyodotironina o T_3 . Aunque las concentraciones sanguíneas de T_4 son mil veces más elevadas que las de T_3 , esta última es la hormona activa, mientras que la T_4 es principalmente un precursor. Como veremos más adelante, son las distintas células del organismo que responden a la señal hormonal de las TH (células blanco), las que a partir de la T_4 forman T_3 . En otras palabras, en concierto con su situación funcional y a partir del precursor, las células blanco producen la cantidad de hormona activa que requieren.

Los requisitos para actuar

Las principales acciones biológicas de las TH implican la regulación (encendido o apagado) del copiado y transcripción de genes. Este mecanismo genómico significa que para producir sus efectos, las hormonas tiroideas necesitan pasar al interior de sus células blanco y llegar al núcleo. Ahí, en el núcleo, las TH estimulan (encienden) o reprimen (apagan) la producción de numerosas proteínas que son primordiales para la función de la misma célula blanco o de células en otros órganos. Sin embargo, para actuar no basta con ingresar, pues una vez dentro, la actividad de las TH depende y es regulada por un mecanismo enzimático que revisaremos posteriormente. Ahora veamos como ingresan las TH a sus células blanco.

El ingreso al interior celular

Ya dijimos que para ejercer sus efectos, las TH necesitan primero ser acarreadas al interior de las células blanco. Este acarreo especializado está a cargo de un grupo de proteínas transportadoras que se localizan en la membrana celular de prácticamente todas las células del organismo. Las más estudiadas son las siguientes dos: el OATP1 (del inglés *organic anion-transporting polypeptide*), y el MCT8 (del inglés *monocarboxylate transporter*). Se sabe que los dos transportadores acarrear TH y que su localización es diferente según el órgano de que se trate.

En el cerebro, los dos transportadores se localizan principalmente en células que no pierden la capacidad de proliferar en el organismo adulto. Un grupo de estas células son las que recubren a los vasos sanguíneos (endotelio). Es importante recordar que el acceso de cualquier sustancia o molécula al cerebro está especialmente restringido. Este “derecho de admisión” opera a través de las llamadas barreras hematoencefálica y hemato-líquido cerebroespinal. Ambas “aduanas” están formadas por las células endoteliales que forman una red vascular llamada plexos coroideos. El otro tipo celular en el que se localizan los transportadores de TH corresponde a un tipo específico de células cerebrales que no son neuronas y que son más abundantes que estas últimas. Estas células se conocen con el nombre de células gliales o simplemente glia.

Todo este conocimiento no sólo es novedoso sino que también es parte de la frontera en la investigación de la fisiología tiroidea. A primera vista, el hecho de que en las neuronas propiamente dichas no se hayan encontrado los transportadores de TH parecería indicar que ellas no utilizan a estas hormonas. Sin embargo esto no es así y como veremos más adelante, ahora se sabe que la glia, principalmente los astrocitos y los tancitos, funcionan como los proveedores de T_3 para las neuronas. Estudios recientes, tanto clínicos como experimentales, han revelado que ambos transportadores y especialmente el MCT8, juegan un papel clave en la diferenciación y el desarrollo del sistema nervioso fetal y postnatal, así como en su funcionamiento normal durante la vida adulta. De hecho, ahora se sabe que las mutaciones del gen MCT8, se asocian a una forma familiar de retardo psicomotor severo, descrito en 1944, y que lleva el nombre de quienes la refirieron por primera vez: síndrome de Allan-Herndon-Dudley o SAHD. La herencia del SAHD está ligada al cromosoma-X y los varones afectados presentan, invariablemente, déficit cognitivo profundo, incapacidad para hablar y flacidez (hipotonía) muscular. El hipotiroidismo de los pacientes con SADH es particularmente difícil de manejar. El problema reside en el ingreso y no en la producción de TH. En otras palabras, la glándula tiroidea de estos pacientes produce TH. De hecho produce más hormonas de lo normal, pero debido a que la mutación en el gen MCT8 resulta en un transportador defectuoso, las hormonas no pueden pasar al compartimento intracelular para ejercer sus efectos (Friesema *et al*, 2010; van der Deure *et al*, 2010; Visser *et al*, 2010).

La condición para actuar o no actuar

Además del requisito del transporte y antes de ejercer sus efectos biológicos, las TH pasan por un proceso metabólico singular mediante el cual adquieren o pierden la cualidad de actuar. Este proceso metabólico se conoce como desyodación extratiroidea o periférica de las TH y, como su nombre lo indica, consiste en la remoción de un átomo de yodo de la molécula de la hormona. De esta manera, si la remoción de yodo ocurre en el anillo externo de la T_4 , este precursor se convierte en T_3 , la hormona biológicamente activa. Si por el contrario, el yodo que pierde la T_4 es el del anillo interno, la TH se inactiva (figura 1). Así, de esta desyodación depende la proporción de TH activa o inactiva (concentración efectiva) en la célula blanco. La desyodación ocurre en prácticamente todas las células del organismo y se lleva a cabo por la acción de un grupo de enzimas llamadas desyodasas de yodotironinas o simplemente Ds. Se reconocen tres Ds: D1, D2 y D3, y durante la diferenciación y el desarrollo del cerebro la D2 y la D3 juegan un papel fundamental. De hecho, durante el desarrollo de todos los vertebrados, la expresión y actividad de la D3 es la más elevada y juega un papel determinante protegiendo a los tejidos fetales de la exposición prematura a niveles inadecuados de T_3 (Gereben *et al.*, 2008).

En el cerebro y como ya señalamos, las células de la glia proveen de T_3 a las neuronas. Para cumplir esta función la glia y no la neurona posee la maquinaria enzimática necesaria; es decir, expresa D2. Por su parte la neurona solamente expresa D3. De esta manera, la glia convierte al precursor T_4 en hormona activa y la neurona tiene la capacidad de controlar la actividad de esa T_3 , ya sea inactivándola inmediatamente a su ingreso; o bien, una vez que ha actuado (Visser *et al.*, 2010).

Regulación de la transcripción de genes

Ya hemos dicho que las TH regulan el encendido y el apagado de distintos genes. Esta regulación es selectiva a ciertos genes los cuales, por esta razón, se denominan genes TH-responsivos o TH-dependientes. Lo anterior involucra un mecanismo que permite a las TH reconocer a los genes que responden a esta regulación. Este mecanismo de reconocimiento obedece a una especie de “etiquetado” que los genes TH-responsivos tienen en una región de su DNA llamada “región promotora”. Se trata de un par de sitios específicos del DNA llamados elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE). Unidas a estas secuencias TRE se encuentran proteínas específicas llamadas receptores a hormonas tiroideas (TR por sus siglas del inglés: thyroid hormone receptors). De esta manera, la T_3 que ingresa al núcleo se une al TR y promueve un cambio en la estructura de éste. Este cambio estructural del TR a su vez permite que se recluten otras proteínas llamadas genéricamente correguladores. Este gran complejo de TR- T_3 -DNA (TRE)-correguladores, es el responsable de que inicie o se reprima la transcripción del gen TH-responsivo, y la correspondiente regulación de la síntesis de proteínas (Figura 2).

En el cerebro y a través de este mecanismo, las TH regulan la expresión de numerosos genes que codifican para la síntesis de diversas proteínas estructurales y funcionales. Por ejemplo, la proteína básica de la mielina y la glucoproteína asociada a la mielina; la mielina y las tubulinas $\alpha 1$, $\beta 2$ y $\beta 5$, que participan en la migración y división celular; o bien, diferentes factores de crecimiento (neurotrofinas) como el factor de crecimiento neural, entre otras (Bernal, 2005; Cheng *et al*, 2010; Horn and Heuer, 2010).

Se han identificado pacientes cuyo hipotiroidismo obedece a diferentes mutaciones en los TR. En estos casos al igual que en las mutaciones de las proteínas de membranas que transportan TH, la deficiencia tiroidea no reside en la producción de hormonas. La falla radica en el interior mismo de la célula blanco, cuyos receptores de TH no unen T_3 adecuadamente y esto impide que se inicie la cascada de eventos que culminan con las acciones biológicas de las hormonas tiroideas. De hecho, el manejo de estos pacientes también es complejo, pues existe una especie de resistencia a las acciones y efectos de estas hormonas (Refetoff y Dumitrescu, 2007).

Conclusiones

Es indudable que la llamada “epidemia de obesidad” ha provocado una explosión en el “saber popular” acerca de las hormonas tiroideas. Sin embargo, este saber pasa por alto aspectos relevantes en el ámbito de la salud pública. Aquí solamente mencionaremos los más importantes. Por una parte ha proliferado el uso irresponsable de TH para adelgazar y con ello las consecuencias negativas e inclusive peligrosas para quien las utiliza. Por otra parte y en contraste con el extendido mal uso y abuso de las TH, se ignora que estas hormonas juegan un papel crucial e insustituible en el desarrollo y función del sistema nervioso. De hecho, se hace caso omiso de que el aporte suficiente de yodo en la dieta, es la causa más frecuente, aunque prevenible, de hipotiroidismo neonatal y de retraso mental. En efecto, no obstante los esfuerzos realizados para su erradicación (yodación de la sal de mesa y/o del aceite comestible), los IDD continúan siendo un problema de salud pública mundial. No bastan las legislaciones que decretan la suplementación de yodo. Se requieren políticas y programas de vigilancia epidemiológica continuas.

Bibliografía

Bernal J. (2005). Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 71: 95-122

Cheng S.Y., Leonard J.L., Davis P.J. (2010). Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 31: 139-170

Friesema E.C., Visser W.E., Visser T.J. (2010). Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol*; 322: 107-1138

Gereben B., Zavacki A.M., Ribich S., Kim B.W., Huang S.A., Simonides W.S., Zeöld A., Bianco A.C. (2008). Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 29: 898-938

Horn S., Heuer H. (2010). Thyroid hormone action during brain development: More questions than answers. *Mol Cell Endocrinol* 315: 19-26

Laurberg P. (2009). Thyroid function: Thyroid hormones, iodine and the brain-an important concern. *Nat Rev Endocrinol* 5: 475-476

Leung A., Pearce E.N., Braverman L.E. (2010). Role of iodine in thyroid physiology. *Expert Rev Endocrinol Metab* 5: 593-602

Refetoff S., Dumitrescu A.M. (2007). Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21: 277-305

Solís-Sainz J.C., Valverde-R C. (2006). Hipotiroidismo neonatal: Fisiopatogenia, aspectos moleculares, metabólicos y clínicos. *Rev Invest Clin (Mex)* 58: 318-334

Siddiqui M.A., Mehta N.J., Khan I.A. (2003). *Paracelsus: the Hippocrates of the Renaissance*. *J Med Biography* 11: 78-80

Valverde-R C. (2007). Hormonas Tiroideas y Cerebro. Notas Sobre La Relación Bocio y Cretinismo. En: Thyroid Hormones and the Brain. Basic and Clinical Aspects. 50° Aniversario Soc Mex Ciencias Fisiológicas. Precongress Course/Symposium. Puebla, Pue.; http://www.inb.unam.mx/historias_noticias/2007/tiroides_puebla.pdf

van der Deure W.M., Peeters R.P., Visser T.J. (2010). Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol* 44: 1-11

Visser W.E., Friesema E.C., Visser T.J. (2011). Minireview: Thyroid hormone transporters: The knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol* 22: 1-14

Zimmermann M.B. (2009). Iodine deficiency. *Endocr Rev* 30: 376-408

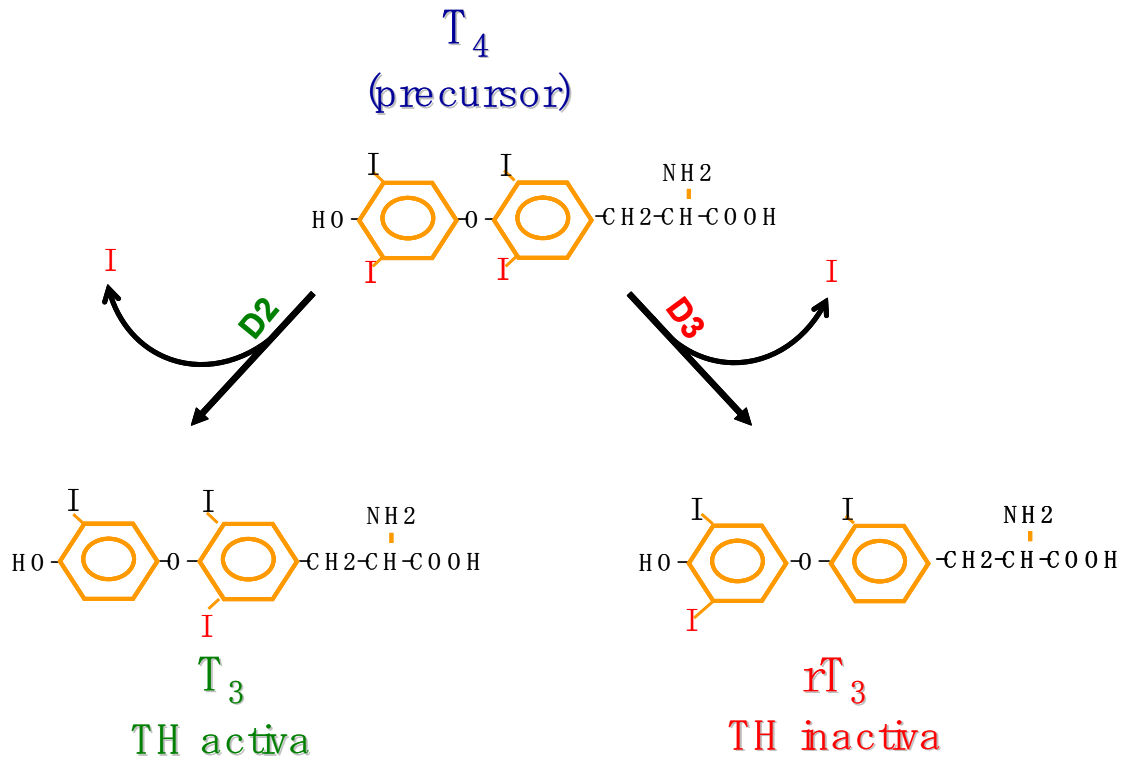
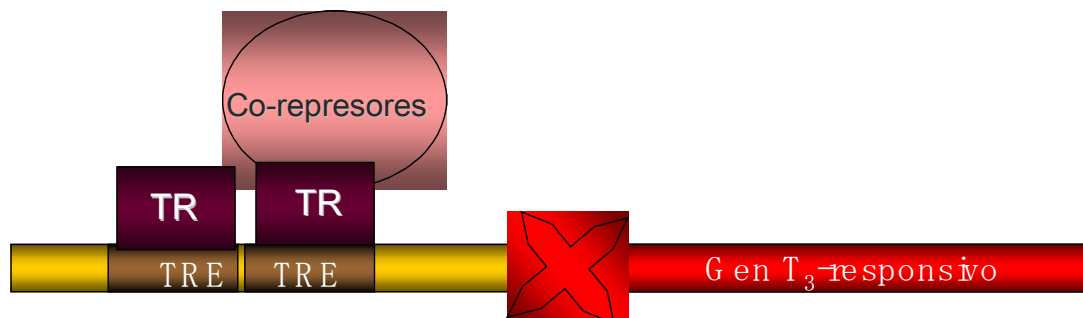


Figura 1. Las hormonas Tiroideas. Se muestra al precursor T_4 , principal hormona tiroidea sintetizada y secretada por la glándula tiroides. En los distintos tejidos y dependiendo de la situación funcional del organismo, la T_4 puede perder un yodo del anillo externo de su molécula y formar a la hormona bioactiva T_3 . Cuando el yodo removido es el del anillo interno, la T_4 forma rT_3 , una hormona tiroidea sin actividad biológica. La desyodación de uno u otro anillo es selectiva y se lleva a cabo por la acción de las desyodasas: D2 (anillo externo) y D3 (anillo interno).

G en Apagado (sin T_3)



G en Encendido (con T_3)

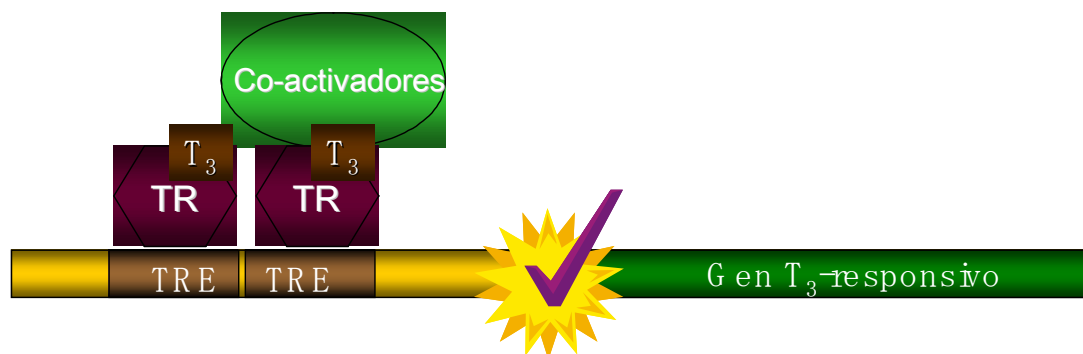


Figura 2. La T_3 Regula la Síntesis de Proteínas. La T_3 se une a su receptor (TR), que a su vez se encuentra asociado al DNA por medio de sitios de reconocimiento específicos a la hormona (TRE). Cuando esto ocurre, entonces el gen T_3 -responsivo se copia en un RNA-mensajero y este se traduce en una proteína nueva. Este mecanismo no opera cuando la T_3 no está unida a su receptor.

