

Fisiología tiroidea

García-García C

Resumen

Las hormonas tiroideas tienen una amplia gama de funciones en nuestro organismo, con un importante papel, incluso desde la vida intrauterina. Con el tiempo se han reconocido nuevos participantes en la regulación de la función de este sistema endocrino; en el tirocito existen cuando menos cuatro transportadores de los micronutrientes necesarios para su función, tanto en la membrana basolateral como en la interface con el coloide. Otro de los nuevos participantes es el reconocimiento de transportadores de membrana de las hormonas tiroideas en las células blanco (mct-8 y oatp-1c1), que llevan sobre todo a la t4 al citoplasma para que, finalmente, sea activada por una deiodinasa (D2) y por último actúan al unirse a receptores nucleares específicos (α - β). Todos estos participantes integran uno de los sistemas biológicos de nuestra economía; además, se ha reconocido la existencia de varias enzimas que dependen del selenio y que dan protección a la célula tiroidea al eliminar los radicales libres de oxígeno que se originan en la peroxidación del yodo, lo que es un paso necesario en la síntesis de las hormonas tiroideas.

PALABRAS CLAVE: yodo, receptor, selenio, tirocito, transportador.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):569-575.

Thyroid physiology.

García-García C

Abstract

Thyroid hormones have a wide range of activities in human body, even since fetal life; there are new factors that have been associated in regulation of endocrine system. There are at least four micronutrients membrane transporters in the basolateral membrane and at the colloid interface of the thyroid cell, in target cells there have been recognized membrane transporters of thyroid hormones (mct-8 and oatp-1c1), they transport t4 to the cytoplasm for its activation by deiodinase (D2) and finally binds to specific nuclear receptors (alpha-beta). All these factors take part in one of the most complex human body's system. Also it has been proven that some enzymes depend on selenium to give protection to thyroid cell by eliminating free oxygen radicals originated by iodine peroxidation, which is an important step in thyroid hormone synthesis.

KEYWORDS: iodine; receptor; selenium; thyrocyte; transporter

Médico internista, Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Toluca, Estado de México.

Recibido: 19 de abril 2016

Aceptado: junio 2016

Correspondencia

Dr. Carlos García García
doitorgarcia@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

García-García C. Fisiología tiroidea. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):569-575.

ANTECEDENTES

La glándula tiroides y las hormonas secretadas por ésta se consideran fundamentales para regular el crecimiento y desarrollo del ser humano. Estas hormonas son moléculas yodadas con participación funcional muy importante, incluso desde la vida intrauterina, en varios mecanismos del organismo; son fundamentales en el desarrollo cognitivo, participan en varios aspectos del metabolismo, en la producción de energía, tienen efectos en la fisiología cardiovascular y contribuyen a mantener la función del sistema músculo-esquelético, así como el metabolismo óseo, al ayudar al crecimiento ponderal armónico.

La complejidad funcional del sistema endocrino se ve reflejado en el actual conocimiento de la fisiología de la tiroides, en la que se realizan varios procesos, entre la síntesis de las hormonas, su liberación y su efecto final en las células blanco; para esto debe contarse con un tirocito estructural y totalmente funcional, así como con el aporte adecuado de dos micronutrientes (yodo y selenio); además de tener transportadores de membrana funcionales para los mismos, tanto en la membrana basolateral como en la interface con el coloide, donde debe haber cantidades adecuadas de tiroglobulina estructural, funcionalmente adecuadas, así como participación de múltiples enzimas, transportadores sanguíneos y de membrana que le permitan a la hormona activa reconocer los receptores nucleares, que finalmente se traducirán en información genómica específica para estas hormonas, por lo que muchos de los pasos señalados se analizan en esta revisión.

Tirocito

A diferencia de otras células del organismo, los tirocitos tienen en su membrana varias estructuras, así como enzimas intracelulares que le permiten

realizar su función básica; esto es, la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas (Figura 1).

El receptor para la hormona estimulante de la tiroides está unido a una proteína Gs, que activa a la adenilciclase para formar adenosín monofosfato cíclico, con lo que se logra la activación de las enzimas necesarias para la síntesis de tiroxina. También está considerado que un número de receptores están unidos a la proteína Gq con activación de fosfolipasa C y forman diacilglicerol e IP3 (trifosfato de inositol) como segundo mensajero para mantener el tropismo celular y el tamaño de la glándula. Este receptor está implicado en enfermedades inmunológicas y genéticas. Una porción de las asas extracelulares se considera el epítipo, que es reconocido por los anticuerpos que originan la enfermedad de Graves-Basedow.

Como parte de las enfermedades genéticas de la proteína G y sus receptores se han descrito mutaciones que activan o le dan menor actividad constitutiva a esta estructura, lo que origina hipertiroidismo neonatal.

El simporte de sodio-yodo es una glicoproteína de membrana que realiza el transporte activo de yodo al interior de la célula, incluso contra

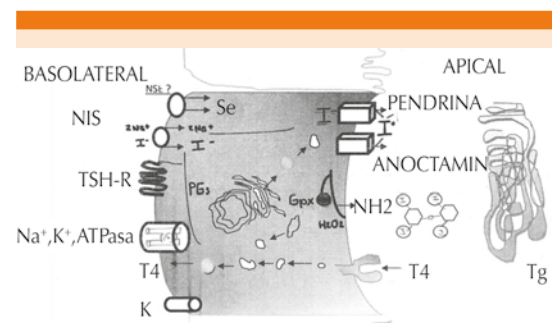


Figura 1. Célula tiroidea.

NIS: simporte sodio-yodo; NSE: transportadores de selenio dependiente de sodio; PGs: proteína G estimulante; Gpx: glutatión peroxidasa; Tg: tiroglobulina.

un gradiente de concentración de 20 a 40 con respecto a la concentración plasmática. Este transportador está constituido por 618 a:a y está estructurado por 13 segmentos transmembrana; también se expresa en otros tejidos, como las glándulas mamarias y salivales, la mucosa gástrica y la placenta, lo que denota su importante papel en la mujer embarazada y lactante, que le proporciona yodo al bebé.

Entre las semanas 10 y 12 de gestación el feto expresa este transportador y puede acumular yodo en su tiroides. La manera en que se activa este transportador tiene que ver con el potencial de acción de la membrana celular, donde participa activamente la sodio-potasio ATPasa y, además, cuando menos dos canales de potasio (KCNQ1 y KCNE2), lo que crea el gradiente para el ingreso de yodo.

El selenio es otro oligoelemento considerado fundamental en la función tiroidea; de hecho, la tiroides es el órgano de nuestra economía que, por gramo de tejido, tiene la mayor concentración de este elemento. Existen evidencias de que el selenio es transportado dentro del tirocito por un sistema que también dependería del sodio, aunque no se ha aislado completamente del mismo.

Asimismo, el eflujo de yodo hacia el coloide depende cuando menos de varios canales; dos de ellos están identificado plenamente: pendrina y anoctamin.

La pendrina es un intercambiador de aniones multifuncional que permite la llegada del yodo al sitio de síntesis de las hormonas tiroideas; la anoctamin se clonó en 2008 y se ha demostrado que es un canal de cloro que se activa por calcio y que pertenece a una familia de cuando menos 10 miembros (aniones 1 a 10).

Otros de los constituyentes de la célula tiroidea que son fundamentales para su función son

varias enzimas, que además de las peroxidasas, son miembros de las proteínas que dependen del selenio para su actividad (selenoproteínas). Estas enzimas tienen distribución en toda la célula, pero la mayor cantidad se ubica en la región de la interface célula-coloide. En su estructura tienen un segmento transmembrana n-terminal y un dominio globular de mayor tamaño en el citosol, con un centro activo de selenio-cisteína, que le proporciona mayor afinidad por sus sustratos e incremento en su actividad enzimática. Hasta la fecha se han identificado cerca de 25 genes que expresan estas proteínas y más de la mitad de éstas podrían tener relación con la función tiroidea y sus hormonas (Cuadro 1). Las funciones en que participan las mismas tienen que ver con la activación y degradación de las hormonas tiroideas (desiodinasas 1-3) y además, ayudan a mantener el estado redox del tirocito y eliminar peróxido de hidrógeno y otros radicales libres de oxígeno (ROS) que se forman en la peroxidación de yodo; así mismo, se ha mencionado que tienen un efecto antiinflamatorio local al expresar genes antiinflamatorios.

Un paso importante en la síntesis de las hormonas tiroideas es que el yodo requiere ser oxidado

Cuadro 1. Selenioproteínas

Desiodinasa 1	Es responsable de aproximadamente 80% de la T3 circulante (tiroides, hígado y riñones)
Desiodinasa 2	Cataliza la conversión de T4 en T3 en los tejidos (sistema nervioso central, placenta, tiroides, músculo cardíaco y esquelético)
Desiodinasa 3	Enzima inactivadora: convierte T4 en T3r y T3 en T2 (sistema nervioso central y placenta)
Glutatión peroxidasa (GPx 1-4)	Elimina el peróxido de hidrógeno al utilizar al glutatión como sustrato reductor
Tioridoxin reductasa (TR 1-3)	Protege del daño por radicales libres y ayuda a la expresión de genes antiinflamatorios

por las peroxidases, que también se localizan en la interface célula-coloide y requieren la existencia de peróxido de hidrógeno, mismo que es formado en el sistema oxidativo de la célula tiroidea. El yodo oxidado es entonces organificado con residuos tirosil de la tiroglobulina, formando monoyodo-tirosina (MIT) o diyodo-tirosina (DIT), que mediante una reacción de acoplamiento forman tiroxinas T4 y T3. Luego, una o varias peptidasas separan a las hormonas tiroideas para que sean transportadas, al menos en parte, por MCT-8 y se liberen a la circulación sanguínea.

Yodo

Este oligoelemento es fundamental en la función tiroidea porque forma parte de la estructura de las hormonas tiroideas, por lo que se requiere un aporte externo, en promedio, de 150 µg diarios. En la mayor parte de los países, estos requerimientos son cubiertos de manera satisfactoria con la administración de sal yodada, pan y leche, que son los principales alimentos que lo contienen; sin embargo, como está señalado en un trabajo publicado en 2008, cerca de 2 mil millones de individuos en todo el mundo tienen un aporte insuficiente de yodo. La mayoría de estas personas se encuentra en el sudeste de Asia y en el África subsahariana. Esta deficiencia tiene repercusión en el crecimiento y desarrollo de los seres humanos, por lo que el aporte adecuado de yodo se considera la forma más frecuente de prevención del impedimento cognitivo en las personas en todo el mundo.

El yodo se absorbe rápidamente a nivel gástrico. Cuando un individuo tiene reservas de yodo adecuadas, sólo se absorbe 10% del yodo ingerido, que tiene una vida media plasmática de 10 horas; aproximadamente 90% del yodo se elimina por la orina. Un adulto sano tiene entre 15 y 20 mg de yodo, del que 70 a 80% se encuentra en la tiroides; los requerimientos de éste se incrementan hasta 250 µg por día en la mujer gestante o

lactante. El bocio es el dato clínico clásico de la deficiencia de yodo.

Selenio

La glándula tiroides también es el órgano que contiene la mayor cantidad de selenio por gramo de tejido de nuestro organismo. Este micronutriente lo descubrió el químico sueco Berzelius en 1817 y su relación fundamental con enfermedades en el ser humano se estableció en el decenio de 1980, cuando se descubrió que el aporte del mismo prevenía o disminuía los signos clínicos de la condrodistrofia (enfermedad de Kashin-Beck) y la rabdomiólisis juvenil (enfermedad de Keshan).

La relación entre selenio y tiroides se estableció en el decenio de 1990 y este micronutriente se requiere para la activación de varias enzimas (seleniocisteínas), mismas que tienen efecto antioxidante, puesto que eliminan los radicales libres que se forman en la peroxidación del yodo. Además, la tioredoxin reductasa tiene efectos antiinflamatorios, porque está implicada en la regulación de los factores de transcripción y otros genes de sustancias antiinflamatorias.

El aporte de selenio recomendado es de 1 µg por kilogramo de peso. Con el aporte adecuado se han reportado efectos benéficos en algunas enfermedades de la tiroides. En pacientes con tiroiditis de Hashimoto y en mujeres embarazadas con anticuerpos antiperoxidasa circulantes, el aporte de selenio disminuye las concentraciones séricas de estos anticuerpos y mejora la estructura ultrasonográfica de la glándula tiroides; asimismo, los suplementos de selenio disminuyen el porcentaje de tiroiditis posparto y el hipotiroidismo originados por esa afección. También se ha sugerido que en la enfermedad de Graves contribuye a lograr un estado eutiroides más rápidamente.

Transportadores de membrana

Una vez que las hormonas tiroideas se liberan a la circulación sanguínea, son transportadas principalmente por una proteína específica: globulina fijadora de tiroxina, que las lleva hasta los órganos blanco. La tiroxina es la principal hormona liberada por la tiroides y se considera una prohormona. La liberación de T4 es mayor en una proporción de 4 a 1, en relación con la T3, que es la forma activa de estas hormonas. La globulina fijadora de tiroxina sufre modificaciones durante la gestación porque los estrógenos incrementan la síntesis de la misma en la zona hepática y además disminuyen el índice de degradación debido a que incorporan ácido siálico en su estructura, lo que incrementa la vida media de la proteína.

Antes se consideraba que las hormonas tiroideas penetraban en la célula por un mecanismo de difusión facilitada; sin embargo, en la actualidad se han reconocido varios transportadores en la membrana celular que realizan esta función (Cuadro 2). Estos transportadores tienen amplia distribución en nuestro organismo y recientemente se descubrió que el OATP 1c1 se considera el transporte principal de la T4 en la barrera hematoencefálica, así como en las células adyacentes a las neuronas (astrocitos); además se considera que el transportador MCT 8 es el que finalmente lleva la T3 a las células neuronales; incluso, la relevancia de este último transportador en la fisiología cerebral se

demostró de manera importante por el papel causal condicionado por una mutación del gen Xq.13.2 en varones que padecen retardo psicomotor severo asociado con concentraciones anormales de hormonas tiroideas. Aunque en términos clínicos este síndrome está mencionado en la bibliografía desde 1944, después de la identificación de esta mutación se reconoció que se produce por la falta de transporte de T3 a las células neuronales (síndrome de Allan Herndon Dudley). Se ha reportado que las hormonas tiroideas regulan directa o indirectamente cerca de 500 genes del sistema nervioso central (Figura 2).

Una vez dentro de la célula blanco, la T4 es activada por la DIO2 para originar la hormona activa (T3), que actúa sobre los receptores nucleares cuando menos de dos tipos, alfa y beta, y forma heterodímeros con el receptor X retinoide (RXR); éstos posteriormente se fijan a regiones específicas de respuesta a hormonas tiroideas para regular la expresión genética y llevar la información final (Figura 3).

Cuadro 2. Transportadores de hormonas tiroideas

Transportador monocarboxilado 8 y 10	Se clonó en 1994; tiene homología estructural de 49% entre ambos
Polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP 1C1)	Constituido por 722 a.a. y 12 segmentos transmembrana
Transportador de aminoácido tipo L (LATs)	

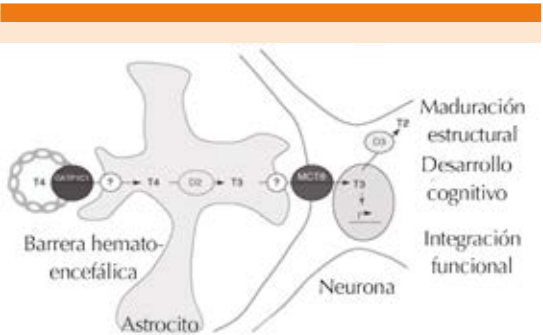


Figura 2. Las hormonas tiroideas regulan las células cercanas a las neuronas.

En la barrera hematoencefálica, el transportador OATP lleva la T4 a las células adyacentes a la neurona (astrocitos), que expresan D2 y activan a la T4 para formar T3; finalmente, mediante el MCT-8 la llevan a la neurona para regular varias funciones de la misma.

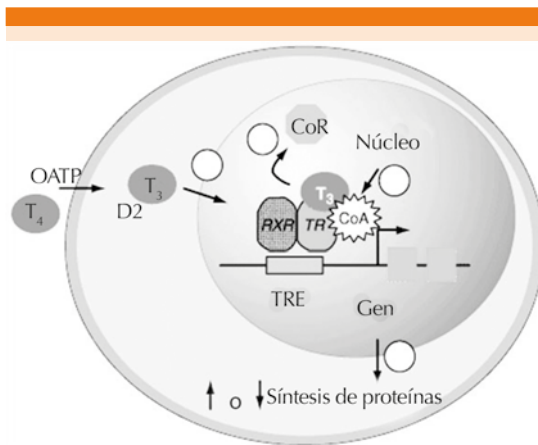


Figura 3. T₄ en el proceso de respuesta a las hormonas tiroideas para regular la expresión génica.

La T₄ es introducida en muchas células por el transportador OATP 1C1, donde la D2 la transforma en T₃, misma que se fija al receptor nuclear + receptor x retinoide y forman un heterodímero que se fija a los elementos de respuesta a la hormona tiroidea.

CoR: correpresores; CoA: coactivadores.

CONCLUSIONES

Esta revisión menciona varios de los aspectos de la cada vez más compleja fisiología tiroidea; recalca la participación de diversas estructuras de membrana, tanto en el tirocito como en células blanco que participan en la síntesis, liberación y acción hormonal de la T₃. Dos micronutrientes se consideran indispensables en la función adecuada de la célula tiroidea: el yodo, que forma parte de la estructura de las hormonas tiroideas, y el selenio, que forma parte de la estructura de algunas enzimas que activan o inactivan a las hormonas tiroideas. La función principal de las selenoproteínas es la eliminación de los radicales libres de oxígeno en el tirocito.

El impedimento en algún paso de este sistema ha permitido reconocer algunos trastornos fisiopatológicos, por ejemplo, mutaciones en el receptor de la hormona estimulante de la

tiroides o de la proteína G, a las que está asociado, pueden condicionar hiper o hipofunción debido a que se han identificado mutaciones que pueden dar actividad o inactividad constitutiva del propio receptor. El aporte inadecuado de yodo o selenio se traduce en función glandular inadecuada o predispone a nuestro organismo a ciertos trastornos clínicos. Asimismo, y aunque afortunadamente sólo se ha identificado una mutación en uno de los transportadores de la hormona tiroidea (MTC-8) como la causa de un síndrome devastador de déficit psicomotor severo, también se ha reconocido resistencia hormonal por mutaciones en los receptores nucleares de las hormonas tiroideas.

Recientemente se describieron dos síndromes: uno debido a la mutación en las enzimas dependientes de selenio, del gen SECISBP2, que origina menor síntesis de DIO2, lo que se traduce en impedimiento en la formación de T₃ a una concentración normal requerida por la célula y que produce algunas manifestaciones de hipotiroidismo. El otro trastorno, descrito primeramente en un niño con hemangioma hepático, expresa mayor cantidad de la enzima DIO3, lo que origina degradación más rápida de las hormonas tiroideas, debido a que la concentración de secreción de la T₄ en la zona de la tiroides no alcanza a cubrir los requerimientos de su metabolismo (hipotiroidismo consuntivo).

Los nuevos participantes en la regulación hormonal han permitido conocer cada vez con mayor exactitud la compleja fisiología de nuestro organismo, por lo que deberían ser la base para mejorar el tratamiento de las enfermedades tiroideas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stagnaro A, Rovet J. Maternal thyroid function in pregnancy—a tale of two tails. *Nature Rev Endocrinol* 2016;12:10-11.
2. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for

- brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2010;24:29-38.
3. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:414-418.
4. Drutel A, et al. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol* 2013;78:155-164.
5. Gereben b, et al. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:642-652.
6. Schwartz CE. The MCT-8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:307-321.
7. Glinoe D, et al. The propylthiouracil dilemma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:402-409.
8. McAninch EA. The history and future of treatment of hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2016;164:50-56.
9. Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Obst Gyn* 2015;29:700-706.
10. Tan EK. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obst Gyn* 2013;27:791-802.
11. Chan GW, et al. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Practice Endocrinol* 2007;3:470-479.
12. Heuer H, et al. Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinol* 2009;150:1078-1083.
13. Silveira JC, et al. Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:374-381.
14. Patel J, et al. Delivery of maternal thyroid hormones in the fetus. *Trend Endocrinol Metab* 2011;22:164-170.
15. Fu J. Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:434-441.
16. Bernal J. Thyroid hormone transporters—functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:406-417.
17. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:394-402.
18. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:441-448.
19. Herold KC. Endocrinology research—reflecting on the past decade and looking to the next. *Nat Rev Endoc* 2015;11:672-681.
20. Dichtel LE, et al. Preventing and treating maternal hypothyroidism during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:389-394.
21. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:160-170.
22. Zimmermann MB. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008;372:1251-1262.
23. Dohán O. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003;24:48-77.
24. Larsen PR. The endocrinology of thyroid disease from 2005 to 2015. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:634-635.
25. Kopp P. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Met* 2008;19:260-268.
26. Negro R. Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2629-2631.
27. James SR. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:253-264.
28. Refetoff S, et al. 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.
29. Visser WE, et al. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol* 2011;25:1-14.