



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN  
CIENCIAS BIOMÉDICAS

**CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA Y FUNCIONAL DE LA  
DESHALOGENASA TIROIDEA DE RATA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO  
JUAN CARLOS SOLÍS SÁINZ**

**TUTOR:**

**DR. CARLOS VALVERDE RODRIGUEZ**

**COMITÉ TUTORAL:**

**DR. MAURICIO DÍAZ MUÑOZ**

**DR. RUY PÉREZ MONTFORT**

**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA Juriquilla Querétaro; Mayo del 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Esta tesis se realizó en el Instituto de Neurobiología bajo la asesoría del Dr. Carlos Valverde-R.**

**Este trabajo fue apoyado por los siguientes donativos: Beca de Doctorado de Conacyt (No. de registro 165950); Proyectos PAPIIT IN 218307-18, IN 202807-18.**

## **EPÍGRAFE**

"La iglesia dice que la tierra es plana, pero yo sé que es redonda; pues he visto su sombra en la luna y tengo más fe en una sombra que en la iglesia."

*Fernando de Magallanes 1480-1521*

## **AGRADECIMIENTOS**

A Mónica por su paciencia e incondicional apoyo; a Maia por ser mi gran inspiración.

A mis padres y hermanas por su gran confianza e ilimitado apoyo.

Al Dr. Carlos Valverde por su apoyo y amistad, y por haberme permitido aprenderle tantas cosas.

A Aurea, Patricia, Carlota, Lidia, Lucia y Ángeles por su invaluable ayuda y su gran amistad.

Al Dr. Mauricio Díaz y Dr. Ruy Pérez por participar en mi comité tutorial y por sus valiosos consejos.

A todos mis amig@s por su incondicional apoyo.

## ÍNDICE

Resumen	1
<i>Abstract</i>	3
Presentación y Organización	5
Introducción	8
Trabajo 1	37
Trabajo 2	69
Hipótesis	89
Objetivos	89
Trabajo 3	91
Trabajo 4	101
Discusión general	125
Conclusiones generales	131
Perspectivas	133
Referencias	135

## **RESUMEN**

El yodo es un halógeno componente estructural fundamental de las hormonas tiroideas (HT) y es considerado un oligoelemento debido a que se encuentra presente en muy bajas concentraciones en la biosfera. La ingesta adecuada de este elemento constituye un factor crítico en el proceso de síntesis de las HT y consecuentemente la deficiencia en su ingesta produce una serie de alteraciones conocidas como Desordenes por Deficiencia de yodo (IDD's por sus siglas en inglés: *Iodine Deficiency Disorders*). El yodo también puede influenciar el proceso de síntesis de las HT, de esta forma un incremento en su concentración intratiroidea puede disminuir o bloquear este proceso; lo cual es conocido como efecto Wolff-Chaikoff.

En el presente trabajo de tesis se estudiaron los mecanismos celulares involucrados en la deshalogenación de los principales yodometabolitos tiroideos: las yodotironinas u HT, y sus precursores, las yodotirosinas. Esta deshalogenación es llevada a cabo por un conjunto especializado de enzimas coexpresadas en la glándula tiroides, que en el caso de la rata corresponden a la deshalogenasa de yodotirosinas (tDh), y la desyodasa de yodotironinas tipo 1 (ID1). El objetivo principal de esta tesis fue caracterizar y diferenciar ambas actividades enzimáticas, tanto *in vitro* (caracterización cinética) como *in vivo* (caracterización funcional).

Los resultados obtenidos muestran que tanto la tDh como la ID1 comparten ciertas semejanzas a nivel de reconocimiento de substratos yodados y parámetros cinéticos, catalizando ambas una reacción oxidoreductiva con un mecanismo catalítico tipo bisustrato de doble desplazamiento. La tDh cataliza la desyodación de

yodotirosinas empleando NADPH y ditionita como cofactores. Asimismo, la ID1 cataliza la desyodación de las yodotironinas utilizando ditioneol como cofactor y es selectivamente inhibida por el propiltiouracilo; mientras que la tDh es inhibida por la dinitrotirosina y la dibromotirosina. Estas diferencias puntuales les permiten desempeñar un papel fisiológico distinto: la tDh participa en el reciclaje intratiroideo del yodo a través de la deshalogenación de las yodotirosinas; mientras que la ID1 modifica la bioactividad de las yodotironinas al catalizar su desyodación. Por otra parte, la caracterización funcional sugiere que ambas actividades enzimáticas son reguladas positivamente por la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y en el caso de la ID1, también por las HT. Resulta interesante que ambas actividades enzimáticas muestran *in vivo* una relación inversa con los niveles intratiroideos de yodo y nuestros resultados sugieren la participación de ambas enzimas en los mecanismos de autoregulación de la glándula tiroides por este halógeno; específicamente en el fenómeno de escape del efecto Wolff-Chaikoff.



## **ABSTRACT**

Iodine is a halogen and a structural component of the thyroid hormones (TH), and due to its scarcity in the biosphere it is considered an oligoelement. Its adequate intake is a key step in the TH synthesis process, and consequently its deficiency generates a series of alterations known as IDD's (Iodine Deficiency Disorders). Iodine can modify TH synthesis, therefore an increase in its intrathyroidal concentration above a threshold level can inhibit this process; a mechanism known as the Wolff-Chaikoff effect.

This thesis work was focused on the cellular mechanisms involved in the dehalogenation of the main thyroidal iodometabolites: the iodothyronines or TH, and their precursors, the iodotyrosines. This dehalogenation is catalyzed by a specialized set of enzymes coexpressed in the thyroid gland, which in the rat correspond to the iodotyrosine dehalogenase (tDh) and iodothyronine deiodinase type 1 (ID1). The aim of this thesis was to characterize and differentiate both enzymatic activities *in vitro* (kinetic characterization) and *in vivo* (functional characterization).

The obtained results showed that the tDh and ID1 share similarities at the level of iodinated substrate recognition and kinetic parameters, both catalyzing an oxido-reductive reaction with a double displacement bisubstrate catalytic mechanism. tDh deiodinates iodotyrosines with dithionite and NADPH as cofactors. ID1 catalyzes the deiodination of iodothyronines with dithiotreitol as cofactor, and is selectively inhibited by propylthiouracil; while tDh is inhibited by dinitrotyrosine and dibromotyrosine. These key differences allow them to play different physiological roles: the tDh contributes to

the intrathyroidal iodide recycling by dehalogenating the iodotyrosines; while the ID1 mediates TH bioactivation through its deiodination. On the other hand, functional characterization results suggested that tDh and ID1 enzymatic activities are positively regulated by the thyroid stimulating hormone (TSH), while ID1 is upregulated by TH. Interestingly, both enzymatic activities showed *in vivo* an inversely proportional relation with intrathyroidal iodine levels, and our results suggested the participation of both enzymes on the thyroïdal autoregulation mechanisms triggered by iodine; specifically at the escape phenomenon from the Wolff-Chaikoff effect.

## PRESENTACIÓN Y ORGANIZACIÓN

El presente trabajo de tesis estudia los mecanismos celulares involucrados en la deshalogenación de los principales yodometabolitos tiroideos. Esta deshalogenación es llevada a cabo por un conjunto especializado de deshalogenasas coexpresadas en la glándula tiroidea: la deshalogenasa de yodotirosinas (tDh) y la desyodasa de yodotironinas (ID1). El objetivo principal del presente trabajo consiste en analizar el metabolismo intratiroideo del yodo, así como caracterizar y diferenciar la actividad de ambas enzimas tiroideas. Con esta finalidad se empleó como modelo experimental a la rata y se utilizaron herramientas analíticas tanto *in vitro* (caracterización cinética) como modelos funcionales *in vivo* (caracterización funcional).

Esta tesis está organizada en tres secciones: la primera consiste en una introducción que aborda conceptos generales acerca del yodo y su metabolismo, el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas y antecedentes sobre la tDh y las desyodasas de yodotironinas. Esta sección incluye dos lecturas complementarias en forma de artículos de revisión ya publicados, donde se detallan los principales aspectos mencionados en esta introducción. En el primer artículo (**trabajo 1**) se revisa la importancia del yodo en la biosfera y se discuten los mecanismos implicados en su metabolismo. Esta revisión destaca, desde un punto de vista evolutivo, la importancia de las deshalogenasas en el metabolismo del yodo. El segundo artículo (**trabajo 2**) es también un trabajo de revisión en el cual se abordan los aspectos moleculares, metabólicos y clínicos de la fisiopatología del hipotiroidismo neonatal en humanos. En

este artículo se analiza el conocimiento actual de los aspectos embriológicos, anatómicos y fisiológicos básicos de la glándula tiroides humana. Asimismo, se propone una clasificación etiopatogénica para el hipotiroidismo neonatal, donde se establece una correlación con las distintas alteraciones metabólicas que originan esta importante patología. Esta primera sección finaliza con nuestra hipótesis de trabajo y los objetivos a alcanzar.

En la segunda sección de este trabajo de tesis se incluyen dos trabajos de investigación original donde se reportan y discuten la mayor parte de los resultados experimentales obtenidos durante mi doctorado. El primer artículo de esta sección (**trabajo 3**) es un trabajo ya publicado donde se reportan los hallazgos obtenidos durante la caracterización cinética de la tDh y de la ID1 en la glándula tiroides de rata. En su campo específico del conocimiento, este trabajo fue el primero en realizar una comparación simultánea entre ambas enzimas y sus resultados permitieron proponer un modelo para el mecanismo de reacción de la tDh. Otras aportaciones de este trabajo incluyen la simplificación de los métodos empleados para la cuantificación de la actividad enzimática de la tDh; así como la inhibición específica de esta enzima por dibromotirosina y dinitrotirosina. El segundo artículo de esta sección (**trabajo 4**) es un manuscrito que se encuentra en proceso de preparación. En este manuscrito se reportan los hallazgos obtenidos en modelos *in vivo* bajo diversos estados tiroideos (hipotiroidismo, hipertiroidismo, e hiperyodemia). Este trabajo se diseñó para analizar cuáles son los principales factores que participan en la regulación de la tDh y la ID1. Los resultados obtenidos contribuyen a integrar mejor el conocimiento sobre el papel

fisiológico de ambas enzimas en el metabolismo intratiroideo del yodo, así como en los mecanismos de la autorregulación tiroidea y la influencia del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides sobre la regulación de la tDh y la ID1.

El orden en el que se presentan los trabajos contenidos en esta tesis fue elegido con la finalidad de abordar el tema central de lo general a lo particular, y no con respecto a la fecha de su publicación y/o elaboración.

Por último, la tercera sección de este trabajo de tesis finaliza con una discusión y conclusiones generales de los hallazgos obtenidos, así como señalando algunas de las perspectivas acerca del estudio de la tDh y su papel en el metabolismo intratiroideo del yodo.

# **INTRODUCCIÓN**

El yodo es un componente indispensable para la síntesis de yodotironinas u hormonas tiroideas (HT); la disponibilidad de este halógeno en el organismo es un paso limitante para la síntesis adecuada de HT en la glándula tiroides. Debido a que el yodo se encuentra presente en la biosfera en muy bajas concentraciones, este halógeno es considerado como un oligoelemento o elemento traza (Gambert, 1996). De esta forma, una parte clave del proceso de síntesis lo constituye el reciclaje del yodo contenido en los precursores yodados, lo cual permite que el halógeno sea reutilizado en un nuevo ciclo de síntesis hormonal. En este sentido, actualmente se sabe que la glándula tiroides expresa un sistema de dos deshalogenasas reductivas conocidas como la deshalogenasa tiroidea de yodotirosinas (tDh) y la desyodasa de yodotironinas (ID1) (Larsen *et al.*, 1998). En la presente introducción se aborda el papel del yodo en los sistemas biológicos, su metabolismo tanto a nivel corporal como en la glándula tiroides, así como las enfermedades ocasionadas por la deficiencia en su ingesta. Por otra parte, se abordan también aspectos anatómicos y funcionales de la glándula tiroides, así como una breve descripción operacional y funcional tanto de la tDh como de la familia de las desyodasas de yodotironinas.

## **Importancia biológica del yodo**

Un elemento es esencial para el organismo cuando su disponibilidad por abajo de cierto límite invariablemente provoca disfunción, enfermedad e inclusive la muerte; o bien, cuando ese elemento forma parte de una biomolécula (Frieden, 1972; Mertz,

1981). Se sabe que solo 30 de los 92 elementos naturales son esenciales para todos los sistemas vivos. Los más abundantes son el hidrógeno, el oxígeno, el carbono y el nitrógeno. Estos cuatro bio-elementos tienen números atómicos menores a nueve y representan el 99.3 % del total de átomos presentes en los seres vivos. Por su abundancia relativa y sus requerimientos nutricionales, los 26 elementos restantes se agrupan en macrominerales, elementos traza y elementos ultratrazo o micronutrientes. Los requerimientos nutricionales de los elementos ultratrazo se ubican generalmente en el intervalo de los  $\mu\text{g}/\text{día}$  y, como su nombre lo indica, son elementos que por su exigua concentración apenas contribuyen con menos del 0.01 % del total de átomos en los sistemas vivos (Mertz, 1981; Bloomfield & Stephen, 1996).

El yodo ( $\text{I}^{126}$ ) es un halógeno que pertenece al grupo VIIA de la tabla periódica y uno de los bio-elementos más pesados y ricos en electrones. Todos los halógenos naturales son esenciales para la vida y tres de ellos: el flúor ( $\text{F}_2$ ), el bromo ( $\text{Br}_2$ ), y el yodo ( $\text{I}_2$ ), son elementos ultratrazo, a diferencia del cloro ( $\text{Cl}_2$ ) que es más abundante. La abundancia relativa de los halógenos naturales en el agua de mar y en la litosfera (véase Tabla 1), contrasta con la notable capacidad del hombre y los cordados en general, así como la de algunas algas del orden de las laminariales, para acumular y concentrar  $\text{Br}_2$  y  $\text{I}_2$ . El caso del yodo es especialmente singular; su abundancia en uno y otro medio es 1' 000, 000 veces menor que la del resto de los halógenos (Tabla 1). Sin embargo, no obstante su escasez, en términos evolutivos el yodo fue seleccionado como la materia prima esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas.

**Tabla 1.** Concentraciones (mol/kg) de los halógenos naturales en el agua de mar, en la litosfera y en el hombre\*.

Halógeno	Peso atómico	Agua de mar	Litosfera	Hombre
Flúor	18.998	$7.37 \times 10^{-7}$	$3.28 \times 10^{-5}$	$1.86 \times 10^{-3}$
Cloro	35.453	$5.47 \times 10^{-4}$	$3.66 \times 10^{-6}$	$5.43 \times 10^{-4}$
Bromo	79.909	$8.38 \times 10^{-7}$	$3.12 \times 10^{-8}$	$4.71 \times 10^{-5}$
Yodo	126.905	$4.73 \times 10^{-10}$	$3.94 \times 10^{-10}$	$1.86 \times 10^{-6}$

\*Modificada de Emsley, 2001; Houston, 1999; Kirk, 1991.

La captura de halógenos y su incorporación a moléculas biológicas (organificación) es una función omnipresente en la biosfera y, a la fecha, se conocen más de 4,000 organohalógenos naturales (Gribble, 2004). Sin embargo, para el caso específico del yodo, es importante enfatizar que solamente los vertebrados poseen un órgano especializado en capturarlo activamente y organificarlo en los residuos de tirosina contenidos en la tiroglobulina (Tg), lo que constituye un paso crítico en la síntesis de yodotironinas. En el hombre, el contenido total de yodo varía entre 30 y 50 mg de los cuales un poco menos del 30% se concentra en la glándula tiroidea (5-15 mg) (Greenspan, 1997; Hays, 2001). El halógeno restante corresponde a yodo no hormonal que es capturado por diversos órganos que expresan el ARNm para el transportador sodio-yodo (v. gr. glándulas salivales, estómago, glándula mamaria, etc.). Recientemente, se ha propuesto que este yodo no hormonal juega un papel importante como antioxidante en todos los sistemas vivos (Spitzweg *et al.*, 1998; Venturi & Venturi, 1999).



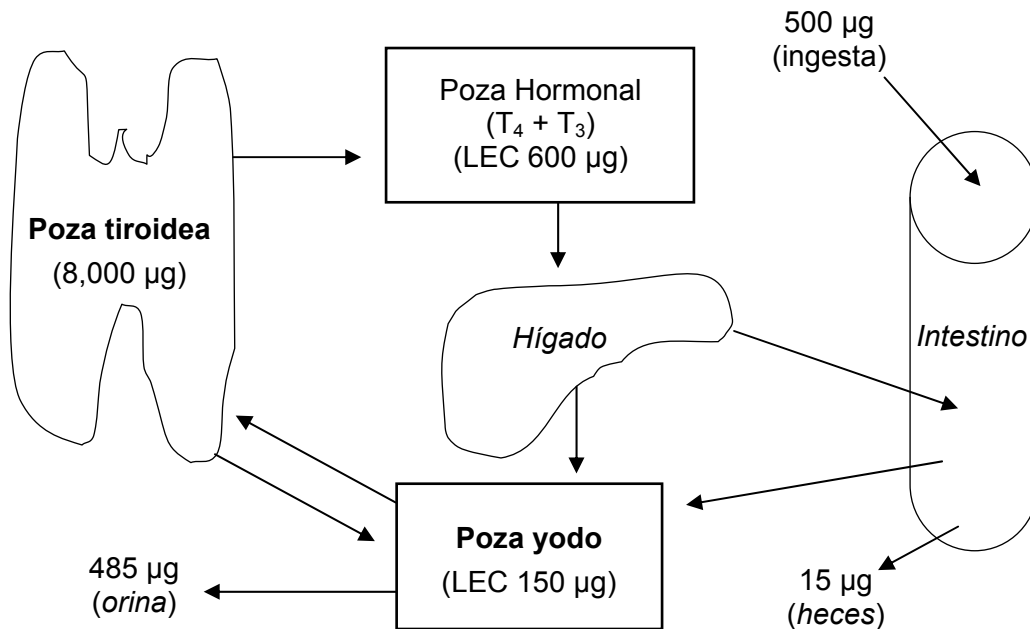
La importancia del papel del yodo en los sistemas vivos y los mecanismos moleculares implicados en el metabolismo de los compuestos yodados se discutieron en el trabajo número uno de esta tesis. Este trabajo se incluye en esta introducción debido a que destaca la importancia que han ejercido los organohalógenos a lo largo de la historia evolutiva de los diferentes organismos. Asimismo, este trabajo especula acerca del porqué el yodo fue seleccionado evolutivamente como un agente singular entre el resto de los halógenos naturales. En este sentido, aunado a sus peculiares características químicas (como el hecho de que el yodo es el menos reactivo de los halógenos naturales y por tanto el más fácil de deshalogenar y posteriormente incorporar a moléculas orgánicas), el yodo pudo haber sido seleccionado como parte de los mecanismos de señalización debido a su escasez en la biosfera. Esto permitiría brindar una mayor especificidad y/o sensibilidad a los sistemas que evolutivamente incorporaran a este elemento en sus mecanismos de señalización. En forma conjunta a la selección del yodo como mensajero químico, también debieron haberse seleccionado los mecanismos necesarios para permitir su captación, incorporación, transducción, regulación y su reciclaje. Bajo este marco evolutivo es posible entonces apreciar los posibles beneficios en cuanto a la selección del yodo como mensajero químico y como componente estructural esencial de las HT. De igual forma, es posible apreciar como la existencia de un sistema enzimático especializado en la remoción de átomos de yodo en la glándula tiroides (la tDh e ID1) forma parte del conjunto de mecanismos empleados para el reciclaje y regulación de los diferentes yodometabolitos.

## Metabolismo del yodo

En todos los sistemas vivos estudiados hasta la fecha, el yodo es captado en el organismo a través de los nutrimentos y el agua. Este halógeno ingresa al organismo en la forma de yodo ( $I_2$ ) o ion yoduro ( $I^-$ ); el yodo es convertido a ion yoduro en el estómago e intestino delgado. En la Figura 1 se muestra una aproximación del balance o recambio metabólico del yodo en un humano adulto con una ingesta promedio de yodo ( $\sim 500 \mu\text{g}/\text{día}$ ). Los requerimientos diarios en niños de 1 a 6 años son de  $90 \mu\text{g}$ ; de 7 a 10 años,  $120 \mu\text{g}$ ; adolescentes y adultos,  $150 \mu\text{g}$ ; y mujeres gestantes y lactantes  $200 \mu\text{g}$  (Escobar *et al.*, 1999; WHO, 1996). El  $I^-$  se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se distribuye a los líquidos extracelulares, tales como saliva, jugo gástrico y secreciones mamarias. Aunque la concentración del  $I^-$  en el líquido extracelular puede variar con la ingesta, usualmente es muy baja debido a que es captado rápidamente por la glándula tiroides, además de que también se depura ávidamente por el riñón. En el ejemplo mostrado en la figura 1, la concentración del  $I^-$  en el líquido extracelular es de  $0.6 \mu\text{g}/\text{dL}$ ; lo cual equivaldría a un total de  $150 \mu\text{g}$  de  $I^-$  en una poza o almacén extracelular de 25 L. La glándula tiroides capta alrededor de  $115 \mu\text{g}$  de  $I^-$  por 24 hrs; aproximadamente la mitad ( $75 \mu\text{g}$ ) se utiliza para la síntesis de hormonas y es almacenado en la tiroglobulina, el otro 50% regresa al espacio extracelular (Greenspan, 1997).

El almacén tiroideo de  $I^-$  organificado es muy grande. En un sujeto sano corresponde en promedio a 8-10 mg lo que representa una poza de hormona y de tirosinas yodadas (precursores directos en la síntesis hormonal) que protegen al organismo contra un periodo de deficiencia de yodo. De esta poza tiroidea, cerca de 75

$\mu\text{g}$  de  $\text{I}^-$  hormonal son liberados hacia la circulación diariamente. Este yodo hormonal está mayormente unido a proteínas transportadoras de HT, formando una poza circulante de aproximadamente  $600 \mu\text{g}$  de  $\text{I}^-$  hormonal (en forma de  $\text{T}_3$  y  $\text{T}_4$ ). De esta poza, cerca de  $75 \mu\text{g}$  de  $\text{I}^-$ , en forma de  $\text{T}_3$  y  $\text{T}_4$ , son captados y metabolizados por los tejidos. Aproximadamente  $60 \mu\text{g}$  de  $\text{I}^-$  reingresan a la poza circulante, cerca de  $15 \mu\text{g}$  de  $\text{I}^-$  hormonal son conjugados con glucurónido o sulfatados en el hígado y excretados en las heces. Debido a que la mayoría del yodo proveniente de la dieta es excretado por la orina, la cuantificación del mismo en orina colectada durante en un periodo de 24 horas es un excelente índice de la ingesta diaria de yodo (Greenspan, 1997; Escobar *et*



**Figura 1.** Metabolismo del yodo en humanos. Los valores representan el contenido total de  $\text{I}^-$  calculado para un humano adulto sano de  $70 \text{ kg}$ . de peso corporal, con un espacio de líquido extracelular de  $25 \text{ litros}$  y con una ingesta media de yodo de  $500 \mu\text{g}/\text{día}$ . El halógeno se distribuye en tres grandes compartimentos o pozas; dos de estas son extracelulares (poza hormonal y poza de yodo) y la otra es intracelular (poza tiroidea). LEC, líquido extra celular. Basada en Greenspan, 1997 y Escobar *et al.*, 1999.

*al.*, 1999). Tomando en cuenta lo anterior, se pueden distinguir tres pozas o almacenes de yodo: dos extracelulares circulantes (una poza de yodo hormonal y otra de yodo no hormonal o yodo libre o unido a proteínas); y una poza intracelular que corresponde al yodo contenido en la glándula tiroides.

### **Efectos metabólicos de las HT**

Los principales productos de secreción de la glándula tiroides normal son la 3,3',5,5'-tetrayodo-L-tironina, ( $T_4$ ), y la 3,3',5-triyodo-L-tironina ( $T_3$ ). Los efectos de las HT están mediados por su unión a receptores nucleares específicos. En este sentido, la  $T_4$  se considera una prohormona, ya que a través de su desyodación se constituye en la principal fuente de  $T_3$  circulante, que es la tironina metabólicamente más activa debido a su mayor afinidad por los receptores a hormonas tiroideas. En los vertebrados, las yodotironinas u hormonas tiroideas están involucradas en el metabolismo intermediario de virtualmente todos los tejidos del organismo (Gambert, 1996; Gómez *et al.*, 1990). Así por ejemplo, ahora se reconoce que independientemente de la estrategia ontogenética propia de la especie, durante los llamados periodos críticos del desarrollo, las HT intervienen en la maduración y diferenciación funcional de varios órganos. Este papel morfogenético de las HT es crucial y unívoco en el caso del sistema nervioso central; *i. e.*, sin un aporte de HT suficiente y adecuado en cantidad, tiempo y lugar, el desarrollo neural será permanentemente deficiente (Pop *et al.*, 1999; NECHC, 1994).

## Enfermedades relacionadas con deficiencia del yodo

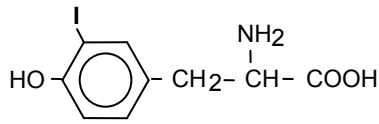
En el transcurso de los milenios, el yodo ha sido arrastrado por acción del agua desde los macizos continentales hacia los océanos, de tal forma que en las zonas montañosas y tierra adentro la fuente de yodo puede ser muy limitada, mientras que este elemento es relativamente más abundante en las regiones costeras (WHO, 1996). La síntesis de HT depende de manera absoluta del aporte de yodo en la dieta. La ingesta recomendada de yodo en adultos humanos es de 150  $\mu\text{g}/\text{día}$ ; si la ingesta es menor a 50  $\mu\text{g}/\text{día}$ , la glándula tiroides es incapaz de mantener una adecuada secreción hormonal. Cuando esta situación ocurre se da lugar a un estado de hipofunción tiroidea, conocido con el nombre de hipotiroidismo. Si la deficiencia del yodo es severa, además del crecimiento anormal de la glándula tiroides o bocio endémico, el hipotiroidismo se acompaña de grados variables de cretinismo (retraso irreversible en el desarrollo físico y neuropsicomotor) (Gambert, 1996, Larsen *et al.*, 1998; WHO, 1996). La carencia nutricional de este halógeno provoca los llamados trastornos secundarios a la deficiencia de yodo o IDD's por sus siglas en inglés (*Iodine Deficiency Disorders*; Hetzel, 1983). Las repercusiones orgánicas y funcionales de esta insuficiencia nutricional varían según el estadio ontogenético del individuo, e incluyen desde crecimiento anormal de la glándula tiroides (bocio) hasta anomalías congénitas y abortos. Actualmente se reconoce que las IDD's son la causa más frecuente de daño cerebral y retardo mental en el mundo que puede ser prevenible. Se calcula que aproximadamente 2.2 billones de personas (38% de la población mundial) viven en áreas de bocio endémico. Además, se estima que 740, 000, 000 de personas padecen IDD's; y que de estos 11, 200, 000 son cretinos (WHO 1996; Hetzel, 2002). La

causa más frecuente de dicha deficiencia mental es el hipotiroidismo neonatal (HNe). En países desarrollados en donde el aporte dietético de yodo es suficiente, la prevalencia de HNe oscila entre 1/3,000 a 1/4,000 recién nacidos vivos (WHO/UNICEF/ICCIDD, 1999; WHO, 2001). En México, en la población que nace en unidades asistenciales de la Secretaría de Salud de todo el país, la prevalencia de HNe es sensiblemente mayor y oscila entre 1/2,458 a 1/1,338 (Vela et al, 1999; Vela-Amieva et al, 2003). Aunado a las bajas concentraciones de yodo presentes en áreas bociógenas endémicas, la presencia de agentes bociógenos naturales (*v.gr.* berro, nabo y col) y la deficiencia de selenio parecen agravar las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo (Delange, 2000; Delange & Hetzel, 2005).

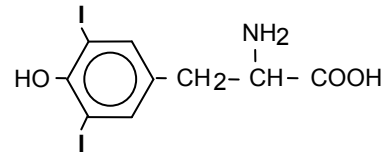
### **Aspectos anatómicos y funcionales de la glándula tiroides**

Entre las glándulas exclusivamente endocrinas o de secreción interna, la tiroides es una glándula singular. Además de ser la más grande, es la única que captura y almacena, en el espacio extracelular, cantidades importantes de yodo y de sus productos de secreción: las yodotironinas (Escobar *et al.*, 1999; Greenspan, 1997). La característica distintiva tanto de los precursores mono- o diyodados (MIT y DIT, respectivamente) como de las hormonas tiroideas es la presencia de átomos de yodo en su molécula (Figura 2). Así, por ejemplo, los átomos del halógeno aportan el 65 y el 58 % de las respectivas masas moleculares de la tiroxina o tetrayodotironina ( $T_4$ ) y de la triyodotironina ( $T_3$ ).

### Precusores

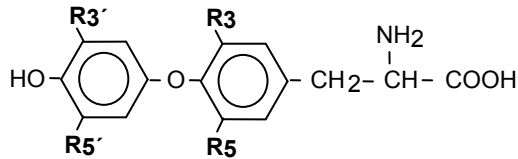


3-mono-yodotirosina (MIT)



3,5-di-yodotirosina (DIT)

### Núcleo de la Tironina



Nombre común	Símbolo	Substituyentes				Nombre sistemático
		R <sub>3</sub>	R <sub>3'</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>5'</sub>	
Tiroxina	T <sub>4</sub>	I	I	I	I	3,3',5,5'-Tetra-yodo-L-tironina
Triyodotironina	T <sub>3</sub>	I	I	I	H	3,3',5,-Tri-yodo-L-tironina
Triyodotironina reversa	rT <sub>3</sub>	I	I	H	I	3,3',5'-Tri-yodo-L-tironina
3, 5 –Tironina	3,5-T <sub>2</sub>	I	H	I	H	3,5-Di-yodo-L-tironina
3, 3' -Tironina	3,3'-T <sub>2</sub>	I	I	H	H	3,3'-Di-yodo-L-tironina

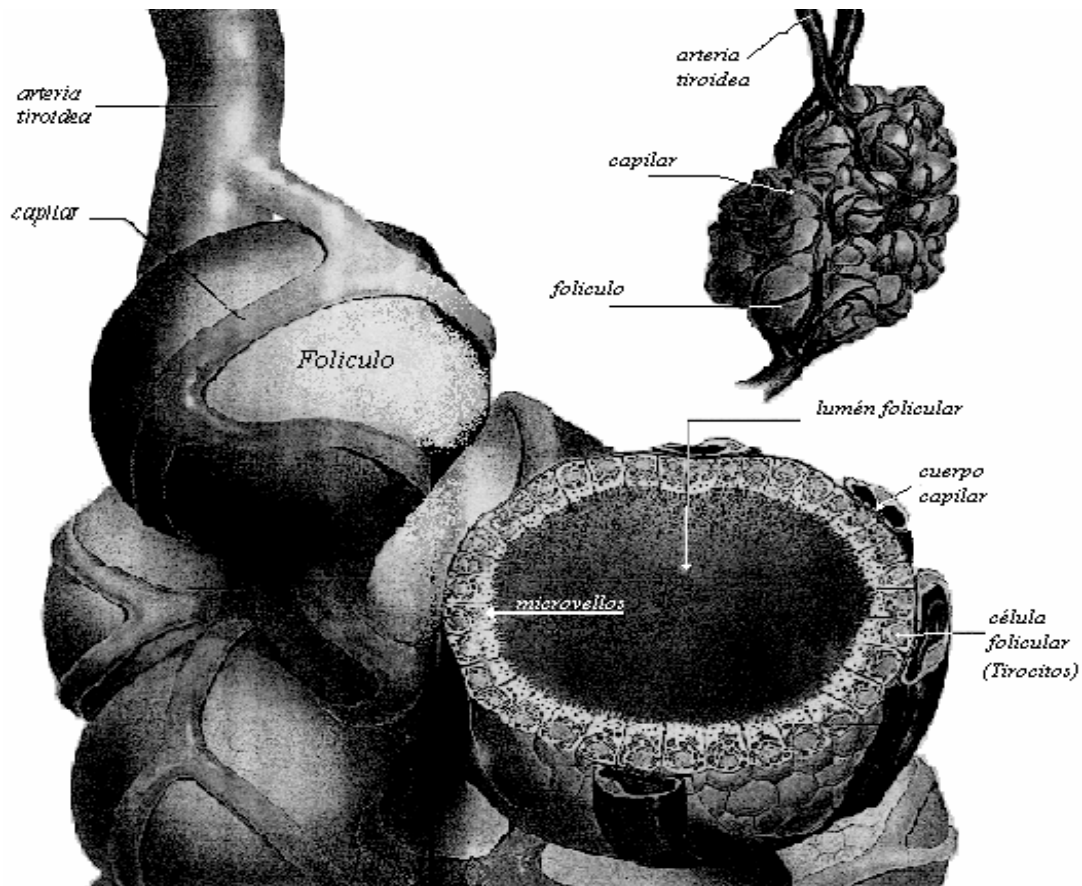
**Figura 2.** Principales miembros de la familia de las yodotironinas. En el panel superior se muestran las estructuras químicas de los aminoácidos precursores (MIT y DIT), y el núcleo principal de las tironinas. La tabla resume la nomenclatura de las principales tironinas de acuerdo a la posición de los substituyentes de yodo.

Aunque la forma de la glándula varía en las diferentes clases de vertebrados, en todos, la unidad funcional básica es el folículo tiroideo. Este módulo morfo-funcional de la tiroides es una estructura esférica que consta de dos partes (Figura 3): a) un epitelio simple de células altamente especializadas denominadas tirocitos o células foliculares y b) el lumen folicular, un espacio o cavidad sacular extracelular central que almacena al

coloide tiroideo (Escobar *et al.*, 1999; Larsen *et al.*, 1998). Dependiendo del estado funcional de la glándula y del aporte de yodo en la dieta, el coloide tiroideo es el mayor depósito en el organismo de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>.

La glándula tiroides está ricamente vascularizada; en humanos en condiciones basales el flujo sanguíneo es aproximadamente de 160 mL / min / 100 g; siendo superada solamente por el riñón y la corteza suprarrenal (Escobar *et al.*, 1999; Larsen *et al.*, 1998, Greenspan, 1997). La principal proteína del coloide tiroideo es la tiroglobulina (Tg), una glicoproteína de elevado peso molecular que para algunos autores es en realidad una prohormona (Medeiros-Neto *et al.*, 1996), ya que en su estructura contiene tanto a los yodoaminoácidos precursores en la síntesis hormonal (MIT y DIT), como a las hormonas tiroideas propiamente dichas: tetrayodotironina y triyodotironina. Los tirocitos que forman al folículo presentan características especiales, entre las cuales destaca su polaridad funcional. Así, mientras que el borde basal está en contacto con los capilares sanguíneos y captura yodo, el borde apical -rico en microvellosidades- está en contacto con el lumen folicular, donde se organifica el yodo en residuos tirosilo presentes en la Tg (Gambert, 1996; Gómez *et al.*, 1990). La principal vía de regulación de la función tiroidea es de naturaleza neuroendocrina y se da a través del eje hipotálamo/hipófisis-tiroides (véase Figura 4). Actualmente se considera que este eje está compuesto por tres estructuras: la unidad hipotálamo-hipófisis, la glándula tiroides y las desyodasas (ID) presentes en los tejidos periféricos. Como se verá más adelante (sección de desyodasas), las ID son una familia enzimática

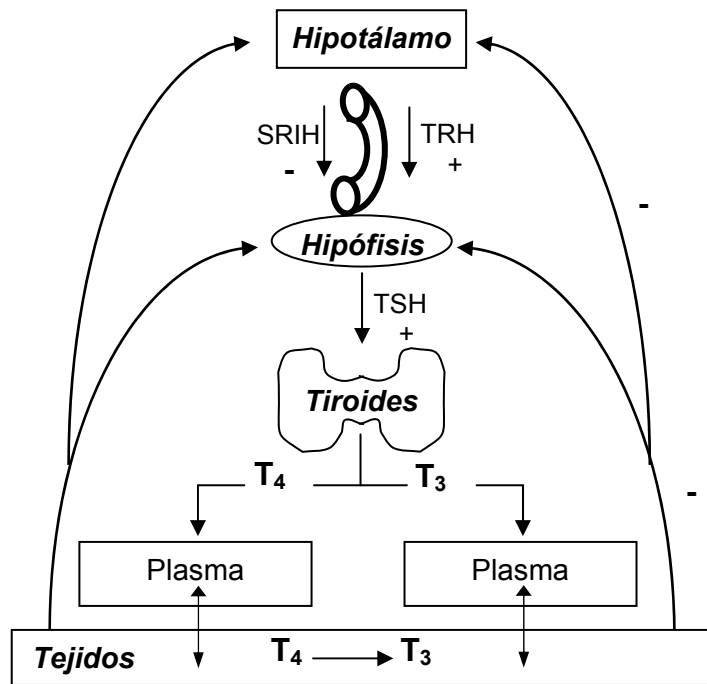




**Figura 3.** Folículo tiroideo, unidad funcional de la glándula tiroides. Destacan las células foliculares, el lumen folicular conteniendo al coloide, y la abundante vascularización tisular. Tomado de Matsumoto & Ishii, 1992.

compuesta de tres isotipos (ID1, ID2 e ID3) que catalizan la desyodación periférica de las HT, regulando bioactividad de estas hormonas (Norris, 1985; Köhrle, 1999). El hipotálamo es capaz de integrar la información proveniente del medio ambiente (Temperatura, ciclo luz/oscuridad, etc.) así como del estado fisiológico del individuos, para regular los mecanismos que influyen en la actividad del eje tiroideo. En efecto las aferencias hipotalámicas de naturaleza aminérgica (dopaminérgicas y catecolaminérgicas), regulan la actividad de las neuronas peptidérgicas localizadas en

los núcleos ventromedial, paraventricular y del área preóptica incluidas en esta región del diéncéfalo (Gómez *et al.*, 1990; Gambert, 1996).



**Figura 4.** Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Las aferencias hipotalámicas de carácter aminérgico, regulan la actividad de las neuronas peptidérgicas encargadas de sintetizar o liberar TRH al sistema portal hipotálamo hipofisiario. Por este medio, la TRH alcanza la hipófisis anterior donde estimula la síntesis y liberación de la TSH, la cual regula la síntesis y secreción de las HT en la glándula tiroides. En los tejidos periféricos las desyodasas (ID) llevan a cabo la desyodación de la hormona activa  $T_4$  produciendo la hormona activa  $T_3$ , o inactiva  $rT_3$ . Los efectos inhibitorios de las HT en plasma se producen en hipotálamo e hipófisis por un mecanismo de retroalimentación negativa, ya sea que esta hormona provenga del plasma, o sea sintetizada directamente en estas estructuras. **Nota:** no se muestra la vía de retroalimentación de asa corta de los niveles circulantes de TSH sobre la síntesis y liberación de TRH por el hipotálamo. **SRIH:** somatostatina, **TRH:** hormona liberadora de tirotrópica, **TSH:** hormona estimulante de la tiroides,  **$T_4$ :** tetrayodotironina,  **$T_3$ :** triyodotironina.

Estas regiones sintetizan y liberan las hormonas hipotálamo-hipofisiotrópicas (HH) hacia los capilares del plexo primario del sistema porta hipofisiario. En el caso del eje tiroideo, las hormonas HH involucradas son la liberadora de tirotrópica (TRH) con su acción estimuladora; y la somatostatina (SRIH), con función inhibitoria. La acción

concertada de ambas HH, así como de otras neurosecreciones, *vgr.* noradrenalina, dopamina, serotonina, etc., determinan la proporción o balance entre la síntesis y la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) que se lleva a cabo en los tirotrapos a nivel de la hipófisis anterior (Spira & Gordon, 1986; Gambert, 1996). La liberación hipotalámica de TRH está modulada por un sistema de retroalimentación, en el cual participan los niveles circulantes de TSH (asa corta) y de las HT (asa larga). Aunado a esto, las concentraciones sanguíneas de  $T_4$  y  $T_3$  modulan a nivel de la hipófisis (retroalimentación directa) la sensibilidad de los tirotrapos hipofisarios (responsables de sintetizar/secretar TSH) para responder al estímulo de la TRH. Así, el balance de la acción antagónica entre TRH y HT a nivel del tirotrofo hipofisario establece un equilibrio o punto de ajuste que determina la cantidad de TSH que será sintetizada y secretada (Gambert, 1996, Larsen *et al.*, 1998; Spira & Gordon, 1986).

Actualmente se considera que el tirotrofo actúa como el “tirostato” del sistema; es decir, como un comparador-integrador de las señales o aferencias positivas (TRH) y/o negativas (HT, SRIH) y como una unidad que regula la síntesis y secreción de la TSH. De esta forma, el “tirostato” regula de manera precisa la cantidad de TSH liberada por la hipófisis. Esta cualidad funcional del tirostato se asocia a dos características peculiares de la glándula hipófisis: 1) la cantidad de sus receptores para  $T_3$ , la cual es mayor que en cualquier otro tejido del organismo; 2) la coexpresión de las ID (isotipo 1 y 2), enzimas que modulan la bioactividad de las HT (Escobar *et al.*, 1999; Gambert, 1996).

La TSH estimula prácticamente todos los aspectos de la producción y liberación de las HT por la glándula tiroides, influyendo a varios niveles del metabolismo y

crecimiento tiroideo. La función tiroidea también es influida localmente por la disponibilidad del yodo, cambios en el flujo sanguíneo, efectos directos del sistema nervioso simpático y parasimpático sobre la glándula, así como por el efecto permisivo de otras hormonas como la insulina, IGF1 y la recientemente descrita tiroestimulina (Dumont *et al.*, 2005; Nakabayashi *et al.*, 2002; Mc Nabb, 1992).

### **Biosíntesis de las hormonas tiroideas**

El proceso de síntesis de las HT inicia en la membrana basal del tirocito, donde se expresa el simportador  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  o NIS, proteína responsable de la captación de yodo del líquido extracelular hacia el interior de la célula. La captación de yodo se produce en contra de un gradiente de concentración (el yodo se encuentra entre 20 a 40 veces más concentrado en el tirocito que en el plasma) y eléctrico (con un gradiente aproximado de -40 mV en el tirocito comparado con líquido extracelular). La función del NIS es posible gracias a que se encuentra acoplado funcionalmente con la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, que genera el gradiente de sodio requerido para la adecuada función del NIS (Carrasco, 2000; Wolff, 1964). Una vez que el yodo se encuentra dentro del tirocito se transporta hacia el lumen folicular a través de la membrana apical; en este proceso participa (al menos parcialmente) la pendrina o PDS, que funciona como un cotransportador cloro/yodo, favoreciendo el eflujo del yodo hacia el coloide (Gillam *et al.*, 2004).

Por otra parte, el tirocito produce y secreta hacia el coloide una glicoproteína homodimérica de alto peso molecular conocida como tiroglobulina (Tg), en cuya síntesis participan al menos siete diferentes chaperonas (calnexina, BiP, GRP94, PDI,

etc.). Estas chaperonas se localizan en el retículo endoplásmico y facilitan el correcto plegamiento tridimensional de la Tg, lo cual parece ser clave para el proceso de organificación y acoplamiento (Dunn & Dunn, 2000; Kim, 1998). El siguiente paso en la síntesis hormonal consiste en la oxidación o activación del yodo en la interfaz membrana apical-lumen folicular, proceso catalizado por la peroxidasa tiroidea (TPO). La TPO es una glicoproteína con un grupo prostético hemo que requiere  $H_2O_2$  como cofactor. La producción de  $H_2O_2$  en el tirocito se lleva a cabo por la oxidasa tiroidea (THOX ó DUOX) lo que constituye un factor limitante tanto en el proceso de oxidación del yodo como en su organificación a la Tg y en el subsecuente proceso de acoplamiento de las yodotirosinas. Una vez que el yodo ha sido oxidado se convierte en una forma más reactiva capaz de unirse a ciertos residuos tirosilo (organificación) presentes en la estructura de la tiroglobulina. De los 5,496 residuos de aa. Presentes en la Tg, 134 de estos corresponden a residuos tirosilo y aproximadamente 18 (13%) de dichos residuos están yodados en la molécula madura. Al menos la mitad del yodo total presente en la Tg está organificado en los yodoaminoácidos MIT y DIT. Así, la Tg actúa como una matriz de soporte, donde los residuos tirosilo que han sido yodados (yodotirosinas) se unen entre sí (reacción también conocida como acoplamiento, favorecida por la TPO) generando la estructura final de las yodotironinas. Bajo condiciones fisiológicas, la proporción promedio de componentes yodados por cada molécula madura de Tg es la siguiente: 5 MIT's (5 átomos de yodo o 17% del yodo total), 5 DIT's (10 átomos de yodo o 33% del yodo total), 3 T<sub>4</sub>'s (12 átomos de yodo o 40% del yodo total), y 1 T<sub>3</sub>'s (3 átomos de yodo o 10% del yodo total) (Taurog, 1996; Escobar *et al.*, 1999; Dunn, 2000). Tanto las yodotironinas como las yodotirosinas

permanecen unidas a la estructura de la Tg, conformando así el principal reservorio hormonal en el organismo. Posteriormente, y en respuesta a la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la tiroglobulina yodada presente en el coloide es endocitada por el tirocito y subsecuentemente degradada por enzimas lisosomales; liberando así de su estructura a los compuestos yodados (Taurog, 1996; Dunn & Dunn, 2001). Tradicionalmente se ha propuesto que las HT son liberadas a la circulación a través de difusión pasiva (argumento favorecido por la naturaleza lipofílica de las HT); sin embargo recientemente se ha propuesto la existencia de transportadores membranales específicos para esta función, aunque su identidad no ha sido determinada (Rousset & Dunn, 2004). Como se esquematiza en la figura 2, las distintas yodotironinas difieren entre sí por la localización de los átomos de yodo dentro de su estructura, lo cual determina la afinidad de unión a los receptores hormonales y por ende su bioactividad hormonal.

En el segundo trabajo incluido en esta introducción se revisaron los conceptos básicos relativos al desarrollo y anatomía de la glándula tiroides, así como el conocimiento actual en la fisiología tiroidea y de una de sus principales entidades fisiopatológicas: el hipotiroidismo neonatal (HNe). En el trabajo número dos se hace un énfasis especial en la correlación del defecto molecular con los hallazgos clínicos observados en los pacientes afectados con HNe. Asimismo, tomando en cuenta los avances recientes en la fisiopatología del HNe se propone una nueva clasificación del mismo, donde se identifican tres grandes tipos: el endémico (producido por la deficiencia en la ingesta de yodo), el transitorio (generalmente producido por la

transferencia placentaria de anticuerpos maternos) y el esporádico (producido por alteraciones específicas en cualquiera de los pasos a nivel de regulación, producción y transducción de las hormonas tiroideas). En este trabajo se identifica la necesidad de realizar una mayor concertación en las políticas nacionales de salud pública para la prevención del hipotiroidismo endémico, actualmente la principal causa a nivel mundial de retraso mental prevenible (Delange & Hetzel, 2005). Este trabajo remarca también la necesidad de identificar la etiología del HNe como parte de la evaluación y abordaje integral del paciente, lo cual permite proponer un tratamiento personalizado, realizar un adecuado consejo genético para la familia y generar un pronóstico más sólido para el paciente afectado.

### **Autoregulación de la glándula tiroides**

El concepto de autoregulación de la glándula tiroides implica la presencia de mecanismos regulatorios autónomos, respecto a la influencia de la TSH, sobre el proceso de síntesis de las HT (Penel, *et al.*, 1987). Estos efectos autoregulatorios son generalmente determinados por los niveles circulantes de yodo. En este sentido, desde 1923 se conoce que el yodo ejerce un efecto bloqueador en la función tiroidea (Plummer, 1923). Más tarde se obtuvo evidencia tanto *in vitro* como en *in vivo*, de que la organificación intratiroidea de yodo era inhibida por la administración de grandes cantidades del halógeno; esto es actualmente conocido como el efecto Wolff-Chaikoff (EWC) (Morton *et al.*, 1944; Wolff & Chaikoff, 1948). Sin embargo, a pesar de haber sido inicialmente descrito hace más de 80 años, son muchas las incógnitas que permanecen acerca de este interesante fenómeno. El EWC es de naturaleza

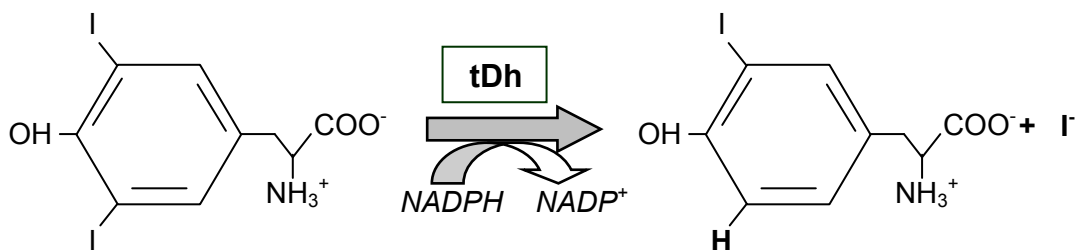
transitoria, debido a que la organificación de yodo se reinicia tan pronto como la concentración de yodo circulante disminuye más allá de un nivel umbral, el cual, en el caso de los humanos, está entre 15 a 28  $\mu\text{g/dL}$  (Verger *et al.*, 2001). Por otra parte, si la concentración de yodo se mantiene elevada de forma constante, generalmente la glándula tiroides reinicia la organificación de yodo 24 a 48 horas después. A esto se le conoce como el fenómeno de escape del efecto Wolff-Chaikoff (Wolff & Chaikoff, 1948). Se sabe también que el EWC y su posterior fenómeno de escape, están determinados primordialmente por la concentración intratiroidea de yodo (Raben, 1949). Actualmente se reconoce que las respuestas por parte de la glándula tiroides a la administración de yodo son múltiples e incluyen una inhibición o disminución en los siguientes pasos: captación y organificación del yodo (debido a una disminución en el NIS y TPO, respectivamente), acoplamiento de las yodotirosinas, producción de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , respuesta a la TSH y liberación de HT (Eng *et al.*, 1999; Panneels *et al.*, 1994; Becks *et al.*, 1987; Cochaux *et al.*, 1987; Laurent *et al.*, 1989). La aparición de todos estos efectos inhibitorios, con excepción del efecto sobre la secreción de HT, es prevenida por la administración previa de fármacos bloqueadores de la captación de yodo (e.g. perclorato de potasio) o bloqueadores de la organificación del yodo (e.g. metimazol) (van Sande *et al.*, 1975).

### **Descripción bioquímica y entorno funcional de la deshalogenasa tiroidea (tDh)**

Como se muestra en la Figura 5, la desyodación intraglandular de MIT y DIT es un proceso de tipo reductivo que da lugar a la liberación del  $\text{I}^-$  de la estructura de la yodotirosina; favoreciendo así la reutilización del halógeno en un nuevo ciclo de



síntesis hormonal. De esta manera, la actividad catalítica de la tDh representa un mecanismo intraglandular para conservar el yodo, cuya relevancia funcional se manifiesta por la existencia de bocio e hipotiroidismo en pacientes afectados con deficiencia congénita de la enzima (véase siguiente sección) (Rosenberg & Goswami, 1984; Ismail-Beigi, 1977). Con base en la descripción realizada en 1979 por Rosenberg y Goswami, la tDh bovina corresponde a una flavoproteína de aproximadamente 42 Kda que contiene flavinmononucleótido (FMN) como grupo prostético. La enzima consiste de dos subunidades con masa molecular semejante (~22.3 kDa) que aparentemente comparten una sola molécula de FMN. La tDh se encuentra principalmente en la fracción particulada (fracción mitocondrial ligera y fracción microsomal pesada) de la glándula tiroides bovina y ovina y también, aunque en grado mínimo, en el hígado y riñón de la rata (Stanbury & Morris, 1958; Rosenberg & Goswami, 1984). El cofactor natural propuesto para esta enzima es el nicotinadeninucleótido fosfato (NADPH) y su mecanismo catalítico es de tipo reductivo. Este mecanismo difiere de la desyodación microsomal termoestable, así como de los procesos foto-activados que requieren oxígeno y que se han descrito en varios tejidos, incluyendo la glándula tiroides. Estas desyodaciones aeróbicas parecen



**Figura 5.** Mecanismo de acción propuesto para la deshalogenación catalizada por la tDh. El esquema ilustra la desyodación de DIT y la consecuente producción de MIT y yoduro. La remoción del halógeno puede ocurrir indistintamente en una u otra de las posiciones que lo contienen. Se desconoce la formación de compuestos intermedarios.

ser reacciones peroxidativas de naturaleza no fisiológica (Rosenberg & Goswami, 1979 y 1984).

La actividad de la tDh no es dependiente de oxígeno y se inhibe en presencia de iones cúpricos; o bien de 3,5-dinitro-tirosina y 3-bromotirosina. Por el contrario, la enzima no es inhibida por cianuro, citrato o yoduro (Rosenberg & Goswami, 1979). La actividad catalítica de la tDh es relativamente mayor para DIT que para MIT. La proporción de DIT que es degradada por unidad de tiempo es dependiente de la concentración del sustrato y se reduce por la adición de MIT. Los productos finales de la desyodación de una u otra yodotirosina son I<sup>-</sup> y tirosina, y no se identificaron otros productos cuando se utilizaron DIT y MIT marcadas con <sup>131</sup>I y <sup>14</sup>C. De esta forma, la desyodación no parece ser precedida por una alteración en la estructura molecular de la yodotirosina, ni la remoción del yodo parece provocar cambios permanentes en el anillo benceno de la tirosina (Rosenberg & Goswami, 1979 y 1984). En humanos normales, aproximadamente del 10 al 30% del yodo total orgánico presente en la circulación sanguínea está contenido en las yodotirosinas. La concentración sérica de MIT en humanos es de aproximadamente 250 ng/dL, mientras que la de DIT es de 8 ng/dL (Burger, 1986).

Como se mencionó previamente, la función de la tDh parece consistir exclusivamente en catalizar la remoción de los átomos de yodo de la molécula de MIT y DIT, permitiendo así la reutilización del halógeno para la síntesis hormonal *de novo*. En contraste, además de favorecer el reciclaje de este oligoelemento, la actividad de las desyodasas (intra- y extratiroideas) regula de manera órgano-específica, la bioactividad de las tironinas. Por esta razón, para algunos autores las ID son los guardavías

intracelulares de la activación o inactivación de las HT a nivel periférico (Köhrle, 1999; Visser, 1996).

### **Deficiencia congénita de la tDh**

Se ha descrito un cuadro clínico relacionado con la deficiencia de la tDh en humanos (*número de acceso en la base de datos de enfermedades genéticas humanas del National Center for Biotechnology Information: 274800; página web de acceso: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>*). La deficiencia de tDh tradicionalmente se asocia con un cuadro de hipotiroidismo congénito severo, en el cual aparecen bocio, retardo mental y retraso en el crecimiento somático. En las pruebas de laboratorio se detectan bajos niveles circulantes de yodotironinas, altos niveles circulantes de yodotirosinas y, cuando la ingesta de yodo es suficiente, pérdida urinaria de yodo y yodotirosinas, lo cual produce una severa pérdida de yodo por orina (Ismail-Beigi & Rahimifar, 1977; Hutchison & Mc Girr, 1954 y 1956; Kusakabe & Miyake, 1963; Codaccioni *et al.*, 1970; Rochiccioli & Dutau, 1974). La transmisión de esta enfermedad es de tipo autosómico recesivo. El diagnóstico puede ser hecho formalmente por la administración de DIT radiomarcada; normalmente la DIT sería desyodada, mientras que en dichos pacientes la mayoría de ésta es secretada sin modificaciones en la orina. En estos pacientes el hipotiroidismo resultante es producido por la simple depleción de yodo ocasionada por la deficiencia enzimática, por lo que uno de los tratamientos iniciales consiste simplemente en administrar grandes cantidades de yodo en la dieta para compensar la pérdida en el reciclaje intratiroideo (Mc Kusick, 1998).

Se ha creado un modelo en ratas para los hallazgos observados en humanos con deficiencia de la tDh, utilizándose un inhibidor de la enzima, la 3-nitro-L-tirosina, aunada a una dieta baja en yodo. La aplicación de este inhibidor en el agua de beber y la dieta baja en yodo produjeron un cuadro muy similar al descrito en humanos para la deficiencia congénita, de tDh, las ratas presentaban pérdida urinaria de yodo, bocio e hipotiroidismo (Green, 1976). Se ha observado también que la aplicación de este inhibidor en la glándula tiroidea de rata *in vivo* produce una marcada secreción de yodotirosinas hacia el torrente vascular; mientras que en ausencia del inhibidor, las yodotirosinas apenas si fueron detectadas en la perfusión (Greer & Grimm, 1968). El mecanismo propuesto para la acción de la 3-nitro-L-tirosina es de tipo competitivo con el sustrato (Green, 1968).

### **Desyodasas de yodotironinas.**

Las ID fueron descubiertas en 1970 a partir de experimentos de investigación clínica, donde se observó la presencia de  $T_3$  en pacientes atireóticos que habían recibido únicamente  $T_4$  como terapia de remplazo (Sterling *et al.*, 1970; Braverman *et al.*, 1970). El estudio de las desyodasas constituye actualmente una de las fronteras en el conocimiento de la fisiología tiroidea. Tomando en cuenta sus características operacionales y cinéticas, se han identificado tres diferentes tipos de isoenzimas en el hombre y otros vertebrados: ID1, ID2 e ID3 (Bianco, 2005). Las tres proteínas están codificadas por tres genes distintos y catalizan, con diferentes constantes de afinidad por el sustrato, la desyodación reductiva de  $T_4$  y sus metabolitos:  $T_3$ ,  $rT_3$  ( $T_3$  reversa),  $T_2$  y  $T_1$  (diyodo- y monoyodo-tironinas).

Las tres isoenzimas son responsables de la mayor parte del metabolismo de las hormonas tiroideas, al cual contribuyen en menor proporción las reacciones de sulfatación, glucuronidación y desaminación oxidativa, involucradas principalmente en su inactivación y eliminación (Wu, 2005). Las ID son proteínas integrales de la membrana que requieren compuestos tioles como cofactor. Las IDs han sido caracterizadas como proteínas homólogas, con subunidades catalíticas de aproximadamente 250 aminoácidos (Bianco & Larsen, 2005). Las IDs pertenecen a una familia de selenoproteínas altamente conservadas a lo largo de la filogenia en términos de estructura y función. El sitio catalítico de las desyodasas está conformado por un aminoácido modificado: la selenocisteína (SeCys), que para algunos autores debe ser considerado como el 21º aminoácido básico precursor de las proteínas en los seres vivos. El cambio de esta SeCys por una Cys por medio de mutagénesis dirigida altera las propiedades catalíticas de la enzima. La acción regulada y estrictamente coordinada de las tres desyodasas juega un papel central en la regulación fina de las acciones permisivas de las HT; influyendo virtualmente en todas las reacciones del metabolismo intermediario, energético y estructural durante el desarrollo y la diferenciación, así como en el mantenimiento de la función celular normal y de la fisiología corporal (Köhrle, 1999; Visser, 1996; Bianco *et al.*, 2002).

### **Desyodasa tipo I (ID1)**

De las tres desyodasas la ID1 es la isoenzima que ha sido más estudiada. Se expresa predominantemente en hígado, riñón, tiroides, hipófisis anterior y cerebro, en donde los valores de  $V_{MAX}$  oscilan entre 2-5 pmol/mg proteína/h. Esta enzima está

compuesta por dos subunidades idénticas de aproximadamente 27 kDa cada una, las cuales funcionan únicamente como dímeros en un ambiente fosfolipídico. Su localización subcelular es semejante en la mayoría de los tejidos que la contienen, en los que se localiza en la superficie citosólica del retículo endoplásmico (Köhrle, 1999).

Estudios de doble marcaje que analizan la velocidad de captura del sustrato; así como el tiempo de permanencia del mismo y el tiempo de aparición del producto en la circulación sistémica, han llevado a proponer que la función de la ID1 es la de proveer  $T_3$  al compartimiento vascular. Se sabe que en los humanos sanos más de 70% de la  $T_3$  circulante proviene de la desyodación extratiroidea de la  $T_4$ , principalmente a nivel hepático, órgano que en especies mamíferas únicamente expresa ID1. Aún cuando el sustrato de la ID1 *in vivo* es la  $T_4$ , su preferencia por sustrato *in vitro* es:  $rT_3 > T_4 > 3',5'-T_2 > 3,3'-T_2$  con valores de  $K_M$  aproximados en el rango micromolar. Se ha observado que la desyodación del anillo tirosilo por esta enzima está facilitada por la sulfatación de las tironinas. A diferencia de las otras desyodasas, la ID1 es capaz de desyodar tanto el anillo tirosilo como el fenilo, formando así tanto  $T_3$  como  $rT_3$  (Bianco *et al.*, 2002; Bianco & Larsen 2005).

El mecanismo de reacción de la ID1 es de tipo “ping-pong” bisustrato, siendo la tironina el sustrato primario y el cofactor el secundario. Debido a este mecanismo de acción, la ID1 tiene un requerimiento alto de sustrato y bajo de cofactor. Aún no se conoce el cofactor endógeno de estas enzimas, pero se ha observado que el DTT es el cofactor más eficiente *in vitro*. Una de las características bioquímicas de la ID1 es su susceptibilidad para ser inhibida por agentes como la tioglucosa áurica y el propiltiouracilo (PTU). Esta característica no es compartida por la ID2 ni por la ID3, por

lo que el uso de estos agentes permite distinguir experimentalmente a la ID1. La regulación de las desyodasas parece depender primordialmente de tres factores: el aporte y disponibilidad del substrato, el balance energético del organismo, y la participación de otros mensajeros neuroendócrinos como el ácido retinoico, la hormona del crecimiento y TSH (Köhrle, 1999; Koenig, 2005).

Con la clonación del ADN complementario que codifica para la ID1 de rata, se descubrió que esta enzima pertenecía al grupo de las selenoproteínas, ya que, como se mencionó anteriormente, contiene una SeCys en el sitio activo de la molécula. Esto le confiere características únicas al ARNm que codifica para la síntesis de estas enzimas. En efecto, el ARNm contiene en el marco abierto de lectura un triplete TGA y este codón, que en el resto de los ARNm codifica como una señal de paro de la traducción, en el ARNm de la ID1 codifica para la inserción del aminoácido modificado SeCys. Además, estos mensajeros requieren de una secuencia recodificadora para ese triplete. Dicha secuencia se encuentra en la región 3' no traducida del ARNm y se conoce como SECIS o secuencia de inserción de selenocisteína (Berry & Larsen, 1991). La identificación y análisis del gen que codifica para la ID1 mostró en la región promotora del mismo la presencia de 2 elementos funcionales responsivos a HT (TRE). Estos hallazgos confirmaron los estudios fisiológicos que sugerían que la regulación de la ID1 ocurría principalmente a nivel pre-traducciona (Toyoda *et al.*, 1992).

Por otra parte, se ha reportado la existencia de una cepa de ratones (C3H) con actividad ID1 disminuida entre 5 a 10 veces; siendo esto explicado por una inserción de repetición en la región 5' en ambos alelos del gen codificante para esta enzima. En dicha cepa solamente se observa un incremento en las concentraciones de T<sub>4</sub>

circulante, pero con niveles circulantes de  $T_3$  normales; sin mayores repercusiones fisiológicas (Maia *et al.*, 1995).

### **Desyodasa tipo 2 (ID2)**

Esta enzima fue inicialmente descrita en cerebro e hipófisis de rata. La ID2 tiene una distribución más limitada que la ID1; la mayor actividad se ha reportado en el SNC, hipófisis, tejido graso pardo y placenta. Al igual que la ID1, la ID2 es una proteína integral de la membrana (Köhrle, 1999).

Estudios cinéticos utilizando radiomarcaje con doble isótopo en el sistema nervioso central e hipófisis de animales hipotiroideos sugieren que la desyodación de  $T_4$  a través de la ID2 genera  $T_3$ , que es utilizada localmente por la misma célula que la produce. Esto sugiere que la función de la ID2 es la de asegurar el aporte suficiente y adecuado de  $T_3$  a la célula que expresa a la enzima. Esto explica su expresión en el SNC, específicamente durante los periodos críticos de desarrollo fetal en donde el aporte de  $T_3$  es indispensable para la neurogénesis y la mielinogénesis. Además, la ID2 también juega un papel importante en la regulación de la termogénesis. A diferencia de la ID1, la ID2 únicamente desyoda el anillo externo de la molécula de tironina, generando  $T_3$  ó 3, 5- $T_2$ , ambas tironinas con actividad biológica. La ID2 es una enzima con alta afinidad para  $T_4$ , ( $K_M$  1-2 nM). El mecanismo de acción de la ID2 es del tipo secuencial y no es susceptible de ser inhibida por PTU ni tioglucosa áurica. La ID2, al igual que la ID1, es regulada por las HT, pero de manera inversa a los mecanismos descritos para la ID1 (Köhrle, 1999; Bianco *et al.*, 2002).



### **Desyodasa tipo 3 (ID3)**

Esta isoenzima remueve exclusivamente el yodo de la posición 5 (o su equivalente 3) del anillo tirosilo (interno) de las yodotironinas; de esta forma es obligatoriamente una enzima inactivante de las HT y sus metabolitos. Al igual que la ID2, el mecanismo de reacción de esta isoenzima es de tipo secuencial y los valores aproximados de la  $K_M$  para la  $T_3$  y  $T_4$  se encuentran en el rango nanomolar; más bajos que los de la ID1. El hipotiroidismo disminuye la actividad de esta isoenzima y el hipertiroidismo la aumenta, al igual que ocurre con la ID1. Esta isoenzima se expresa principalmente en placenta, piel y SNC, especialmente durante el desarrollo fetal. La ID3 parece jugar un papel importante en la inactivación de la  $T_3$  y  $T_4$  en los órganos en tiempos o condiciones donde la presencia inapropiada de altas concentraciones de la prohormona  $T_4$  o de la hormona activa  $T_3$  pueden ser deletéreas para la apropiada función de los diversos tejidos (Bianco *et al.*, 2002; Huang, 2005).

#### **NOTA ACLARATORIA:**

La introducción incluye dos artículos de revisión para los cuales los derechos de autor fueron cedidos a las revistas correspondientes por lo que no pueden ser incluidos en esta versión electrónica de tesis.

A continuación se incluyen los datos referenciales de estos artículos para su consulta.

## **TRABAJO NÚMERO UNO**

**Tipo:** Artículo de revisión ya publicado.

**Autores:** Valverde-R C, Orozco A, Becerra A, Jeziorski MC, Villalobos P & **Solís-S**

**JC:**

**Título:** Halometabolites and Cellular Dehalogenase Systems: An Evolutionary Perspective.

**Referencia:** *International Review of Cytology*. 2004; 234: 143-199.

## **TRABAJO NÚMERO DOS**

**Tipo:** Artículo de revisión ya publicado.

**Autores:** Solís-S JC & Valverde-R C.

**Título:** Hipotiroidismo Neonatal: fisiopatogénia, aspectos moleculares, metabólicos y clínicos.

**Referencia:** *Revista de Investigación Clínica*. 2006; 58(4): 318-334.

## **HIPÓTESIS**

La glándula tiroides de rata expresa una deshalogenasa que es, desde los puntos de vista cinético y operacional, una enzima diferente a la ID1 tiroidea.

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Caracterizar bioquímica y funcionalmente a la deshalogenasa tiroidea de rata (rtDh).

### **Específicos:**

- a) Establecer y estandarizar un ensayo para cuantificar la actividad de la rtDh.
- b) Caracterizar bioquímicamente a la rtDh, estableciendo sus constantes cinéticas.
- c) Diferenciar mediante el ensayo bioquímico la actividad ID1 tiroidea de la actividad rtDh.
- d) Caracterizar funcionalmente a la rtDh, en diversos estados tiroideos.

## **DISCUSIÓN GENERAL**

Como se ha visto a lo largo de este trabajo de tesis, el yodo es un halógeno indispensable para la síntesis de yodotironinas u hormonas tiroideas (HT). Debido a su escasez en la biosfera, el yodo es considerado un oligoelemento; sin embargo este halógeno es activamente concentrado en la glándula tiroidea. Este tejido posee un sistema especializado de enzimas capaces de remover átomos del halógeno de substratos yodados: la deshalogenasa tiroidea de yodotirosinas (tDh) y la desyodasa de yodotironinas (ID).

La descripción inicial de la tDh se remonta a los inicios de la década de 1950 (Roche *et al.*, 1952) y previo a los presentes estudios no se había realizado una comparación simultánea y diferenciación puntual entre la deshalogenasa tiroidea y la desyodasa de yodotirosinas tipo 1. Los trabajos tercero y cuarto de esta tesis comparan y contrastan las propiedades de ambas enzimas en la glándula tiroidea de rata, nuestro modelo experimental. Específicamente en el tercer trabajo se comparan las características cinéticas y operacionales de la tDh e ID1. En este sentido, además de ser coexpresadas en la glándula tiroidea de rata, se observó que la tDh y la ID1 comparten ciertas similitudes tales como el reconocimiento de substratos yodados, su naturaleza oxidoreductiva, su mecanismo de reacción y los valores de sus parámetros cinéticos. Sin embargo ambas enzimas presentan diferencias puntuales a nivel de substratos, cofactores y sensibilidad a inhibidores; lo cual les permite desempeñar diferentes papeles fisiológicos en la fisiología tiroidea. La tDh deshalogena solamente a los precursores directos en el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas: las

yodotirosinas MIT y DIT, permitiendo así el reciclaje intratiroideo del yodo. Por otra parte, la ID1 reconoce como sustrato únicamente a las yodotironinas; modificando así la bioactivación de las HT a través de su desyodación tanto a nivel de la glándula tiroidea como de los tejidos periféricos donde las desyodasas también son expresadas. Así mismo, en este trabajo se caracterizó la especificidad de cofactores para una y otra enzima, y la sensibilidad a inhibidores enzimáticos específicos. La tDh cataliza la desyodación de yodotirosinas con NADPH y ditionita como cofactores, mientras que la ID1 no reconoce a estos agentes. Por otra parte, la ID1 cataliza su reacción con el ditiotreitól como cofactor, a diferencia de la tDh. De forma similar, la tDh es inhibida por la dinitrotirosina y la dibromotirosina, mientras que la ID1 es inhibida por el propiltiouracilo. Los resultados obtenidos en este trabajo permitieron diferenciar ambas actividades enzimáticas y proponer un modelo para explicar el mecanismo de reacción de ambas enzimas.

En el cuarto trabajo se estudian ambas actividades enzimáticas *in vivo* a nivel funcional. Los resultados muestran que ambas enzimas parecen ser inducidas por la hormona estimulante de la tiroidea (TSH) y en el caso particular de la ID1, también por las HT. Debido a que los mecanismos de autorregulación tiroidea están estrechamente relacionados con la concentración intraglandular de yodo (efecto Wolff-Chaikoff), los resultados obtenidos al modificar la concentración del halógeno en la regulación de ambas deshalogenasas son de particular relevancia. El efecto Wolff-Chaikoff implica una disminución o bloqueo en la organificación intratiroidea de yodo, debido a un incremento en la concentración intraglandular del halógeno (Wolff & Chaikoff, 1948;

Raben, 1949). A nivel funcional, el efecto Wolff-Chaikoff permitiría proteger al sistema ante un incremento sensible en las concentraciones circulantes de yodo, lo cual podría causar un incremento en la producción y liberación de HT a la circulación. Este efecto es transitorio y, en el caso de mantener la administración de yodo constante respecto al tiempo, la organificación se reanuda una vez que la concentración intratiroidea de yodo disminuye por debajo de cierto nivel umbral. Esto es debido a una disminución o inhibición en la captación del halógeno por el transportador sodio/yodo (NIS) y se conoce como el fenómeno de escape del efecto Wolff-Chaikoff (Eng, 1999). Cuando en este trabajo se analizó el modelo de hiperyodemia ambas actividades enzimáticas disminuyeron significativamente desde etapas tempranas del tratamiento (1er día), persistiendo disminuidas hasta una semana después de continuar la administración de yodo. Inversamente, cuando las concentraciones intratiroideas de yodo fueron reducidas farmacológicamente (bloqueando tanto la captación como la organificación del halógeno) en animales hipofisectomizados, la actividad de ambas enzimas se incrementó notablemente. Para este modelo se decidió emplear animales hipofisectomizados con la finalidad de controlar la concentración circulante de TSH y la producción de HT que, como se mencionó modifican la actividad enzimática de la tDh e ID1. Estos resultados sugieren fuertemente una relación inversa entre la concentración intratiroidea de yodo (manipulada farmacológicamente) y entre la actividad de ambas deshalogenasas intratiroideas. De esta forma, se propone en este trabajo que en adición a una disminución en su captación, la disminución en la generación intratiroidea de yodo inorgánico (producida por la disminución en la actividad de la tDh e ID1) puede favorecer entonces la aparición del fenómeno de escape del efecto Wolff-Chaikoff.

Estos resultados sugieren que ambas enzimas podrían estar participando directamente y de forma importante en el proceso de autorregulación tiroidea, noción previamente no considerada en la literatura.

Durante mi estancia postdoctoral en el laboratorio del Dr. Peter Kopp en la Northwestern University he tenido la oportunidad de realizar algunos experimentos preliminares con la finalidad de caracterizar la regulación del promotor del gen que codifica para la tDh. Estos resultados preliminares fueron obtenidos al transfectar un gen reportero, acoplado al promotor de la tDh, en cultivos celulares derivados de tejido tiroideo. Utilizando esta metodología observé que la activación basal del promotor disminuye en presencia de concentraciones fisiológicas de yodo. Aún más, esta disminución en la activación del promotor de la tDh debida al yodo parece ser tejido-específica, ya que esta respuesta no se encontró al realizar estos experimentos en cultivos celulares derivados de tejidos no tiroideos. Asimismo, además de validar algunos de los resultados funcionales obtenidos en esta tesis, dichos resultados preliminares manifiestan la alta especialización de la glándula tiroidea en el manejo y regulación del halógeno para la síntesis de HT.

Por otra parte, en fechas relativamente recientes se ha descrito otro componente más en el proceso de autorregulación tiroidea: la participación de la tiroglobulina folicular como un regulador en la transcripción de genes involucrados en el proceso de síntesis de HT (Kohn, 2001). En relación a este efecto, recientemente obtuve resultados preliminares donde utilizando microarreglos de cultivos celulares derivados



de tejido tiroideo tratados con tiroglobulina a concentraciones fisiológicas observé una disminución en el ARNm que codifica tanto para la tDh como para la ID1, así como modificaciones previamente no descritas en otros ARNm que codifican para proteínas indispensables en el proceso de síntesis de las HT. El efecto de la tiroglobulina sobre el proceso de síntesis de HT ha sido escasamente estudiado, y actualmente los mediadores involucrados en el mismo no han sido determinados.

El estudio del metabolismo intratiroideo del yodo y de los mecanismos que participan en el proceso de autorregulación de la glándula tiroides constituye un gran reto para el campo de la fisiología tiroidea. Asimismo, un mejor entendimiento de estos mecanismos permitirá ofrecer un mejor abordaje y opciones terapéuticas para los trastornos de la función de la glándula tiroides.

## **CONCLUSIONES GENERALES**

- ✓ El yodo es un oligoelemento y componente esencial en la síntesis intratiroidea de yodotironinas u hormonas tiroideas (HT), donde es activamente concentrado.
- ✓ La glándula tiroides posee un sistema distintivo de deshalogenasas, que en el caso de la rata está compuesto por la deshalogenasa tiroidea de yodotirosinas (tDh) y la desyodasa de yodotironinas tipo 1 (ID1).
- ✓ Ambas deshalogenasas comparten similitudes bioquímicas y cinéticas; sin embargo poseen diferencias puntuales que a nivel operacional explican sus diferentes papeles fisiológicos.
- ✓ La tDh se encarga del reciclaje intratiroideo del yodo, mientras que la ID1 es responsable de la bioactivación de las HT al catalizar su desyodación.
- ✓ La actividad de ambas enzimas es incrementada por la TSH, y en el caso de la ID1 también por las HT.
- ✓ Ambas actividades enzimáticas muestran una relación inversa *in vivo* con la concentración intratiroidea de yodo.

- ✓ Nuestros resultados sugieren que tanto la tDh como la ID1 participan en el proceso de autorregulación tiroidea al favorecer el fenómeno de escape del efecto Wolff-Chaikoff.

## **PERSPECTIVAS**

El metabolismo intratiroideo del yodo es un proceso que involucra mecanismos variados y complejos, y sobre el cual aún son muchas las interrogantes existentes. Un claro ejemplo de esto lo constituyen los mecanismos de autorregulación de la glándula tiroides. Estos mecanismos están estrechamente regulados por la concentración intraglandular de yodo, de la cual uno de los principales determinantes son las enzimas responsables de la deshalogenación de los yodometabolitos: la tDh e ID1. En este sentido, una línea de investigación abierta con este trabajo de tesis es la caracterización del promotor de la tDh e ID1, que incluya la identificación y localización de posibles elementos responsivos a los principales factores involucrados en el proceso de síntesis de las yodotironinas, tales como la TSH, el yodo, la tiroglobulina, y las propias HT.

El presente trabajo de tesis sienta las bases para un estudio más profundo en la caracterización de los procesos que participan en la deshalogenación de los compuestos yodados; en el cual el abordaje molecular permitirá un mejor y más claro entendimiento en los procesos responsables del metabolismo intratiroideo del yodo.



## REFERENCIAS

- Becks GP, Eggo MC, Burrow GN. Regulation of differentiated thyroid function by iodide: preferential inhibitory effect of excess iodide on thyroid hormone secretion in sheep thyroid cell cultures. *Endocrinology* 1987; 120: 2569-2575.
- Berry MJ, Larsen PR. Type I iodotironine deiodinase is a selenocysteine enzyme. *Nature* 1991; 349: 438-440.
- Bianco AC. Tranquil plasma surrounding an intracellular storm. *Thyroid* 2005; 15(8): 751.
- Bianco AC, Larsen PR. Cellular and structural biology of the deiodinases. *Thyroid* 2005; 15(8): 777-786.
- Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry M, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews* 2002; 23(1): 38-89.
- Bloomfield MM, Stephens LJ. Chemistry and the living organism. John Wiley & Sons Inc, 6<sup>ta</sup> edición. 1996.
- Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T<sub>4</sub>) to triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in athyreotic subjects. *J Clin Invest* 1970;49: 855-856.
- Burger A. Nondeiodinative pathways of thyroid hormone metabolism. En: Hennemann G. Thyroid Hormone Metabolism. Marcel Dekker Inc, New York, 1<sup>ra</sup> edición; 1986; pp: 255-276.

- Carrasco N. Thyroid iodide transport: the Na/I symporter (NIS). En: Braverman LE, Utiger RD (eds). *The thyroid: a fundamental and clinical text*. New York: Lippincot Williams & Wilkins; 2000, pp. 52-61.
- Cochaux P, Van Sande J, Swillens S & Dumont JE Iodide-induced inhibition of adenylate cyclase activity in horse and dog thyroid. *European Journal of Biochemistry* 1987; 170: 435-442.
- Codaccioni JL, Pierron H, Rouault F, Aquaron R, Jaquet P. Hypothyroidie infantile par defect d-iodotyrosine-des-halogenase. II Resultants du traitement par l'iode de 5 cas. *Ann Endocr* 1970; 31: 1174-1182.
- Delange FM, Hetzel BS. The iodine deficiency disorders. Chapter 20. The thyroid and its diseases – Book chapters. 2005 (fecha de acceso: Abril 2007). Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter20/20-frame.htm>
- Delange FM. Endemic cretinism. En: Braverman LE, Utiger RD (eds). *The thyroid: a fundamental and clinical text*. New York: Lippincot Williams & Wilkins; 2000, pp. 743-754.
- Dumont JE, Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, Roger PP. The Phylogeny, Ontogeny, Anatomy and Regulation of the Iodine Metabolizing Thyroid. Chapter 1. The thyroid and its diseases – Book chapters. 2005 (fecha de acceso: Abril 2007). Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter1/ch01s11.html>
- Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001; 11(5): 407-414.

- Dunn JT, Dunn D. Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis. En: Braverman LE, Utiger R (eds). The thyroid. A fundamental and clinical text. Lippincott Williams & Wilkins, New York. 8<sup>a</sup> ed, 2000, pp: 91-104.
- Emsley, J. "Nature's Building Blocks." Oxford University Press Inc., New York. 2001.
- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman L. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1999; 140: 3404-3410.
- Escobar H, Escobar F, Morreale G. La Glándula Tiroides. En: Tresguerres JAF. Fisiología Humana. 2<sup>a</sup> ed, Mc Graw-Hill Interamericana. Madrid, 1999; pp: 967-909.
- Frieden E. The chemical elements of life. *Scientific Amer* 1972; 227: 77-88.
- Gambert SR. Intrinsic and extrinsic variables. En: Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's The Thyroid. Lippincott-Raven publishers. 7<sup>a</sup> ed. 1996; pp: 254-327.
- Gillam MP, Sidhaye AR, Lee EJ, Rutishauser J, Stephan CW, Kopp P. Functional characterization of pendrin in a polarized cell system. *J Biol Chem* 2004; 279: 13004-13010.
- Gomez VE, Bolaños F, y Valverde RC. Tiroides. En: Malacara JM, García VM, Valverde RC (eds). Fundamentos de Endocrinología. Salvat, México. 1990.
- Green WL. Induction of a coupling defect in rats during inhibition of tyrosine dehalogenase. *Endocrinology* 1976; 98: 10-19.
- Green WL. Inhibition of thyroidal iodotyrosine deiodination by tyrosine analogues. *Endocrinology* 1968; 83: 336-347.



- Greenspan FS. The Thyroid Gland. En: Greenspan FS, Strewler GJ (eds). *Basic & Clinical Endocrinology*. Appleton & Lange, New Jersey. 1997; pp: 192-262.
- Greer MA, Grimm Y. Changes in thyroid secretion produced by inhibition of iodotyrosine deiodinase. *Endocrinology* 1968; 83: 405-410.
- Gribble GW. Natural organohalogens: a new frontier for medicinal agents?. *Journal of Chemical Education* 2004; 81(10): 1441-1449.
- Hays MT. Estimation of total body iodine content in normal young men. *Thyroid* 2001; 11(7): 671-675.
- Hetzel BS. Eliminating iodine deficiency disorders: the role of the international council in the global partnership. *Bull World Health Organ* 2002; 80(5): 410-412.
- Hetzel BS. Iodine Deficiency Disorders (IDD), and their eradication. *Lancet* 1983; 2: 1126-1129.
- Houston R. Iodine. Physiology, dietary sources and requirements. En: "Encyclopedia of Human Nutrition". Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (eds). Academic Press, London. 1999; Vol. 3, pp 1138- 1146.
- Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid* 2005; 15(8): 875-881.
- Hutchison JH, Mc Girr EM. Sporadic non-endemic goitrous cretinism: hereditary transmission. *Lancet* 1956; 1: 1035-1037.
- Hutchison, J. H.; Mc Girr, E. M.: Hypothyroidism as an inborn error of metabolism. *J Clin Endocr Metab* 1954; 14: 869-886.
- Ismail-Beigi F, Rahimifar M. A variant of iodotyrosine-dehalogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 499-506.

- Kim PS, Arvan P. Endocrinopathies in the family of endoplasmic reticulum (ER) storage diseases: disorders of protein trafficking and the role of ER molecular chaperones. *Endocr Rev* 1998; 19(2): 173-202.
- Kirk KL. Biochemistry of the Elemental Halogens and Inorganic Halides. En: "Biochemistry of the Elements". E. Frieden (Ed). Plenum Press, New York.1991; Vol, 9A.
- Koenig RJ. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease. *Thyroid* 2005; 15(8): 835-840.
- Kohn LD, Suzuki K, Nakazato M, Royaux I, Green ED. Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide efflux through the thyrocyte. *TEM*. 2001; 12(1): 10-16.
- Köhrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cel Endocrinol* 1999; 151: 103-119.
- Kusakabe T, Miyake T. Defective deiodination of I-131-labeled L-diiodo-tyrosine in patients with simple goiter. *J Clin Endocr* 1963; 23: 132-139.
- Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. En: Wilson JB, Hoster D, Cronenberg HM, Larsen PR (eds). William's Textbook of Endocrinology. W B Saunders Co. 9<sup>a</sup> ed. 1998; pp: 389-515.
- Laurent E, Mockel J, Takazawa K, Erneux C, Dumont JE. Stimulation of generation of inositol phosphates by carbamylcholine and its inhibition by phorbol esters and iodide in dog thyroid cells. *Biochemical Journal* 1989; 263: 795-801.
- Maia AL, Berry MJ, Sabbag R. Structural and functional differences in the dio 1 gene in mice with inherited type 1 deiodinase deficiency. *Mol Endocrinol* 1995; 9(8): 969-980.

- Matsumoto A, Ishii S. Atlas of endocrine organs, vertebrates and invertebrates. Ed. Berlin, New York. pp 307.
- Mc Kusick VA. Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998 (12<sup>a</sup> ed).
- Mc Nabb FMA. Thyroid Hormones. Prentice Hall, New Jersey. 1992, (1<sup>a</sup> ed).
- Medeiros-Neto G, Kim PS, Yoo SE, Vono J, Targovnik HM, Camargo R, Hossain SA, Arvan P. *J Clin Invest* 1996; 98(12): 2838-2844
- Mertz W. The essential trace elements. *Science* 1981; 213: 1332-1338.
- Morton ME, Chaikoff IL, Rosenfeld S. Inhibiting effect of inorganic iodide on the formation in vitro of thyroxine and diiodotyrosine by surviving thyroid tissue. *J Biol Chem* 1944; 154: 381–387.
- Nakabayashi K, Matsumi H, Bhalla A, Bae J, Mosselman S, Hsu SY, Hsueh A. Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the TSH receptor. *J Clin Invest*. 2002; 109(11): 1445-1452.
- NECHC: New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Correlation of cognitive test scores and adequacy of treatment in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994; 124(3): 383-387.
- Norris DO. Vertebrate Endocrinology. Lea & Febiger, USA. 1985.
- Panneels V, Van den Bergen H, Jacoby C, Braekman JC, Van Sande J, Dumont JE, Boeynaems JM. Inhibition of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production by iodoaldehydes in cultured dog thyroid cells. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 102: 167-176.
- Penel C, Rognoni JB, Bastani P. Thyroid autoregulation: impact on thyroid structure and function in rats. *Am J Physiol*. 1987; 253(2 Pt 1): E165-172.

- Plummer HS. Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter. *JAMA* 1923; 80: 1955.
- Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50(2): 149-155.
- Raben MS. The paradoxical effects of thiocyanate and of thyrotropin on the organic binding of iodine by the thyroid in the presence of large amounts of iodide. *Endocrinology* 1949; 45: 296–304.
- Roche J, Michel R, Michel O, Lissitzky S. Sur la déshalogénéation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique. *Biochimica et Biophysica Acta* 1952; 9: 161–169.
- Rochiccioli P, Dutau G. Trouble de l'hormonosynthèse thyroïdienne par déficit en iodotyrosine-deshalogenase. *Arch Franc Pediat* 1974; 31: 25-36.
- Rosenberg IN, Goswami A. Iodotyrosine deiodinase from bovine thyroid. *Methods Enzymol* 1984; 107: 488-500.
- Rosenberg IN, Goswami A. Purification and characterization of a flavoprotein from bovine thyroid with iodotyrosine deiodinase activity. *J Biol Chem* 1979; 254(24): 12318-12325.
- Rousset BA, Dunn JT. Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. Chapter 2. The thyroid and its diseases – Book chapters. 2005 (fecha de acceso: Abril 2007). Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter2/2-frame.htm>
- Spira O, Gordon A. Thyroid hormone feedback effects on thyroid-stimulating hormone. *Basic Clin. Endocrinol* 1986; 8: 535-578.

- Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder A E. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acid from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83: 1746-1751.
- Stanbury JB, Morris ML. Deiodination of diiodotyrosine by cell-free systems. *J BiolChem*. 1958; 233: 106-108.
- Sterling K, Brenner MA, Newmann ES. Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects. *Science* 1970; 169: 1099-1100.
- Taurog A. Hormone synthesis. En: Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's The Thyroid a Fundamental and Clinical Text. Lippincott-Raven publishers, New York, 7<sup>a</sup> ed. 1996; pp: 47-84.
- Toyoda N, Nishikawa M, Mori Y. Thyrotropin and triiodothyronine regulate iodothyronine 5'-deiodinase messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 rat thyroid cells. *Endocrinology* 1992; 131: 394-398.
- Van Sande J, Grenier G, Willems C, Dumont JE. Inhibition by iodide of the activation of the thyroid cyclic 3',5'-AMP system. *Endocrinology* 1975; 96: 781-786.
- Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Perez-Palacios G, Velazquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles and strategies. *JMedScreen* 1999; 6: 77-79.
- Vela-Amieva M, Hernandez-Osorio C, Gamboa-Cardiel S. Hipertirotropinemia en recién nacidos Mexicanos. *Salud Publica Mex* 2003; 45(4): 269-275.
- Venturi S, Venturi M. Iodide, thyroid and stomach carcinogenesis: evolutionary story of a primitive antioxidant?. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 371-372.

- Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, Le Guen B. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid* 2001; 11: 353-360.
- Visser TJ. Pathways of thyroid hormone metabolism. *Acta Med Austriaca* 1996; 23: 10-16.
- WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Second edition, 2001; WHO/NHD/01.1
- WHO. Iodine, trace elements in human nutrition and health. *WHO*. Geneva; 1996: 49-71.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Progress towards elimination of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948; 174: 555–564.
- Wolff J. Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol Rev* 1964; 44: 45.
- Wu S, Green WL, Huang W, Hays MT, Chopra IJ. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 2005; 15(8): 943-958.

## REFERENCIAS

- Becks GP, Eggo MC, Burrow GN. Regulation of differentiated thyroid function by iodide: preferential inhibitory effect of excess iodide on thyroid hormone secretion in sheep thyroid cell cultures. *Endocrinology* 1987; 120: 2569-2575.
- Berry MJ, Larsen PR. Type I iodotironine deiodinase is a selenocysteine enzyme. *Nature* 1991; 349: 438-440.
- Bianco AC. Tranquil plasma surrounding an intracellular storm. *Thyroid* 2005; 15(8): 751.
- Bianco AC, Larsen PR. Cellular and structural biology of the deiodinases. *Thyroid* 2005; 15(8): 777-786.
- Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry M, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews* 2002; 23(1): 38-89.
- Bloomfield MM, Stephens LJ. Chemistry and the living organism. John Wiley & Sons Inc, 6<sup>ta</sup> edición. 1996.
- Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T<sub>4</sub>) to triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in athyreotic subjects. *J Clin Invest* 1970;49: 855-856.
- Burger A. Nondeiodinative pathways of thyroid hormone metabolism. En: Hennemann G. Thyroid Hormone Metabolism. Marcel Dekker Inc, New York, 1<sup>ra</sup> edición; 1986; pp: 255-276.

- Carrasco N. Thyroid iodide transport: the Na/I symporter (NIS). En: Braverman LE, Utiger RD (eds). The thyroid: a fundamental and clinical text. New York: Lippincot Williams & Wilkins; 2000, pp. 52-61.
- Cochaux P, Van Sande J, Swillens S & Dumont JE Iodide-induced inhibition of adenylate cyclase activity in horse and dog thyroid. *European Journal of Biochemistry* 1987; 170: 435-442.
- Codaccioni JL, Pierron H, Rouault F, Aquaron R, Jaquet P. Hypothyroidie infantile par defect d-iodotyrosine-des-halogenase. II Resultants du traitement par l'iode de 5 cas. *Ann Endocr* 1970; 31: 1174-1182.
- Delange FM, Hetzel BS. The iodine deficiency disorders. Chapter 20. The thyroid and its diseases – Book chapters. 2005 (fecha de acceso: Abril 2007). Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter20/20-frame.htm>
- Delange FM. Endemic cretinism. En: Braverman LE, Utiger RD (eds). The thyroid: a fundamental and clinical text. New York: Lippincot Williams & Wilkins; 2000, pp. 743-754.
- Dumont JE, Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, Roger PP. The Phylogeny, Ontogeny, Anatomy and Regulation of the Iodine Metabolizing Thyroid. Chapter 1. The thyroid and its diseases – Book chapters. 2005 (fecha de acceso: Abril 2007). Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter1/ch01s11.html>
- Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001; 11(5): 407-414.



- Dunn JT, Dunn D. Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis. En: Braverman LE, Utiger R (eds). The thyroid. A fundamental and clinical text. Lippincott Williams & Wilkins, New York. 8<sup>a</sup> ed, 2000, pp: 91-104.
- Emsley, J. "Nature's Building Blocks." Oxford University Press Inc., New York. 2001.
- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman L. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1999; 140: 3404-3410.
- Escobar H, Escobar F, Morreale G. La Glándula Tiroides. En: Tresguerres JAF. Fisiología Humana. 2<sup>a</sup> ed, Mc Graw-Hill Interamericana. Madrid, 1999; pp: 967-909.
- Frieden E. The chemical elements of life. *Scientific Amer* 1972; 227: 77-88.
- Gambert SR. Intrinsic and extrinsic variables. En: Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's The Thyroid. Lippincott-Raven publishers. 7<sup>a</sup> ed. 1996; pp: 254-327.
- Gillam MP, Sidhaye AR, Lee EJ, Rutishauser J, Stephan CW, Kopp P. Functional characterization of pendrin in a polarized cell system. *J Biol Chem* 2004; 279: 13004-13010.
- Gomez VE, Bolaños F, y Valverde RC. Tiroides. En: Malacara JM, García VM, Valverde RC (eds). Fundamentos de Endocrinología. Salvat, México. 1990.
- Green WL. Induction of a coupling defect in rats during inhibition of tyrosine dehalogenase. *Endocrinology* 1976; 98: 10-19.
- Green WL. Inhibition of thyroidal iodotyrosine deiodination by tyrosine analogues. *Endocrinology* 1968; 83: 336-347.

- Greenspan FS. The Thyroid Gland. En: Greenspan FS, Strewler GJ (eds). *Basic & Clinical Endocrinology*. Appleton & Lange, New Jersey. 1997; pp: 192-262.
- Greer MA, Grimm Y. Changes in thyroid secretion produced by inhibition of iodotyrosine deiodinase. *Endocrinology* 1968; 83: 405-410.
- Gribble GW. Natural organohalogens: a new frontier for medicinal agents?. *Journal of Chemical Education* 2004; 81(10): 1441-1449.
- Hays MT. Estimation of total body iodine content in normal young men. *Thyroid* 2001; 11(7): 671-675.
- Hetzel BS. Eliminating iodine deficiency disorders: the role of the international council in the global partnership. *Bull World Health Organ* 2002; 80(5): 410-412.
- Hetzel BS. Iodine Deficiency Disorders (IDD), and their eradication. *Lancet* 1983; 2: 1126-1129.
- Houston R. Iodine. Physiology, dietary sources and requirements. En: "Encyclopedia of Human Nutrition". Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B (eds). Academic Press, London. 1999; Vol. 3, pp 1138- 1146.
- Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid* 2005; 15(8): 875-881.
- Hutchison JH, Mc Girr EM. Sporadic non-endemic goitrous cretinism: hereditary transmission. *Lancet* 1956; 1: 1035-1037.
- Hutchison, J. H.; Mc Girr, E. M.: Hypothyroidism as an inborn error of metabolism. *J Clin Endocr Metab* 1954; 14: 869-886.
- Ismail-Beigi F, Rahimifar M. A variant of iodotyrosine-dehalogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 499-506.

- Kim PS, Arvan P. Endocrinopathies in the family of endoplasmic reticulum (ER) storage diseases: disorders of protein trafficking and the role of ER molecular chaperones. *Endocr Rev* 1998; 19(2): 173-202.
- Kirk KL. Biochemistry of the Elemental Halogens and Inorganic Halides. En: "Biochemistry of the Elements". E. Frieden (Ed). Plenum Press, New York.1991; Vol, 9A.
- Koenig RJ. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease. *Thyroid* 2005; 15(8): 835-840.
- Kohn LD, Suzuki K, Nakazato M, Royaux I, Green ED. Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide efflux through the thyrocyte. *TEM*. 2001; 12(1): 10-16.
- Köhrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cel Endocrinol* 1999; 151: 103-119.
- Kusakabe T, Miyake T. Defective deiodination of I-131-labeled L-diiodo-tyrosine in patients with simple goiter. *J Clin Endocr* 1963; 23: 132-139.
- Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. En: Wilson JB, Hoster D, Cronenberg HM, Larsen PR (eds). William's Textbook of Endocrinology. W B Saunders Co. 9<sup>a</sup> ed. 1998; pp: 389-515.
- Laurent E, Mockel J, Takazawa K, Erneux C, Dumont JE. Stimulation of generation of inositol phosphates by carbamylcholine and its inhibition by phorbol esters and iodide in dog thyroid cells. *Biochemical Journal* 1989; 263: 795-801.
- Maia AL, Berry MJ, Sabbag R. Structural and functional differences in the dio 1 gene in mice with inherited type 1 deiodinase deficiency. *Mol Endocrinol* 1995; 9(8): 969-980.

- Matsumoto A, Ishii S. Atlas of endocrine organs, vertebrates and invertebrates. Ed. Berlin, New York. pp 307.
- Mc Kusick VA. Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998 (12<sup>a</sup> ed).
- Mc Nabb FMA. Thyroid Hormones. Prentice Hall, New Jersey. 1992, (1<sup>a</sup> ed).
- Medeiros-Neto G, Kim PS, Yoo SE, Vono J, Targovnik HM, Camargo R, Hossain SA, Arvan P. *J Clin Invest* 1996; 98(12): 2838-2844
- Mertz W. The essential trace elements. *Science* 1981; 213: 1332-1338.
- Morton ME, Chaikoff IL, Rosenfeld S. Inhibiting effect of inorganic iodide on the formation in vitro of thyroxine and diiodotyrosine by surviving thyroid tissue. *J Biol Chem* 1944; 154: 381–387.
- Nakabayashi K, Matsumi H, Bhalla A, Bae J, Mosselman S, Hsu SY, Hsueh A. Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the TSH receptor. *J Clin Invest*. 2002; 109(11): 1445-1452.
- NECHC: New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Correlation of cognitive test scores and adequacy of treatment in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994; 124(3): 383-387.
- Norris DO. Vertebrate Endocrinology. Lea & Febiger, USA. 1985.
- Panneels V, Van den Bergen H, Jacoby C, Braekman JC, Van Sande J, Dumont JE, Boeynaems JM. Inhibition of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production by iodoaldehydes in cultured dog thyroid cells. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 102: 167-176.
- Penel C, Rognoni JB, Bastani P. Thyroid autoregulation: impact on thyroid structure and function in rats. *Am J Physiol*. 1987; 253(2 Pt 1): E165-172.

- Plummer HS. Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter. *JAMA* 1923; 80: 1955.
- Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50(2): 149-155.
- Raben MS. The paradoxical effects of thiocyanate and of thyrotropin on the organic binding of iodine by the thyroid in the presence of large amounts of iodide. *Endocrinology* 1949; 45: 296–304.
- Roche J, Michel R, Michel O, Lissitzky S. Sur la déshalogénéation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique. *Biochimica et Biophysica Acta* 1952; 9: 161–169.
- Rochiccioli P, Dutau G. Trouble de l'hormonosynthèse thyroïdienne par déficit en iodotyrosine-deshalogenase. *Arch Franc Pediat* 1974; 31: 25-36.
- Rosenberg IN, Goswami A. Iodotyrosine deiodinase from bovine thyroid. *Methods Enzymol* 1984; 107: 488-500.
- Rosenberg IN, Goswami A. Purification and characterization of a flavoprotein from bovine thyroid with iodotyrosine deiodinase activity. *J Biol Chem* 1979; 254(24): 12318-12325.
- Rousset BA, Dunn JT. Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. Chapter 2. The thyroid and its diseases – Book chapters. 2005 (fecha de acceso: Abril 2007). Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter2/2-frame.htm>
- Spira O, Gordon A. Thyroid hormone feedback effects on thyroid-stimulating hormone. *Basic Clin. Endocrinol* 1986; 8: 535-578.

- Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder A E. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acid from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83: 1746-1751.
- Stanbury JB, Morris ML. Deiodination of diiodotyrosine by cell-free systems. *J BiolChem*. 1958; 233: 106-108.
- Sterling K, Brenner MA, Newmann ES. Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects. *Science* 1970; 169: 1099-1100.
- Taurog A. Hormone synthesis. En: Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's The Thyroid a Fundamental and Clinical Text. Lippincott-Raven publishers, New York, 7<sup>a</sup> ed. 1996; pp: 47-84.
- Toyoda N, Nishikawa M, Mori Y. Thyrotropin and triiodothyronine regulate iodothyronine 5'-deiodinase messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 rat thyroid cells. *Endocrinology* 1992; 131: 394-398.
- Van Sande J, Grenier G, Willems C, Dumont JE. Inhibition by iodide of the activation of the thyroid cyclic 3',5'-AMP system. *Endocrinology* 1975; 96: 781-786.
- Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Perez-Palacios G, Velazquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles and strategies. *JMedScreen* 1999; 6: 77-79.
- Vela-Amieva M, Hernandez-Osorio C, Gamboa-Cardiel S. Hipertirotropinemia en recién nacidos Mexicanos. *Salud Publica Mex* 2003; 45(4): 269-275.
- Venturi S, Venturi M. Iodide, thyroid and stomach carcinogenesis: evolutionary story of a primitive antioxidant?. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 371-372.

- Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, Le Guen B. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid* 2001; 11: 353-360.
- Visser TJ. Pathways of thyroid hormone metabolism. *Acta Med Austriaca* 1996; 23: 10-16.
- WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Second edition, 2001; WHO/NHD/01.1
- WHO. Iodine, trace elements in human nutrition and health. *WHO*. Geneva; 1996: 49-71.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Progress towards elimination of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948; 174: 555–564.
- Wolff J. Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol Rev* 1964; 44: 45.
- Wu S, Green WL, Huang W, Hays MT, Chopra IJ. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 2005; 15(8): 943-958.