



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

TESIS

**Un modelo Bioquímico de síntesis de triyodotironina y
tetrayodotironina actualizado**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA: **Pino Hernández Jesús Del Ángel**

ASESOR:

Dra. María Esther Revuelta Miranda

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional**

Un modelo Bioquímico de síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina actualizado.

Que presenta el pasante: **Jesús Del Angel Pino Hernández**

Con número de cuenta: **312119706** para obtener el título de: **Licenciado en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q.F.B. Gabriela Escalante Reynoso	
SECRETARIO	Dra. Jazmín Flores Monroy	
1er. SUPLENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	
2do. SUPLENTE	M. en D. María Verónica Vázquez Cianca	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

MCVB/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de tesis y examen profesional

Un modelo Bioquímico de síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina actualizado.

Que presenta el pasante: Jesús Del Angel Pino Hernández

Con número de cuenta: 312119706 para obtener el título de: Licenciado en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q.F.B. Gabriela Escalante Reynoso	
SECRETARIO	Dra. Jazmín Flores Monroy	
1er. SUPLENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	
2do. SUPLENTE	M. en D. María Verónica Vázquez Cianca	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

MCVB/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional**

Un modelo Bioquímico de síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina actualizado.

Que presenta el pasante: **Jesús Del Angel Pino Hernández**
Con número de cuenta: **312119706** para obtener el título de: **Licenciado en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	_____
VOCAL	Q.F.B. Gabriela Escalante Reynoso	_____
SECRETARIO	Dra. Jazmín Flores Monroy	
1er. SUPLENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	_____
2do. SUPLENTE	M. en D. María Verónica Vázquez Cianca	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

MCVB/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional**

Un modelo Bioquímico de síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina actualizado.

Que presenta el pasante: **Jesús Del Angel Pino Hernández**

Con número de cuenta: **312119706** para obtener el título de: **Licenciado en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Dra. María Esther Revuelta Miranda</u>	_____
VOCAL	<u>Q.F.B. Gabriela Escalante Reynoso</u>	_____
SECRETARIO	<u>Dra. Jazmín Flores Monroy</u>	_____
1er. SUPLENTE	<u>Q. Karla Paola Hernández Pérez</u>	_____
2do. SUPLENTE	<u>M. en D. María Verónica Vázquez Cianca</u>	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

MCVB/cga*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional**

Un modelo Bioquímico de síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina actualizado.

Que presenta el pasante: **Jesús Del Angel Pino Hernández**

Con número de cuenta: **312119706** para obtener el título de: **Licenciado en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Esther Revuelta Miranda	_____
VOCAL	Q.F.B. Gabriela Escalante Reynoso	_____
SECRETARIO	Dra. Jazmín Flores Monroy	_____
1er. SUPLENTE	Q. Karla Paola Hernández Pérez	_____
2do. SUPLENTE	M. en D. María Verónica Vázquez Cianca	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

MCVB/cga*

“El futuro tiene muchos nombres. Para los débiles es lo inalcanzable. Para los temerosos, lo desconocido. Para los valientes es la oportunidad”.

Victor Hugo

“Los científicos pueden plantear los problemas que afectarán al medio ambiente con base en la evidencia disponible. Pero su solución no es responsabilidad de los científicos, es de toda la sociedad”.

Mario Molina

Dedicatoria:

Este trabajo está dedicado a mi madre, una mujer ejemplar y pilar en mi vida, quien nunca dejó de creer en mí, desde el día uno estuvo pendiente de mí, tanto en el sentido personal como en el profesional, gracias a ella soy la persona que soy ahora. De corazón agradezco su amor incondicional.

También lo dedico a mi familia, por su apoyo constante, pues sin importar las adversidades, siempre me han extendido su mano para recordarme que puedo contar con ellos.

Y finalmente, lo dedico a mi hijo Daniel, pues su llegada a mi vida durante esta etapa significó mi mayor motivación para salir adelante.

Con mucho cariño, para ustedes.

Agradecimientos:

Agradezco en primera instancia a mi *alma máter*, la Universidad Nacional Autónoma de México, que me formó profesionalmente con la enseñanza de su mística y valores.

Agradezco a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, lugar que me abrió las puertas de sus instalaciones, me llenó de experiencias y aprendizajes invaluable; sin duda forma una de las etapas más importantes de mi vida.

A todos los profesores que fueron partícipes en mi formación académica, por sus enseñanzas y consejos, dentro y fuera de las aulas, por despertar en mí el interés en este bello campo de estudio, agradezco su pasión y dedicación en su labor diaria.

A mi Noé, mi padre, le agradezco por siempre proveerme de lo necesario para que pudiese concluir con esta etapa, por toda la preocupación y enseñanzas que me dio, y que hoy en día son parte importante de mi esencia.

A Carlos y Ana, mis hermanos mayores, por ser mi ejemplo y mi inspiración, nunca dudaron en responderme hasta la más pequeña de mis dudas, en dedicar un tiempo para estudiar conmigo cuando éramos menores, muchos de esos recuerdos y aprendizajes los he llevado por siempre; les agradezco de corazón.

A mis buenos amigos Moisés, Ana Carrillo, David, Luz, Omar, Frida, Adrián, Edwin y Aarón, pues su amistad, compañía y confianza fue esencial en el camino, y me regalaron momentos que recordaré por siempre.

A Abigail, por su compañía, amor y confianza, incondicionalmente me apoyó de un modo sin igual, me brindó siempre las palabras adecuadas para salir adelante en todas las adversidades, me brindó siempre un punto de vista valioso; y de quien me llevo recuerdos muy amenos de vivencias y emociones únicas durante esta etapa.

Y a la Dra. María Esther Revuelta, por los conocimientos impartidos, la confianza depositada en mí y su dedicación y compromiso profesional. Es un ejemplo como humano y profesionista.

INDICES

1.-Índice de contenido temático

1.-INTRODUCCIÓN.....	12
2.-OBJETIVOS.....	14
2.1.-GENERAL.....	14
2.2.-ESPECÍFICOS.....	14
3.-GENERALIDADES DE LA TIROIDES.....	15
3.1.-HISTORIA DEL ESTUDIO DE LA TIROIDES.....	15
3.2.-DESCRIPCIÓN ANATÓMICA DE LA TIROIDES.....	17
3.3.-DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA DE LA TIROIDES.....	19
3.3.1.-FOLÍCULO TIROIDEO.....	20
3.3.2.-CÉLULAS PARAFOLICULARES.....	21
3.4.-RELACIÓN HIPOTÁLAMO-ADENOHIPÓFISIS-TIROIDES.....	21
3.4.1.-HORMONA HIPOTALÁMICA REGULADORA O SECRETORA DE TIROTROPINA (TRH).....	25
3.4.2.-HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH).....	28
3.4.2.1.-RESPUESTA BIOQUÍMICA DE LA CÉLULA FOLICULAR A TSH.....	30
3.4.2.1.1.-Genes inducidos y proteínas sintetizadas.....	30
3.4.3 RECEPTOR DE TSH (TSHR).....	31
3.4.3.1.-INTERACCIÓN RECEPTOR – PROTEÍNAS G.....	32
3.4.3.1.1.-Mecanismo de acción.....	32
4.-TRIYODOTIRONINA Y TETRAYODOTIRONINA.....	35
4.1.-ESTRUCTURA MOLECULAR DE T ₃ Y T ₄	35
4.2.-PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE AMBAS MOLÉCULAS T ₃ Y T ₄	36
4.2.1.-TIROSINA.....	36
4.2.2.-MONOYODOTIROSINA.....	37
4.2.3.-DIYODOTIROSINA.....	38
4.2.4.-TIRONINA.....	38
4.2.5.-TRIYODOTIRONINA.....	39
4.2.6.-rT ₃ O T ₃ REVERSA O INVERSA.....	40
4.2.7.-TETRAYODOTIRONINA O TIROXINA.....	41
4.3.-TIROIDES Y YODO.....	41
4.4.-TIROGLOBULINA, LA PROTEÍNA DEL COLOIDE FOLICULAR, SUSTRATO DE TIROPEROXIDASA FOLICULAR TIROIDEA.....	42

4.4.1.-DESCRIPCIÓN Y PROPIEDADES MOLECULARES	43
4.5.-BIOSÍNTESIS DE T ₃ Y T ₄	46
4.5.1.-SUSTRATOS DE BIOSÍNTESIS	46
4.5.2.-PROTEÍNAS Y ENZIMAS INVOLUCRADAS	46
4.5.2.1.-TIROPEROXIDASA COMO ENZIMA PRINCIPAL DE SÍNTESIS	46
4.5.2.2.-PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS Y ESTRUCTURAS MOLECULARES DE LA TIROPEROXIDASA	47
4.5.3.-EFECTO DE WOLF-CHAIKOFF	50
4.5.4.-REACCIONES Y ETAPAS DE BIOSÍNTESIS de T ₃ y T ₄	51
4.5.4.1.-INGESTA DE YODUROS	51
4.5.4.1.1.-Descripción del proceso y órganos corporales involucrados.....	51
4.5.4.1.1.1.-Ingesta.....	51
4.5.4.1.1.2.- Absorción.....	52
4.5.4.1.1.3.-Distribución	53
4.5.4.1.1.4.-Eliminación.....	53
4.5.4.2.-CAPTACIÓN DE YODUROS.....	54
4.5.4.2.1.-Simportador sodio-yoduro	55
4.5.4.2.1.2.-Mecanismo de captación de yoduros.....	58
4.5.4.2.1.3.-Modelo – organizador gráfico que integre a NIS como la proteína de membrana basolateral del tirocito, explicando características importantes.....	59
4.5.4.2.2.-Pendrina	63
4.5.4.2.2.1.-Descripción y propiedades moleculares	63
4.5.4.2.2.2.-Mecanismo de acción de la pendrina.....	65
4.5.4.3.-ACTIVACIÓN DE YODUROS.....	66
4.5.4.3.1.-Sistema generador de H ₂ O ₂	66
4.5.4.3.1.1-Enzimas DUAL oxidadas (DUOX).....	67
4.5.4.3.1.1.1-. Descripción y propiedades moleculares	67
4.5.4.3.2.-Reacción generadora de H ₂ O ₂	71
4.5.4.3.3.-Reacción catalizada por la tiroperoxidasa	71
4.5.4.3.4.-Glutatión como sustrato reductor	73
4.5.4.4.-YODINACIÓN O YODACIÓN	75
4.5.4.4.1-Reacción de organificación	76
4.5.4.5.- ACOPLAMIENTO.....	77
4.5.4.5.1.-Mecanismo de acción (acoplamiento)	80
4.5.4.5.2.-Diferentes mecanismos propuestos para la síntesis de T ₃	81
4.5.4.5.2.1.-Sitios donantes y aceptores.....	81
4.5.4.5.2.1.1.-Secuencias consenso.....	82

4.5.4.6.-ENDOCITOSIS O INTERNALIZACIÓN DE TIROGLOBULINA DEL COLOIDE	83
4.5.4.6.1.-Mecanismo de endocitosis	83
4.5.4.6.2.-Diferentes mecanismos propuestos	84
4.5.4.6.3.-Modelo organizador gráfico de endocitosis.....	87
4.5.4.7.-PROTEÓLISIS	88
4.5.4.7.1.-Mecanismo de acción	88
4.5.4.7.1.1.-Proteasas y lisosomas	88
4.5.4.7.2.-Diferentes mecanismos propuestos	89
4.5.4.8.-RECICLAJE DE YODURO.....	90
4.5.4.8.1.-Selenoenzimas tiroideas	91
4.5.4.8.1.2.-Yodotironina desyodinasas 2.....	94
4.5.4.8.1.3.- Yodotironina desyodinasas 3.	96
4.5.4.8.2.-Yodotirosina desyodinasas 1 (DEHAL 1).....	96
4.5.4.9.-LIBERACIÓN DE T ₃ y T ₄	98
4.5.4.9.1.-Mecanismo de acción	98
4.5.4.9.2.-Diferentes mecanismos propuestos	101
4.6.-RECEPTORES CELULARES PARA HORMONAS TIROIDEAS y ÓRGANOS BLANCO	103
4.6.1.- RECEPTOR DE HORMONA TIROIDEA.....	103
5.-DISCUSIÓN.....	105
7.-CONCLUSIONES.....	117
8.-REFERENCIAS	121
9.-APENDICE	135
9.1 MODELO DE SÍNTESIS DE HARVEY Y COLABORADORES (1994)	136
9.2 MODELO DE SÍNTESIS DE DEVLIN (1997)	137
9.3 MODELO DE SÍNTESIS DE BRANDAN Y COLABORADORES (2007)	138
9.4 MODELO DE SÍNTESIS DE OSORIO Y LÓPEZ (2011).....	140
9.5 MODELO DE SÍNTESIS DE GROB Y MARTÍNEZ (2012)	143
9.6 MODELO DE SÍNTESIS DE BRANDAN Y COLABORADORES (2014)	145
9.7 MODELO DE SÍNTESIS DE ROSS Y PAWLINA (2014).....	148
9.8 MODELO DE SÍNTESIS DE GARCÍA (2016).....	151
9.9 MODELO DE SÍNTESIS DE HERNÁNDEZ Y COLABORADORES (sin año)	153
9.10 MODELO DE SÍNTESIS DE BARRET Y BARMAN (2016).....	156
9.11 MODELO DE SÍNTESIS DE HALL (2016)	158
9.12 MODELO DE SÍNTESIS DE SILBERNAGL y DESPOPOULOS (2010).....	161

9.13 MODELO DE SÍNTESIS DE SHERWOOD (2011)	163
9.14 MODELO DE SÍNTESIS DE CARVALHO Y DUPUY (2017)	165

2.-Índice de figuras

Figura No. 1. Anatomía de la glándula tiroides.	19
Figura No. 2. Vista microscópica de la tiroides: Folículo tiroideo.....	20
Figura No. 3. Hipotálamo - hipófisis y sus regiones adenohipófisis - neurohipófisis.	22
Figura No. 4. Hipotálamo- hipófisis y su red de vasos sanguíneos.	23
Figura No. 5. Eje hipotálamo- adenohipófisis- tiroides.....	25
Figura No. 6. Estructura química de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH).	26
Figura No. 7. Efectos de TRH con su receptor.	28
Figura No. 8. Estructura tridimensional de cadena β de TSH.	29
Figura No. 9. Estructura tridimensional del receptor para TSH.	31
Figura No.10. Mecanismo de respuesta de receptor acoplado a proteínas G_s	33
Figura No. 11. Mecanismo de respuesta de receptor acoplado a proteínas G_q	34
Figura No. 12. Estructura química de la tirosina (Y).....	36
Figura No. 13. Estructura química de la 3-monoyodotirosina (MIT).....	37
Figura No. 14. Estructura química de la 3, 5-diyodotirosina (MIT).....	38
Figura No. 15. Estructura química de la tironina (T_0).	38
Figura No. 16. Estructura química de la 3, 5, 3'-triyodotironina (T_3).	39
Figura No. 17. Estructura química de la 3, 3', 5'-triyodotironina (rT_3 o T_3 inversa).	40
Figura No. 18. Estructura química de la 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironina (T_4 o tiroxina).....	41
Figura No. 19. Alimentos con yodo.....	42
Figura No. 20. Estructura tridimensional de la subunidad de tiroglobulina.	44
Figura No. 21. Secuencia de aminoácidos de la subunidad de tiroglobulina,	45
Figura No. 22. Estructura tridimensional de la proteína peroxidasa tiroidea humana (TPO). 48	
Figura No. 23. Porcentaje de cumplimiento de yodación de la sal de mesa en México.....	52
Figura No. 24. Interacción entre $3Na^+/2K^+$ ATPasa y NIS.	54
Figura No. 25. Modelo del simportador sodio-yoduro humano (hNIS).	55
Figura No. 26. Estructura cristalina de la bomba de sodio-potasio.	57

Figura No. 27. Transporte de yoduro mediado por NIS.	58
Figura No. 28. NIS, características moleculares.	60
Figura No. 29. Descubrimiento de NIS.	61
Figura No. 30. NIS, significado, mecanismo de acción de esta enzima.	62
Figura No. 31. Bocio por Síndrome de Pendred.	63
Figura No. 32. Regulación de la producción hormonal tiroidea mediada por TSH.	69
Figura No. 33. Estructura tridimensional de la enzima DUOX1 y su factor de maduración DUOXA1.	70
Figura No. 34. Función antioxidante de GSH.	74
Figura No. 35. Residuos de tirosinas contenidos en la secuencia de tiroglobulina.	76
Figura No. 36. Reacción de organificación.	77
Figura No. 37. Interacción entre residuo donante y aceptor en formación de yodotironinas. .	78
Figura No. 38. Propuesta general de mecanismo de acoplamiento de yodotirosinas.	79
Figura No. 39. Reacciones de acoplamiento.	81
Figura No. 40. Tabla de sitios donantes y aceptores de yodotirosilos y secuencias consenso asociadas.	83
Figura No. 41. Endocitosis In Vitro de tiroglobulina.	85
Figura No. 42. Mecanismos de endocitosis de tiroglobulina del colide folicular al citosol del tirocito.	87
Figura No. 43. Proteólisis de la tiroglobulina.	88
Figura No. 44. Estructura tridimensional de catepsina B.	90
Figura No. 45. Enzimas catalogadas como selenoproteínas y función asociada.	92
Figura No. 46. Topología subcelular y función de las desyodasas.	93
Figura No. 47. Estructura tridimensional de yodotironina desyodinasas 2 (D2).	95
Figura No. 48. Inmunotinción para DEHAL1 en tejido tiroideo humano normal.	97
Figura No. 49. La megalina y sus moléculas asociadas a su función general.	102
Figura No. 50. Triyodotironina, tejidos blanco y acciones en genes específicos.	103
Figura No. 51. Características bioquímicas de TR α y TR β	104

Figura No. 52. Mecanismo propuesto para la reacción de organificación resultando en MIT.	112
Figura No. 53. Mecanismo propuesto para la reacción de organificación resultando en DIT.	113
Figura No. 54. Reacción de acoplamiento propuesta para la formación de 3, 5, 3'- triyodotironina.....	114
Figura No. 55. Reacción de acoplamiento propuesta para la formación de 3, 5, 3', 5'- tetrayodotironina.	114
Figura No. 56. Mecanismo de síntesis hormonal de Harvey y colaboradores.....	136
Figura No. 57. Mecanismo de síntesis hormonal de Devlin.	137
Figura No. 58. Mecanismo de síntesis hormonal de Brandan y colaboradores.	138
Figura No. 59. Mecanismo de síntesis hormonal de Osorio y López.	140
Figura No. 60. Mecanismo de síntesis hormonal de Grob y Martínez.	143
Figura No. 61. Mecanismo de síntesis hormonal de Brandan y colaboradores (2014)	145
Figura No. 62. Mecanismo de síntesis hormonal de Ross y Pawlina.	148
Figura No. 63. Mecanismo de síntesis hormonal de García.	151
Figura No. 64. Mecanismo de síntesis hormonal de Hernández y colaboradores.	153
Figura No. 65. Mecanismo de síntesis hormonal de Barret y Barman.	156
Figura No. 66. Mecanismo de síntesis hormonal de Hall.	158
Figura No. 68. Mecanismo de síntesis hormonal de Sherwood.....	163
Figura No. 69. Mecanismo de síntesis hormonal de Carvalho y Dupuy.	165

ABREVIATURAS

A	Adenina	DUOXA2	Factor de maduración dual oxidasa 2
a.a.	Aminoácido(s)	EGF	Factor de crecimiento epidérmico
Asn	Asparagina	FAD	Flavina adenina dinucleótido
Asp	Ácido aspártico	Fe	Hierro
ATP	Adenosin trifosfato	FSH	Hormona foliculoestimulante
C	Citosina	G	Guanina
Ca²⁺	Ión calcio	GDP	Guanosin difosfato
cAMP	Adenosin monofosfato cíclico	Gln	Glutamina
CART	Neuropéptido de transcripción regulada por cocaína y anfetamina	Glu	Ácido glutámico
CCP	Proteína de control de complemento	Gly	Glicina
CFTR	Regulador transmembrana de fibrosis quística	GPCR	Receptor acoplado a proteína G
Cis	Cisteína	Gpx	Glutación peroxidasa
ClCn5	Canal de cloruro 5	Grp94	Endoplasmina
ClO₄⁻	Ión perclorato	GSH	Glutación
CREB	Elemento e respuesta a cAMP	GSSG	Glutación disulfuro
D1	Desyodasa 1	GTP	Guanosin trifosfato
D2	Desyodasa 2	H₂O₂	Peróxido de hidrógeno
D3	Desyodasa 3	hAIT	Transportador de yoduro apical humano
DAG	Diacilglicerol	HCG	Gonadotropina coriónica humana
DEHAL 1	Yodotirosina desyodinasas 1	HDL	Lipoproteína de alta densidad
DIO	Yodotironina desyodinasas	His	Histidina
DIT	Diyodotirosina	I⁰	Yodo cero
cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementario	I⁻	Ión yoduro
DUOX1	Dual oxidasa 1	I⁺	Ión yodonio
DUOX2	Dual oxidasa 2	I₂	Yodo molecular
DUOXA1	Factor de maduración dual oxidasa 1	IO⁻	Hipoyodito
		IP₃	Inositol trifosfato

K⁺	Ión potasio	rT₃	Triyodotironina reversa
kb	Kilo bases	SCN⁻	Ión tiocianato
kDa	Kilo Dalton	Se	Selenio
Km	Constante de afinidad de Michaelis-Menten	Sec	Selenocisteína
kpb	Kilo pares de bases	Ser	Serina
LDL	Lipoproteína de baja densidad	STAS	transportador de sulfato y factor anti-sigma
LH	Hormona luteinizante	T	Timina
MIT	Monoyodotirosina	T₂	Diyodotironina
MPO	Mieloperoxidasa	T₃	Triyodotironina
Na⁺	Ión sodio	T₄	Tetrayodotironina
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido	TBG	Globulina fijadora de tiroxina
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato	Tg	Tiroglobulina
NH₂	Amino	TGFb	Factor de crecimiento transformante beta
NIS	Simportador sodio-yoduro	ThOX1	Oxidasa tiroidea 1
NO₂⁻	Ión nitrito	ThOX2	Oxidasa tiroidea 2
NPV	Núcleo paraventricular	Thr	Treonina
NPY	Neuropéptido Y	TPO	Tiroperoxidasa
NUE	NIS Upstream Enhancer	TR	Tiorredoxin reductasa
OPS	Organización Panamericana de la Salud	TRE	Elemento de respuesta a la hormona tiroidea
pb	Pares de bases	TRH	Hormona liberadora de tirotrópina
pH	Potencial de Hidrógeno	TRH-R1	Receptor de hormona liberadora de tirotrópina
PIP₂	fosfatidilinositol 4,5-bifosfato	TRα	Receptor de hormona tiroidea alfa
PKA	Proteína quinasa A	TRβ	Receptor de hormona tiroidea beta
pKa	Potencial de constante de acidez	TSH	Hormona estimulante de la tiroides
PKC	Proteína quinasa C		
PLC	Fosfolipasa C		
RE	Retículo endoplásmico		
RER	Retículo endoplásmico rugoso		

TSHR	Receptor de hormona estimulante de la tiroides	TTG	Transtiretina
TSHRH	Hormona liberadora de TSH	Tyr	Tirosina
TTF1	Factor de transcripción tiroideo 1	U	Uracilo
TTF2	Factor de transcripción tiroideo 2	Y	Radical tirosilo

RESUMEN

Las propuestas de síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina en la glándula tiroides han tratado de ser esclarecidas cada vez más desde la segunda mitad del siglo XX. Sin embargo, existen tantas interrogantes como puntos a esclarecer respecto a las moléculas que se descubren con el paso del tiempo, así como las especies y reacciones de tales moléculas que realmente están involucradas en la síntesis. Lo anterior nos ha llevado a postular, desde un enfoque bioquímico, integral y actualizado, un mecanismo de síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina, basado en una revisión bibliográfica documental de los mecanismos propuestos más representativos de la época. En este trabajo se describen las propiedades bioquímicas de moléculas implicadas en la síntesis, desde aquellas que se conocen desde los primeros postulados de síntesis hormonal, como la ampliamente estudiada tiroglobulina (Tg), y la enzima principal involucrada, tiroperoxidasa (TPO); hasta aquellas cuya integración a la síntesis hormonal es más reciente, como las enzimas DUOX2, las proteasas catepsinas, el simportador sodio-yoduro (NIS) y las enzimas yodotironina desyodinasas. Nuestra investigación ha permitido proponer un mecanismo actualizado de síntesis hormonal, y nos ha permitido evidenciar los puntos persistentes de discusión que seguirán estando sujetos a estudio en laboratorios de investigación.

1.-INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides es un órgano endocrino ubicado en la región del cuello, específicamente sobre el primer anillo de la tráquea, de forma variable de acuerdo a la especie del vertebrado que la posee, con forma de “mariposa” en el ser humano, bastante irrigada, que tiene la función bioquímica de sintetizar hormonas, de dos tipos moleculares que son: derivadas de aminoácido tirosina como la 3, 5, 3'-triyodotironina (triyodotironina o T₃) y la 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironina (tetrayodotironina, tiroxina o T₄), producidas en las células epiteliales foliculares; y la hormona proteica calcitonina, producida en las células C, conocidas también como parafoliculares. Hormonas de interés debido al papel funcional que poseen como es la regulación del metabolismo basal y de los niveles de calcio circulantes en sangre, ambos efectos importantes para la salud en la especie humana que es de nuestro interés.

Estudiar los mecanismos que explican cómo se sintetiza la triyodotironina (T₃) y la tetrayodotironina (T₄), nos lleva a establecer los requerimientos moleculares para ella, las enzimas y proteínas necesarias e indispensables para estos procesos, descubriendo que la glándula tiroides requiere yoduro, coenzimas NADH·H⁺, agente oxido-reductor H₂O₂, “bomba de yoduro” para captar el anión, tiroperoxidasa para activar yoduro, tiroglobulina que posee radicales tirosilo que se yodian, acoplan y sintetizan estas dos moléculas. Procesos moleculares y metabólicos estudiados en el siglo XX, con antecedentes de estudio desde el Siglo II por Galeno (Alarcón, 2017), con interesantes descubrimientos anatómicos, médicos, fisiológicos y bioquímicos, que son evidencia de la importancia de la triyodotironina como hormona metabólica. Mecanismos que van modificándose de acuerdo a la investigación de vanguardia y a consecuencia del estudio del genoma humano y de los avances en Biología molecular.

La ingesta de yoduros se ha estudiado ampliamente y se conoce como es que el yoduro se encuentra en sangre (plasma), que la tiroides lo capta y lo utiliza para la síntesis de la triyodotironina y tetrayodotironina. Se descubre una proteína denominada NIS que participa en la captación de yoduros y que modifica este proceso que es descrito en muchos textos, aspecto que requiere del estudio, análisis y discusión, además de permitir que se plantee un nuevo mecanismo de cómo sucede y replantear el papel de las enzimas 3Na⁺/2K⁺ ATPasa y el gasto de ATP en esta reacción clave para que la célula folicular “capte” el yoduro.

Se descubre a la enzima pendrina, codificada por el gen *PDS* ubicado en posición 7q22-31, como una proteína que “bombea” yoduros al coloide folicular, aspecto que requiere revisión

para replantear el lugar en que ocurre la activación de yoduros, yodinación y acoplamiento de DIT y MIT para la formación de T_3 y de T_4 en su caso con dos DIT. Aspectos de nuestro interés y que contribuirán para hacer la propuesta nuestra al mecanismo de biosíntesis.

Por otra parte se plantea la existencia de megalina como una proteína ubicada en el polo apical de la célula folicular que se une a tiroglobulina en etapa de liberación una vez endocitada que trae como parte de los aminoácidos de su secuencia a T_3 y T_4 y que se une a lisosomas que poseen las células epiteliales foliculares tiroideas en su citosol para unirse al endosoma obtenido al introducirse la tiroglobulina con los radicales triyodotirosilo y tetrayodotirosilo además de rT_3 , MIT y DIT, a la célula para formar un endolisosoma que es citado en la mayoría de las referencias como fagolisosoma (aspecto a discutir en este trabajo); lugar en el que ocurre la proteólisis de la tiroglobulina, rompiéndose los enlaces peptídicos entre los aminoácidos de esta proteína y liberándose, situación que conlleva a la liberación de las moléculas triyodotironina y tetrayodotironina.

Los modelos celulares que explican la biosíntesis de la molécula triyodotironina, que es la hormona producida por las células foliculares tiroideas, serán presentados y discutidos en este trabajo, haciendo la propuesta del modelo bioquímico que explique este proceso, introduciendo los mecanismos propuestos que existen al respecto, así como la importancia y papel que desempeñan las diferentes moléculas implicadas durante los pasos de la síntesis hormonal.

Se explicarán otros aspectos generales de la glándula tiroidea, y se detallarán cada uno de los pasos implicados en la síntesis de la T_3 y T_4 , y se abordarán aspectos generales del metabolismo que es regulado por triyodotironina.

Se considera que el mecanismo propuesto aporta un análisis reciente y completo de los procesos moleculares que ocurren en el foliculo tiroideo enfocados en la síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina, aportando actualidad al tema; ya que hasta nuestros tiempos, existe una gran variedad de mecanismos propuestos, con moléculas cuya función es bien conocida; no obstante, también persisten puntos de discusión en el mecanismo de síntesis hormonal, en donde se discuten determinadas moléculas y/o especies involucradas, y que diferentes autores abordan desde un punto de vista diferente; por tanto, nosotros nos planteamos a revisar estos puntos de discusión con el fin de esclarecer estas discrepancias entre autores.

2.-OBJETIVOS

2.1.-GENERAL

Revisar, analizar y discutir la información documental relacionada con los aspectos bioquímicos de la síntesis de T₃ (triyodotironina) y T₄ (tetrayodotironina) en la célula folicular tiroidea, apoyado en una revisión bibliográfica, hemerográfica y digital del tema, estableciendo y clarificando los mecanismos bioquímicos involucrados, ubicando semejanzas y diferencias de lo propuesto; para proponer nuevos procesos bioquímicos fundamentados que permitan establecer la síntesis de esa hormona con sus respectivos mecanismos de acción.

2.2.-ESPECÍFICOS

2.2.1.-Analizar los procesos bioquímicos que realiza hipotálamo, adenohipófisis y tiroides para estimular en la última glándula la biosíntesis de triyodotironina, estableciendo la relación hormonal entre ellas y sus generalidades.

2.2.2.-Describir que es la tiroides, su unidad funcional el folículo tiroideo y la relevancia bioquímica que posee este órgano, al enfatizar la importancia y utilidad que tiene el yoduro para ésta, describiendo estructuralmente a la triyodotironina como hormona, y otras moléculas implicadas.

2.2.3.-Documentar los pasos que implica la biosíntesis de triyodotironina y tetrayodotironina en la célula epitelial folicular tiroidea, los mecanismos moleculares que cada uno de ellos tiene, enfatizando las moléculas enzimáticas y proteicas que participan en estos procesos, al presentar las características moleculares de éstas.

2.2.4.-Establecer los diferentes modelos existentes que explican teóricamente la biosíntesis de T₃ y T₄, analizando semejanzas y propuestas de mecanismos de acción diversos que permitan la discusión fundamentada.

2.2.5.-Construir una nueva propuesta del mecanismo de síntesis de las hormonas tiroideas derivada de tirosina, con bases moleculares que den modernidad a estos conceptos.

3.-GENERALIDADES DE LA TIROIDES

3.1.-HISTORIA DEL ESTUDIO DE LA TIROIDES

Los diferentes estudios de la glándula tiroides datan del siglo II, época en que se realizaban disecciones de animales para estudiar y comparar la anatomía humana con la de los animales diseccionados, especialmente los monos. Fue entonces cuando Galeno, uno de los médicos griegos más notables de la época, notó que existía cierta semejanza del cartílago laríngeo con un escudo (*θυρεος*). Posteriormente se acuñó el término *tiroides* de *escudo* (*θυρεος*), y *forma* (*ειδος*). Los romanos prefirieron usar el término *scutiformi* que tiene el mismo significado (Quiroga, 2013).

Los médicos de la antigüedad no prestaban atención a la glándula, a excepción de los casos en que se hipertrofiaba. Por lo anterior, se relacionaba a la glándula con los vistosos ensanchamientos del cuello, a los cuales se referían con los términos *broncocele* o *struma*. Fue hasta el año de 1543 cuando el reconocido anatomista Andreas Vesalio se interesó y adentró en el estudio de la glándula, llamándola *glandulae laryngis* en su obra “*De humani corporis fabrica*”. Dos décadas más tarde, en 1563 el italiano Bartolomeo Eustachio en su obra *Opuscula se refiere* a ella como *glandulam thyroideam*, aunque su obra fue publicada veinte años más tarde. Finalmente, el aporte del doctor Thomas Wharton en 1656 en su obra *Adenographia* propone el nombre definitivo en latín como *glandula thyroidae*, es decir, tiroidea (Quiroga, 2013), 200 años después se establece la función endocrina de ésta (Becker, Bremner, Hung, Kahn, Loriaux, Nylén, Rebar, Robertson & Wartofsky, 1995).

Durante el siglo XVIII se estableció una relación entre la glándula tiroides y la afección que hoy se conoce como “bocio”, la cual se describió desde el tiempo de las civilizaciones antiguas, principalmente los griegos, seguidos de egipcios y chinos. Por lo anterior, para finales del siglo XVIII, se comenzaron a practicar cirugías de tiroides (referidas como tiroidectomías) en pacientes con bocio, con el ligero inconveniente de realizarse sin saber la relación existente entre la glándula tiroides y los procesos bioquímico-fisiológicos que ésta regula. El primer registro de este tipo de intervención data de 1791 por Pierre Joseph Desault (Revuelta & Alarcón, 2017). A comienzos del siglo XIX la tiroidectomía era considerada un procedimiento altamente peligroso, pues para esas fechas se habían realizado menos de una decena de intervenciones y todas casi habían terminado en la muerte postoperatoria del paciente. Los cirujanos de la época se abstenían de realizar tiroidectomías por las complicaciones que

presentaban, tales como hemorragias masivas, sepsis y daño de estructuras adyacentes, alcanzando tasas severamente altas de morbi-mortalidad. Sin embargo, a finales del siglo XIX, de la mano del cirujano Emil Theodor Kocher, se perfeccionó el procedimiento de la tiroidectomía (Maris, S. & Novelli, F., 2017). En 1833, Kocher registró 101 cirugías de tiroides con 13 fallecidos. Para 1872 realizó 9 enucleaciones de nódulo, 2 marsupializaciones de quistes y 2 tiroidectomías totales; el resultado: 2 pacientes fallecidos por infección. No obstante, en los años siguientes mejoraría su técnica, incluso desarrollando una pinza hemostática quirúrgica que en la actualidad lleva su nombre (Revuelta & Alarcón, 2017).

La evolución de enfermedades asociadas a tiroides permitió establecer en 1811 el descubrimiento de cáncer de tiroides; en 1825 Parry señala el daño tóxico difuso en la glándula; Graves y Basedow en 1840 estudian lo que ahora es el hipertiroidismo que lleva su nombre; el mixedema se descubre en 1874, la enfermedad de Hashimoto en 1912; en 1936 la tiroiditis se estudia por De Quervain. La identificación de la triyodotironina en 1956 marca el despegue en las investigaciones de la bioquímica tiroidea (Becker, Bremner, Hung, Kahn, Loriaux, Nylén, Rebar, Robertson & Wartofsky, 1995).

La cirugía surgió antes de que se pudiera comprender cuál era la fisiopatología de la glándula. Kocher advirtió que, en algunos pacientes, especialmente aquellos a los que se les había realizado tiroidectomías totales se volvían depresivos, con baja temperatura corporal, obesos, e incluso denotaban retraso mental. Estos hechos condujeron al descubrimiento de lo que posteriormente se conocería como *hipotiroidismo*, permitiendo dilucidar la verdadera función de la glándula tiroides. En 1891 ocurrió un acontecimiento trascendental en el estudio de la glándula tiroides: George Murray comunicó que el uso intramuscular de extracto tiroideo de cordero en un paciente con una complicación común del hipotiroidismo conocida como *mixedema*, mejoraba dramáticamente el cuadro clínico del hipotiroidismo. Incluso, este tratamiento es reconocido como el primer reemplazo hormonal exitoso en la historia de la medicina (Maris, S. & Novelli, F., 2017). Esto hizo pensar a los académicos que sus investigaciones tenían importancia para su uso en la cama del enfermo, así que los casos de hipotiroidismo se empezaron a tratar con tiroides desecado y jarabe de rábano yodado, y el bocio endémico se empezaba a prevenir en Suiza en 1920 con la adición de yodo a la sal de consumo humano (Jacome, 2017).

Desde entonces, el tratamiento con hormonas tiroideas ha experimentado un notable desarrollo, existiendo hoy en día distintas formulaciones e indicaciones (Maris, S. & Novelli, F., 2017). Kocher sugirió en 1895 la posibilidad de que la glándula tiroides tuviera yodo. Sin embargo, fue en el año de 1896, cuando el bioquímico alemán E. Bauman encontró altos niveles de este

anión en la glándula en cuestión. Más adelante, el trabajo de Oswald con tiroglobulina proporcionó la base que permitió establecer la relación entre el yodo y la glándula tiroidea. El aislamiento de la hormona tiroidea *tiroxina* mediante cristalización, obtenida de tejido glandular tiroideo efectuada en 1904 por Kendall, así como la elucidación de la estructura química de la tiroxina y su síntesis por Harington y Barger en 1926 y 1927, clarificó la naturaleza y estructura química de la hormona (Khatawkar & Awati, 2015). Gross y Pitt-Rivers descubrieron como una variante de la tiroxina a la hormona *triyodotironina*, se caracterizaba por tener un efecto más rápido y potente que la acción de la tiroxina; además de ser clínicamente efectiva en el tratamiento del mixedema (Jacome, 2017).

Los estudios y avances en la elucidación de lo que esta glándula produce, específicamente la T₃, cómo lo hace, sus efectos, mecanismos de acción de lo que derivan sus receptores celulares y el papel que posee como una molécula que actúa como factor de transcripción, con efectos bioquímico- metabólicos importantes, ha permitido ubicarla como un órgano importante en el metabolismo basal de los vertebrados, describiendo y tratando las patologías más frecuentes como lo son el hipotiroidismo y el hipertiroidismo, con nuevas alternativas médicas y farmacológicas. Para nosotros el enigma existe al apreciar en fuentes documentales procesos metabólicos en los que se generaliza y se ha dado poca importancia a la bioquímica de formación de los dos derivados de aminoácidos que se producen en el folículo tiroideo, la T₃ y la T₄; aspectos a tratar en este trabajo de tesis buscando plantear el mecanismo general de biosíntesis de ellas con la actualidad que implica la búsqueda y compilación de información en esta época y sus repercusiones metabólicas. Es necesario destacar que el cáncer tiroideo y la investigación que se ha desarrollado al respecto ha contribuido a nuevos descubrimientos bioquímicos de la tiroidea como lo es las nuevas proteínas implicadas en la biosíntesis de la hormona tiroidea (T₃) y sus derivados.

3.2.-DESCRIPCIÓN ANATÓMICA DE LA TIROIDES

La glándula tiroidea tiene una forma casi simétrica, se encuentra situada delante y a los lados de tráquea y de la laringe, en la parte mediana del tercio inferior del cuello. Debido a su concavidad posterior, la glándula rodea el eje visceral aerodigestivo (Latarjet & Ruiz, 2008). Aproximadamente el 50% de las glándulas tiroideas tienen un tercer lóbulo conocido como piramidal, extendido hacia arriba desde el istmo. En condiciones normales, la glándula tiroidea pesa aproximadamente 30 g (Tortora & Derrickson, 2013).

La glándula tiroides está constituida por dos lóbulos localizados a la izquierda y a la derecha del órgano, unidos por un istmo transversal, de tal forma que el conjunto adopta la forma de una “H”, mariposa o “moño” en la especie humana. Sus dos lóbulos se distinguen como derecho e izquierdo. De forma individual, su parte inferior es más gruesa que la superior que se adelgaza hacia arriba hasta terminar en un vértice (Latarjet & Ruiz, 2008).

El istmo tiroideo reúne a los dos lóbulos, con los cuales se continúa sin límite preciso. Su cara anterior es convexa y su cara posterior es cóncava, ésta última abraza a los dos primeros cartílagos traqueales. Su borde inferior es cóncavo y hacia abajo, está a veces desarrollado en un lóbulo tiroideo medio. Su borde superior, cóncavo hacia arriba llega cerca del cartílago cricoides. Desde la parte media, muy ligeramente hacia la izquierda del borde superior, asciende el lóbulo piramidal (pirámide de Lalouette), que es una prolongación aplanada, alargada, cuyo vértice afinado alcanza el borde superior del cartílago tiroides y puede llegar al hueso hioides, desde donde se encuentra prolongado por un ligamento suspensor, vestigio del conducto tirogloso (Latarjet & Ruiz, 2008).

Como toda glándula de sistema endocrino, la tiroides dispone de abundantes vasos sanguíneos que la irrigan, que se derivan de la arteria principal y que vienen del corazón hacia la cabeza para aportar el flujo sanguíneo necesario. En cuanto a las arterias se describen cuatro de ellas, dos de cada lado: las arterias tiroideas superiores y las arterias tiroideas inferiores. Inconstantemente puede haber una quinta arteria referida como arteria tiroidea. A partir de los espacios interlobulares de la glándula se forman venas superficiales subcapsulares voluminosas, que son drenadas por cuatro corrientes: superior, inferior, lateral (media), e ístmicas o medianas (Latarjet & Ruiz, 2008). En la figura No. 1 se muestra a la glándula tiroides, apréciense las regiones anatómicas que la caracterizan.

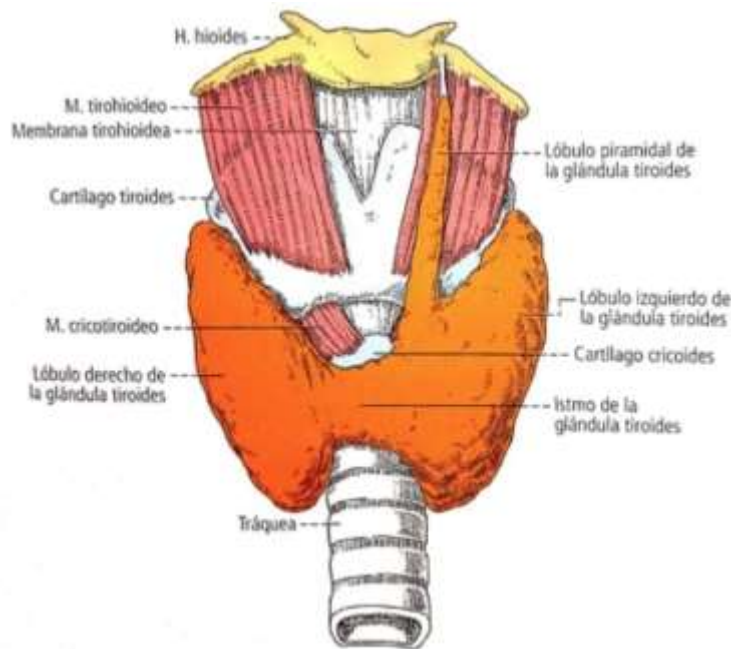


Figura No. 1. Anatomía de la glándula tiroides.

Glándula endócrina de forma de H, moño o mariposa, localizada en la región del cuello, sobre el primer anillo de la tráquea.

(Latarjet & Ruiz, 2008)

3.3.-DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA DE LA TIROIDES

Desde el punto de vista histológico, se observa en el campo del microscopio sacos esféricos conocidos como folículos tiroideos, que forman la mayor parte de la glándula tiroides. La pared de cada folículo consiste principalmente en células conocidas como células foliculares o células epiteliales foliculares tiroideas; la mayoría de las cuales se extienden hacia la luz (espacio interno) del folículo, ellas son productoras de triyodotironina y tetrayodotironina. El resto de las células que conforman el epitelio folicular tiroideo son las células parafoliculares o células C. Ubicadas en el espacio interfolicular, las células C producen la hormona calcitonina, que se encarga de regular el metabolismo del calcio (Tortora & Derrickson, 2013).

Derivado de las arterias tiroideas inferior y superior surge una extensa red de capilares fenestrados que rodea los folículos. En el tejido conjuntivo interfolicular se encuentran capilares linfáticos que incluso pueden proveer una segunda alternativa que transporte de hormonas desde la glándula (Ross & Pawlina, 2015). Véase la figura 2, en la que se presenta esta estructura microscópica de la tiroides.

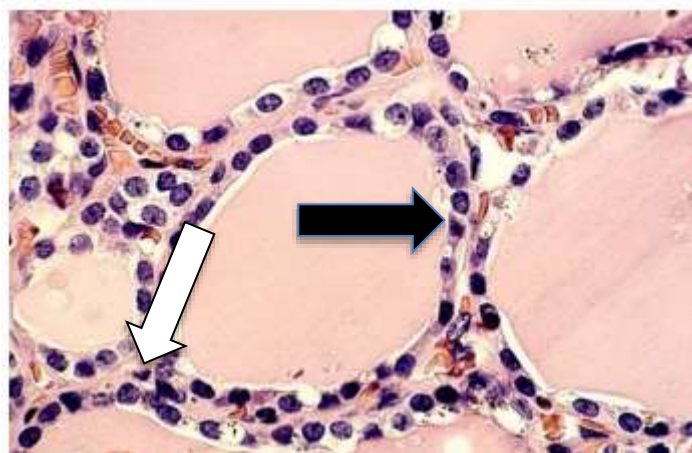


Figura No. 2. Vista microscópica de la tiroides: Folículo tiroideo.

La flecha blanca señala células parafoliculares tiroideas secretoras de calcitonina y la flecha negra indica folículos tiroideos y sus células epiteliales foliculares tiroideas, secretoras de triyodotironina y tetrayodotironina.

Figura tomada y editada de (Hernández, M., Rendón, M. & Mesa M., s/a)

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3FzyL8p>

Consulta realizada el 28 de octubre de 2018

3.3.1.-FOLÍCULO TIROIDEO

Como unidad morfológica y funcional, la estructura del folículo tiroideo es similar a un compartimento de aspecto quístico, regularmente esferoidal, cuya pared se encuentra conformada por un epitelio simple cúbico o cilíndrico. El diámetro de cada folículo es variable, por lo general oscilan entre 0.2 mm y 1 mm, constituyen casi la totalidad de la masa de la glándula tiroides. Cada estructura folicular, contiene en su interior una sustancia de consistencia gelatinosa, denominada coloide. Las superficies de las células foliculares están en contacto con el coloide, mientras que las superficies basales se apoyan sobre una lámina basal típica (Ross & Pawlina, 2015).

La célula folicular, denominada también como tirocito, están delimitadas por una membrana celular que tiene contacto con diferentes puntos de interés. La membrana apical, que está en contacto con el coloide y forma microvellosidades; la membrana basolateral, que está en contacto con las células vecinas y con la membrana basal del endotelio de los capilares, son las barreras que delimitan la totalidad del folículo tiroideo (Ondo, 2009).

Se ha demostrado que las células foliculares de manera individual varían en forma y tamaño de acuerdo con el estado funcional de la glándula. En preparados teñidos con hematoxilina-eosina (H&E), se exhibe un citoplasma ligeramente basófilo con núcleos esferoidales que

denotan uno o más nucleolos prominentes. El complejo de Golgi es de ubicación supranuclear. En el nivel ultraestructural, las células foliculares muestran complejos de unión típicos en su extremo apical, así como microvellosidades cortas en la superficie celular apical. Hay una abundancia de cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER). En el citoplasma apical hay pequeñas vesículas que son morfológicamente similares a las vesículas asociadas al complejo de Golgi; hay también abundantes lisosomas y vesículas endocíticas, que de manera general se identifican como estructuras de reabsorción coloidal (Ross & Pawlina, 2015). Véase la figura No. 2. Estas células foliculares tienen una membrana compleja debido a la presencia de varias estructuras; además tienen enzimas intracelulares que le permiten realizar su función básica; esto es, la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas (García, 2016).

3.3.2.-CÉLULAS PARAFOLICULARES

También mencionadas como células C. Se ubican en la periferia del epitelio folicular y por dentro de la lámina basal del folículo. A diferencia de las células foliculares, las células parafoliculares no están expuestas a la luz folicular. Su función especializada consiste en la síntesis y secreción de calcitonina, una hormona que se encarga de regular el metabolismo del calcio. Bajo la tinción de H&E, las células C se tiñen pálidamente, apareciendo muy aisladas o como cúmulos celulares pequeños. Haciendo uso de microscopía electrónica, muestran muchas vesículas de secreción con diámetros de entre 60 nm y 550 nm, además de un prominente complejo de Golgi (Ross & Pawlina, 2001). Véase figura No. 2.

3.4.-RELACIÓN HIPOTÁLAMO-ADENOHIPÓFISIS-TIROIDES

El funcionamiento de la glándula tiroidea se ve regulado por un sistema fisiológico conocido como eje tiroideo. Éste es un ejemplo clásico de un circuito de retroalimentación endócrino, en el cual se distinguen 3 escalones: hipotálamo, hipófisis y tiroidea (Harvey, Johns, McKusick, Owens & Ross, 1994). Véase figura No. 3.

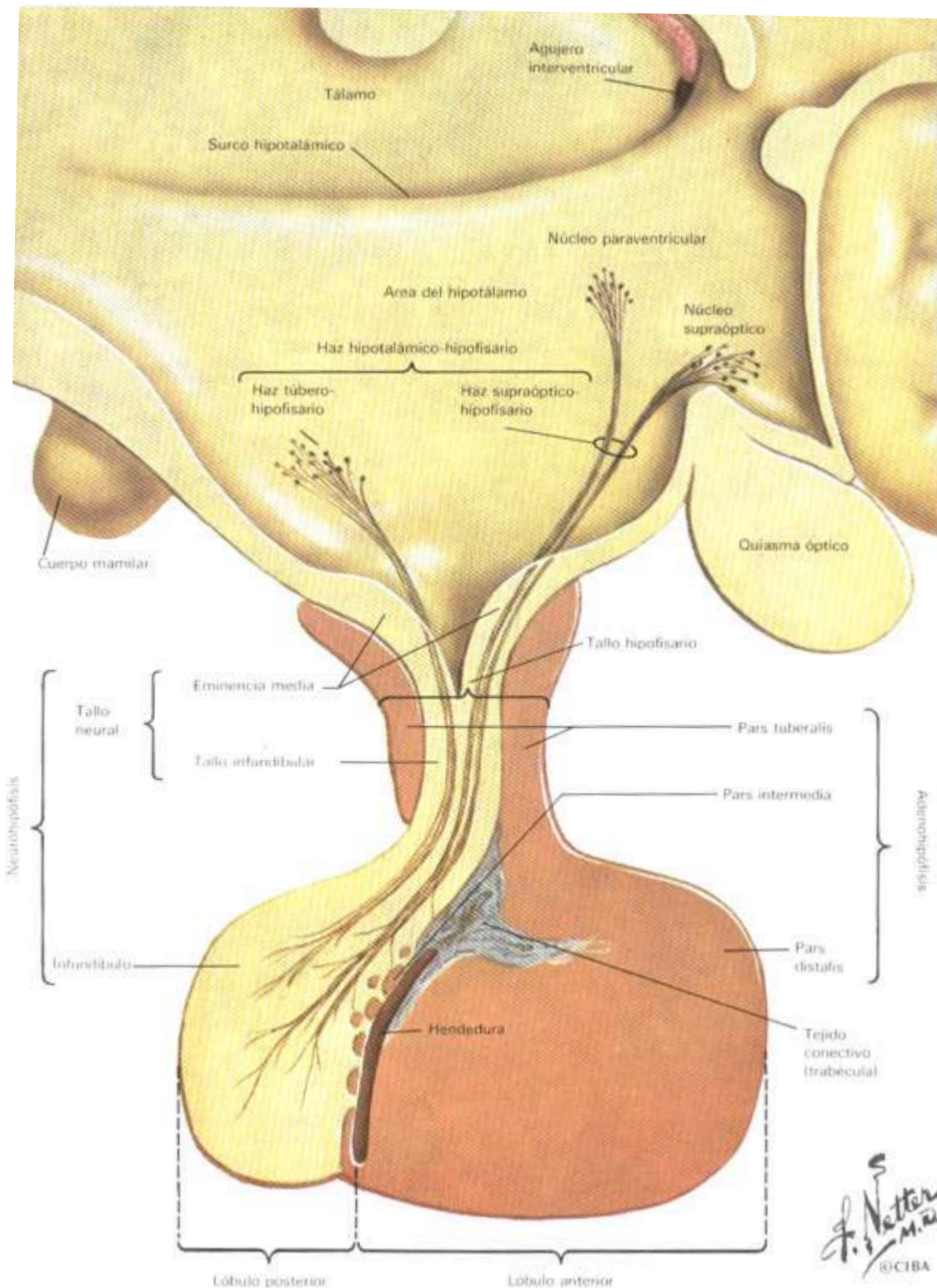


Figura No. 3. Hipotálamo - hipófisis y sus regiones adenohipófisis - neurohipófisis.

El hipotálamo es una región del sistema nervioso central, ubicado en el tercer ventrículo cerebral, este posee neuronas de axón largo y de axón corto que producen neuropéptidos. Las neuronas de axón corto liberan hormonas hipotalámicas secretoras de otras hormonas en adenohipófisis, entre ellas se ubica a TRH.

(Hansen, 2015)

El hipotálamo es el primero de ellos y encabeza el eje. Se le reconoce como una estructura nerviosa, situada en torno al tercer ventrículo, por encima de la hipófisis a donde se encuentra unida gracias al tallo hipofisario; ocupa aproximadamente el 1% del volumen total del encéfalo humano. Sus efectos se ejercen principalmente sobre 3 sistemas: el sistema endocrino, el sistema nervioso autónomo y el sistema límbico. Tiene la cualidad de verse afectado por las diferentes hormonas que se encuentran concentradas en sangre. Por lo cual funciona como centro integrador y regulador de los mensajes provenientes tanto del entorno, como del interior del organismo, produciendo finalmente respuestas integradas a los estímulos percibidos. El hipotálamo se comunica con la hipófisis mediante conexiones vasculares con el lóbulo anterior de la hipófisis. Debido a esta conexión vascularizada que permite la interacción de éstas dos estructuras, se le ha asignado a este sistema el nombre de sistema portal hipotálamo-hipofisario, de manera que tanto hormonas como factores liberadores secretados por el hipotálamo puedan desplazarse hacia la hipófisis, donde reconocen a sus células diana para actuar sobre ellas (Brandan, N., Llanos, I., Niño, C., Ragazzoli, M. & Ruiz, D., 2007). Véase figura No. 4

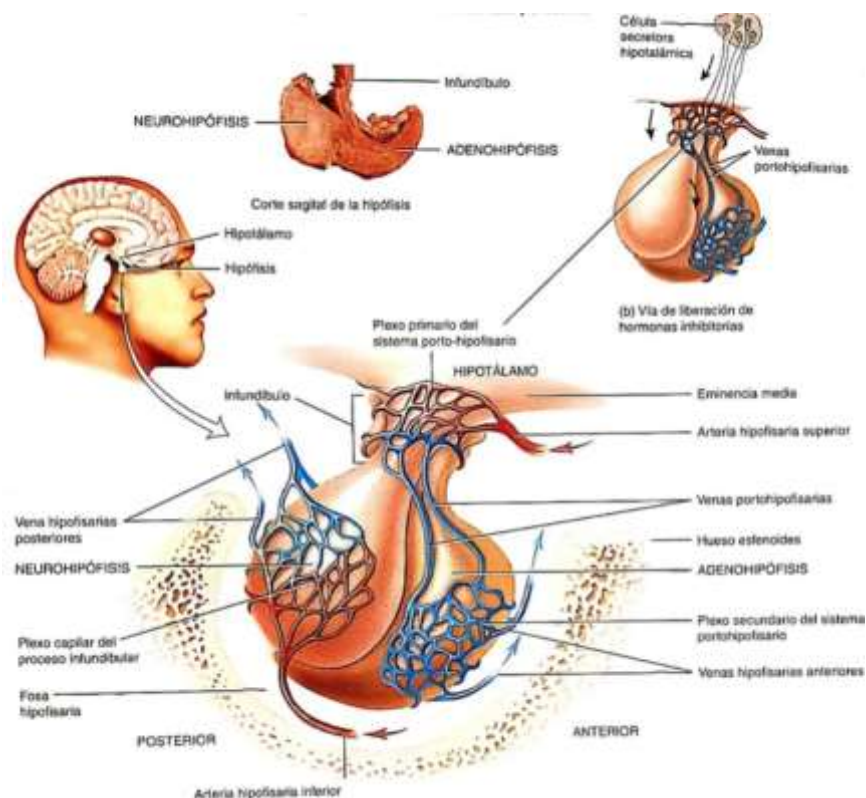


Figura No. 4. Hipotálamo- hipófisis y su red de vasos sanguíneos.

Se ilustra la hipófisis anterior, denominada también como adenohipófisis, y la hipófisis posterior, denominada neurohipófisis, en conjunto mantienen una compleja red de vasos sanguíneos.

(Tortora & Derrickson, 2013)

La hipófisis, como segundo componente del eje, es conocida también como glándula pituitaria como concepto antiguo. Se encuentra debajo del hipotálamo dentro de una región conocida como la silla turca del esfenoides, en el suelo de la cavidad craneal, encontrándose unida a la base del cerebro por el tallo hipofisario. La hipófisis está conformada por dos lóbulos (el anterior, *Pars distalis* o adenohipófisis y el posterior, *Pars tuberalis* o neurohipófisis, que difieren en estructura y función. El lóbulo anterior deriva desde el punto de vista embriológico de una evaginación del techo de la faringe; está compuesto por grupos de células glandulares separadas por conductos sanguíneos y cubierta por una cápsula de colágeno. El lóbulo posterior deriva de la base del cerebro (evaginación del tercer ventrículo), y está compuesto por tejido nervioso y células neurosecretoras. El área que queda entre el lóbulo anterior y posterior de la hipófisis apenas está desarrollada en los humanos, se llama lóbulo intermedio (*Pars intermedia*) y tiene el mismo origen embriológico que el lóbulo anterior (Brandan, et. al., 2007).

La tiroides es el tercer miembro del eje; que como glándula endocrina se encuentra altamente perfundida. Como unidad morfológica funcional de la glándula tiroidea, se tiene al folículo tiroideo constituido por una mono capa de células epiteliales cúbicas, también llamados tirocitos, alrededor del líquido viscoso de proteínas denominado coloide, constituido en un 80% de tiroglobulina (Tg). La tiroglobulina funge como molécula precursora de las hormonas tiroideas; es la materia prima en el mecanismo de síntesis de triyodotironina y tiroxina (Ondo, 2009). Véase figura No. 5.

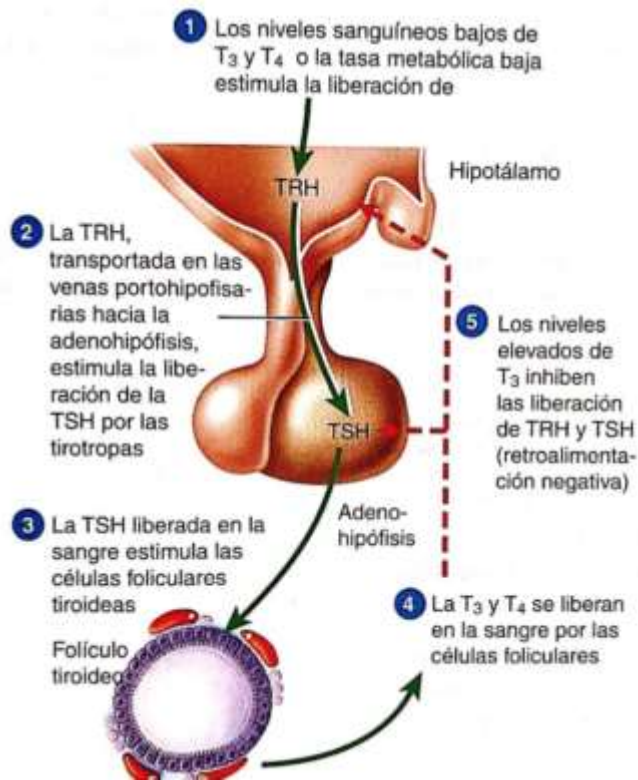


Figura No. 5. Eje hipotálamo-adenohipófisis-tiroides.

El hipotálamo produce la hormona TRH que es secretada a torrente sanguíneo para ser llevada a la adenohipófisis en donde se reconoce en células blanco y estimula la producción de TSH (Hormona estimulante de la tiroides) que es llevada a sangre para ir a estimular a las células foliculares tiroideas para la producción de triyodotironina y tetrayodotironina, denominadas hormonas tiroideas, que también pueden ejercer un efecto inhibitorio.

(Tortora & Derrickson, 2013)

3.4.1.-HORMONA HIPOTALÁMICA REGULADORA O SECRETORA DE TIROTROPINA (TRH)

En el cerebro existe una zona denominada núcleo paraventricular (NPV) hipotalámico, la cual es capaz de dar respuesta a las necesidades de energía cambiantes del organismo, modulando la velocidad de la tasa metabólica. El NPV contiene neuronas que se denominan hipofisiotrópicas puesto que sintetizan péptidos cuya exclusiva función es la de regular los ejes neuroendócrinos: el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo dirigido por la hormona liberadora de tirotropina (TRH). La TRH es un tripéptido (pyro-glu-his-pro-NH₂) que fue aislado de hipotálamos de ovejas por 1969. Fue, de hecho, el primer factor hipotalámico purificado y

estudiado, ver figura No. 6. Las neuronas que lo sintetizan en la región parvocelular de la parte medial del NPV tienen proyecciones exclusivamente hacia la eminencia media de donde la TRH es liberada a la circulación portal hipofisiaria. TRH a través de sus receptores TRH-R1 enriquecidos en la adenohipófisis, actúa sobre las denominadas células tirotropas de la adenohipófisis induciendo la liberación de tirotropina (TSH) (De Gortari, P., González-Alzati, M., Jaimes-Hoy, L., Estrada, A., Mancera, K., García-Luna, C & Amaya, M., 2012).

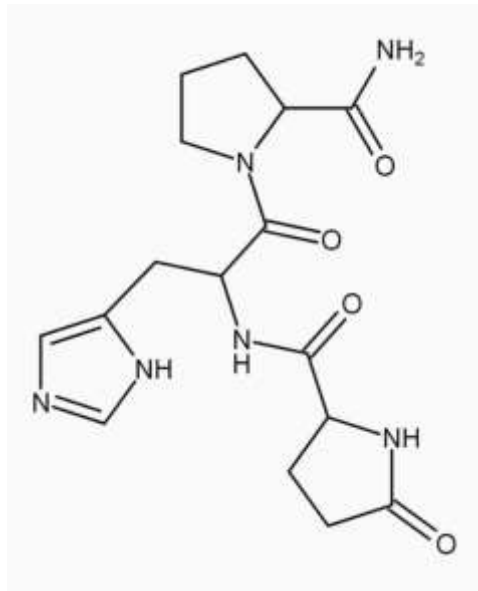


Figura No. 6. Estructura química de la hormona liberadora de tirotropina (TRH).

Tripéptido de pyro-glu-his-pro-NH₂ que desempeña el papel liberador de TSH cuando estimula al receptor TRHR en la adenohipófisis.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 10 de mayo de 2020

Por lo anterior, la TRH también es referida como hormona liberadora de tirotropina (TSHRH). Este tripéptido se produce en la región anterior del hipotálamo, aunque estudios confirman que se ha encontrado TRH en regiones extrahipotalámicas, como en la neurohipófisis, así como otras zonas del cerebro y médula espinal, incluso se ha llegado encontrar en el aparato gastrointestinal. Como se ilustra en la figura No. 7, la TRH al ser secretada hacia la hipófisis, induce la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), mediante el aumento de calcio citoplasmático libre; tanto el fosfatidilinositol como los fosfolípidos de membrana participan en la secreción de TSH mediada por TRH y también estimula la producción de prolactina (Brandan, N., Llanos, C., Miño, C., Gerometta, P. & Sandrigo, S., 2002).

Se sabe que las moléculas que en bioquímica se denominan “catecolaminas” tienen función de neurotransmisores; y cuando desempeñan este papel, actúan sobre las neuronas TRH a través de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$ que pueden inducir la fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta cAMP (abreviada como CREB). CREB activa el promotor TRH uniéndose a un elemento de respuesta CREB en el promotor. Las fibras adrenérgicas del sistema nervioso en contacto con las neuronas TRH también contienen al menos dos neuropéptidos: transcripción regulada por cocaína y anfetamina (CART) y neuropéptido Y (NPY). CART ejerce un efecto estimulante sobre la síntesis y liberación de TRH y puede potenciar la acción de la epinefrina en las neuronas TRH durante la exposición al frío. Por el contrario, NPY ejerce un potente efecto inhibitorio sobre la transcripción del gen *TRH* a través de la inhibición de la vía del segundo mensajero cAMP-CREB (Chiamolera, M. & Wondisford, F., 2009).

El efecto estimulador por parte de TRH sobre la célula hipofisaria se inicia con la fijación específica del péptido sobre los receptores de la membrana plasmática adenohipofisaria. La acción de la TRH es ejercida sobre la membrana. El receptor de la hormona liberadora de tirotrina es un receptor acoplado a la proteína G que activa la vía de transducción de fosfolípidos-proteína-quinasa C de inositol tras la unión de TRH, considerando la hidrólisis calcio-dependiente del fosfatidilinositol, con fosforilación simultánea de proteinquinasas claves como paso crucial en la activación postreceptor, favoreciendo la síntesis de TSH (véase figura No. 11). Además, también se sabe que la TRH estimula la síntesis de mRNA que codifica para prolactina (Brandan, et. al., 2002).

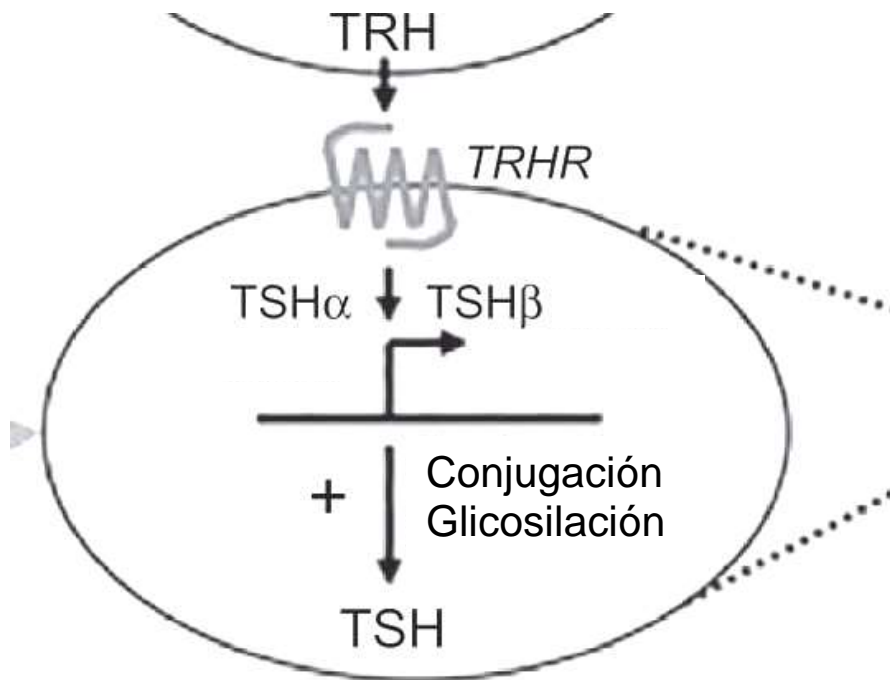


Figura No. 7. Efectos de TRH con su receptor.

Mecanismo general de acción de un ligando como TRH, con su receptor TRHR, produciendo la cascada de señalización dependiente de proteínas g, que desencadenará la formación de TSH.

Figura tomada y editada de: (Schoenmakers, N., Alatzoglou, K., Chatterjee, V. & Dattani, M., 2015).

Disponible en línea en: <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0341>

Consulta realizada el 20 de octubre de 2021

3.4.2.-HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH)

La también denominada tirotropina o TSH está conformada por dos cadenas polipeptídicas:

a) Una cadena α que además tiene en común con otras hormonas hipofisarias como las gonadotropinas foliculoestimulante (FSH) y luteoestimulante o hormona luteinizante (LH), y con la gonadotropina coriónica humana (hCG).

b) Una cadena β que le confiere su actividad biológica y especificidad. Ver figura No. 8.

La hormona TSH (hormona estimulante de la tiroides) es una glucoproteína que posee una vida media de 60 minutos; es degradada en su mayor parte por el riñón y en menor proporción por el hígado, tiene un peso molecular de 28.3 kDa, tiene 211 residuos de aminoácidos, más hexosas y ácido siálico. Se enlaza a su receptor específico, y activa a la proteína adenilil ciclasa que se encuentra en las membranas de las células de la glándula tiroides, y con el incremento resultante de cAMP intracelular produce los cambios en la función tiroidea, aumentando la producción de las hormonas tiroideas (Revuelta, 2018).

La cadena α se encuentra codificada en el cromosoma 6q21.1-q23, mientras que la cadena β se codifica en el cromosoma 1p22 (Brandan, et. al., 2002).

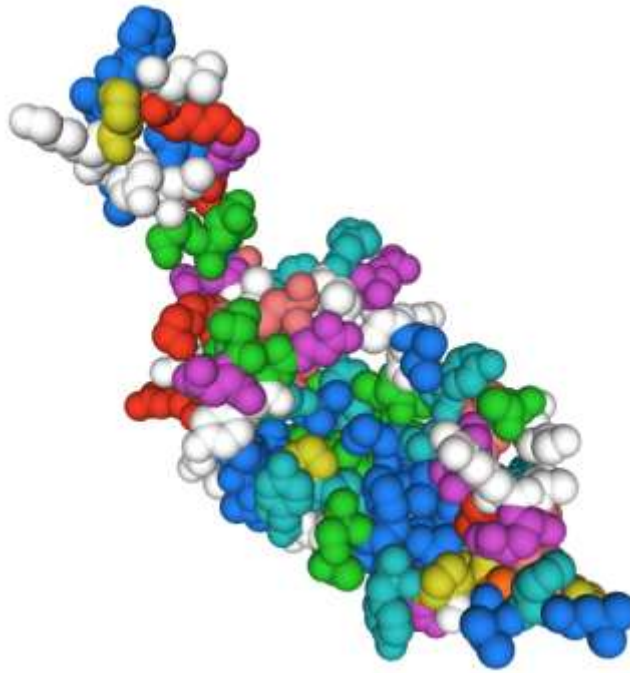


Figura No. 8. Estructura tridimensional de cadena β de TSH.

Conformación aproximada de la cadena β , que confiere especificidad a la tirotropina, es la región reconocedora del receptor TSHR en la célula folicular tiroidea.

Imagen tomada de SWISS MODEL Repository (entrada P01222).

Disponible en línea en: <https://bit.ly/2SOUjY8>

Consulta realizado el 10 de mayo de 2020

La síntesis de tirotropina se realiza en las células tirotropas a partir de un precursor pre-pro-TSH, originando la pro-TSH y finalmente dando lugar a la TSH. En los gránulos de las células se encuentran cantidades de TSH completa, y en pequeñas cantidades, las subunidades aisladas (Brandan, et. al., 2002).

La TSH sintetizada se une a su receptor localizado en la membrana de la célula tiroidea por medio de su subunidad β específica, formando un complejo que activa a la adenilil ciclasa que se encuentra localizada en la superficie interna de la membrana. Una proteína guanilato-nucleótido dependiente, acopla el complejo TSH-receptor con la ciclasa. La subunidad α de la TSH es la que permite activar a la ciclasa al interactuar con su receptor. El resultado es un aumento de la síntesis de cAMP, el cual interactúa con proteinquinasas, promoviendo la disociación de sus unidades catalíticas que, al quedar activadas, son capaces de fosforilar

diversos sustratos. Su acción biológica consiste en estimular el trofismo y la función tiroidea (Brandan, et. al., 2002).

3.4.2.1.-RESPUESTA BIOQUÍMICA DE LA CÉLULA FOLICULAR A TSH

Mayores concentraciones de TSH generan cantidades mayores de cAMP, que activa a la proteína denominada PKA (fosfoquinasa A, o proteína quinasa A), se encarga de fosforilar diferentes efectores con su actividad catalítica. De manera simultánea, se sabe que concentraciones elevadas de Ca^{2+} activan la PKC (Fosfoquinasa C, o proteína quinasa C), ruta que desempeña un papel fundamental en la regulación de procesos que se describirán producción de H_2O_2 , la yodinación de la tiroglobulina y el flujo de yoduros, mientras que la adenilil ciclase y el cAMP regulan la captación de yoduros, la transcripción del simportador sodio-yoduro (NIS); así como la transcripción tanto de tiroglobulina como de tiroperoxidasa, por la estimulación sobre los factores de transcripción específicos TTF1, TTF2 y PAX8 que actúan sobre la región promotora de ambos genes (Tuncel, 2017) (Rivolta & Targovnik 2003).

3.4.2.1.1.-Genes inducidos y proteínas sintetizadas

Como se mencionó con anterioridad, el cAMP juega un papel crucial en la transcripción del simportador sodio-yoduro (NIS), el cual se encuentra codificado por el gen *hNIS* que se encuentra en el cromosoma 19p13 (De la Vieja, A., Dohán, O., Ginter, C., Paroder, V., Reed, M., Riedel, C. & Carrasco, N., 2002).

Los factores de transcripción específicos de glándula tiroides, como el factor 1 de transcripción tiroidea (TTF1), el factor 2 de transcripción tiroidea (TTF2) y PAX8, cuyos genes se localizan en los cromosomas 14, 9 y 2, respectivamente, estimulan la transcripción de los genes tanto de tiroglobulina como de tiroperoxidasa (Brandan, N., Llanos, C., Miño, Horak, F., Tannuri, H., Rodríguez, A., 2014).

Con los efectos bioquímicos descritos de TSH, la célula blanco de la hormona estimulante de la tiroides se encuentra lista a nivel bioquímico para la síntesis de triyodotironina y de tetrayodotironina (T_3 y T_4 respectivamente).

3.4.3 RECEPTOR DE TSH (TSHR)

El receptor para la hormona estimulante de la tiroides (TSHR) está ubicado en la membrana basolateral de la célula folicular tiroidea (Rivolta & Targovnik, 2003).

Se encuentra codificado en el cromosoma 14q31. El gen tiene 10 exones en total; codifica un péptido de 764 aminoácidos y tiene un peso total de 87 kDa. Los primeros 9 exones codifican un largo dominio extracelular N-terminal (amino-terminal); en tanto que el exón 10 codifica un dominio transmembrana de 7 segmentos y un dominio intracelular con un segmento C-terminal (carboxi-terminal). El largo segmento N-terminal consta de alrededor de 400 aminoácidos; y está involucrado en la fijación de la TSH gracias a la alta afinidad del dominio extracelular (consulte la figura No. 9) (Rivolta & Targovnik 2003). El receptor sufre una serie de modificaciones post-traduccionales, entre ellas se da un procesos proteolítico que divide al receptor en dos subunidades: α y β ; cada subunidad se une a la otra gracias a enlaces disulfuro. Otras modificaciones post-traduccionales que se efectúan para el funcionamiento completo del receptor son glicosilación y palmitoilación (Tuncel, 2017).

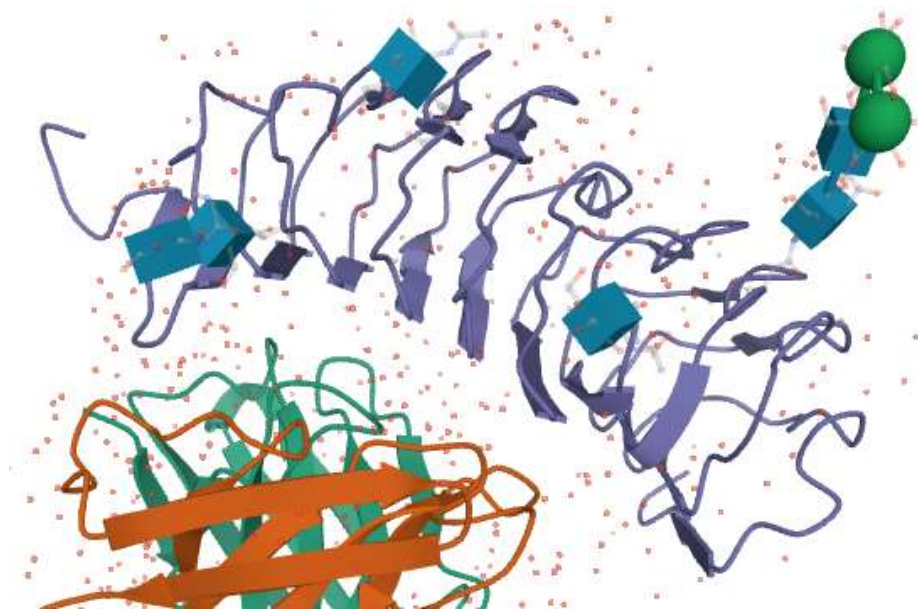


Figura No. 9. Estructura tridimensional del receptor para TSH.

Estructura cristalina del receptor de TSH, obtenida por difracción de rayos X. En color morado, se muestra de lado izquierdo el extremo N-terminal y al lado derecho el extremo C-terminal del receptor. En color verde se muestran residuos de manosa, en color azul residuos de N-acetil-D-glucosamina.

(Sanders, O., Young, S., Sanders, J., Kabelis, K., Baker, S., Sullivan, A., Evans, M., Clark, J., Wilmot, J., Hu, X., Roberts, E., Powell, M., Núñez Miguel, R., Furmaniak, J. & Rees Smith, B., 2011).

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3cmelRt>

Consulta realizada el 22 de marzo de 2020

El TSHR es una de las moléculas diana de procesos patológicos asociados al funcionamiento de la glándula tiroides; un ejemplo es la enfermedad de Graves, como una falla autoinmunitaria. En otros casos su inactivación por anticuerpos bloqueantes desencadena hipotiroidismo (Salmerón de Diego, 1999).

3.4.3.1.-INTERACCIÓN RECEPTOR – PROTEÍNAS G

TSHR pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Cuando la subunidad β de TSH reconoce su receptor en la membrana de la célula folicular tiroidea; se desencadena un mecanismo amplificado de biosíntesis y liberación de hormonas tiroideas. Estos mecanismos se llevan a cabo gracias a la activación de la proteína de membrana adenilil ciclasa condicionando la formación de un segundo mensajero: el adenosin-monofosfato cíclico (cAMP). Adicionalmente se desencadena también la activación de fosfolipasa, seguido de la hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂) (Salmerón de Diego, 1999).

3.4.3.1.1.-Mecanismo de acción

Al igual que todos los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), el TSHR es un receptor heptahelicoidal. La unión de la TSH en el TSHR promueve un cambio conformacional en el dominio intracelular del receptor, afectando así su interacción con la proteína G heterotrimérica acoplada. Todas las proteínas G constan de 3 subunidades que son α , β y γ , de ahí la denominación de proteínas heterotriméricas. Es a la subunidad α donde se encuentra unido el GDP cuando la forma es inactiva, y el GTP cuando la forma es activa. Puesto que en este mecanismo la proteína G activa a su efector adenilil ciclasa, se denomina como proteína G estimuladora o G_s. Por tanto, el GTP se acopla a la subunidad α , la forma activa se denomina G_{s α} . Tras la activación de G_{s α} las subunidades $\beta\gamma$ se disocian en forma de complejo de G_{s α} ; ésta última con su GTP unido se desplaza en el plano de la membrana sin desacoplarse de ella gracias un grupo palmitilo unido covalentemente. El desplazamiento de G_{s α} se dirige a una molécula integral de membrana cercana: adenilil ciclasa, la cual tiene su sitio de reconocimiento a G_{s α} en la cara citosólica. La asociación entre adenilil ciclasa y G_{s α} estimula la ciclasa para catalizar la síntesis de cAMP a partir de ATP; cAMP fungirá como segundo mensajero. Cabe añadir que este proceso de estimulación dirigida hacia adenilil ciclasa es regulado por la misma G_{s α} , la cual tiene su propia actividad GTPasa, convirtiendo el GTP

acoplado en su estructura en GDP, volviendo así a su forma inactiva; por tanto $G_{s\alpha}$ se disocia de la adenilil ciclasa quedando ésta última inactiva también. $G_{s\alpha}$ se re asocia con el dímero $\beta\gamma$ y por tanto G_s está disponible para interactuar nuevamente con otro ligando TSH. El cAMP estará disponible para activar alostéricamente a la proteína quinasa dependiente de cAMP, o proteína quinasa A (PKA), catalizando la fosforilación específica de residuos Ser o Thr. Ver figura No. 10 (Nelson & Cox, 2015).

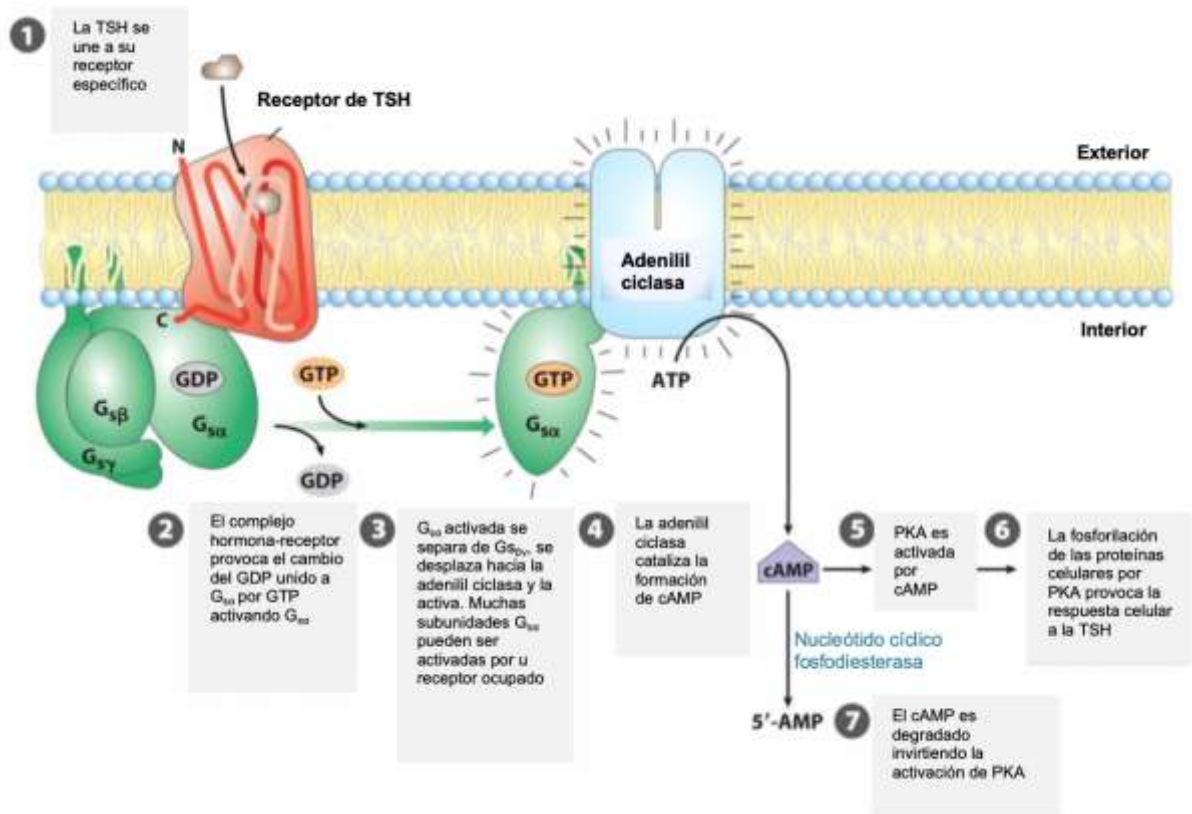


Figura No.10. Mecanismo de respuesta de receptor acoplado a proteínas G_s .

Según el modelo de ruta G_s . El mecanismo que acopla la unión de TSH a su receptor. La molécula de adenilil ciclasa en la membrana plasmática puede ser regulada por una proteína G estimuladora (G_s).

Figura tomada y editada de: (Nelson & Cox, 2015).

Realizado el 19 de abril de 2020

Otra amplia clase de GPCR (Receptores acoplados a proteínas G) se encuentran acoplados a través de una proteína G con su efector conocido como fosfolipasa C (PLC) específica para PIP_2 . Cuando una molécula de TSH se une a su receptor, el complejo formado cataliza el intercambio GTP a GDP en una proteína G asociada, denominada G_q , activándose de forma análoga a la activación de G_s . Una vez activa, la G_q activa la PLC específica para PIP_2 , que cataliza la producción de dos segundos mensajeros, el diacilglicerol e inositol 1,4,5-trifosfato

(IP₃) (trifosfato de inositol). Éste último difunde desde la membrana celular hasta el retículo endoplásmico (RE), donde se encuentran canales de Ca²⁺. Estos canales son específicamente regulados por IP₃, así que al unirse a los canales, éstos se abren y puesto que la concentración de Ca²⁺ es mayor dentro del retículo endoplásmico, los iones Ca²⁺ salen hacia el citosol. Como efecto de la concentración de Ca²⁺, y junto al diacilglicerol, se activa la proteína quinasa C (PKC), la cual se encargará de fosforilar residuos de Ser o Thr (Nelson & Cox, 2015).

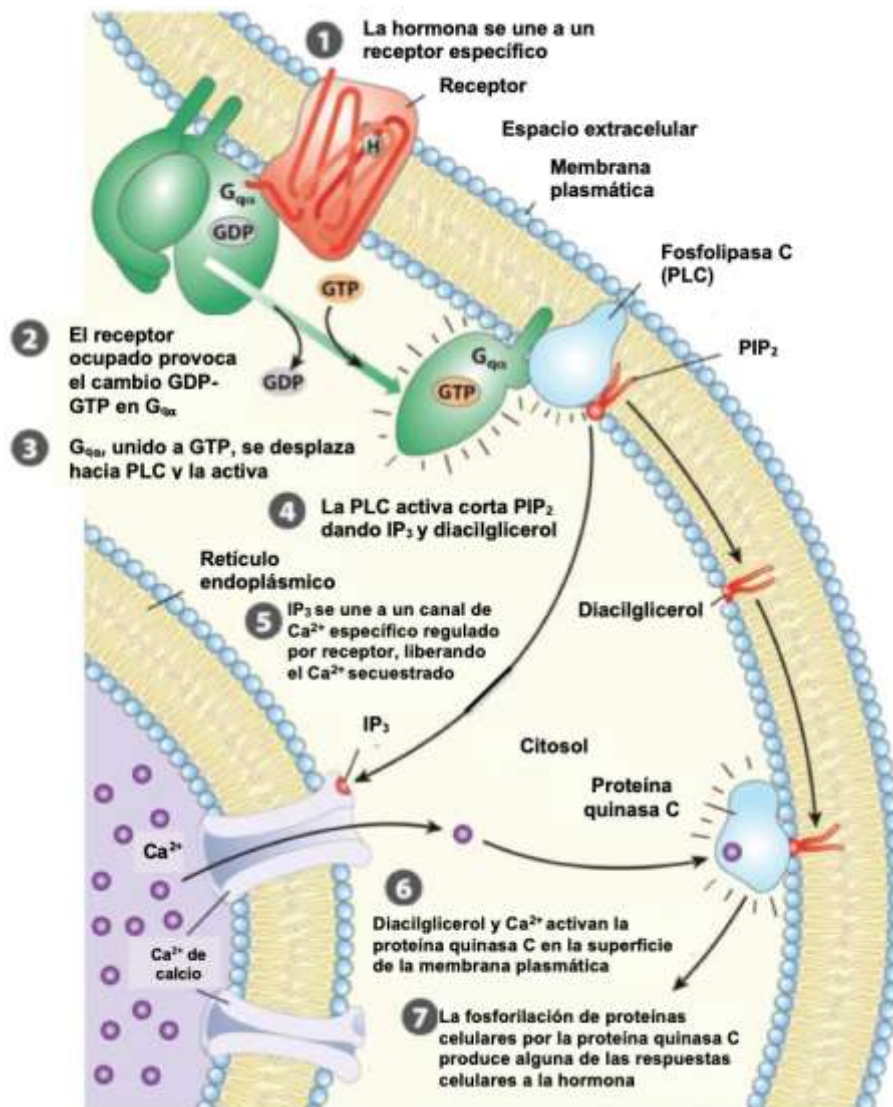


Figura No. 11. Mecanismo de respuesta de receptor acoplado a proteínas G_q.

Según el modelo de ruta G_q, el sistema Fosfolipasa C es activado por la hormona ligada e inositol 1, 4,5-trifosfato (IP₃).

Figura tomada y editada de: (Nelson & Cox, 2015)

Realizado el 2 de mayo de 2020

4.-TRİYODOTIRONINA Y TETRAYODOTIRONINA

Los productos generados como respuesta al estímulo de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) sobre la glándula tiroidea, son 2 moléculas, denominadas hormonas tiroideas: la tiroxina, abreviada como T_4 , que corresponde al 93% de hormona secretada por la glándula tiroides, y la 3, 5, 3'-triyodotironina, abreviada como T_3 . Adicionalmente, existe también otra forma denominada abreviada como rT_3 , y que es la hormona conocida como 3, 3', 5'-triyodotironina inversa o rT_3 , cuya particularidad es que no posee actividad biológica conocida (Hernández, et. al., s/a). Es importante establecer que en el párrafo anterior indicamos que T_4 es hormona, pero no lo es; se deja indicado que la tetrayodotironina no es hormona activa ya que no existe receptor celular para ella y que se convierte en T_3 por una enzima desyodasa 2 (D2) que existe en sus células blanco, para ser utilizada como hormona.

4.1.-ESTRUCTURA MOLECULAR DE T_3 Y T_4

Tanto la hormona T_3 como la T_4 , están compuestas por dos anillos bencénicos unidos por un puente de oxígeno, uno de los cuales tiene una radical de alanina y otro un grupo fenilo. La diferencia entre ambas hormonas es que mientras T_4 tiene 2 átomos de yodo en el anillo del grupo fenilo, la T_3 tiene sólo uno (Hernández, et. al., s/a).

El precursor básico de las hormonas T_3 y T_4 es el aminoácido L-tirosina. Cuando se une yodo al anillo fenil en la posición 3, se forma mono tiroxina, si se une en carbono 3 y 5 se produce diyodotirosina. Si se conecta un segundo anillo fenólico a través de la unión de éter a la tirosina, se obtiene como producto el aminoácido tironina. La tironina puede tener así uno o dos átomos de yodo listos para unirse en cada uno de los dos anillos fenólicos. T_4 es 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironina y T_3 es 3, 5, 3'-triyodotironina, pues tiene un átomo de yodo menos en el anillo externo. Si se quita un átomo de yodo de la posición 5' del anillo número I, la estructura recibe el nombre de 3, 3', 5'-triyodotironina inversa o rT_3 (Felig, Baxter, Broadus & Fromhman, 1983). A todas estas moléculas se les denomina yodotirosinas y análogos; y es importante establecer que éstas no se encuentran libres en el folículo tiroideo, por lo que se debe establecer en nomenclatura que son radicales tirosilo (cuando hablamos de tirosina) y tironilo (al tratarse de tironinas como T_3 y T_4).

4.2.-PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE AMBAS MOLÉCULAS T₃ Y T₄

Es conveniente indicar en esta tesis, que tipo de moléculas son de nuestro interés, enfatizando las “hormonas “derivadas de tirosina que sintetiza la célula folicular tiroidea en respuesta al estímulo adenohipofisario que es la TSH, para ello es pertinente ubicar al aminoácido del cual derivan que es aromático con nombre de tirosina, sus derivados como la MIT, DIT y los productos del acoplamiento u organificación en la síntesis de T₃, T₄ y rT₃.

4.2.1.-TIROSINA

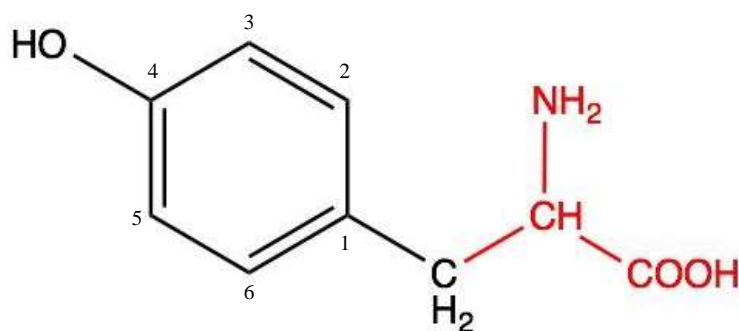


Figura No. 12. Estructura química de la tirosina (Y).

La tirosina es un aminoácido aromático, y que funge como el sustrato principal de la síntesis.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 2 de mayo de 2020

Esta molécula es un aminoácido aromático con un radical fenólico característico unido al carbono asimétrico del aminoácido, que posee la característica de yodarse en los carbonos 3 y 5; aspecto de utilidad en la biosíntesis de triyodotironina.

4.2.2.-MONOYODOTIROSINA

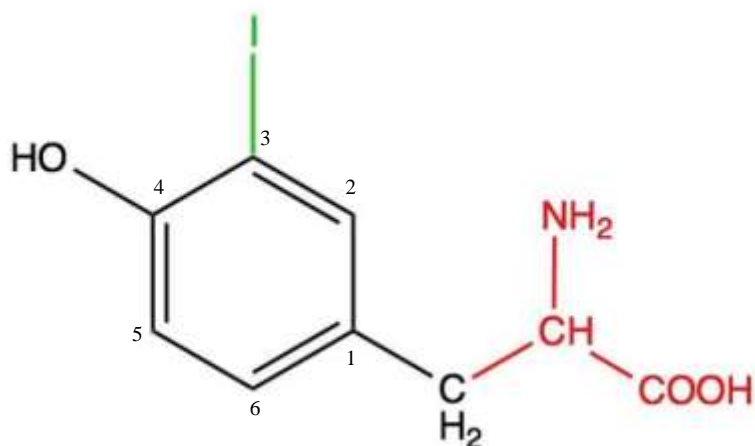


Figura No. 13. Estructura química de la 3-monoyodotirosina (MIT).

La 3-monoyodotirosina (MIT) es resultado de la yodación en el carbono 3 del anillo aromático de la tirosina.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 2 de mayo de 2020

Molécula o estructura de tirosina con el yoduro insertado en el carbono 3 del anillo fenólico. Es importante destacar que en la naturaleza y en la célula folicular específicamente existe como parte de los aminoácidos que estructuran la secuencia de aminoácidos de la proteína tiroglobulina que constituye al coloide folicular ubicado en el lumen del folículo tiroideo y que es la proteína que sufre las yodaciones para dar los intermediarios de la biosíntesis de la triyodotironina y tetrayodotironina.

4.2.3.-DIYODOTIROSINA

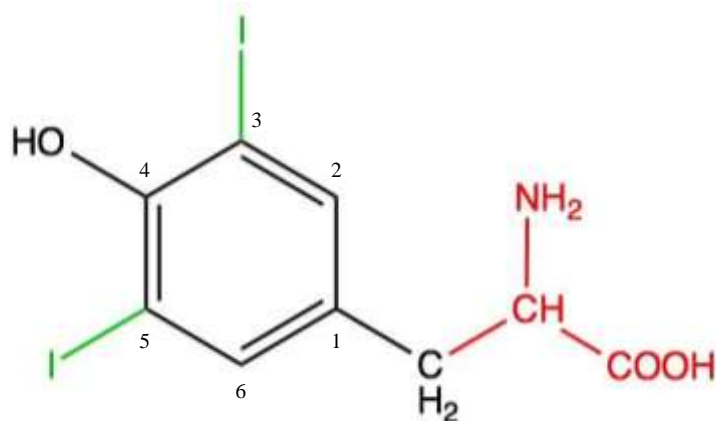


Figura No. 14. Estructura química de la 3, 5-diyodotirosina (MIT).

La 3, 5-diyodotirosina (MIT) es resultado de la yodación en el carbono 5 del anillo aromático de MIT.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 2 de mayo de 2020

Molécula o estructura de tirosina con el yoduro insertado en el carbono 3 y 5 del anillo fenólico. Con las mismas características señaladas en el caso anterior.

4.2.4.-TIRONINA

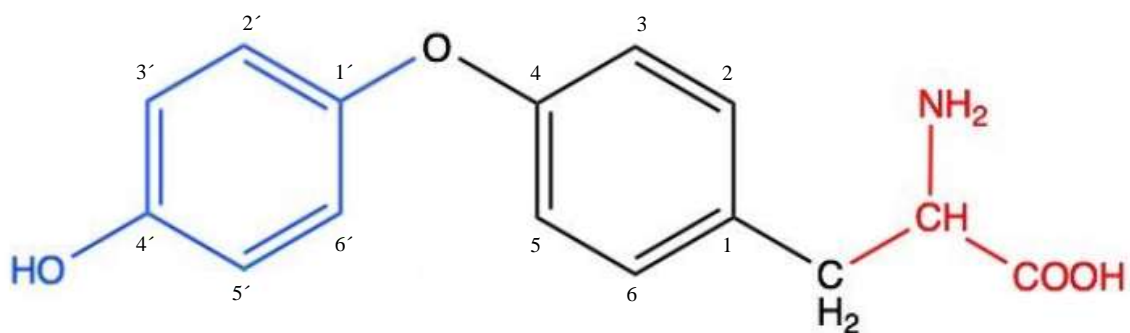


Figura No. 15. Estructura química de la tironina (T₀).

La tironina (T₀) es resultado de la deshalogenación de los carbonos 3, 5, 3' y/o 5' de las moléculas yodadas derivadas de tirosina.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 2 de mayo de 2020

Molécula orgánica derivada de tirosina, que se caracteriza por poseer 2 anillos fenólicos. De acuerdo a los yoduros que se le insertan en posición 3, 5, 3' y 5' puede formar triyodotironina o tetrayodotironina, tomando en cuenta que los yoduros se insertan en los fenoles en los carbonos 3 y 5. Al anillo fenólico más cercano al carbono asimétrico del aminoácido enumeramos sus carbonos del 1 al 6 y al segundo anillo fenólico más alejado del carbono asimétrico del aminoácido lo denominamos "primo", de tal manera que sus carbonos son el 3' y 5' aquellos factibles de yodarse. Para propósitos de esquematización en la síntesis de productos tiroideos, se le suele abreviar como T₀.

4.2.5.-TRİYODOTIRONINA

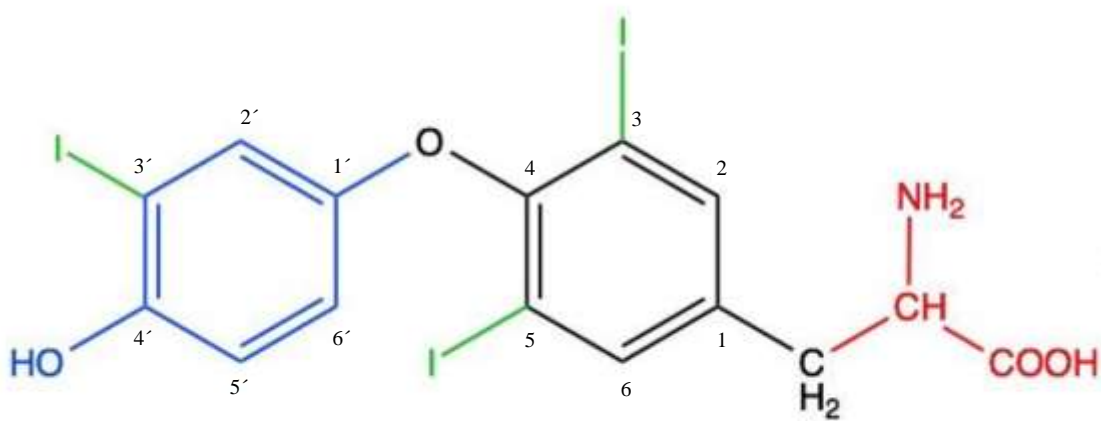


Figura No. 16. Estructura química de la 3, 5, 3'-triyodotironina (T₃).

La 3, 5, 3'-triyodotironina (T₃) es resultado del acoplamiento entre una molécula de MIT con una molécula de DIT.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 2 de mayo de 2020

Esta molécula se forma en la célula folicular tiroidea al acoplarse dos anillos fenólicos, uno diyodado y otro monoyodado, como parte de la reacción de acoplamiento u organificación que describiremos posteriormente. Ella existe como parte estructural de la proteína tiroglobulina en el colide folicular tiroideo, que debe liberarse por proteólisis de tiroglobulina en triyodotironina o T₃.

4.2.6.-rT₃ O T₃ REVERSA O INVERSA

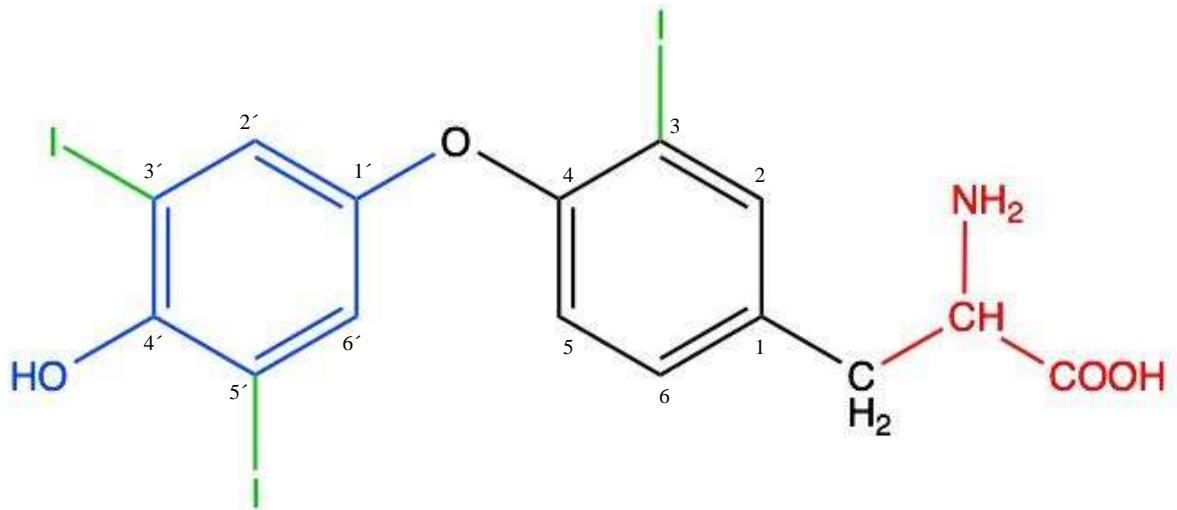


Figura No. 17. Estructura química de la 3, 3', 5'-triiodotironina (rT₃ o T₃ inversa).

La 3, 3', 5'-triiodotironina (rT₃) es resultado de la deshalogenación de tiroxina, pero también resulta del acoplamiento entre una molécula de MIT con una molécula de DIT, carece de actividad hormonal.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 2 de mayo de 2020

Molécula que se forma al acoplarse un anillo fenólico monoyodado y uno diyodado. De manera semejante al caso anterior.

4.2.7.-TETRAYODOTIRONINA O TIROXINA

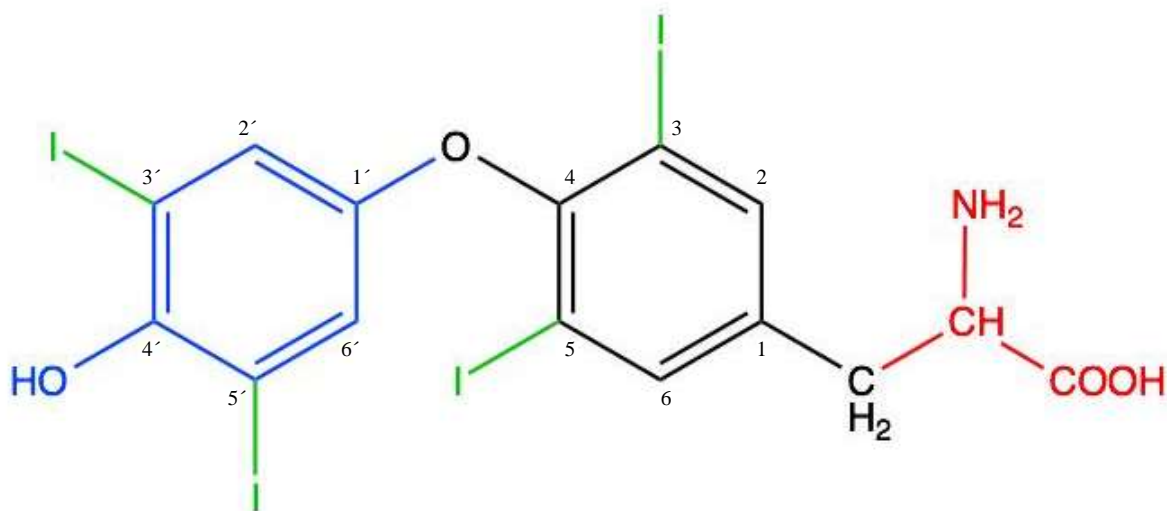


Figura No. 18. Estructura química de la 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironina (T₄ o tiroxina).

La 3, 5, 3',5'-tetrayodotironina (T₄) es resultado del acoplamiento entre una molécula de DIT con otra molécula de DIT.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 2 de mayo de 2020

Estructura molecular que se sintetiza en un alto porcentaje en los folículos tiroideos y existe como radical formando parte de la secuencia de aminoácidos de la tiroglobulina coloidal. Es denominada como tiroxina y se considera una de las dos hormonas foliculares tiroideas, pero no existe receptor celular en sus células blanco para ella. Se desyoda en el anillo II y da como producto a triyodotironina (que si es hormona y poseen receptor celular sus células blanco).

4.3.-TIROIDES Y YODO.

La tiroides posee una gran capacidad para captar, concentrar y almacenar yodo del organismo, así se caracteriza químicamente por su elevado contenido en yodo, que asciende a 2 mg de yodo/g de peso seco de tiroides.

La concentración de yodo tiroideo se encuentra como I⁻ (yoduro). El yoduro proviene de la dieta, se consumen por día aproximadamente 250 microgramos, su consumo puede ser mayor debido a la ingesta de pescados, mariscos, sal yodatada y otras fuentes alimenticias. El yodo es absorbido por la mucosa intestinal hacia la circulación de la vena porta. Aproximadamente 50 µg son utilizados para sintetizar hormonas tiroideas y los restantes 200 µg son excretados por

los riñones en la orina. Encontrándose previamente en otros tejidos como son: intestino, glándulas salivales, hígado y sangre. (Becker, Bilezikian, Bremner, Hung, Kahn, Loriaux, Nylén, Rebar, Roertson & Wartofsky, 1995). La cantidad necesaria de yodo para el organismo es la que normalmente se ingiere en la dieta, principalmente al consumir sal yodada (con un contenido en yodo de 75 mg / Kg de sal).



Figura No. 19. Alimentos con yodo.

Las fuentes más importantes de yodo son principalmente los pescados, mariscos, sal yodada y frijoles, aunque en condiciones fisiológicas normales no son indispensables, debido a que la tiroides emplea un mecanismo de reciclaje de yodo.

(Sosa Flores & García, 2018)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/NyagJhG>

Consulta realizada el 14 de abril de 2020

4.4.-TIROGLOBULINA, LA PROTEÍNA DEL COLOIDE FOLICULAR, SUSTRATO DE TIROPEROXIDASA FOLICULAR TIROIDEA.

La tiroglobulina, es la proteína que al mezclarse con el agua como medio de suspensión, forma el coloide folicular tiroideo.

Abreviada como Tg, se define como una glicoproteína sintetizada en los ribosomas de las células foliculares tiroideas. Sufre modificaciones postraduccionales en vesículas del aparato de Golgi para finalmente ser excretada a finalmente a la luz folicular. Todo este mecanismo es

un proceso finamente regulado por la TSH. Los defectos congénitos en la síntesis de tiroglobulina complican el proceso de la hormonogénesis tiroidea y son una de las principales causas de hipotiroidismo (Ares, S., Quero, J. & Morreale de Escobar, G., 2009).

El 50% de las proteínas sintetizadas en glándula tiroides corresponde únicamente a tiroglobulina, que además representa el 75% del contenido de la glándula (Felig, et.al, 1983).

La síntesis de tiroglobulina es exclusiva de la glándula tiroides. Durante el proceso de transcripción, su región promotora es activada por tres factores de transcripción, factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1), también denominado TITF1, NKX2.1 o T/EBP; factor de transcripción tiroideo 2 (TTF2, conocido también como TITF2, FOXE1 o FKHL15); y PAX8. Si bien ninguno de estos factores de transcripción se expresa exclusivamente en la tiroides, su combinación es única para esta glándula (Olcese M., Belforte, F., Citterio C., Targovnik, H. & Rivolta, C., 2011).

4.4.1.-DESCRIPCIÓN Y PROPIEDADES MOLECULARES

Es una glicoproteína constituida por dos subunidades idénticas, con un peso molecular total de 660 kDa y un coeficiente de sedimentación de 19-S. Su estructura funcional posee alrededor de 132 residuos del aminoácido tirosina (abreviado como Y) de los cuales aproximadamente 18 son partícipes de la biosíntesis hormonal tiroidea. La concentración sérica normal de tiroglobulina es de 6 ng/mL (Brandan, N., Llanos, C., Rodríguez, A. & Ruiz, D., 2010).

Dentro de sus propiedades, se sabe que la tiroglobulina reúne más del 80% del yodo del organismo. Esta proteína constituye el sustrato protagonista sobre el que se sintetizan las hormonas tiroideas y representa el componente principal del coloide contenido en el lumen folicular tiroideo (Brandan, et.al., 2014).

La tiroglobulina se encuentra codificada en el cromosoma 8q24. La expresión del gen de la Tg en el tirocito está regulada por hormonas, entre las cuales está la TSH, vía cAMP/PKA. La síntesis de la cadena polipeptídica de la Tg tiene lugar en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso (Brandan, et.al., 2014).

Diversos procesos postraduccionales tienen lugar en el retículo endoplásmico, aparato de Golgi, membrana apical y lumen folicular, los cuales incluyen ensamblado de homodímeros, glicosilación, incorporación de ácido siálico, sulfatación, yodinación y multimerización. Esto incluye la formación de aproximadamente 60 puentes disulfuro intracatenarios por monómero. Varias chaperonas del retículo endoplásmico, tales como Calnexina, Grp94, ERp72 y BiP,

interactúan con la Tg durante su maduración y podrían prevenir la exportación de aquellas Tg mal plegadas (Olcese, et.al., 2011).

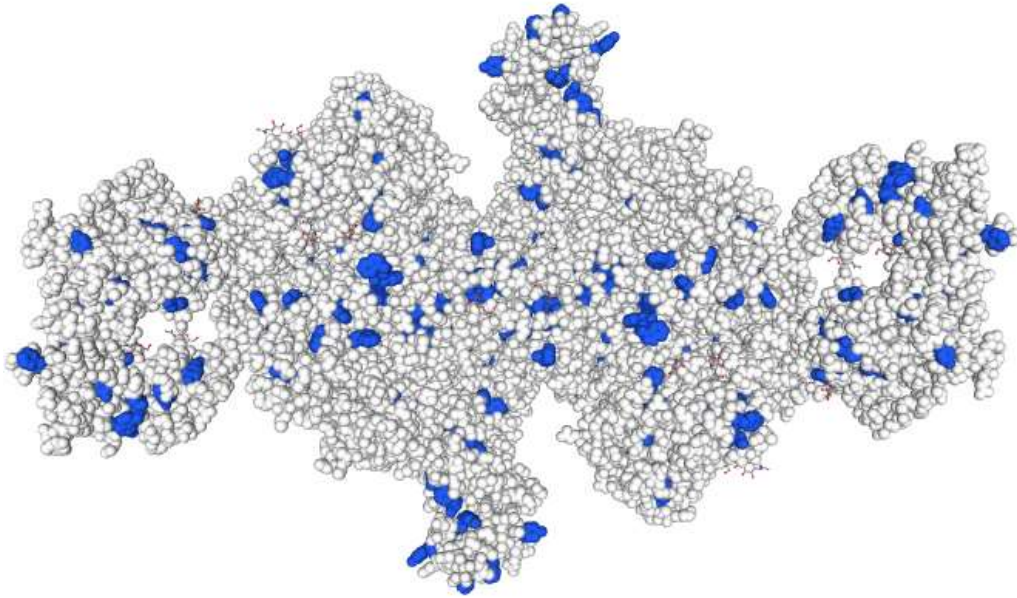


Figura No. 20. Estructura tridimensional de la subunidad de tiroglobulina.

En color azul se resaltan aminoácidos aromáticos, entre los que se encuentra la tirosina (Y).

Imagen tomada de SWISS MODEL Repository (entrada P01266).

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/4yaYIIT>

Consulta realizada el 10 de abril de 2020

Las moléculas de Tg glucosilada se empaquetan en vesículas exocíticas saliendo así del aparato de Golgi. Estas vesículas se funden con la membrana apical del tirocito que bordea el lumen folicular, liberando tiroglobulina sintetizada al coloide (Brandan, et.al., 2014).

Se anexa la secuencia de aminoácidos del monómero de tiroglobulina en la figura No. 21.

MALVLEIFTLLASICWVSANIFEYQVDAQPLRPELQRETAFLKQADYVPQCAEDGSFQT
 VQCQNDGRSCWCVGANGSEVLGSRQGRPVACLSCQLKQKILLSGYINSTDTSYLPQC
 QDSGDYAPVQCDVQVQVCWCVDAEGMEVYGTQRQLGRPKRCPRSCEIRNRLLHGVDKSP
 PQCSAEGEFMPVQCKFVNTTMMIFDLVHSYNRFPDAFVTFSSQRRFPEVSGYCHCADS
 QGRELAETGLELLLEDEIYDTIFAGLDLPSTFTETTLYRILQRRFLAVQSVISGRFRCPTK
 CEVERFTATSFQHPYVPSCRNGDYQAVQCQTEGPCWCVDAQKEMHGTRQQGEPSCAE
 GQSCASERQQALSRLYFGTSGYFSQHDLFSSPEKRWASPRVARFATSCPPTIKELFVDSG
 LLRPMVEGQSQQFSVSENLLKEAIRAIFPSRGLARLALQFTTNPKRLQQLNLFGGKFLVNV
 GQFNLSGALGTRGTFNFSQFFQQLGLASFLNGGRQEDLAKPLSVGLDSNSSTGTPEAAKK
 DGTMNKPTVGSFGFEINLQENQNALKFLASLLELPEFLLFLQHAISVPEDVARDLGDVME
 TVLSSQTCEQTPERLFVPSCTTEGSYEDVQCFSGECWCVNSWGKELPGSRVRRGGQPRCPT
 DCEKQRARMQSLMGSQPAGSTLFPACTSEGHFLPVQCFNSECYCVDAEQAIPTGTRSAI
 GKPKKCPPTPCQLQSEQAFLRTVQALLSNSSMLPTLSDTYIPQCSTDGQWRVQVQNGPPEQ
 VFELYQRWEAQNKGDLPKALLVKIMSYREAASGNFSLFIQSLYEAGQDQVFPVLSQY
 SLQDVPLAALGKRPQPRENILLEPYLFWQILNGQLSQYPGSYSDFSTPLAHFDLNCWC
 VDEAGQNELEGMRSEPSKLPCTPGSCEEAKLRLVLFIRETEEIVSASNSSRFPLGESFLVA
 KGIRLRNEDLGLPPLFPREAFAEQFLRGSYAIRLAAQSTLSFYQRRRFSPDDASAGASA
 LLRSGPYMPQCDAFGSWEPVQCHAGTGHCWCVDEKGGFIPGSLTARSLQIPQCPTTCEKS
 RTSGLSSWKQARSQENPSPKDLFVPALETGEYARLQASGAGTWCVDPASGEELRPGSS
 SSAQCPSLCNVLKSGLVLSRRVSPGYVPACRAEDGGFSPVQCDQAQGCWCVMDSGEEVPG
 TRVTGGQPACESPRCPLPFNASEVVGTTILCETISGPTGSAMQQCQLLRCQGSWSVFPFG
 PLICSLEGRWESQLPQPRACQRPQLWQTIQTQGHFQLQLPPGKMCADYADLLQTFQVF
 ILDELTAARGFCQIQVKTFTGLVSIPVCNNSVQVGLTRERLGVNVTWKSRLDIPVASL
 PDLHDIERALVGKDLLGRFTDLIQSGFQLHLDSKTFPAETIRFLQGDHFGTSPRTWFGC
 SEGFYQVLTSEASQDGLGCVKCEPGSYSQDEECPCPVGFYQEQAGSLACVPCVGRITTI
 SAGAFSQTHTCVDQORNEAGLQCDQNGQYRASQKDRGSGKAFQVDGEGRRLPWWETEAPL
 EDSQCLMMQKFEKVPESKVIFDANAPVAVRSKVPDSEFPVMQCLTDCTEDEACSFVTST
 TEPEISCDFYAWTSDNVACMTSDQKRDALGNSKATSFGLRCQVKVRSHGQDSPAVALYLLK
 GQGSTTTLQKRFEPTGFQNMLSGLYNPIVFSASGANLTD AHLFCLLACDRDLCCDGFVLT
 QVQGGAIICGLLSSPSVLLCNVKDWM DPSEAWANATCPGVTYDQESHQVILRLGDQEFIK
 SLTPLEGTQDTFTNFQVYLVKDSMDGSRPESMGCRKDTVPRPASPTAAGLTTELFSPVD
 LNQVIVNGNQLSSQKHWLFFKHLFSAQQANLWCLSRCVQEHSFCQLAEITESASLYFTCT
 LYPEAQVCDIMESNAQGCRLLLPQMPKALFRKKVILEDKVKNFYTRLPPFQKLMGISIRN
 KVPMSEKISNGFFECERRCDADPCCTGFGFLNVSQKGGEVTCCLTNSLGIQMCSEENG
 GAWRILDCGSPDIEVHTYFPGWYQKPIAQNNAPSFCLVVLPSLTEKVSLSWQSLALSS
 VVVDPSIRHFDVAHVSTAATSNFSAVRDLCLSECSQHEACLITTLQTQPGAVRCMFYADT
 QSCTHSLQGQNCRLLLREEATHIYRKPGISLLSYEASVPSVPISHTGRLLGRSQAIQVGT
 SWKQVDQFLGVPYAAPPLAERRFQAPEPLNWTGSDASKPRASCWQPGTRTSTSPGVSED
 CLYLNVFIPQNVAPNASVLVFFHNTMDRESEGWPAIDGSFLAAVGNLIVVTASYRVGVF
 GFLSSGSGEVSGNWGLLDQVAALTWVQTHIRGFGGDP RRVS LAADRGGADV ASIHLTAR
 ATNSQLFRRAVLMMGGSALSPA AVISHERAQQQAIALAKEVSCPMSSSQEVVSCLRQK PAN
 VLNDAQTKLLAVSGPFHYWGPVIDGHFLREPPARALKRSLWVEVDLLIGSSQDDGLINRA
 KAVKQFEESRGRTSKTAFYQALQNSLGGEDSDARVEAAATWYYSLHSTDDYASFSRAL
 ENATRDYFIICPIIDMASAWAKRARGNVFMYHAPENYGHGSLELLADVQFALGLPFYPAY
 EGQFSLEEKSLSLKIMQYFSHFIRSGNPNYPYEF SRKVPTFATPWPDFVPRAGGENYKEF
 SELLPNRQGLKKADCSFWSKYISSLKTSADGAKGGQSAESEEELTAGSGLREDLLSLQE
 PGSKTYSK

Figura No. 21. Secuencia de aminoácidos de la subunidad de tiroglobulina,

Secuencia de aminoácidos de la proteína folicular coloidal. Los radicales tirosilo (66 por unidad globular, con un total de 132 por tiroglobulina) se ubican representados por la letra Y en color rojo.

Imagen tomada y modificada de UniProtKB (Entrada P01266)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/kyaxCCf>

Consulta realizada el 10 de septiembre de 2019.

4.5.-BIOSÍNTESIS DE T₃ Y T₄

4.5.1.-SUSTRATOS DE BIOSÍNTESIS

La proteína tiroglobulina contiene en su estructura las moléculas que hacen de ella el sustrato principal del proceso de síntesis hormonal. Es natural que se trate de la proteína más abundante en la glándula tiroides; su concentración dentro del lumen folicular puede alcanzar desde 200 hasta 300 g/L. Es necesario hacer énfasis en que se requiere que la tiroglobulina complete el proceso post-traducciona, en el cual las cadenas polipeptídicas neosintetizadas que ingresan a la luz del retículo endoplásmico rugoso (RER) se someten a glucosilación central, se dimerizan y se transfieren al organelo de Golgi donde se someten a glucosilación terminal.

Los procesos de yodinación y su posterior formación hormonal a partir del sustrato tiroglobulina ocurren en la membrana plasmática apical-perímetro luminal; las hormonas maduras se almacenan en el lumen folicular, donde constituyen la mayor parte del coloide folicular tiroideo (Rousset, A., Dupuy, C., Miot, F. & Dumont, J., 2015).

El paso preliminar para la formación de la hormona tiroidea es la unión de yodo a los residuos de tirosilo contenidos en el sustrato para producir monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), proceso ocurre en los límites de la luz folicular de la membrana plasmática apical, y que además de la tiroglobulina glicosilada involucra a las moléculas de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), yoduro, y la enzima principal del proceso: tiroperoxidasa (TPO). Todas estas moléculas se encuentran en la membrana apical para lograr la yodación de la tiroglobulina (Rousset, et.al., 2015).

4.5.2.-PROTEÍNAS Y ENZIMAS INVOLUCRADAS

4.5.2.1.-TIROPEROXIDASA COMO ENZIMA PRINCIPAL DE SÍNTESIS

Describimos a la tiroperoxidasa (conocida también como yodoperoxidasa o peroxidasa tiroidea) como la enzima más importante del mecanismo mediante el cual se forman las hormonas tiroideas triyodotironina y tiroxina.

En primera instancia la tiroperoxidasa (abreviada como TPO) oxida el yoduro en presencia de peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Estudios realizados homogeneizados tiroideos crudos han

descrito que la actividad enzimática está asociada a las membranas celulares, las cuales pueden solubilizarse con detergentes como el desoxicolato o la digitonina. La actividad enzimática depende de la asociación con un hemo, la ferriprotoporfirina IX o una porfirina estrechamente relacionada. La eliminación química del grupo prostético inactiva la enzima, y la recombinación con la proteína hemo restaura la actividad. La apoproteína de la tiroides humana no siempre está completamente saturada con su grupo prostético. El bocio congénito está asociado a una función de peroxidasa deficiente porque la apoproteína tiene una unión débil para el grupo hemo (Rousset, et.al., 2015).

La tiroperoxidasa (TPO) sintetizada en polirribosomas se inserta en la membrana del retículo endoplásmico y se somete a glucosilación central. Luego, la tiroperoxidasa se transporta al complejo de Golgi donde se somete a glicosilación terminal y se empaqueta en vesículas de transporte junto con la tiroglobulina. Estas vesículas se fusionan con la membrana plasmática apical en un proceso estimulado por la TSH. La tiroperoxidasa, localizada en el polo apical de los tirocitos, expone su sitio catalítico con el hemo unido en la luz folicular de la tiroides. La actividad de la tiroperoxidasa está restringida a la membrana apical, pero la mayor parte de la TPO tiroidea es intracelular y se encuentra en la parte perinuclear del retículo endoplásmico. La mayor parte de esta proteína intracelular está plegada de forma incompleta o inadecuada; contiene solo unidades altas en carbohidratos de tipo manosa, mientras que la TPO de membrana tiene unidades complejas de carbohidratos. La glucosilación, como ya se mencionó anteriormente, es esencial para la actividad enzimática (Rousset, et.al., 2015).

En segunda instancia, la tiroperoxidasa se encarga de la yodación de determinados residuos tirosilo y el acoplamiento de las moléculas de yodotirosinas y diyodotirosinas para formar hormonas tiroideas, proceso descrito más adelante.

4.5.2.2.-PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y ESTRUCTURAS MOLECULARES DE LA TIROPEROXIDASA

Como se mencionó anteriormente, la peroxidasa tiroidea pertenece a una familia de proteínas humanas que involucra a otras enzimas tales como lactoperoxidasa, mieloperoxidasa o peroxidasa eosinófila.

El gen encargado de la expresión de la tiroperoxidasa es el gen *TPO* que en humanos codifica un péptido de 933 aminoácidos, y que posee un peso molecular aproximado de 100 kDa. La proteína TPO madura consiste en un ectodominio considerable, en el que se identifican dominios similares con otras proteínas como mieloperoxidasa MPO, proteínas de control de

complemento (CCP) y al factor de crecimiento epidérmico (EGF); seguido de regiones transmembrana y citoplasmáticas (Godlewska. M., Arczewska, K., Rudzińska, M., Łyczkowska, A., Krasuska, W. & Hanusek, K., 2017). En la figura No. 22, se muestra un modelo al respecto.

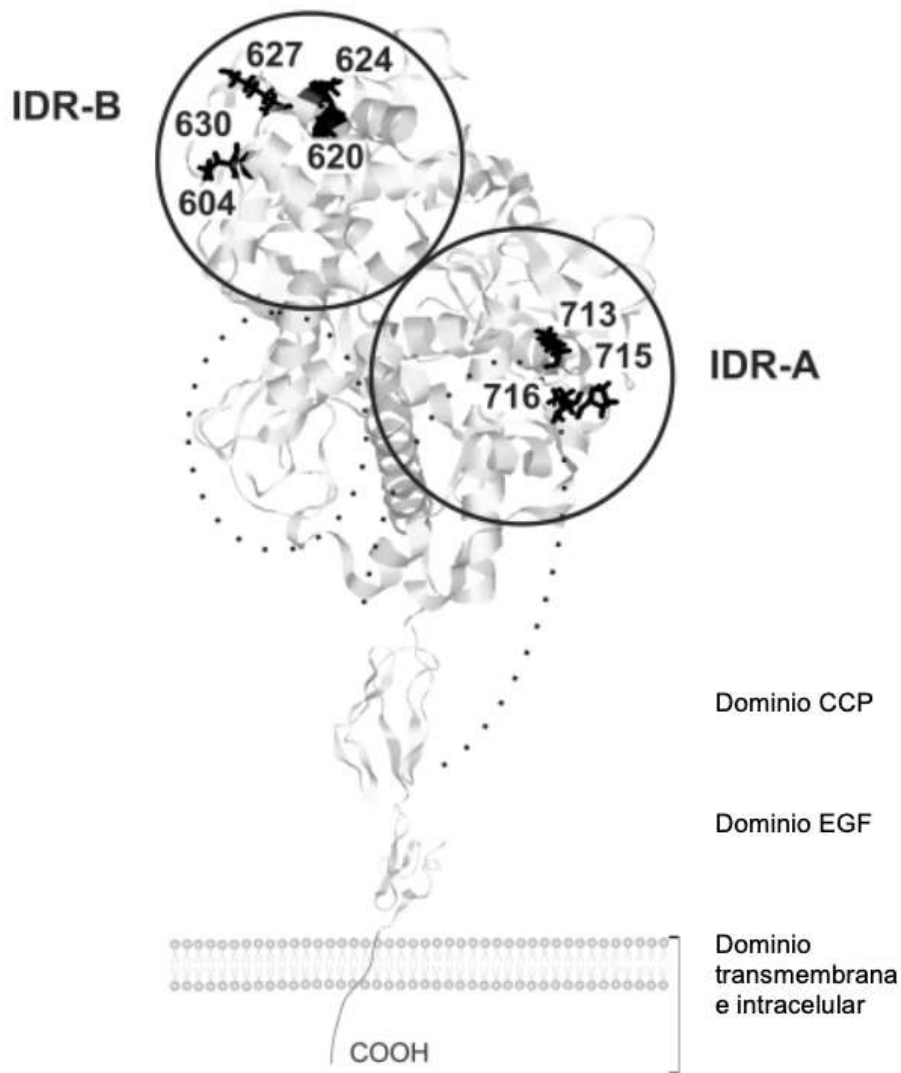


Figura No. 22. Estructura tridimensional de la proteína peroxidasa tiroidea humana (TPO).

Se muestra la localización de la región inmunodominante A (IDR-A) y B (IDR-B) con sitios de unión supuestos para anticuerpos monoclonales anti-TPO utilizados en el estudio. Los residuos de aminoácidos dentro de los dominios IDR-A y -B implicados en la unión de estos anticuerpos se resaltan en negro.

(Godlewska, et. al., 2017)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/ryaxM5C>

Consulta realizada el 2 de febrero de 2020

El sitio activo de la TPO se encuentra localizado en la región extracelular situada en la luz del folículo, mientras que una pequeña región transmembrana en el extremo C-terminal mantiene fija la proteína al tirocito apical membrana. Es bien sabido que mutaciones que perjudican la producción de TPO o su maduración disminuyen la producción de hormonas tiroideas, lo que provoca hipotiroidismo (Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U., & Mugesh, G., 2016).

Tanto para NIS, Tg y receptor de TSH (TSHR) la expresión de TPO está controlada por la vía TSH-cAMP a través de factores de transcripción específicos de la tiroides: TTF1, TTF2 y PAX8. Los genes *Tg* y *TPO* tienen los mismos sitios de unión para TTF1, TTF2 y PAX8 en sus promotores, y los genes para ambos tienen sitios TTF1 en regiones potenciadoras (Rousset, et.al., 2015),

Durante el tráfico de moléculas de la región intracelular a la membrana celular, TPO sufre varias modificaciones postraduccionales tales como eventos proteolíticos, glicosilación, fijación de grupo hemo y dimerización (Godlewska, et. al., 2017).

Clásicamente la oxidación del yodo incorporado por la dieta, la yodinación de los residuos tirosílicos de la Tg y el acoplamiento de los residuos yodados para la formación de T₃ y T₄ son funciones atribuidas a la TPO, teniendo en cuenta que la actividad enzimática es dependiente de la asociación con un grupo hemo. Se conoce que alrededor de 500 aminoácidos, hacia el extremo N-terminal de la proteína DUOX2 (descrita más adelante), muestran un 43 % de homología con TPO. Se sugiere que el dominio peroxidasa de DUOX podría ser capaz de acoplar residuos de tirosina yodados en la tiroglobulina, reduciendo supuestamente la contribución de la TPO en el proceso de la hormonogénesis. Estos hallazgos se correlacionan con otros previos, en los cuales se describe la formación no enzimática de T₄, proponiéndose entonces que la TPO no sería requerida necesariamente para el acoplamiento de yodotirosinas. Bajo ese concepto, el principal rol de la TPO en la biosíntesis de hormonas tiroideas sería la yodinación de la Tg (Olcese, et.al., 2011).

La TPO posee 5 sitios potenciales de N-glicosilación en los residuos de asparagina de las posiciones 129, 307, 342, 478 y 569. La TPO es sintetizada en polirribosomas e insertada en la membrana del RE donde se realiza un primer paso de glicosilación. Luego la TPO es transportada junto con la Tg mediante vesículas exocíticas hacia el aparato de Golgi, donde se produce el proceso final de glicosilación. Luego de ser distribuida en el polo apical del tirocito, la TPO expone su sitio catalítico (sitio de unión al hemo) hacia el lumen folicular. Si bien la TPO activa se localiza en la membrana apical, la mayor proporción de la TPO sintetizada se ubica en la zona perinuclear del retículo endoplásmico. Esta fracción intracelular, rica en manosa, se encuentra en su mayor parte mal plegada y, en consecuencia, es degradada. Sólo el

2 % de la TPO sintetizada es exportada a la membrana apical, la cual presenta una estructura tridimensional adecuada y es rica en N-glicanos. El plegado de la enzima parece ser un prerrequisito para su maduración y su almacenamiento en el RE y para su adecuada expresión en la superficie celular. La presencia del fragmento N-terminal, de alta homología al péptido señal de proteínas de exportación, es clave para el plegamiento, así como también la interacción con chaperonas intracelulares como son la calnexina y calreticulina. Es sabido que dicho fragmento es clivado (separado-dividido) por endopeptidasas como parte del procesado postraduccional de la proteína, y que la inserción del grupo hemo es esencial para que la TPO ingrese al retículo endoplásmico (Olcese, et.al., 2011).

En la familia de peroxidasas que contienen un grupo hemo, existen aminoácidos bien conservados. Asp94 y Glu242 se conservan en todas aquellas peroxidasas, que indica que los enlaces éster entre el hemo y las cadenas polipeptídicas pueden estar presentes en todas las demás peroxidasas. El residuo de histidina (His 95) actúa como un catalizador ácido/base general durante el ciclo catalítico de las peroxidasas. Se extrae un protón de H₂O₂, lo que facilita la unión al centro de hierro (Fe (III)) en el sitio activo. El hierro (Fe) actúa como un componente importante de la tiroperoxidasa, por tanto, está involucrado en la síntesis de T₃ y T₄. Este compuesto puede mediar la peroxidación de dos electrones de I⁻ para formar un complejo de enzima unida a halógeno, en este caso, un complejo entre TPO y yodo, siendo esta especie responsable de la yodinación de residuos tirosilo de tiroglobulina (Mondal, et. al., 2016).

4.5.3.-EFECTO DE WOLF-CHAIKOFF

La relación entre la cantidad del yodo tiroideo y el yodo del suero (T: S), refleja el grado de actividad de la bomba o del mecanismo de concentración. La tasa normal T: S en humanos está al rededor de 20-25. Este transporte activo permite a las células foliculares almacenar yoduro en concentraciones que son varias veces más elevadas que la concentración en sangre, lo cual equivale a 100 veces la cantidad diaria necesaria para producir hormonas, suficiente para dos meses de producción hormonal. Esto protege durante este tiempo al organismo de cualquier deficiencia de yodo.

Si hay deficiencia en la dieta, la cantidad extratiroidea S (en suero) disminuye, y la glándula puede aumentar la tasa de captación diaria, obteniendo así suficiente yodo para la síntesis hormonal. Pero también se produce el efecto opuesto, donde una concentración de yoduro

elevada inhibe el proceso de organificación, alterando en consecuencia los niveles de hormonas tiroideas generadas, que disminuyen por la baja en la generación hormonal inducida por exceso de yodo. Esto se conoce como efecto Wolf-Chaikoff. Esta actividad esta controlada fundamentalmente por la hormona estimulante de la tiroides TSH, que es el factor más importante del transporte del yodo al interior del foliculo, ya que al ser la hormona estimulante de la tiroides, desencadena las cascadas de señalización intracelaluraes que conllevan a la activación de la célula folicular y a la síntesis de todas las enzimas necesarias para la síntesis de T₃ y T₄, que se describen posteriormente (Martín, 2006).

4.5.4.-REACCIONES Y ETAPAS DE BIOSÍNTESIS de T₃ y T₄

4.5.4.1.-INGESTA DE YODUROS

El yodo es un elemento esencial necesario para la vida, y como ya se adelantó, es mejor conocido por el papel vital que desempeña en la síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina. El yodo es un oligoelemento en el suelo y el agua que se ingiere en varias formas químicas. La mayoría de las formas de yodo se reducen a yoduro en el intestino. El yoduro se absorbe casi por completo en el estómago y el duodeno. El yodo se elimina de la circulación principalmente por la tiroides y el riñón. En circunstancias normales, el yodo plasmático tiene una vida media de aproximadamente 10 horas, pero esto se acorta si la tiroides se encuentra en un estado de hiperactividad, como en la deficiencia de yodo o hipertiroidismo. El recambio diario promedio de yodo por la tiroides es de aproximadamente 60-95 µg en adultos en áreas con suficiente yodo. El cuerpo de un adulto sano contiene de 15 a 20 mg de yodo, 70% -80% de los cuales se encuentra en la tiroides. En la membrana basolateral de la célula tiroidea, el simportador sodio-yoduro (NIS) transfiere el yoduro a la tiroides a través de un gradiente de concentración 20-50 veces mayor que el plasma mediante transporte activo (Chung, 2014).

4.5.4.1.1.-Descripción del proceso y órganos corporales involucrados

4.5.4.1.1.1.-Ingesta

El yodo es uno de los componentes fundamentales del proceso de síntesis. La ingesta diaria de yodo de humanos adultos varía de menos de 10 µg en áreas de extrema deficiencia a varios cientos de miligramos para algunas personas que reciben yodo como tratamiento terapéutico.

La leche, la carne, las preparaciones vitamínicas, los medicamentos, el material de contraste radiológico y los antisépticos para la piel son fuentes importantes. Actualmente la ingesta diaria recomendada de yodo es aproximadamente 150 µg / día.

En México, los cumplimientos de yodación han dado como resultado que más del 90% de la sal distribuida en el país contenga al menos 15 mg/kg, nivel mínimo recomendado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para prevenir el bocio en la población. Ver figura No. 23, en la que se muestra el porcentaje de yodación de la sal de mesa en México.

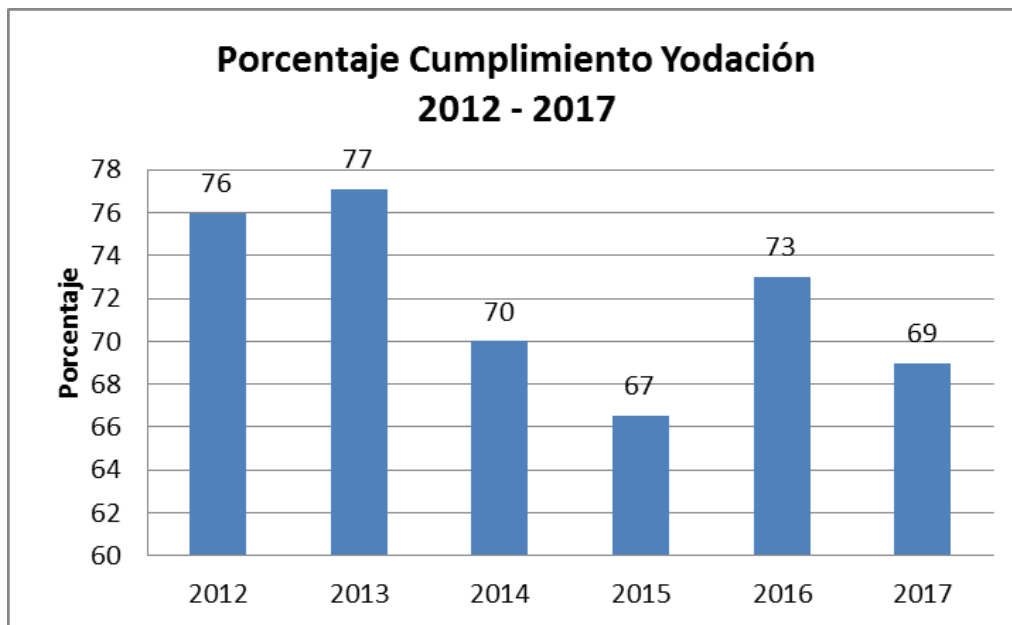


Figura No. 23. Porcentaje de cumplimiento de yodación de la sal de mesa en México.

Los cumplimientos de yodación han dado como resultado que más del 90% de la sal distribuida en México contenga al menos 15 mg/kg, nivel recomendado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como mínimo para prevenir el bocio en la población

(COFEPRIS, 2017)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/wyavpGK>

Consulta realizada el 9 de diciembre de 2019

4.5.4.1.1.2.- Absorción

El yodo de la dieta se ingiere como I₂, y durante el proceso digestivo, éste reduce a I⁻ previo a su absorción en el intestino delgado (Sherwood, 2011).

El yodo se absorbe casi por completo en el estómago y en el duodeno (Chung, 2014).

La absorción de yoduro en el tracto gastrointestinal es el primer paso en el metabolismo del yodo. Dada la importancia fisiológica del yodo, la cuestión de dónde y cómo se absorbe el I⁻

dietético en el tracto gastrointestinal ha sido de gran interés. Los estudios que involucraron procedimientos de ligadura del tracto gastrointestinal sugirieron que I⁻ podría ser absorbido en el intestino delgado. De acuerdo con esta noción, recientemente describimos la expresión funcional de NIS en la superficie apical del epitelio del intestino delgado y postulamos que NIS es responsable de un componente principal de la absorción de I (Nicola, J., Reyna-Neyra, A., Carrasco, N. & Masini-Repiso, A. , 2012).

4.5.4.1.1.3.-Distribución

El yoduro absorbido tiene un volumen de distribución numéricamente igual a aproximadamente el 38% del peso corporal (en kilogramos), principalmente extracelular, pero se encuentran pequeñas cantidades en los glóbulos rojos y los huesos (Rousset, et.al., 2015). El yodo sérico circulante total asciende a 40-80 µg/L: yoduro inorgánico, 2-4 m µg/L, principalmente como yoduro sódico; y yoduro orgánico, 38-76 µg /L, como componente de los yodoaminoácidos, MIT y DIT, y de las hormonas tiroideas, T₄, T₃ y rT₃ (De Gandarias, J. & Sabino, E., 2004).

4.5.4.1.1.4.-Eliminación

El yodo que se encuentra circulante se elimina de la circulación por dos vías principales: la tiroides y los riñones.

La degradación de T₄ y T₃ libera yodo que se convierte en yodo circulante. La mayoría del yodo ingerido finalmente se excreta en la orina. Solo una pequeña cantidad aparece en las heces. Además, la glándula mamaria también concentra el yodo y lo secreta en la leche materna proporcionada al recién nacido. Las glándulas salivales, la mucosa gástrica y el plexo coroideo también absorben pequeñas cantidades de yodo. El NIS y la pendrina también se han reportado en trofoblastos, de tal manera que el contenido de yodo placentario es aproximadamente el 3% del de la tiroides (Chung, 2014).

En las dietas de yodo de aproximadamente 150 µg / día, la tiroides elimina el yoduro de 10-25 mL de suero (promedio, 17 mL) por minuto. La tasa de eliminación efectiva total en humanos es de 45-60 mL / min, lo que corresponde a una disminución en el yoduro de plasma de aproximadamente 12% / h. El aclaramiento de yoduro tiroideo puede alcanzar más de 100 mL / min en la deficiencia de yodo, o tan bajo como 3 o 4 mL / min después de la ingestión crónica de yodo de 500-600 µg / día (Rousset, et.al., 2015).

4.5.4.2.-CAPTACIÓN DE YODUROS

La glándula tiroides capta el yodo necesario para la síntesis hormonal de la sangre como ión yodo (I^-) a través de un simporte activo secundario de $2Na^+$ y I^- , concentrando al yoduro aproximadamente hasta 25 veces. La TSH aumenta por medio de cAMP la capacidad de transporte de la captación basolateral del I^- . Sin embargo, existen otros aniones como ClO_4^- , SCN^- y NO_2^- que fungen como inhibidores competitivos de la captación de I^- . El yodo captado formará parte de un pool intracelular de I^- (Silbernagl & Despopoulos, 2010). Tradicionalmente es indicado que la cantidad de yoduro dentro de la célula folicular tiroidea se encuentra en una proporción 20: 1, es decir 20 yoduros en el interior de la célula contra uno en circulación; aspecto que permite decir que su entrada a la célula es contra gradiente. Es importante destacar que se conocía el papel de la “Bomba de yoduros” que fue denominada la enzima de membrana basal, como la Na^+/K^+ ATPasa y también como la $3Na^+/2K^+$ ATPasa, tomando en cuenta la relación molar de intercambio de los dos cationes. Muchos procesos descritos en la bibliografía señalan que esta enzima se encargaba de la captación de yoduros. En la actualidad se ha descrito a NIS (simportador sodio-yoduro) como una nueva proteína de esa membrana que se encarga de la captación del yoduro. Se muestra en la figura No. 24 en un esquema el papel de ambas enzimas en este proceso.

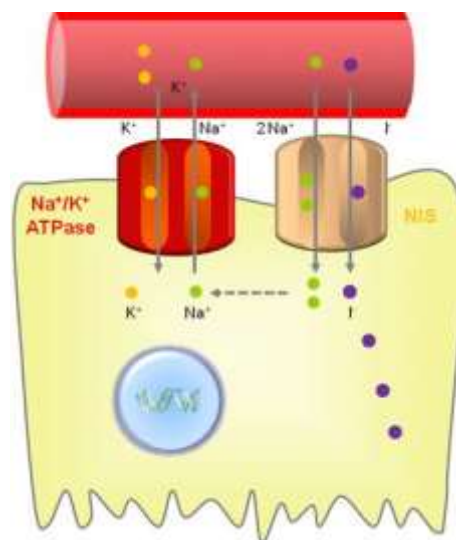


Figura No. 24. Interacción entre $3Na^+/2K^+$ ATPasa y NIS.

Por cada ATP hidrolizado 3 iones de Na^+ se dirigen exterior mientras se bombean 2 iones de K^+ al interior del tirocito, generando la energía necesaria para internalizar simultáneamente 2 iones de Na^+ y un ión de I^-

(Byeong-Cheol, 2012),

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/5yaWQ0q>

Consulta realizada el 20 de abril de 2020

4.5.4.2.1.-Simportador sodio-yoduro

Para que se lleve a cabo la síntesis hormonal tiroidea, se requiere del transporte activo y acumulación de yodo desde el torrente sanguíneo hacia el interior de la glándula, específicamente al interior de los folículos. El transportador NIS (también llamado SLC5A5), es una proteína miembro de la familia de cotransportadores sodio/soluto, y es una proteína integral de membrana que reside en la membrana basolateral de los tirocitos.

Diferentes experimentos han aislado DNA complementario (cDNA) que codifica al NIS de rata (rNIS), una proteína de 618 aminoácidos altamente homóloga con el NIS humano, el cual es codificado por el gen *hNIS* que codifica un producto de 643 aminoácidos (De la Vieja, 2002).

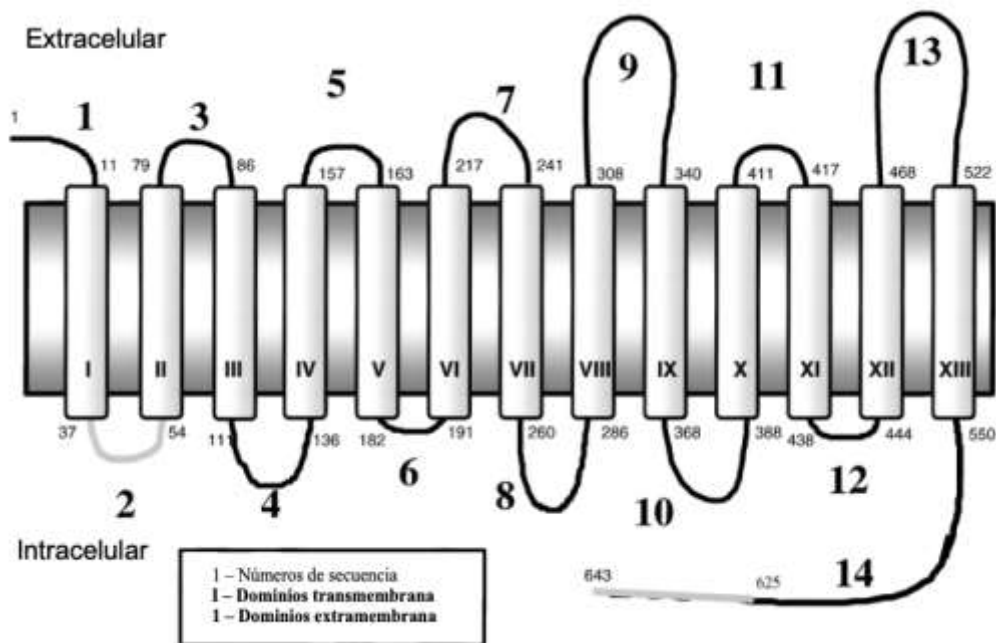


Figura No. 25. Modelo del simportador sodio-yoduro

Destacados en gris claro son los péptidos *hNIS-2* (residuos de aminoácidos 57-54: *ARGGQRSAEDFFTLGRRL*) y *hNIS-14f* (residuos de aminoácidos 625-643: *SWTPCVGHDGGRDQQETNL*), contra los cuales se generaron anticuerpos monoclonales.

(Castro, R., Bergerr, E., Beito, T., Mciver, B., Goellner, J. & Morris, J., 1999)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/1yaWZVx>

Consulta realizada el 20 de abril de 2020

4.5.4.2.1.1.-Descripción y propiedades moleculares

Predicciones por análisis bioinformáticos y datos experimentales indican que NIS se organiza en 13 dominios transmembranales y contiene tres sitios de glicosilación. En la actualidad, está claramente establecido que la NIS cataliza la primera etapa del transporte de yodo a través de la membrana basolateral de las células epiteliales tiroideas. La NIS es un cotransportador que cataliza un transporte acoplado de yodo y sodio, con una estequiometría de transporte de un ión de I⁻ por dos iones de Na⁺, utilizando como fuerza motriz para transportar el yodo en contra de su gradiente de concentración, el gradiente favorable de sodio creado por la 3Na⁺/2K⁺ ATPasa (Oyono, A. & Méndez, O., 2009).

Nosotros dejamos claro que, en la captación de los yoduros participan las dos enzimas, la tradicionalmente citada ATPasa de 3Na⁺/2K⁺ (citada también como ATPasa de sodio-potasio) y NIS (citada también como simportador sodio-yoduro o simportador 2Na⁺/I⁻). Sin embargo, una tercera molécula podría estar involucrada, se trata de un canal de potasio y se encuentra denominado en la literatura como KCNQ1-KCNE2 (Purtell, K., Paroder-Belenitsky, M., Reyna-Neyra, A., Nicola, J., Koba, W., Fine, E., Carrasco, N., & Abbott, G., 2012), la cual describiremos más adelante.

Describiendo primero a la enzima ATPasa de 3Na⁺/2K⁺, o como también se le conoce, bomba de sodio-potasio, se trata de la enzima que produce el gran exceso de iones Na⁺ fuera de la célula y el exceso de iones K⁺ dentro de ella. Por cada ATP hidrolizado, se bombean tres iones de sodio hacia el exterior mientras se bombean dos iones de potasio al interior de la célula (Karp, 2008). En la figura No. 26 se muestra el modelo de la estructura cristalina de esta enzima.

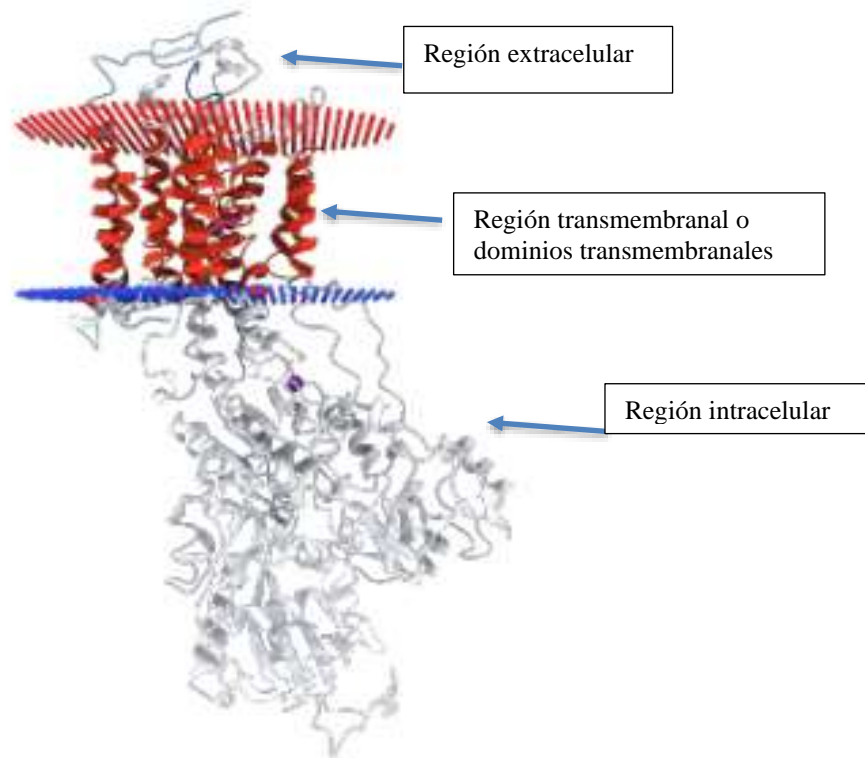


Figura No. 26. Estructura cristalina de la bomba de sodio-potasio.

El método efectuado para este experimento fue difracción de rayos X. Se pueden visualizar más detalles del experimento en la entrada 3B8E de la base de datos Protein Data Bank (PDB).

Figura tomada y editada de: (Morth, J., Pedersen, B., Toustrup-Jensen, M., Sørensen, T., Petersen, J., Andersen, J., Vilsen, B. & Nissen P., 2007)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/KyaEf3P>

Consulta realizada el 28 de marzo de 2020

Por otro lado, nosotros destacamos la importancia del canal KCNQ1-KCNE2, que de acuerdo con lo publicado por Portell y colaboradores en 2012, es necesario para el funcionamiento adecuado de NIS, de tal modo que la captación de yoduros en el tirocitos sea adecuada. Ellos descubrieron que la alteración genética de KCNQ1-KCNE2 causa hipotiroidismo en ratones. Dado que KCNQ1-KCNE2 es constitutivamente activo, tiene la capacidad de permitir la salida de K^+ para ayudar a mantener un potencial de membrana negativo. Si este canal se bloquea farmacológicamente, o si se silencia el gen *Kcnq1*, el tirocito podría despolarizarse y, por lo tanto, la función del NIS podría verse afectada como resultado de una disminución del potencial de membrana (Portell, et. al., 2012), alterando de este modo uno de los dos componentes de la fuerza impulsora electroquímica de NIS.

4.5.4.2.1.2.-Mecanismo de captación de yoduros

En el modelo más aceptado hasta hoy, un ion Na^+ se une primero al transportador que, en presencia de yoduro, forma un complejo que luego transfiere yoduro y dos iones Na^+ al interior de la célula (Rousset, et.al., 2015). Ver figura No. 27.

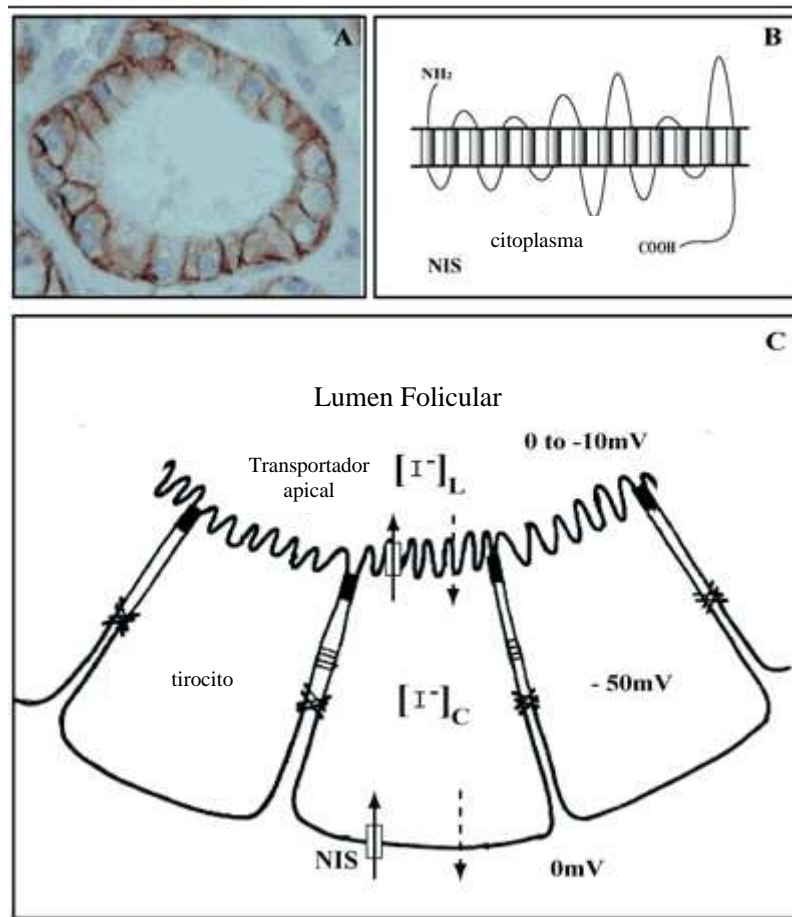


Figura No. 27. Transporte de yoduro mediado por NIS.

A, Immunolocalización de la proteína NIS humana en la membrana plasmática basolateral de los tirocitos.

B, Representación esquemática de la topología de membrana de la cadena de polipéptidos NIS

C, Transporte de yoduro desde el líquido extracelular (o plasma) a la luz del fólculo tiroideo. La captación de yoduro en la membrana plasmática basolateral de los tirocitos debe ser activa; opera contra un gradiente eléctrico (0 - 50 mV) y un gradiente de concentración, [I⁻]_L es más alto que [I⁻]_C extracelular. El transporte de yoduro desde el citoplasma a la luz del fólculo debe ser un proceso pasivo, siendo favorables los gradientes eléctricos y de concentración

Figura tomada y editada de: (Rousset, et.al., 2015).

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/cyalQ6R>

Consulta realizada el 11 de abril de 2020

Los estudios funcionales muestran claramente que NIS es responsable de la mayoría de los eventos descritos anteriormente para la concentración de yoduro por la tiroides. La TSH estimula la expresión de NIS y el transporte de yoduro. La TSH ejerce su acción reguladora a nivel de transcripción a través de un potenciador cuesta arriba específico de tiroides denominado NUE (NIS Upstream Enhancer) que contiene sitios de unión para el factor de transcripción PAX8 y una secuencia similar a un elemento de respuesta cAMP. Esta demostración original realizada en el gen NIS de rata ahora se ha extendido a los genes NIS humanos y de ratón. Se ha sugerido que TSH también podría regular la expresión de NIS a nivel postranscripcional. Los datos de ratones con receptor nulo de TSH muestran claramente que se requiere TSH para la expresión de NIS. Dosis moderadas de yoduro en la tiroides de perro estimulada por TSH inhiben la expresión de los mRNA para NIS y TPO, sin afectar la de los receptores de Tg y TSH. La disminución en el transporte de yoduro de tiroides como resultado de la administración excesiva de yoduro (escape del efecto Wolff-Chaikoff) está relacionada con una disminución en la expresión de NIS. Tanto el mRNA de NIS como la proteína NIS son suprimidos por el factor de crecimiento transformante TGF β , que también inhibe la absorción de yoduro. Las revisiones se centran en NIS y su importancia funcional (Rousset, et.al., 2015).

4.5.4.2.1.3.-Modelo – organizador gráfico que integre a NIS como la proteína de membrana basolateral del tirocito, explicando características importantes

Con respecto a NIS, queremos citar algunas características de este cotransportador de la membrana basal o basolateral de la célula folicular tiroidea o tirocito.

En la tiroides ha evolucionado un sistema notablemente eficiente para el transporte de I⁻. Asegura que la mayoría del I⁻ que se ingiere en la dieta se acumule en la glándula tiroides. Es una Proteína intrínseca de la membrana plasmática que cataliza el transporte activo de I⁻ en tiroides, glándula mamaria lactante, estómago y glándulas salivales.

Integrando características de NIS, elaboramos el siguiente organizador gráfico, ver Figura No. 28.



NIS POSEE COMO CARACTERÍSTICAS MOLECULARES:

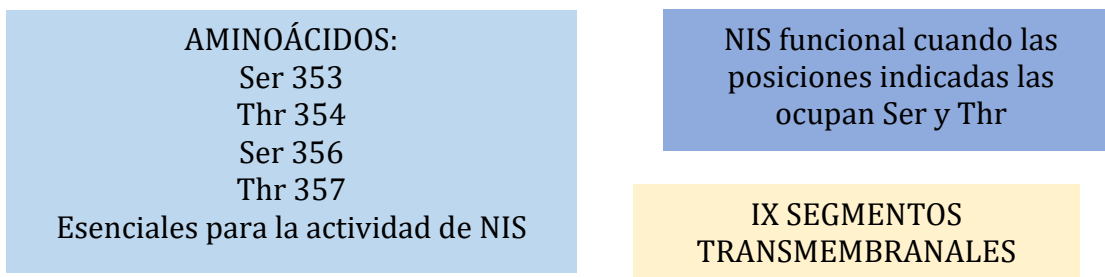


Figura No. 28. NIS, características moleculares.

Esta proteína de membrana pertenece a un selecto grupo de transportadores transmembranales.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 27 de septiembre de 2021

En la figura No. 29, se presenta un organizador gráfico en el que se indica el descubridor de NIS y los trabajos generales realizados en ovocitos de *Xenopus laevis* para ubicar especificidad, actividad, entre otros de esta proteína de membrana de la célula folicular tiroidea.



Figura No. 29. Descubrimiento de NIS.

En donde se especifican las metodologías de trabajo para establecer qué es y cómo actúa.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 27 de septiembre de 2021

En la figura No. 30, se indica que es NIS, su nombre significado y como actúa.

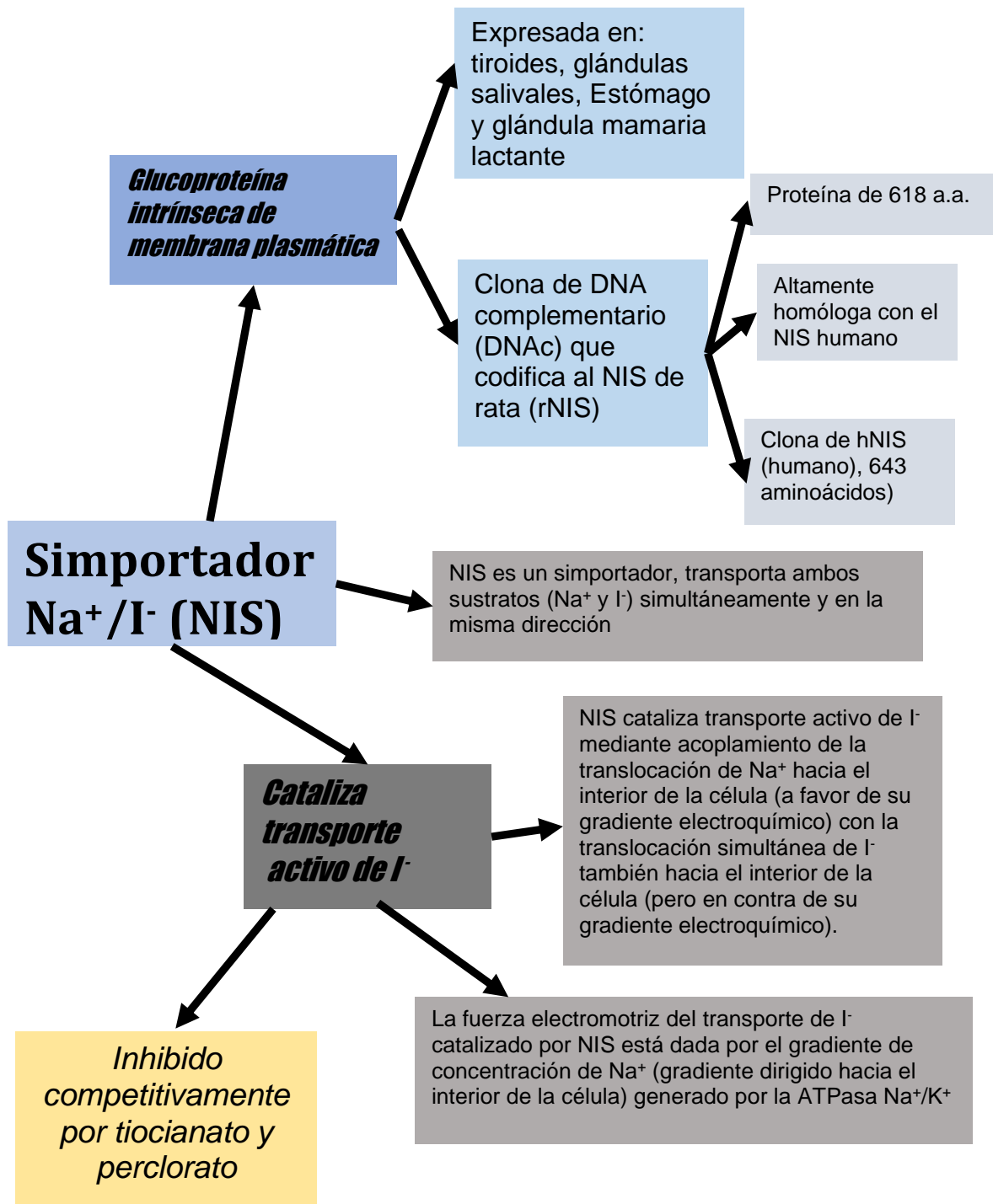


Figura No. 30. NIS, significado, mecanismo de acción de esta enzima.
 Impulsado por la bomba $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATPasa, NIS introduce el yoduro al tirocito
 (Figura de elaboración propia)
 Realizado el 27 de septiembre de 2021

Es importante destacar que es pertinente elaborar nuevos esquemas con la función de este cotransportador, asociándolo con la $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATPasa.

4.5.4.2.2.-Pendrina

Mientras las funciones de varias moléculas que participan en la síntesis hormonal están perfectamente descritas, hay moléculas que se han sugerido como participantes de funciones determinadas, sin embargo, su función no ha sido estudiada como en los casos de otras moléculas. Este es el caso de la pendrina, un transportador ubicado en la membrana apical del tirocito, que pertenece a la familia de intercambiadores de aniones SLC26 (denominada de manera específica como SLC26A4) (Reyes, Y., Paoli, M., Briceño, Y. & Zerpa, Y, 2014).

4.5.4.2.2.1.-Descripción y propiedades moleculares

La mutación de la pendrina, origina el síndrome de Pendred. Fue descrito por primera vez en 1896 por Vaughan Pendred, es un desorden autosómico recesivo cuyo gen es referido como *PDS* o *SLC26A4*, ubicado en el cromosoma 7q319,10 que codifica la proteína pendrina transportadora transmembrana que está expresada en diferentes regiones como el oído interno, en la membrana apical de la célula tiroidea y el riñón. Es una proteína descubierta en el siglo XIX y hasta este último milenio se le asocia con tiroides, señalando que su estudio se fundamentó en la sordera que padecían algunos pacientes priorizándose este hecho.

En figura No. 31 se muestra la imagen de una niña con bocio y que padece el Síndrome de Pendred.



Figura No. 31. Bocio por Síndrome de Pendred.

Una mutación del gen que codifica la pendrina genera bocio en el 70-80% de los casos que lo padecen, además, aproximadamente la mitad de ellos cursa con hipotiroidismo

(Reyes, et. al., 2014)

Disponible en línea en: <https://bit.ly/2Wfz5r4>

Consulta realizada el 23 de septiembre de 2021

Fue hasta 1997 cuando el gen del síndrome de Pendred, catalogado como *PDS* se identificó mediante una estrategia de clonación posicional. El gen consta de 21 exones codificadores y codifica una supuesta proteína de 780 aminoácidos (pendrina) con 11 o 12 dominios transmembrana.

Estudios de este siglo han afirmado con el uso de células polarizadas de mamíferos que la pendrina media en el flujo de yoduro apical. Por lo tanto, se asume que la pérdida del transporte de yoduro a través de la membrana apical a la luz coloide de la tiroides, que es el lugar principal de la organización del yoduro, conduce a las anomalías funcionales de la tiroides en el síndrome de Pendred (Little, A., Sulovari, A., DanyaL, K., Heppner, D., Seward, D. & Van der Vliet A., 2017).

Como autores de esta tesis, consideramos importante señalar a esta proteína que en la mayoría de los textos en los que se trata la biosíntesis de triyodotironina y tetrayodotironina no se menciona, pero que a raíz del conocimiento del gen que codifica para ella, es pertinente ubicar bajo un modelo la función que posee en la célula folicular tiroidea y aclarar como ocurre la biosíntesis de esas dos moléculas T3 y T4.

La pendrina también es conocida como SLC26A4 por ser el cuarto miembro de la familia 26A de transportadores de solutos. Los miembros de esta familia tienen en común ciertas regiones conservadas y, con excepción de la prestina, poseen la función transportadora de aniones.

Existe información basta con respecto al aspecto genético de esta proteína, evidentemente asociado a estudio del Genoma Humano, que ha dejado abierto la posibilidad de estudiar estas nuevas proteínas y establecer su función bioquímica funcional. El gen *SLC26A4* (denominado también *PDS*, *DFNB4* y *EVA*), de aproximadamente 51 kpb, está constituido por 21 exones localizados en el cromosoma 7q31.1. El producto de su transcripción contiene 4930 pb y un marco abierto de lectura de 2343 pb, resultando entonces una proteína compuesta por 780 aminoácidos. Su peso molecular es de aproximadamente 85 kDa, aunque en estado glicosilado asciende a 120-140 kDa. Posee un dominio STAS (transportador de sulfato y factor anti-sigma) y, dada la homología de secuencia con otros transportadores conocidos de sulfato, se propuso que transporta también este anión; sin embargo, los estudios funcionales llevados a cabo en ovocitos de *Xenopus* demostraron que la pendrina es incapaz de transportar sulfato, pero interviene en la absorción de cloruro y yoduro en forma independiente de sodio, como así también de bicarbonato y formiato. En los miembros de la familia SLC26, este dominio podría regular el transporte de aniones mediante la detección de las concentraciones intracelulares de GTP y/o ATP. Además, se planteó que estaría implicado en la interacción con otras proteínas como CFTR (Regulador transmembrana de fibrosis quística); sin embargo, la función exacta

de este dominio es aún poco clara. Se predice actualmente que la pendrina está constituida por 12 dominios transmembrana, con ambos extremos carboxilo y aminoterminal dentro del citosol. Se ha encontrado una abundante expresión en tiroides, oído interno, y riñón, así como también en glándula mamaria durante la lactancia, pulmón, próstata, endometrio y testículos, aunque en menor medida (Olcese, et.al., 2011).

4.5.4.2.2.2.-Mecanismo de acción de la pendrina

En la tiroides, la pendrina se localiza en la membrana apical de las células foliculares y parece estar involucrada en la mediación del flujo de yoduro hacia la luz folicular; debemos ubicar que la membrana apical del tirocito corresponde a la que da hacia el coloide folicular. Estudios han demostrado el flujo mayor de yoduro en células que expresan tanto NIS como pendrina, que en células que expresan solamente NIS. El transporte del yoduro mediado por pendrina es más eficiente a mayores concentraciones extracelulares de cloro. Por lo tanto, la salida de yodo con entrada de cloro parece ser más eficiente que la salida de cloro con entrada de yodo (Bizhanova & Kopp, 2009).

Estudios recientes en ratones knock-out para la expresión de pendrina han demostrado que, si bien los niveles de hormonas tiroideas son normales, el pH folicular se reduce, sugiriendo que la pendrina participaría en el transporte de bicarbonato en la membrana apical de tirocitos. La presencia de un fenotipo tiroideo leve en individuos con mutaciones bialélicas en el gen *SLC26A4* se debería a la presencia de otros canales de yoduro que mediarían el transporte apical. Hasta el momento, se ha considerado a los transportadores SLC5A8 y ClCn5 (Canal de Cloruro 5). Sin embargo, SLC5A8, inicialmente denominado Transportador de Yoduro Apical Humano (hAIT), no estaría involucrado en la mediación de este flujo según lo demuestran estudios funcionales realizados en células polarizadas. En cambio, la localización de ClCn5 en la membrana apical de tirocitos y el desarrollo de un fenotipo tiroideo similar al síndrome de Pendred en ratones con deficiencia de ClCn5, sugieren que esta proteína podría mediar el transporte (Olcese, et.al., 2011).

De hecho, de acuerdo con lo publicado por Szanto y colaboradores, el yoduro es transportado precisamente de la mano de este modo, pues se traslada del citosol del tirocito hacia el lumen folicular por medio del canal de cloruro dependiente de voltaje ClCn5 y de la pendrina (Szanto, I., Pusztaszeri, M. & Mavromati, M., 2019).

El flujo de salida de yoduro través de la membrana apical de tirocitos es estimulada por la TSH vía activación de cAMP. Varios estudios realizados en tirocitos porcinos polarizados y en células FRTL-5 revelaron un rápido aumento del flujo de yoduro hacia el lumen folicular tras una exposición aguda a TSH. Otro estudio demostró que TSH aumenta rápidamente la inserción de pendrina en la membrana plasmática, aumentando entonces el transporte de yoduro. Este efecto se produce en cuestión de minutos, está mediado vía PKA, y se correlacionaría con el estado de fosforilación de la proteína. A pesar de que TSH regula el flujo de yoduro apical, no estimula la expresión de mRNA de SLC26A4. Del mismo modo, la insulina no induce la expresión de SLC26A4. Sin embargo, ambas parecen aumentar la expresión del gen *SLC26A4* en presencia de Tg (Olcese, et.al., 2011).

En nuestro acervo de información y en la mayoría de los modelos propuestos en los libros en los que se trata la biosíntesis de las hormonas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), no se tenía claridad en que el yoduro se encontrara en el coloide folicular tiroideo, si sabemos que está presente en el citosol de la célula folicular y concentrado; ahora debemos considerar a pendrina como un transportador del yoduro al coloide, por lo tanto la yodinación de los tirosilos de la tiroglobulina y el acoplamiento de DIT y MIT debe ser un proceso que ocurre en el coloide o entre la membrana apical y este fluido tiroideo.

4.5.4.3.-ACTIVACIÓN DE YODUROS

Es necesario que el yoduro sea preparado para poder integrarse a los residuos de tirosina que se encuentran acoplados a la tiroglobulina del coloide. Para ello, como primer paso, el yoduro ingresado al tirocito debe convertirse en una forma oxidada. Por tanto, en esta etapa de la síntesis hormonal, interactuaran enzimas como la tiroperoxidasa (conocida también como TPO, o yodoperoxidasa), y dos enzimas que se conocen como enzimas dual oxidadas: DUOX1 y DUOX2.

4.5.4.3.1.-Sistema generador de H₂O₂

Definimos que cualquier enzima peroxidasa requiere H₂O₂ (peróxido de hidrógeno) para su función oxidativa. Por lo anterior, la generación del peróxido de hidrógeno es un paso crítico en la síntesis de las hormonas tiroideas. El H₂O₂ es usado como uno de los sustratos por la tiroperoxidasa para la incorporación de yodo dentro de la tiroglobulina, un paso esencial de la hormonogénesis tiroidea, conocido como organificación, y que se describirá más adelante.

4.5.4.3.1.1-Enzimas DUAL oxidadas (DUOX)

Por tanto, las enzimas tiroideas involucradas en este proceso son: DUOX1 y DUOX2, identificadas previamente como oxidasas tiroideas o ThOX 1 y ThOX 2. DUOX1 y DUOX2 pertenecen a la familia NADPH oxidasa que consta de siete miembros: cinco NOX (NOX1-5) y las dos oxidasas duales: DUOX1 y DUOX2 (Szanto, et. al., 2019).

DUOX1 y *DUOX2* fueron caracterizadas a partir de la búsqueda de homólogos de NOX2 en una biblioteca de cDNA tiroideo. Dichos genes forman parte de una gran familia de genes que codifican para oxidasas de la familia NOX localizadas en distintos tejidos tales como el NOX1 en colon, próstata, útero y musculatura vascular lisa; NOX3 en riñón fetal; NOX4 en riñón y osteoclastos; y NOX5 en testículo y bazo, además de la NOX9 leucocitaria antes mencionada, entre otras (Olcese, et.al., 2011).

4.5.4.3.1.1.1-. Descripción y propiedades moleculares

El proceso de activación de proteínas DUOX para generar H₂O₂ depende de la señalización de Ca²⁺ y hasta el momento no se ha identificado que su funcionamiento dependa de algún otro factor adicional. Las proteínas DUOX se expresan principalmente en la superficie apical de linajes celulares epiteliales diferenciados, y esto se basa en gran medida en la coexpresión de factores de maduración DUOX, denominados como DUOXA1 y DUOXA2, que controlan su transporte desde el retículo endoplásmico a la membrana plasmática, lo que resulta en un complejo enzimático maduro (Little, et.al., 2017).

Se considera importante destacar que, según lo publicado por Rigutto y colaboradores, la TSH también tiene influencia en el aumento de la actividad enzimática de DUOX1 y DUOX2, aunque a través de diferentes vías de señalización intracelular. De hecho, DUOX1 es activado por la proteína quinasa A a través de la señalización mediada por Gs. Por el contrario, DUOX2 es activado por la proteína quinasa C a través de la vía Gq-fosfolipasa C (Rigutto, S., Hoste, C., Grasberger, H., Milenkovic, M., Communi, D., Dumont, J. E., Corvilain, B., Miot, F., & De Deken, X., 2009)

Aunque se cree que ambos DUOX dependen de la señalización de Ca²⁺, los estudios con cultivos de células epiteliales de vía aérea demuestran producción basal extracelular de H₂O₂ bajo condiciones no estimuladas, originadas principalmente por DUOX2, mientras que DUOX1 parece ser el principal responsable del H₂O₂ producido en respuesta a estímulos de

Ca²⁺. Por lo tanto, DUOX2 posee actividad basal y es estrictamente, en comparación a DUOX1, menos dependiente de la vía de señalización de Ca²⁺ (Little, et.al., 2017).

Esto es confirmado por Coelho de Faria en 2020, pues al día de hoy se sabe que DUOX2 sostiene mayoritariamente la producción de hormonas tiroideas, y prueba de ello es que las mutaciones en DUOX2, pero no en DUOX1, están asociadas con hipotiroidismo congénito en ratones, y los ratones deficientes en DUOX2, pero no en DUOX1, padecen hipotiroidismo (Faria, C. & Fortunato, R., 2020).

Está comprobado que la transcripción de DUOX2 es de 2 a 5 veces más abundante que la transcripción de DUOX1, por lo cual, DUOX2 aseguraría la generación constitutiva de H₂O₂ para hacer uso de cualquier yoduro disponible. Rigutto propone que en los casos de mutaciones que inactivan la expresión de DUOX2, la generación del H₂O₂ recae en DUOX1, lo cual sucede en los casos de hipotiroidismo con defecto de organificación de yoduro parcial vinculado a DUOX2 mutado inactivo. Sin embargo, DUOX1 no puede hacerse totalmente cargo de suplir la necesidad de peróxido ocasionada por la mutación de DUOX2, probablemente debido a su menor expresión de proteínas (Rigutto, et. al., 2009)

Es muy interesante apreciar la propuesta señalada en la figura No. 32, en la que se da evidencia que la tirotrina activa los dos mecanismos de señalización mediados por receptor de superficie específico para ella, la participación de las proteínas G para activar a los dos efectores que dan la respuesta celular metabólica, la adenilil ciclasa y la fosfolipasa C, produciéndose los mensajeros secundarios cAMP por el primer efector y el IP₃, DAG y Ca²⁺ por la fosfolipasa C, desencadenándose y provocando la secreción de hormonas T₃ y T₄, la proliferación de las células foliculares, y por la acción de los mensajeros secundarios producto de la ruptura de un fosfolípido de membrana IP₃, DAG y Ca²⁺ la activación de genes y actividad de las enzimas que participan en la producción de peróxido de hidrógeno (DUOX1 y DUOX2).

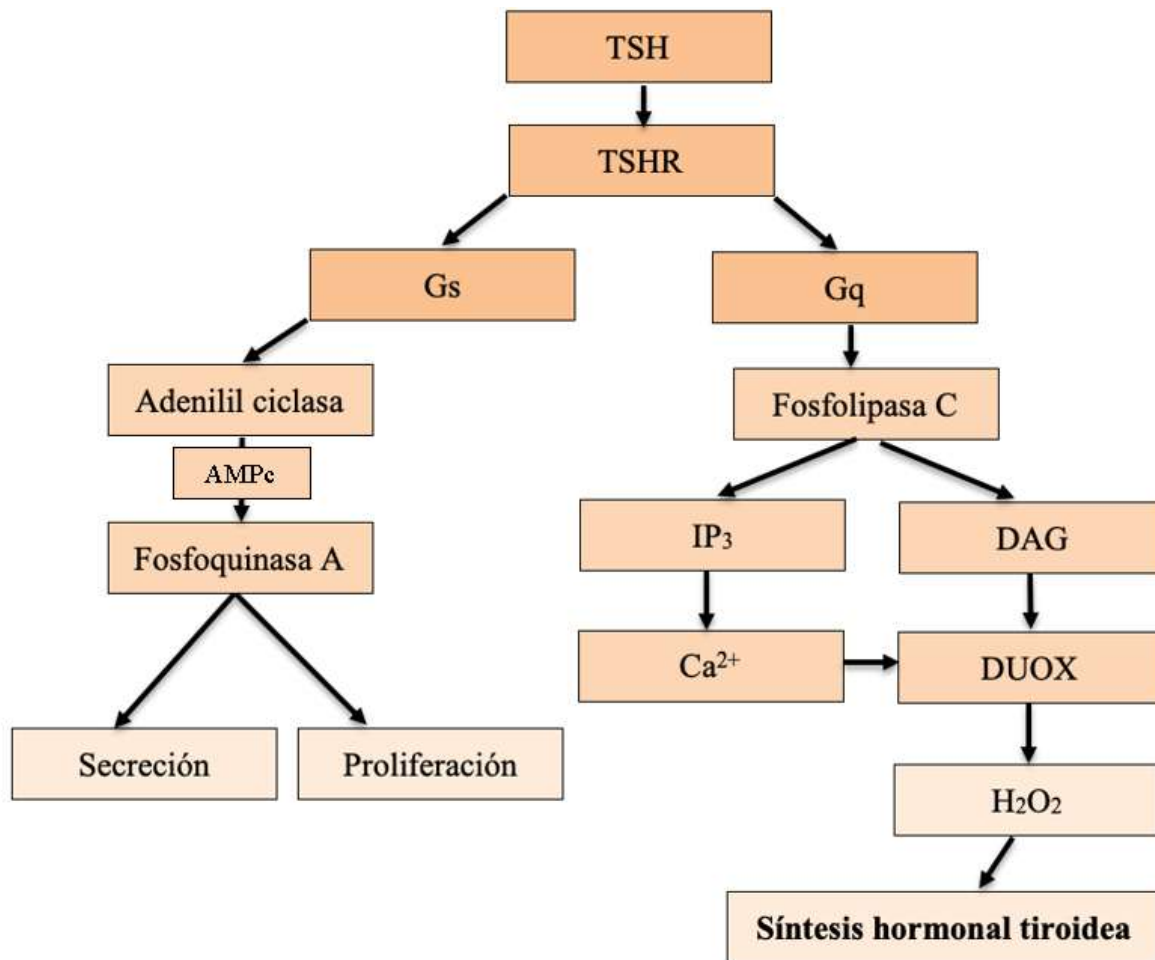


Figura No. 32. Regulación de la producción hormonal tiroidea mediada por TSH.

El sistema generador de H₂O₂ es mediado por TSH, que activa la fosfolipasa C, de tal modo que el Ca²⁺ generado como segundo mensajero es esencial para el funcionamiento de las enzimas DUOX, que generan H₂O₂, propiciando los mecanismos de síntesis hormonal.

El mensajero secundario que se produce por actividad de adenilil ciclasa es el cAMP.

Figura tomada y editada de: (Song, Y., Driessens, N., Costa, M., De Deken, X., Detours, V., Corvilain, B., Maenhaut, C., Miot, F., Van Sande, J., Many, M. & Dumont, J., 2007)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/PyaEGNo>

Realizado el 2 de mayo de 2020

La estructura de estas proteínas incluye 7 dominios transmembrana, 4 sitios de unión al NADPH, un sitio de unión al FAD y, a diferencia de otras oxidasas humanas, posee motivos “EF-hand” (Dominio *Mano EF*, involucrado en unión a calcio). DUOX1 y DUOX2 poseen, adicionalmente, una arginina conservada y 4 histidinas específicas consideradas sitios de coordinación para dos grupos prostéticos hemo no idénticos. Los genes del sistema DUOX se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma 15 en el intervalo 15q15.3, separados por una distancia de 16 kpb. El gen *DUOX2* posee 21.5 kb de DNA genómico, incluye 34

exones siendo el primero no codificante. El mRNA tiene una longitud de 6376 nucleótidos, por lo que al expresarse se produce una proteína de gran tamaño denominada preproteína y está compuesta por un péptido señal de 25 aminoácidos, seguido de un polipéptido de 1523 aminoácidos. El gen *DUOX1* de 36 kpb está constituido por 35 exones, siendo los dos primeros no codificantes y origina una proteína de 1551 aminoácidos, correspondiendo los primeros 21 aminoácidos al péptido señal. Dicha cadena polipeptídica corresponde a la variante 1. Adicionalmente, se ha identificado una variante 2 generada por “splicing” alternativo, correspondiendo a una proteína de 1197 aminoácidos. El análisis de secuencia reveló que *DUOX1* y *DUOX2* poseen un 83 % de homología (Olcese, et.al., 2011). Ver figura No. 33.

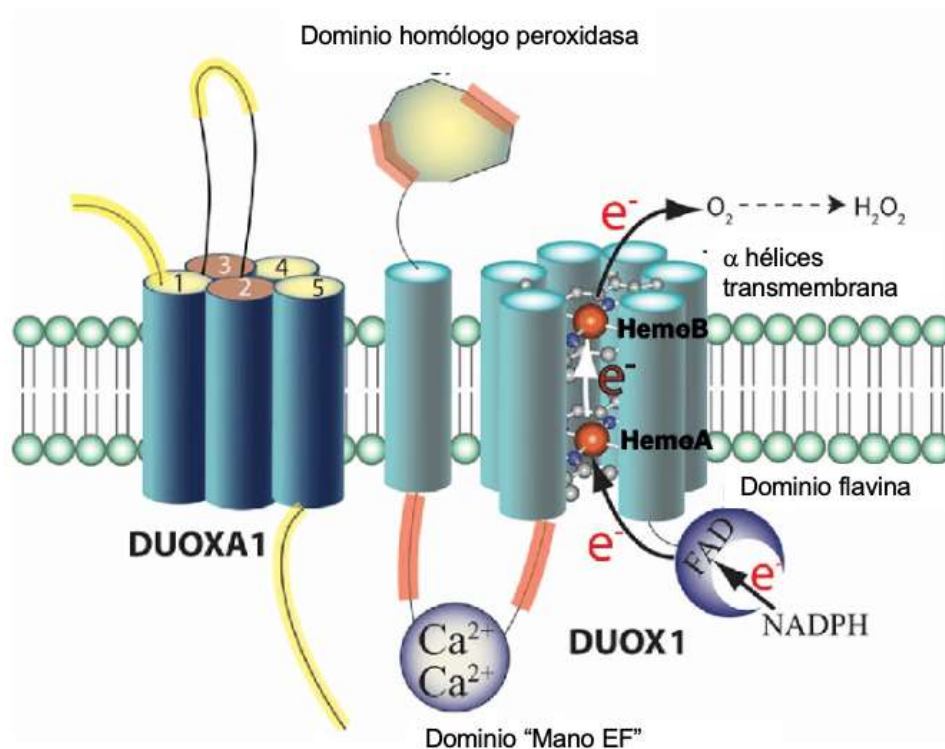


Figura No. 33. Estructura tridimensional de la enzima *DUOX1* y su factor de maduración *DUOXAI*.

DUOX1 utiliza equivalentes reductores de NADPH para transferir electrones a través de las dos moléculas de hemo, reduciendo el O_2 a H_2O_2 . Las regiones resaltadas en rojo y amarillo indican baja homología de secuencia entre *DUOX1* y *DUOX2* y entre *DUOXAI* y *DUOXAI2*.

Figura tomada y editada de: (Little, et.al., 2017)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/dyaRsF9>

Consulta realizada el 10 de marzo de 2020

4.5.4.3.2.-Reacción generadora de H₂O₂

Por su mayor actividad, gracias a la enzima que forma parte del sistema generador de H₂O₂, denominada como Dual oxidasa 2 (DUOX2) se genera H₂O₂ (peróxido de hidrógeno), el cual se necesita para la actividad catalítica de la enzima tiroperoxidasa o peroxidasa tiroidea (UniProtKB, 2000). La reacción se plantea a continuación:



Generando así el H₂O₂ necesario para la oxidación de yoduro, catalizado por la tiroperoxidasa, como se describe a continuación.

4.5.4.3.3.-Reacción catalizada por la tiroperoxidasa

De acuerdo con UniProt, la reacción oxido-reducción llevada a cabo en el coloide tiroideo catalizada por la enzima tiroperoxidasa, o peroxidasa tiroidea (UniProtKB, 2007), es de la siguiente manera:



Y de acuerdo con la reacción anterior, la entidad obtenida es yodo molecular (I₂), o también expresado como yodo cero (I⁰), con liberación de dos mol de agua; haciendo hincapié en que la reacción en conjunto es catalizada por la enzima peroxidasa tiroidea (Uniprot, 2021).

Sin embargo, existen otras posturas respecto a la forma activada del yoduro. De acuerdo con Rousset y colaboradores, un esquema propone lo siguiente:

- La oxidación produce radicales libres de yodo y tirosina (radicales tirosilo); a la vez que ambos van uniéndose a TPO para formar MIT que luego se separa de la enzima. Una reacción adicional entre los radicales libres de yodo y MIT origina la molécula DIT (Rousset, et.al., 2015).

Otros estudios experimentales sugieren que la reducción de TPO ocurre directamente en una reacción de dos electrones.

- Una segunda propuesta, basada en estudios de cambios rápidos de absorción espectral, es que TPO-I⁺ es el intermedio de yodación y que la ruta preferente es la oxidación de

TPO por H₂O₂ seguido de oxidación de dos electrones de I⁻ a I⁺, que luego reacciona dentro de una tirosina (Rousset, et.al., 2015).

- Como tercera posibilidad, se propuso una reacción entre TPO oxidada y I⁻ para producir hipoyodito (IO⁻), que también implica una reacción de dos electrones (Rousset, et.al., 2015).

Krawiec también expone al menos tres mecanismos diferentes de activación del yoduro, (incluyendo el mecanismo de pérdida de un electrón que genera radicales libres yoduro y tirosilo), resaltando el mecanismo más favorecido en este punto del proceso es el que involucra a dos electrones ya sea por formación de yodonio (I⁺) como intermediario, o formación de hipoyodito (IO⁻) como intermediario (Krawiec, 2005).

Adicionalmente, McMurry detalla que este proceso de organificación se denomina halogenación electrofílica aromática, donde el agente yodante electrofílico de tirosina, es una especie I⁺ o bien, ácido hipoyodoso (HIO), formado a partir del ión yoduro por la oxidación con H₂O₂ (McMurry, 2007).

No podemos dejar de considerar que el yodo es el menos reactivo entre los halógenos, así como el más electropositivo de éstos, lo cual significa que tiende a perder electrones y formar iones positivos durante las reacciones químicas (Pedersen, T., 2017).

De acuerdo con Medrano y colaboradores, las reacciones propuestas para las especies de yodonio (1) e hipoyodito (2) (Medrano, J., Mendoza, R., Robledo, V., Fuentes, L., Ramírez, F., Pérez, M. & Benavides, A., 2018)) se plantean a continuación:



Cualquiera que sea la naturaleza precisa de las especies de yodación, está claro que el yoduro se oxida con H₂O₂ y TPO, y se transfiere a los grupos tirosilo de Tg. Los múltiples residuos tirosilos de Tg no son igualmente accesibles para la yodación. La molécula tiene aproximadamente 132 residuos tirosilo entre sus dos cadenas idénticas; a lo sumo, solo aproximadamente 1/3 de los tirosilos están yodados (Rousset, et.al., 2015), como ya hemos especificado con anterioridad en el tema de tiroglobulina o Tg.

4.5.4.3.4.-Glutación como sustrato reductor

El sistema oxidativo del folículo tiroideo parece estar en equilibrio gracias a la propuesta de la selenoenzima glutación peroxidasa (Gpx). Esta enzima, mediante el ciclo del glutación, es la encargada de eliminar el exceso de peróxido de hidrógeno generado en el tirocito al utilizar al glutación como sustrato reductor (García, 2016).

El equilibrado sistema de síntesis hormonal se ve afectado por numerosos factores, de tal manera que, para influir adecuadamente en áreas del cuerpo como el metabolismo, el cerebro y el corazón, se deben mantener ciertos procesos. El glutación (GSH) es uno de los antioxidantes más efectivos que se encuentran en el cuerpo. Se destaca por su capacidad para desintoxicar metales, productos químicos, xenobióticos, carcinógenos y radicales libres. Además, el glutación ayuda a prevenir el daño celular causado por la oxidación y la inflamación que pueden resultar de la disfunción autoinmune y la actividad inmune crónica (NAHIS, 2018). El peróxido de hidrógeno formado por la activación de las enzimas DUOX1 y DUOX2 es metabolizado formando glutación oxidado, denominado GSSG. La reacción ocurre por la acción de la enzima glutación peroxidasa (GSH peroxidasa). El GSSG formado luego es reducido para formar nuevamente GSH por acción de la enzima GSH reductasa usando NADPH, formando así un ciclo de óxido-reducción. Los peróxidos orgánicos (ROOH) pueden ser reducidos por dos enzimas, la glutación peroxidasa o la enzima GSHS-transferasa. En condiciones que favorezcan el estrés oxidativo severo, la habilidad de la célula para reducir GSSG a GSH se encuentra superada, tendiendo entonces a la acumulación de GSSG. Para evitar un cambio en el equilibrio redox intracelular, GSSG es activamente transportado fuera de la célula o bien reacciona con los sulfhidrilos de las proteínas para formar disulfuros mixtos (PSSH) (Denzoin Vulcano, L., Soraci, L. & Tapia, M., 2013). Véase en la figura No. 34.

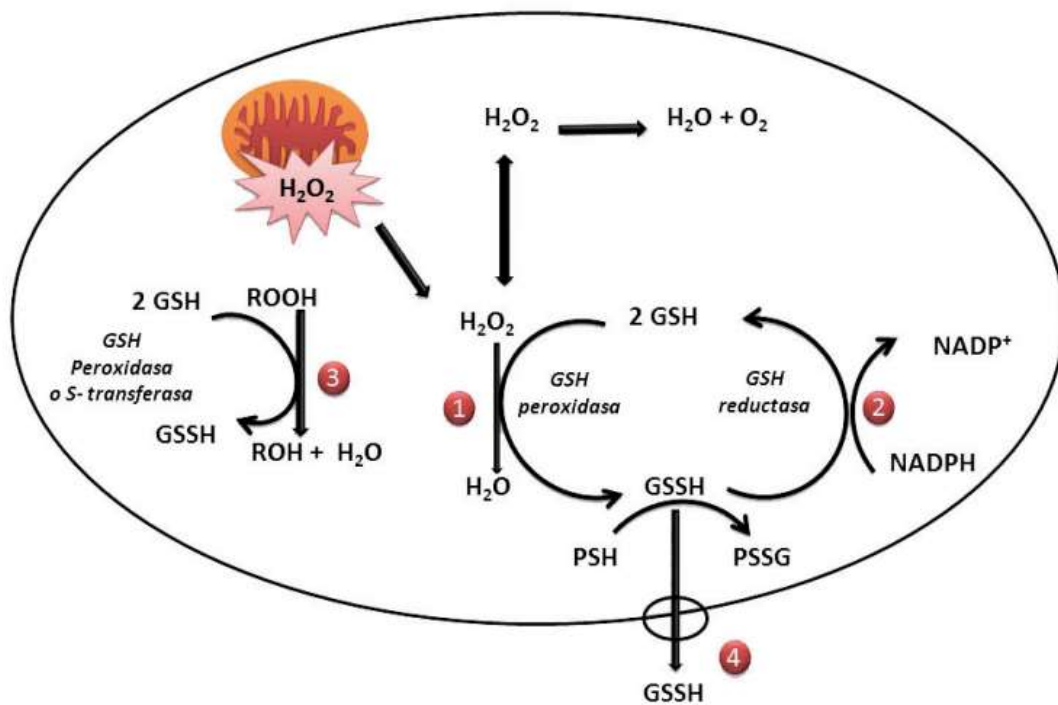


Figura No. 34. Función antioxidante de GSH.

1) El peróxido de hidrógeno formado por el metabolismo aeróbico es metabolizado por la enzima GSH peroxidasa formando GSSG. 2) GSSG formado en la reacción anterior es reducido por la enzima GSH reductasa utilizando NADPH como cofactor. 3) Los peróxidos orgánicos formados pueden ser reducidos por GSH peroxidasa. 4) El GSSG formado durante el stress oxidativo que no puede ser reducido a GSH es exportado de la célula para mantener el equilibrio redox.

(Denzoin Vulcano, et. al., 2013)

Disponibile en línea en: <https://cutt.ly/FyaT7uU>

Consulta realizada el 25 de abril de 2020

El selenio es el componente esencial de las enzimas protectoras, previene el desarrollo de tumores en células que se encuentran expuestas a la carcinogénesis química. Se ha demostrado que falla en sistemas de protección en ratones inactivados como la falta de peroxiredoxina o glutatión (GSH) peroxidasas conduce al desarrollo de cáncer (Song, et.al., 2007).

Estudios han demostrado que la deficiencia de selenio disminuye la síntesis de hormonas tiroideas, ya que disminuye la función de las proteínas con residuos de selenocisteína, o selenoproteínas, en particular las yodotironina desyodinasas (abreviadas como DIO, o simplemente como D), también denominadas desyodasas, que son responsables de la conversión de T₄ en T₃ (Ventura, Melo & Carriho, 2017).

La glándula tiroides se caracteriza por una alta concentración tisular de selenio (0,2-2 µg/g), siendo el órgano con mayor cantidad de selenio por gramo de tejido, ya que es el órgano que

contiene la mayoría de las selenoproteínas. Al estar incorporado a las selenoproteínas, que tienen una importante actividad antioxidante, el selenio contribuye a la defensa antioxidante en la tiroides, al eliminar los radicales libres de oxígeno generados durante la producción de hormonas tiroideas, tal y como ocurre en el caso de la glutatión peroxidasa en el ciclo del glutatión descrito anteriormente (Ventura, et.al., 2017).

Otras selenoenzimas de interés tiroideo son las desyodasas D1 y D2 que se describirán más adelante.

4.5.4.4.-YODINACIÓN O YODACIÓN

Descrito de un modo general, este proceso consiste en la modificación específica de la tiroglobulina, ya que consiste en el mecanismo de inserción del yoduro a los radicales tirosilo de tiroglobulina.

El yodo libre se une a la posición 3 de un aminoácido tirosina y forma la monoyodotirosina (MIT). Una segunda yodación en posición 5 da lugar a la diyodotirosina (DIT). Aunque cada molécula de tiroglobulina contiene una cantidad determinada de aminoácidos tirosina, solo un tercio de ellos están disponibles para la yodación, debido a su localización en la superficie de la glicoproteína (Reiriz Palacios, 2014).

La estructura tridimensional de Tg está diseñada para la formación eficiente de hormonas dentro de la molécula de Tg. La Tg yodada produce mucho más T₄ y T₃ que la yodación de otras proteínas, mientras que la Tg desnaturalizada es un sustrato incompetente para la hormonogénesis. De hecho, incluso las modificaciones estructurales limitadas disminuyen la eficiencia de la formación de hormonas. La yodación inicial de los residuos de tirosilo Tg tiende a ocurrir en sitios determinados y en un orden determinado. Después de la incorporación de los primeros átomos de yoduro en Tg, se favorece la formación de DIT sobre la formación de residuos de MIT adicionales, lo que aumenta las posibilidades de formación de hormonas. En un nivel promedio de yodación, de 134 residuos de tirosilo por dímero Tg humano, solo 25-30 están yodados, y solo seis a ocho de estos forman yodotironinas. La tirosina 5 es el residuo formador de T₄ más eficiente en la mayoría de las especies, y en Tg de rata se ha demostrado que este es el primer residuo de tirosina en yodarse. En resumen, Tg codifica una "jerarquía de residuos de tirosilo" que preferentemente son monoyodados, diyodados y posteriormente acoplados para formar hormonas tiroideas usando sitios donantes y aceptores en posiciones específicas en la estructura de la proteína Tg tridimensional (Di Jeso & Arvan, 2016). Ver figura No. 35.

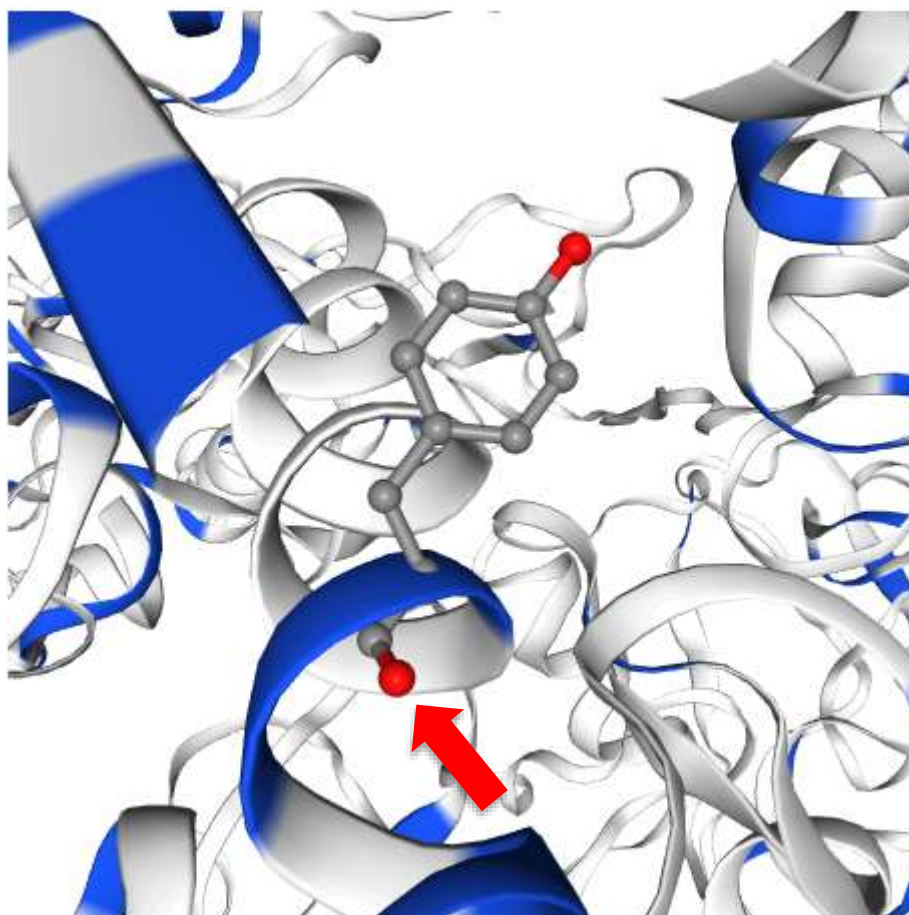


Figura No. 35. Residuos de tirosinas contenidos en la secuencia de tiroglobulina.

Señalado en rojo aminoácido 2658 de la secuencia de tiroglobulina, que corresponde a un residuo tirosilo (T), Imagen tomada y editada de SWISS MODEL Repository (entrada P01266).

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/4yaYIIT>

Consulta realizada el 10 de abril de 2020

4.5.4.4.1-Reacción de organificación

Como es bien sabido, el yodo en su forma oxidada (I^+) se integra en la estructura del anillo fenólico de la tirosina, de tal modo que el primer producto de esta reacción es la 3-monoyodotirosina (abreviada como MIT), obtenida de la yodación del carbono 3 del anillo aromático de tirosina. Mientras que el segundo producto de reacción es 3, 5-diyodotirosina (abreviada como DIT), y que se obtiene por la yodación en el carbono 5 del anillo aromático de MIT. Ver figura No. 36

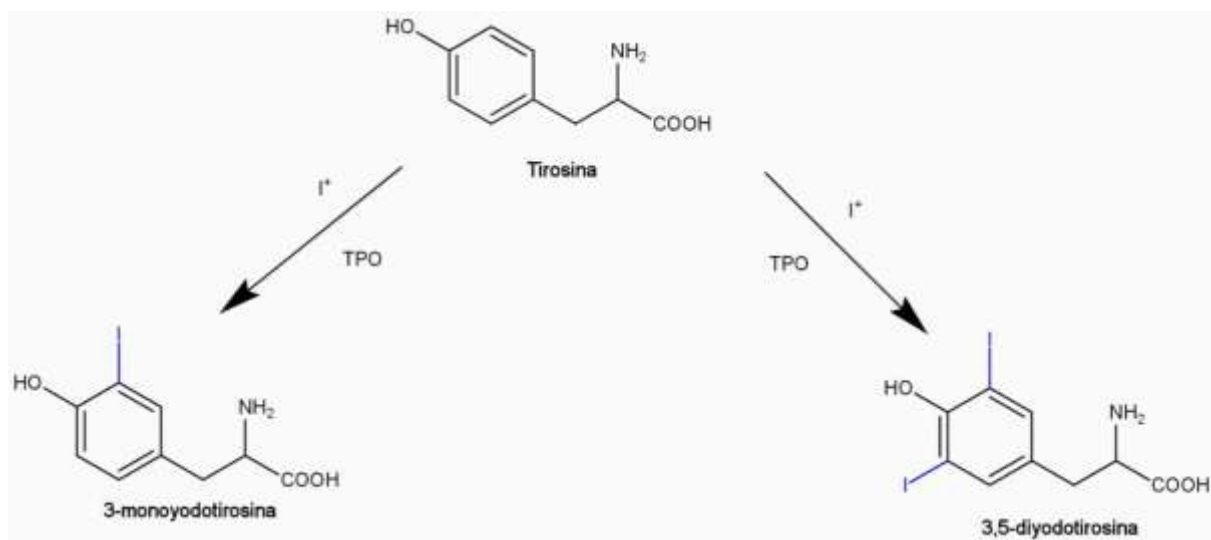


Figura No. 36. Reacción de organificación.

Las especies oxidadas de yodo se incorporan en los carbonos 3 y 5 del anillo aromático de tirosina, dando lugar a las estructuras de 3-monoyodotirosina (MIT) y 3, 5-diyodotirosina.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 2 de mayo de 2020

Debemos tener en cuenta, que en la mayoría de los textos en los que se describe esta síntesis, consideran a la tirosina como si fuera un aminoácido libre, pero nosotros ya hemos establecido que este aminoácido aromático se encuentra formando parte de la estructura primaria de la proteína tiroglobulina. Esto debe quedar claro ya que como bioquímicos insistiremos en que el aminoácido tirosina no está libre y es entonces un radical tirosilo, por ello a MIT la debemos denominar como un radical monoyodotirosilo o 3-monoyodotirosilo; a DIT la tenemos que nombrar como un radical diyodotirosilo o 3, 5-diyodotirosilo. Apréciese entonces que en los textos la nomenclatura no es correcta, son radicales derivados de tirosilo.

4.5.4.5.- ACOPLAMIENTO

El radical tirosilo yodado, ubicado en la tiroglobulina coloidal del folículo tiroideo, es acoplado a otro radical tirosilo yodado (como a.a. constitutivo de tiroglobulina), dejando al primero en citarse con un grupo metilo como radical unido al carbono asimétrico, obteniéndose entonces un radical alanilo (que se convierte en deshidroalanina), en tanto segundo tirosilo se convierte en una tironina yodada, ya sea en posición 3, 5, 3' o bien, en posición 3, 5, 3', 5' (Jacome Roca, 2018).

Desde 1980, Gavaret y colaboradores demostraron que la cadena lateral de alanina (o radical alanilo), tras la fase de acoplamiento, está realmente presente en la tiroglobulina en forma de residuos de deshidroalanina. Por cada residuo hormonal sintetizado, se forma 1 residuo de deshidroalanina (Gavaret, J., Nunez, J., & Cahnmann, H., 1980).

El enlace que une a los dos anillos fenólicos se origina por la unión del anillo fenólico yodado a otra molécula de yodotirosina, formando un puente éter, de tal modo que, acoplando una molécula de DIT con una molécula de MIT, formarán triyodotironina o T₃; mientras que el acoplamiento entre una molécula de DIT con una segunda molécula de DIT, formarán tiroxina o T₄. Las hormonas tiroideas T₃ y T₄ que se van formando, se depositan dentro del folículo tiroideo, y se liberan de acuerdo con las necesidades fisiológicas (Jacome Roca, 2018).

Durante la fase de acoplamiento, la generación de un residuo de yodotironina implica la formación de un enlace de éter entre la parte de yodofenol de un tirosilo donador y el grupo hidroxilo del tirosilo aceptor. Después de la reacción de escisión que da el yodofenol, la cadena lateral de alanina del tirosilo donante permanece en la cadena del polipéptido Tg como deshidroalanina (Rousset, et.al., 2015). La figura No. 37 muestra el proceso general de interacción entre un residuo donante de yodotirosina y un residuo aceptor.

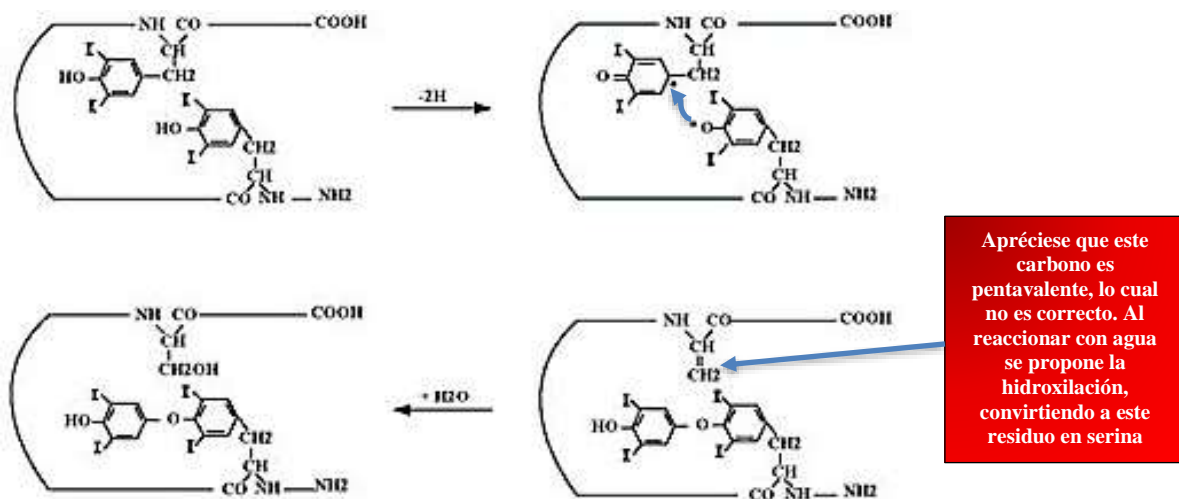


Figura No. 37. Interacción entre residuo donante y aceptor en formación de yodotironinas.

La oxidación de yodotirosinas puede producir radicales yodotirosilo. Los radicales libres podrían combinarse para generar el residuo de yodotironina (en el sitio aceptor de tirosina) y un residuo de deshidroalanina (en el sitio donante de tirosina), que en presencia de H₂O se convierte en una serina.

(Rousset, et.al., 2015).

Disponibile en línea en: <https://cutt.ly/cyalQ6R>

Consulta realizada el 11 de abril de 2020

Existe otro mecanismo propuesto para esta reacción de acoplamiento, propuesta por Citterio y colaboradores en 2019, ver figura No. 38.

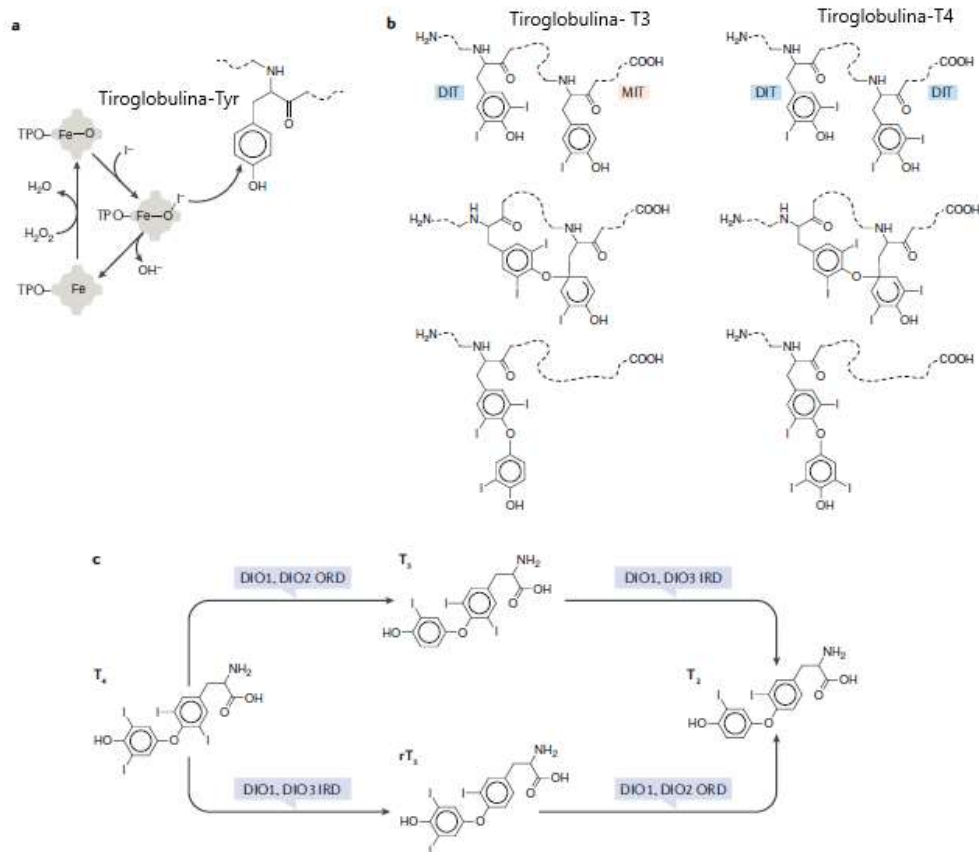


Figura No. 38. Propuesta general de mecanismo de acoplamiento de yodotirosinas.

- A) TPO cataliza la yodinación que da lugar al acoplamiento de mono y di tirosina dentro de la tiroglobulina.
 B) El acoplamiento durante la síntesis de la hormona conlleva a la transferencia de un anillo yodofenoxilo del donador residuo de MIT o DIT al receptor residuo DIT dentro de la tiroglobulina, creando T₃ o T₄.
 C) Adicionalmente desyodinasas de yodotironina de tipo 1 y 2 proporcionan actividad desyodinasasa al anillo de T₄ para producir T₃. La inactivación de la hormona tiroidea ocurre por desyodación del anillo interno (IRD) catalizada principalmente por DIO3 (y en segundo lugar por DIO1). rT₃, 3, 3', 5'-tri-yodotironina; T₂, 3, 3'-triyodotironina.

(Citterio, Targovnik & Arvan, 2019).

Disponible en línea en: <https://go.nature.com/3IYJv7o>

Consulta realizada el 19 de julio de 2021.

Debido a que DIT se desprotona con un pKa de 6.5 (mientras que MIT tiene un pKa de alrededor de 8.5), el pH fisiológico favorece a DIT como un sitio aceptor en la reacción de acoplamiento, creando el anillo hormonogénico interno de T₄ y T₃.

De hecho, a través de las acciones combinadas de NIS, la oxidasa DUOX y la TPO, el yoduro se une covalentemente a los residuos de tirosilo (Y) en Tg para formar MIT o DIT. Los pares seleccionados de residuos DIT sirven como unidades hormonales funcionales; una reacción de acoplamiento permite que un DIT donante contribuya con su grupo yodofenilo a través de un enlace quinol-éter a un aceptor DIT que sirve como el sitio de formación de T₄. El acoplamiento análogo de un donante de MIT con un receptor de DIT conduce a la formación de T₃. (El acoplamiento del donante de tirosina no yodado con un aceptor DIT podría dar como resultado la formación de 3, 5-T₂ (3, 5-diyodotironina), que no es una molécula de interés o bien que desvía la atención al tratar de comprender este mecanismo de síntesis de triyodotironina. Tanto T₄ como T₃ se forman mientras aún residen dentro del esqueleto del polipéptido Tg. La liberación del resto de yodofenilo en el sitio donante durante la reacción de acoplamiento deja una deshidroalanina que también reside dentro de Tg. Curiosamente, cuando Tg es yodada (incluso no enzimáticamente) in vitro, conduce a niveles similares de incorporación de yoduro, así como a síntesis de hormonas tiroideas, lo que indica que la formación de hormonas se codifica principalmente dentro de la estructura del sustrato de Tg en lugar de a través de la especificidad de TPO (Di Jeso & Arvan, 2016).

La diyodotirosina (DIT) es el precursor biológico de T₄. Para ello dos moléculas de la primera, estéricamente cercanas, se acoplan por acción de la TPO. Ambas DIT forman parte de la cadena polipeptídica de Tg. El acoplamiento es estimulado por DIT libre. En el mecanismo de acoplamiento, primero se generan en la matriz de Tg radicales libres de DIT por acción de TPO y luego dos radicales DIT se acoplan para formar un intermediario quinol éter. El siguiente paso es la formación de T₄ y liberación de deshidroalanina, que en presencia de agua puede convertirse en un residuo de serina. La T₃ se forma en igual forma entre DIT y MIT que aporta el anillo fenólico. Sin embargo, la mayor parte de T₃ circulante proviene de la deshalogenación de T₄ (Krawiec, 2005).

4.5.4.5.1.-Mecanismo de acción (acoplamiento)

La reacción de acoplamiento se da entre las especies yodadas de residuos tirosílicos, de los cuales pueden interactuar y reaccionar entre sí, de modo que se forma 3, 5, 3'-triyodotironina o T₃ tras la interacción entre un residuo de MIT con uno de DIT; y se forma 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironina T₄ tras la interacción entre dos residuos de DIT. Ver figura No. 39.

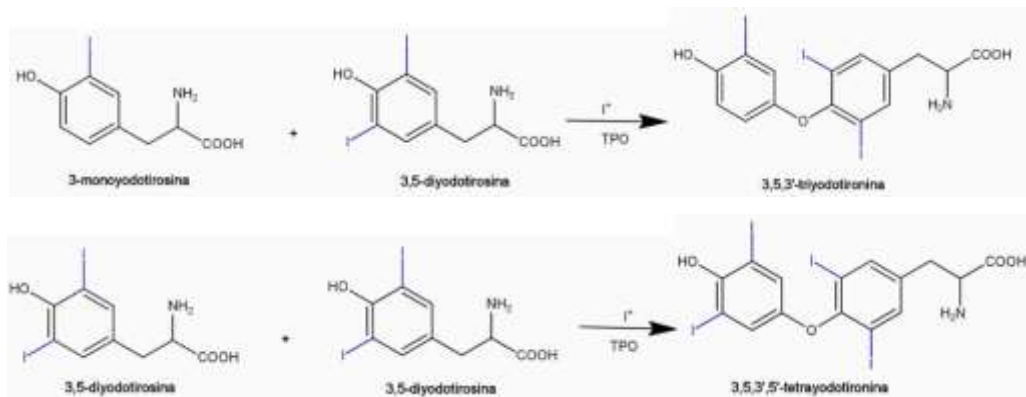


Figura No. 39. Reacciones de acoplamiento.

La interacción entre un residuo de MIT y un residuo de DIT origina una molécula de T₃, mientras que dos residuos de DIT que reaccionan entre sí originan T₄ o tiroxina.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 2 de mayo de 2020

4.5.4.5.2.-Diferentes mecanismos propuestos para la síntesis de T₃.

4.5.4.5.2.1.-Sitios donantes y aceptores

La identificación de estos sitios se realizó mediante una proteólisis limitada de Tg seguida de secuenciación o espectrometría de masas de péptidos para encontrar yodotirosinas, yodotironinas (sitios aceptores) y deshidroalanina (sitios donantes). Se han identificado cuatro residuos DIT aceptores hormonogénicos principales en Tg de varias especies animales, incluyendo la posición 5 ("sitio A"), 2554 ("sitio B"), 2747 ("sitio C"), y 1291 ("sitio D"). El residuo Tyr-5 es el sitio más favorecido para la formación de T₄. El residuo Tyr-2554 es el segundo más eficiente para la formación de T₄; mientras que Tyr-2747 es el sitio preferencial de formación de T₃. Se ha observado que T₃ aumenta específicamente dentro de la proteína Tg de pacientes con enfermedad de Graves y deficiencia de yoduro.

Se han descrito varios residuos de DIT o MIT de donantes en las posiciones 130, 847 y 1448 de Tg humana (Di Jeso & Arvan, 2016).

4.5.4.5.2.1.1.-Secuencias consenso

Además de la información codificada por la organización tridimensional de Tg, los residuos en el entorno local que flanquean los sitios de yodación también pueden favorecer la yodación y / o el acoplamiento. La yodación in vitro de Tg humana revela tres "secuencias de consenso" que podrían favorecer la yodación y el acoplamiento: Asp / Glu-Tyr, Ser / Thr-Tyr-Ser y Glu-X-Tyr. Los dos sitios principales de formación de T₄ en las posiciones 5 y 2554 tienen la secuencia Glu-Tyr y Asp-Tyr, respectivamente. La secuencia Asp-Tyr también se encuentra en sitios de formación de hormonas menores que incluyen 1291, 2568 y 973 en Tg humana (y las posiciones correspondientes en otras especies). Sin embargo, en la Tg humana, la "secuencia de consenso" Asp / Glu-Tyr también se encuentra en otros cuatro sitios que no se ha informado que estén yodados. En Tg de ratón se ha encontrado la secuencia a Asp / Glu-Tyr en ocho posiciones con formación de hormonas en las posiciones 5, 2552, 1290 y 973, identificándose en la posición 5 solamente T₄ y en la posición 973 solo T₃, más yodación sin formación hormonal en los cuatro puestos restantes. Por lo tanto, tanto en humanos como en ratones, la secuencia Asp / Glu-Tyr aparece asociada con los residuos de tirosilo aceptor, aunque no todos los sitios Asp / Glu-Tyr están asociados con la formación de hormonas.

La "secuencia de consenso" Ser / Thr-Tyr-Ser está asociada con la síntesis de T₃ en el terminal carboxilo de Tg en muchas especies, incluyendo humanos. En la Tg humana, la secuencia Ser / Thr-Tyr-Ser también rodea las posiciones 864 y 1448.

La "secuencia de consenso" Glu-X-Tyr parece favorecer la yodación sobre la formación de hormonas. En la Tg humana, esta secuencia ocurre siete veces; todos los residuos de tirosilo están yodados, siendo solo uno un aceptor menor (en la posición 685), aunque dos son sitios donantes potenciales (en las posiciones 130 y 847). En ratón se encontró que seis de ocho de estos casos estaban asociados con la yodación en lugar de la formación de hormonas, y nuevamente, se identificaron dos sitios donantes potenciales (en las posiciones 130 y 239). Sobre la base de estos resultados en ratones y humanos, parece que Glu-X-Tyr es más favorable para la yodación, mientras que la secuencia Asp / Glu-Tyr tiende a favorecer la función del sitio aceptor en la reacción de acoplamiento hormonogénico (Di Jeso & Arvan, 2016). Es muy interesante conocer los detalles moleculares que deben establecerse para que sea posible yodar a los tirosilo en la tiroglobulina y que se acoplen los fenilos mono y diyodados para dar lugar a síntesis de T₃ y T₄, detalles relevantes en este proceso tiroideo molecular. Apréciase en tabla figura No. 40 los sitios donantes y aceptores de yodotirosilos y secuencias consenso asociadas.

SITIOS ACEPTORES DE DIT		SITIOS DONANTES DE MIT / DIT
5 Glu-Tyr	Mas favorecido para formación de T ₄	130
2554 Asp-Tyr	2do más favorecido para formación de T ₄	
2747 Thr-Tyr-Ser	Mas favorecido para formación de T ₃	847
1291 Asp-Tyr	Sitio donante de DIT	1448
973 Asp-Tyr	Favorecido para la formación de T ₃	

Figura No. 40. Tabla de sitios donantes y aceptores de yodotirosilos y secuencias consenso asociadas.
 En sitios aceptores que han sido estudiados, se han identificado secuencias consenso asociadas a tales sitios, donde se ven favorecidos para la formación de diferentes productos

Figura tomada y editada de: (Di Jeso & Arvan, 2016).

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/MyacBUh>

Consulta realizada el día 18 de noviembre de 2020

4.5.4.6.-ENDOCITOSIS O INTERNALIZACIÓN DE TIROGLOBULINA DEL COLOIDE

Una vez transcurridos los procesos anteriormente descritos, las hormonas se almacenan en la tiroglobulina del coloide presente en el lumen. Para ser liberadas, es necesario que la tiroglobulina sea internalizada desde el lumen hacia el interior de la célula. Nosotros definimos a la endocitosis un proceso por el cual la célula interioriza los receptores de la superficie celular y los ligandos extracelulares unidos a ellos.

4.5.4.6.1.-Mecanismo de endocitosis

En diferentes especies animales, esto puede llevarse a cabo por macropinocitosis (inespecífica) y micropinocitosis por vesículas. Esta última incluye captación mediada por receptores y

endocitosis fase fluida. En la macropinocitosis se forman pseudópodos que engloban Tg, formando gotas intracelulares que migran de la cara apical a la basal. En el trayecto se fusionan con lisosomas, originando fagolisosomas, para posteriormente liberar a las hormonas gracias a las enzimas contenidas en los lisosomas. A medida que se acercan a la cara basal se densifican y achican hasta desaparecer por proteólisis. Esto es estimulado por TSH e inhibido por exceso de yoduro que bloquea a las proteasas. La tiroglobulina mayormente yodada y densa es captada en mayor grado. En cambio, la micropinocitosis es el mecanismo habitual activado por receptores apicales. Las microvesículas se integran a los lisosomas. La primera parte de la hidrólisis da un producto más rico en hormonas que la segunda donde se liberan aminoácidos no yodados. No toda la Tg internalizada es degradada, 10% pasa por transcitosis directamente al suero, por acción de la megalina, una lipoproteína de baja densidad que actúa como receptor endocítico de Tg y que se expresa en la superficie apical del tirocito apuntando al lumen folicular. Es dependiente de TSH y se une con gran afinidad a la Tg, facilitando la captación de ésta por el tirocito. La Tg internalizada por la megalina saltea el paso proteolítico lisosomal y migra directamente al plasma, atravesando la tiroides (Krawiec, 2005).

4.5.4.6.2.-Diferentes mecanismos propuestos

En la especie humana, la internalización de tiroglobulina por los tirocitos se produce exclusivamente por micropinocitosis, que puede ser inespecífica (fase fluida) o mediada por receptores.

El proceso de internalización comienza con la organización de microdominios en la membrana plasmática apical de los tirocitos; estos microdominios o fosas, resultantes del reclutamiento y ensamblaje de proteínas en el lado citoplasmático de la membrana, se invaginan para finalmente generar vesículas recubiertas después de la fisión de la membrana (Rousset, et.al., 2015). Las moléculas lumínicas de Tg, libres o asociadas a proteínas de membrana que actúan como receptores de Tg, ingresan a los pozos y luego son secuestradas en las vesículas recién formadas. La internalización de Tg mediante endocitosis mediada por vesículas está regulada por TSH. Las vesículas pierden su capa de clatrina características y, a través de un proceso de fusión, entregan su contenido en un primer tipo de compartimentos endocíticos, los primeros endosomas apicales (Marinó & McCluskey, 2000). En estos compartimentos, las moléculas de Tg probablemente se clasifiquen en función del reconocimiento de diferentes parámetros fisicoquímicos como el contenido hormonal, los carbohidratos expuestos o la conformación de los dominios peptídicos; y pueden seguir diferentes vías intracelulares. Parte de las moléculas

de Tg se transportan a través de un sistema de transporte de vesículas al segundo tipo de compartimentos endocíticos, endosomas tardíos o prelisosomas. Naturalmente, esta ruta que termina en los lisosomas corresponde a la vía de degradación de Tg para la generación de hormonas tiroideas libres. Planteamos que las moléculas de Tg que siguen esta ruta son las moléculas más maduras, con un alto contenido de hormonas. Las otras moléculas de Tg sin contenido hormonal o con un contenido bajo de hormonas, presentes en los primeros endosomas apicales, entran en cualquiera de las dos rutas siguientes: se reciclan nuevamente en la luz del folículo a través de un transporte vesicular directo hacia la membrana plasmática apical, o mediante un transporte vesicular de dos pasos al aparato de Golgi y luego a la membrana plasmática apical. Alternativamente, las moléculas Tg son transportadas y liberadas en el dominio de la membrana basolateral de los tirocitos a través de vesículas transcitóticas; un proceso que explica la presencia de Tg en plasma. La orientación de las moléculas de Tg hacia una u otra de estas tres rutas requiere la presencia de receptores (Rousset, et.al., 2015). Ver figura No. 41.

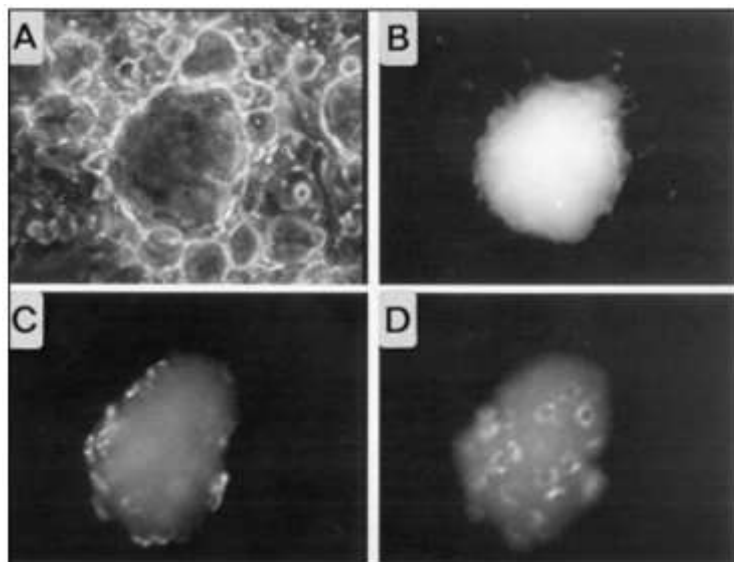


Figura No. 41. Endocitosis In Vitro de tiroglobulina.

Visualización de endocitosis de Tg por folículos tiroideos reconstituidos in vitro obtenidos de tirocitos porcinos en cultivo primario. Las moléculas de Tg porcina purificadas marcadas por acoplamiento covalente de fluoresceína se microinyectaron en la luz de un folículo. A y B, imágenes de contraste de fase y fluorescencia tomadas en el momento de la microinyección. C y D, imágenes de fluorescencia de la parte superior (C) y la parte inferior (D) del folículo después de 2 horas de incubación. La Tg marcada con fluorescencia está presente dentro de los tirocitos.

(Rousset, et.al., 2015)

Disponibile en línea: <https://cutt.ly/cyalQ6R>

Consulta realizada el 11 de abril de 2020

Considerar si el proceso de internalización es saturable es una forma de distinguir entre la endocitosis mediada por receptor y la captación inespecífica. Por lo tanto, los receptores, especialmente los de alta afinidad, se ocupan por completo incluso a concentraciones relativamente bajas de ligandos y se vuelven incapaces de una mayor absorción. Pero por el contrario, la absorción de la fase fluida, que es prácticamente no saturable, continúa aumentando en proporción a las concentraciones de ligandos en el fluido extracelular (Marinó & McCluskey, 2000).

Los receptores implicados en la endocitosis de Tg pueden operar en la membrana plasmática apical para la internalización de Tg y en los endosomas apicales tempranos para la clasificación de Tg. La teoría que postula que los receptores no son necesarios para la internalización se sostiene en el hecho de que la Tg está presente en una alta concentración en el sitio de formación de vesículas. Por lo tanto, las moléculas de Tg probablemente se internalizan por endocitosis en fase fluida y no por endocitosis mediada por receptores. Por el contrario, si el mecanismo de internalización se llevase a cabo por receptores de membrana apical, la función de éstos sería evitar la internalización de subclases de moléculas Tg. Sin embargo, no es concebible que las moléculas de Tg internalizadas puedan entrar en las diferentes rutas intracelulares, descritas anteriormente, al azar, los receptores de Tg deben existir en los primeros endosomas apicales. El primer receptor candidato se identificó más tarde como el receptor de asialoglicoproteína compuesto por tres subunidades (RLH1, 2 y 3). Este receptor se une a Tg a pH ácido y reconoce los restos de azúcar y los determinantes peptídicos en Tg. Como se sabe que las moléculas de Tg con bajo contenido de yodo tienen un bajo contenido de ácido siálico, este receptor podría estar involucrado en la clasificación de moléculas de Tg inmaduras para reciclarlas a la luz del folículo. Un segundo receptor, de N-acetilglucosamina, presumiblemente ubicado en compartimentos sub-apicales, interactúa con Tg a pH ácido. También podría actuar como un receptor para reciclar moléculas Tg inmaduras de vuelta a la luz del folículo. Un tercer receptor; la megalina, está involucrada en la liberación directa de la tiroglobulina, proceso que se describirá más adelante. Por tanto, el receptor de asialoglicoproteína y / o el receptor de N-acetilglucosamina reconocerían la Tg inmadura para reciclar y la megalina interactuaría con la Tg sometida a transcitosis apical a basolateral. Las moléculas de Tg restantes entrarían, sin clasificar, en la ruta funcionalmente importante, es decir, la ruta del prelisosoma-lisosoma (Rousset, et.al., 2015).

Bajo estimulación con TSH, la macropinocitosis se desencadenaría y se volvería operativa en la internalización de Tg. Los pseudópodos que representan extensiones de la membrana

plasmática apical se proyectan en la luz del folículo y se pellizcan para formar una vacuola de reabsorción conocida como gota coloidal. Las gotas coloides luego entregan su contenido a los lisosomas. La formación de pseudópodos es uno de los primeros efectos de la TSH en la glándula, evidente en varios minutos después de la administración. En la mayoría de las especies, la TSH estimula la macropinocitosis mediante la activación de la cascada de cAMP (Rousset, et.al., 2015).

4.5.4.6.3.-Modelo organizador gráfico de endocitosis

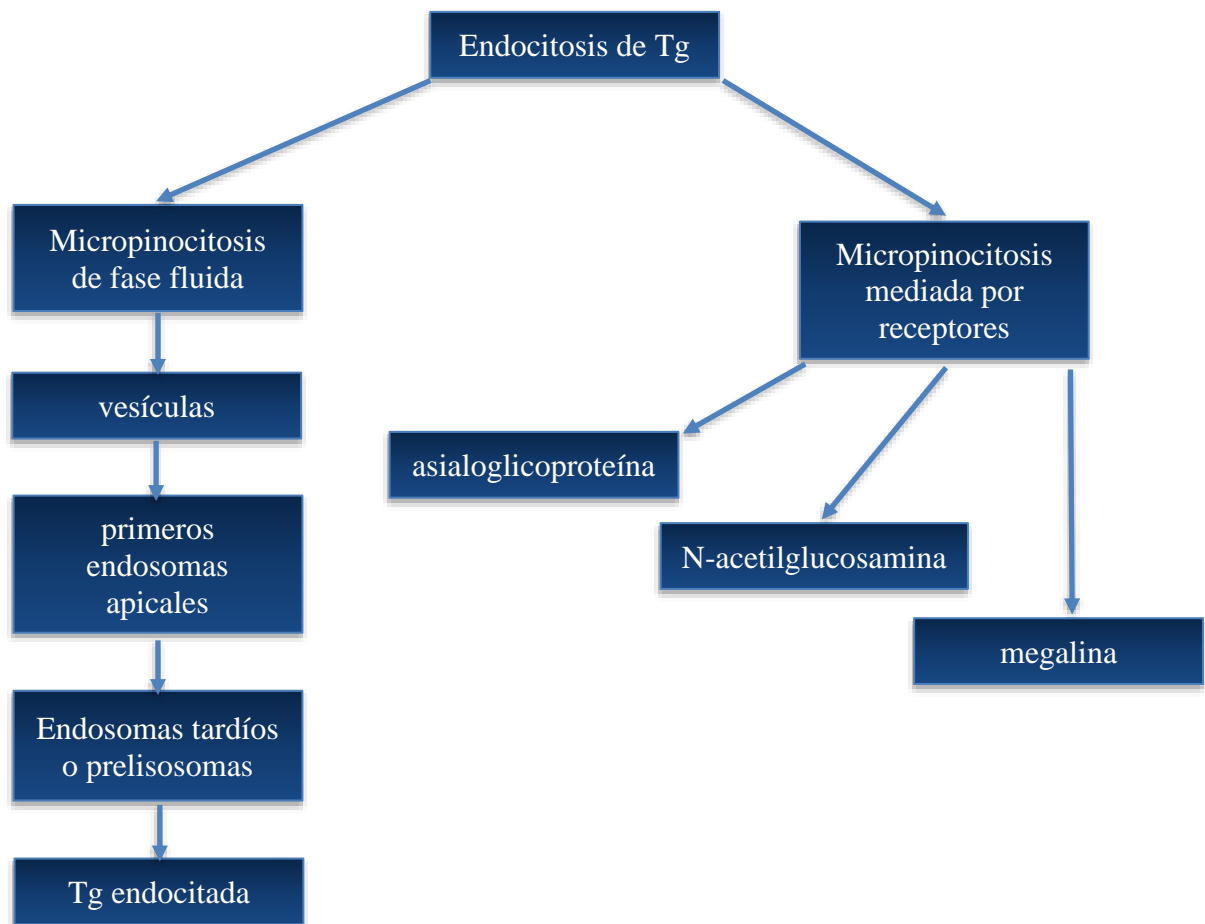


Figura No. 42. Mecanismos de endocitosis de tiroglobulina del colide folicular al citosol del tirocito.
 La micropinocitosis de la tiroglobulina se efectúa por dos mecanismos, uno inespecífico (fase fluida), para la tiroglobulina con alto contenido hormonal (tiroglobulina madura) y otro mediado por receptores, para la tiroglobulina de bajo contenido hormonal (tiroglobulina inmadura).

Figura tomada y editada de: (Rousset, et.al., 2015)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/cyalQ6R>

Consulta realizada el 11 de abril de 2020

4.5.4.7.-PROTEÓLISIS

Las moléculas de Tg internalizadas que se transportan a los compartimentos de lisosomas están sujetas a diversas reacciones hidrolíticas que conducen a la generación de hormonas tiroideas libres y a la degradación completa de la proteína. Ver figura No. 43

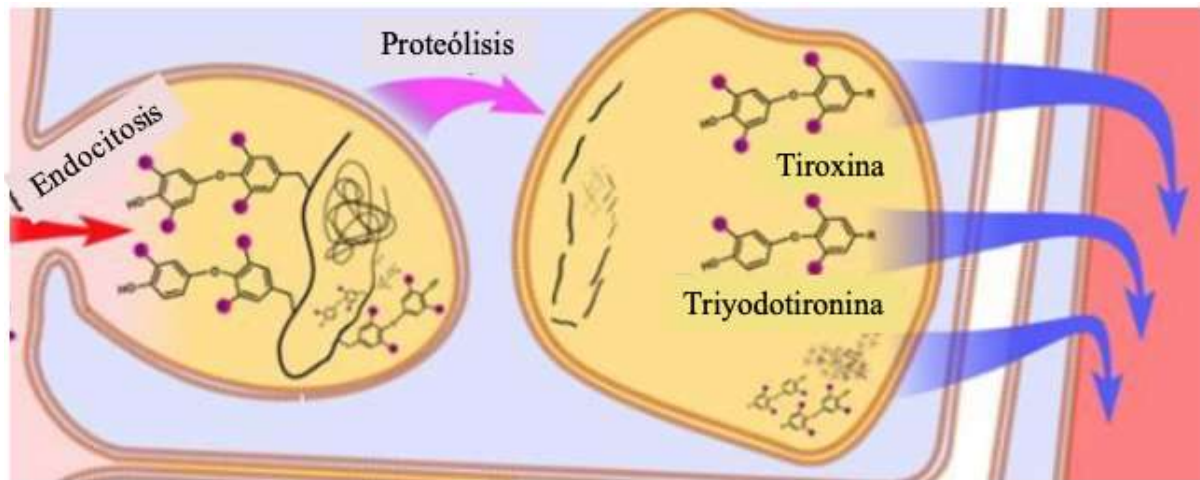


Figura No. 43. Proteólisis de la tiroglobulina.

Las proteasas del medio fagolisosómico escinden las moléculas de tiroglobulina yodada, liberando las hormonas tiroideas de la tiroglobulina, e hidrolizándola hasta que se da la liberación de todos sus aminoácidos.

Figura tomada y editada de (López, 2018)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/NyaY8Oz>

Consulta realizada el 10 de abril de 2020

4.5.4.7.1.-Mecanismo de acción

4.5.4.7.1.1.-Proteasas y lisosomas

Se sabe que los lisosomas son los organelos digestivos de una célula animal, que pueden contener hasta 50 enzimas hidrofílicas diferentes, las cuales varían entre proteasas, nucleasas, fosfatasas, etc., que se producen en el retículo endoplásmico rugoso y se dirigen a estos organelos, donde pueden hidrolizar de macromoléculas biológicas de estructura molecular diferentes. Las enzimas de un lisosoma comparten una propiedad importante: todas alcanzan su actividad óptima en un pH ácido, por lo que son hidrolasas ácidas (Karp, 2008).

Dada su composición, es probable que Tg sea el sustrato para las diferentes enzimas lisosómicas como proteasas, glucohidrolasas, fosfatasas, sulfatasas. Las endopeptidasas como la catepsina B, D, L y K son capaces de escindir Tg. (Rousset, et.al., 2015).

4.5.4.7.2.-Diferentes mecanismos propuestos

La escisión inicial pondría en juego endopeptidasas y los productos resultantes serían procesados por exopeptidasas. La catepsina B tiene tanto actividad exopeptidasa, como actividad endopeptidasa; éstas son enzimas que rompen o hidrolizan proteínas complejas para obtener péptidos. Estudios han demostrado las actividades de las preparaciones de enzimas humanas contra el péptido N-terminal de 20 kDa de Tg de conejo, que contiene el sitio T₄ dominante en el residuo 5. La incubación extendida de catepsina B produce el dipéptido T₄-Gln. La combinación de la exopeptidasa catepsina B (ver figura No. 44) con la dipeptidasa I libera T₄ de este dipéptido, aunque la dipeptidasa lisosómica I no es efectiva de forma independiente. Por lo tanto, la combinación de catepsina B y dipeptidasa lisosómica I es suficiente para liberar la hormona tiroidea libre desde su sitio principal en el residuo 5. La dipeptidasa lisosómica II (exopeptidasa) también puede estar involucrada en la liberación de T₄ libre. Lo anterior nos lleva a la conclusión de que la tiroglobulina probablemente experimenta reacciones de escisión selectiva en sus extremos N-terminal y C-terminal para liberar yodotironinas que se encuentran cerca. Partiendo de preparaciones altamente purificadas de lisosomas tiroideos, se han identificado moléculas Tg intralisosomales con alteraciones estructurales poco considerables pero desprovistas de residuos hormonales (Olcese, et.al., 2011). Por lo anterior, la proteólisis de Tg ocurre en dos pasos secuenciales:

- a) Escisión temprana y selectiva para liberar residuos T₃ y T₄
- b) Proteólisis retardada y completa



Figura No. 44. Estructura tridimensional de catepsina B.

Obtenida por difracción de rayos X. La base de datos Protein Data Bank ofrece más detalles de la estructura, entrada 2IPP.

(Huber, P., Campbell, L., Hasnain, S. & Hiramata, T., 2006)

Disponible en línea en: <https://www.rcsb.org/structure/2IPP>

Consulta realizada el 2 de mayo de 2020

Otras catepsinas involucradas son la D, L y K. Recientemente se demostró que las células epiteliales de la tiroides expresan adicionalmente la catepsina K, y que esta proteasa es capaz de liberar T₄ de Tg mediante una proteólisis limitada pero extracelular. Estas observaciones sugirieron que la catepsina K por sí sola, o en una acción combinada con catepsinas B y L, podría tener una función importante en el mantenimiento de niveles constantes de hormonas tiroideas en la sangre (Friedrichs, B., Tepel, C., Reinheckel, T., Deussing, J., von Figura, K., Herzog, V., Peters, C., Saftig, P. & Brix, K., 2003).

La catepsina D generalmente se localiza en vesículas distribuidas por todo el citoplasma y se acumula en la región perinuclear, es decir, en los lisosomas de los tirocitos. La catepsina L desempeña un papel vital en la función tiroidea pues está demostrado que esta enzima cuenta con una función crítica en el mantenimiento de niveles séricos adecuados de T₄ (Weber, J., McInnes, J., Kizilirmak, C., Rehders, M., Qatato, Wirth, E., Schweizer, U., Verrey, F., Heuer, H. & Brix, K., 2017).

4.5.4.8.-RECICLAJE DE YODURO

Mientras se efectúan los procesos proteolíticos por medio de las catepsinas, planteamos la desyodación como suceso coordinado y que además constituye la vía más importante de

metabolización de las yodotironinas (T_4 y T_3). La mayoría de las fuentes de consulta dejan en claro que esta reacción se encuentra catalizada por selenoenzimas denominadas yodotironina desyodinasas, de las que se conocen tres tipos: D1, D2, D3; y la enzima yodotirosina desyodinasas, denominada DEHAL 1.

4.5.4.8.1.-Selenoenzimas tiroideas

Las yodotironina desyodinasas pertenecen al grupo de las selenoenzimas, son un tipo de selenoproteínas, caracterizadas porque su secuencia contiene aminoácidos secuenciales selenocisteína (Se-Cis, denominados como U), presentes en el centro activo de la enzima, región donde los tres tipos de desyodinasas implicadas en la síntesis hormonal tiroidea presentan una gran similitud (Brandan, 2014). Estas enzimas actúan a su vez sobre los metabolitos generados de la desyodación de T_4 y T_3 , en una serie de desyodaciones secuenciales, hasta la obtención de la molécula de tironina, que se considera en forma abreviada T_0 , que carece de átomos de yodo.

Además de las desyodinasas, se incluyen la familia de las glutatión peroxidasas (Gpx) y tiorredoxin reductasas (TR), que proporcionan protección al tirocitos frente a la toxicidad de un exceso de H_2O_2 (Brandan, 2014).

Hasta la fecha se han identificado cerca de 25 genes que expresan estas proteínas y más de la mitad de éstas podrían tener relación con la función tiroidea y sus hormonas (García, 2016). En la figura No. 45 se presenta una tabla en la que se muestran las selenoproteínas más estudiadas y su función designada en el proceso de síntesis hormonal.

Desyodinasas 1	Es responsable del 80% de la T ₃ circulante. Se expresa en tiroides, hígado y riñones.
Desyodinasas 2	Cataliza la conversión de T ₄ en T ₃ en tejidos como sistema nervioso central, placenta, tiroides, músculo cardíaco y esquelético
Desyodinasas 3	Enzima inactivadora, convierte T ₄ en rT ₃ , y T ₃ en DIT. Se encuentra en sistema nervioso central y placenta.
Glutatión peroxidasa (Gpx 1-4)	Elimina el H ₂ O ₂ al utilizar glutatión como sustrato reductor

Figura No. 45. Enzimas catalogadas como selenoproteínas y función asociada.

En la actualidad se han identificado cerca de 25 genes que expresan estas proteínas y más de la mitad de éstas podrían tener relación con la síntesis hormonal tiroidea.

Figura tomada y editada de (García, 2016)

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3BJFCcv>

Consulta realizada el 28 de octubre de 2018

Las yodotironina desyodinasas, o simplemente denominadas como desyodinasas, son las enzimas de la célula folicular tiroidea encargadas de escindir los átomos de yodo de las tironinas resultantes de la síntesis hormonal, entre ellas T₄ y T₃, manteniendo el balance homeostático del yodo y tironinas dentro del tirocito. Como se indica en la Tabla, en cuanto a la síntesis hormonal tiroidea, son 3 las desyodasas que se conocen, sin embargo, únicamente la desyodasa 1 (D1) y la desyodasa (D2) tienen presencia en la glándula tiroides; en tanto, la desyodasa 3 (D3), tiene expresión extratiroidea. Estas enzimas diméricas pertenecen al grupo de las tiorredoxina reductasas (Orozco, A., Valverde, C., Olvera, A. & García, C., 2012).

Por tanto, la desyodación en esta instancia, es un proceso catalizado por tres enzimas desyodasas independientes y codificadas por genes asociados a cada una; la reacción de desyodación puede ser catalizada en la posición 5 o en la posición 5' de la molécula de yodotironina, y según sea el sitio de desyodación, las yodotironinas pueden activarse o inactivarse (St. Germain, D., Galton, V. & Hernandez, A, 2009). En la figura No. 46 se muestra la topología de estas desyodasas.

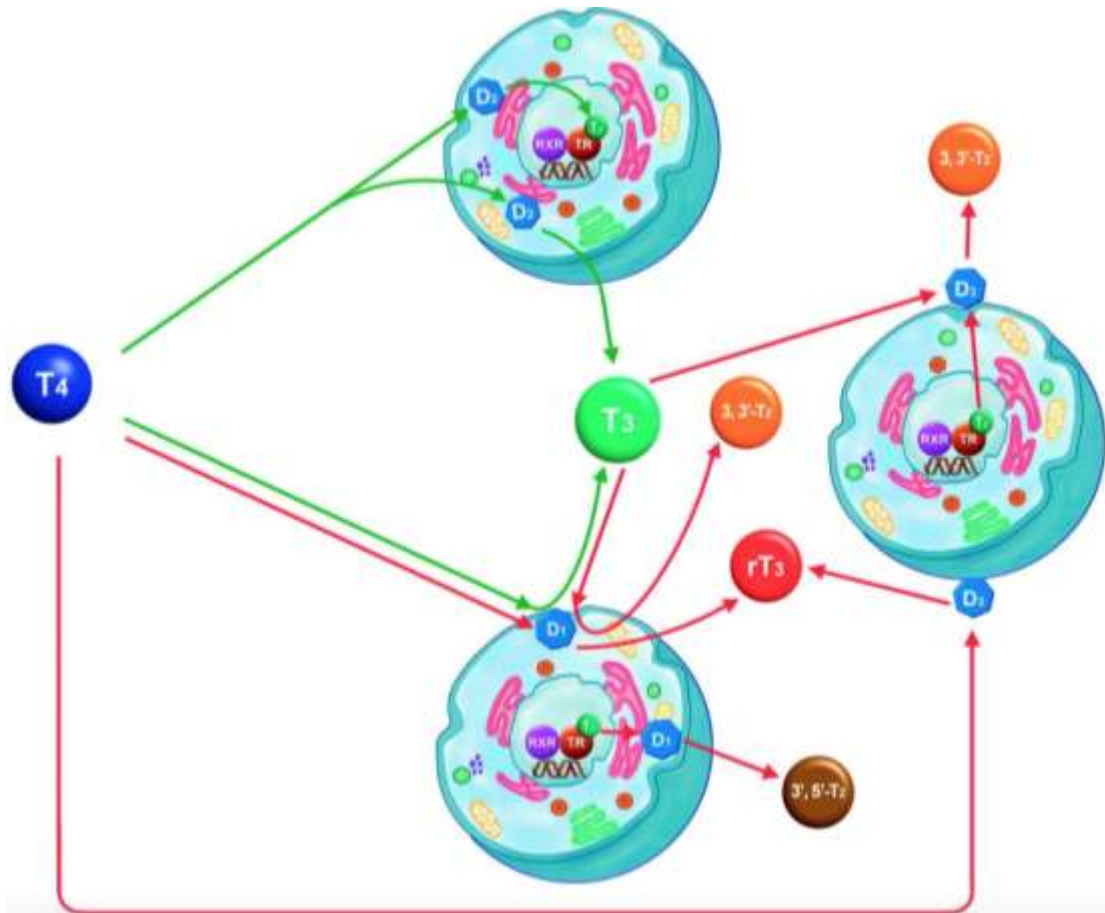


Figura No. 46. Topología subcelular y función de las desyodasas.

Las flechas verde y roja muestran la vía de activación e inactivación respectivamente.

(Orozco, et.al., 2012)

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3dTGcIs>

Consulta realizada el 17 de mayo de 2020.

4.5.4.8.1.1.- Yodotironina desyodinasas 1

La enzima yodotironina desyodinasas, o desyodasa 1 (D1) cataliza la reacción de desyodación de tiroxina en dos sitios diferentes: tanto en la posición 5, como en la posición 5'. Naturalmente, la desyodación de una molécula de tiroxina en 5' origina una molécula de T₃; en tanto que la desyodación de un carbono en la posición 5 originará una molécula de rT₃. La D1 también puede catalizar la misma reacción en moléculas de T₃ y de rT₃, desyodando el carbono de la posición 5' o de la posición 5, formando en ambos casos una molécula 3, 3'-diyodotironina, denominada como T₂. Por lo anterior, esta desyodasa puede tanto activar como inactivar a los productos hormonales originados tras la reacción de acoplamiento (St. Germain, et.al., 2009). D1 se encuentra en la membrana plasmática y tiene una tasa de renovación lenta de aproximadamente 8 h (Baqui et al., 2003). D1 está anclado en la membrana plasmática a través

de un único dominio transmembrana con su dominio catalítico globular frente al citosol (Arrojo, R. & Bianco, A., 2012).

La enzima D1 se expresa gracias al gen *DIO1* humano, que se encuentra en la región p32-p33 en el cromosoma 1 y consta de cuatro exones. El tamaño del mRNA es de aproximadamente 2 a 2,1 kb con un codón de selenocisteína UGA en la región que codifica el centro activo. El codón TGA para la incorporación de Sec se encuentra en el segundo exón. La proteína D1 codificada tiene un peso de 27 kDa es muy similar en tamaño (26-30 kDa) y secuencia entre especies con algunas excepciones informativas. La proteína D1 contiene un residuo Sec crítico en la posición 126 debido a que es sensible a la inhibición por propiltiouracilo. El gen *DIO1* humano está bajo el control de los promotores SP1 ricos en GC (repeteciones de guanina y citosina) y contiene dos elementos de respuesta a la hormona tiroidea (TRE), ambos contribuyendo a la capacidad de respuesta a T₃ del promotor DIO1 humano. D1 se expresa principalmente en hígado y riñón, tiroides, glándula pituitaria, intestino, placenta y gónadas (Maia, A., Goemann, I., Souza, E. & Magagnin, S., 2011).

4.5.4.8.1.2-Yodotironina desyodinasas 2

La yodotironina desyodinasas 2 (D2) tiene actividad catalítica sobre la posición 5' de la molécula de tiroxina, dando como resultado una molécula de T₃. Tiene mayor preferencia por la tiroxina como sustrato que por rT₃; cuando reacciona con ésta última resulta una molécula de T₂. Por tanto, cataliza principalmente la conversión de T₄ a T₃ y T₃ a 3, 5-T₂ como se muestra en la figura No. 47. La D2 se encuentra codificada en 14q24.3. Una vez expresada tiene un peso final de 30 kDa (St. Germain, et.al., 2009).

La D2 considerada la principal enzima activadora de T₄, dada su alta afinidad por el sustrato (K_m ~ 2 nM T₄ vs. K_m ~ 1 μM T₄ para D1). La producción de T₃ mediada por D2 ocurre intracelularmente. Posteriormente, T₃ existe en las células y entra en el compartimento de plasma, siendo responsable del 70% de toda la producción extratiroidea de T₃ en humanos sanos. D2 es una proteína de membrana tipo 1 clásica que reside en la membrana del retículo endoplásmico (RE), con una vida media de ~ 45 minutos. Su vida media relativamente corta se debe a la ubiquitinación y la absorción de proteosoma, una característica que se acelera por la interacción D2 con su sustrato natural, T₄. Esto constituye un poderoso mecanismo homeostático que minimiza los cambios en los niveles de T₃, la forma activa de la hormona tiroidea, frente a los niveles fluctuantes de T₄, como durante la deficiencia de yodo, por ejemplo. El dominio catalítico de D2 se enfrenta al citosol y su dominio transmembranal está

incrustado en la membrana ER con los terminales NH₂ en la luz del retículo endoplásmico. Ver figura No. 47.

La expresión de D2 está regulada en el tiempo y la forma específica de la célula mediante una combinación de modulación transcripcional del gen *DIO2*, mecanismos postranscripcionales que regulan la estabilidad del mRNA de *DIO2* y mecanismos postraduccionales como la ubiquitinación (Arrojo, et. al., 2012).

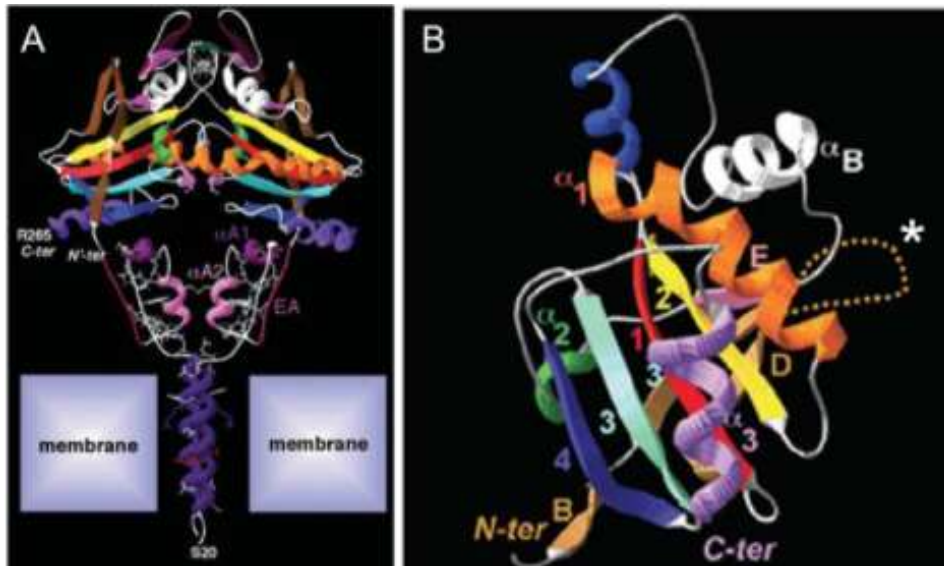


Figura No. 47. Estructura tridimensional de yodotironina desyodinasas 2 (D2).

D2 es una selenoenzima dimérica ubiquitinada por los complejos WSB-1 y TEB4. (A) Ultraestructura del dímero D2: D2 insertado en la membrana ER. (B) Estructura detallada del dominio globular de D2. El asterisco blanco marca el ciclo de inestabilidad.

(Arrojo, et. al., 2012)

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3BCYWII>

Consulta realizada el 16 de mayo de 2020

El gen *DIO2* generalmente consta de dos exones, separados por un solo intrón. El exón 2 contiene el codón TGA (Sec) ubicado en el sitio activo y el elemento SECIS para la inserción de selenocisteína. El mRNA de D2 es de 8,0 kb en ratones. Esto se debe a un 3'-UTR extendido con el elemento SECIS colocado cerca de la cola de poli (A). El extremo 5' del gen *DIO2* humano contiene elementos consenso TATA y CAAT, y contiene sitios de unión del factor de transcripción tiroidea 1 (TTF1) (Darras & Van Herck, 2012).

La existencia de múltiples variantes de empalme se ha descrito para el mRNA D2 humano (Bartha et al. 2000, Ohba et al. 2001). El gen humano posiblemente codifica cuatro proteínas diferentes. Una es la desyodinasas típica (variante a), mientras que una desyodinasas más larga (variante b), que contiene tres residuos Sec, puede generarse al empalmar un exón adicional

ubicado entre los dos típicos. Otras dos variantes (variante c y variante d) son proteínas truncadas. La longitud de la proteína D2 generalmente varía entre 257 y 279 a.a. (Darras & Van Herck, 2012).

4.5.4.8.1.3.- Yodotironina desyodinasas 3.

La yodotironina desyodinasas 3 o desyodinasas 3 (D3) tiene presencia escasa o nula en la glándula tiroidea. Su actividad catalítica sobre la posición 5 de las tironinas, teniendo mayor afinidad por T₃ que por tiroxina (St. Germain, et.al., 2009).

D3 está altamente expresada en la placenta donde juega un papel crítico en la protección del embrión en desarrollo de niveles excesivos de TH. D3 es una desyodinasas de penetración obligatoria con una afinidad nanomolar para T₄ (K_m ~ 30 nM) y T₃ (K_m ~ 6 nM) y una vida media de aproximadamente 12 h. La forma madura de D3 reside en la membrana plasmática, donde se internaliza rápidamente y se recicla entre la membrana plasmática y los endosomas tempranos. Aunque la caracterización inicial de la topología D3 coloca el sitio catalítico activo en el espacio extracelular, los estudios funcionales indican que los sustratos deben tener acceso al compartimento intracelular para ser metabolizados por D3 (Arrojo, et. al., 2012).

4.5.4.8.2.- Yodotirosina desyodinasas 1 (DEHAL 1)

Las yodotirosinas representan dos tercios del yodo en la Tg y sirven como precursores en la formación de T₃ y T₄. La secreción de T₃ y T₄ por la tiroides requiere la proteólisis de la Tg, en el curso de la cual se liberan del enlace peptídico monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). MIT y DIT no pueden ser reutilizadas como tales para la síntesis de hormonas tiroideas. Ambas son desyodadas enzimáticamente a través de la yodotirosina desyodinasas tipo 1 (DEHAL 1). Es un proceso reductor que lleva a la formación de I⁻ y tirosina, los cuales pueden ser reutilizados para la hormonogénesis. La DEHAL 1 es una proteína transmembrana presente en la membrana plasmática de la célula y localizada principalmente en el polo apical de tirocitos. La desyodación de MIT y DIT puede ocurrir durante la proteólisis de la Tg, antes o después de la endocitosis. DEHAL 1 es el primer miembro dentro de los mamíferos en pertenecer a la superfamilia de las NADH oxidasa/flavina reductasas (Olcese, et.al., 2011).

El análisis de secuencia mostró que la proteína es un miembro de la familia de las nitroreductasas, con un dominio altamente conservado comprendido entre Glu92 y Gly244. El perfil de hidropatía indica un supuesto segmento transmembrana entre Asn213 y Gln229. La

presencia de una señal peptídica y de un segmento transmembrana sugiere que DEHAL1 tiene una gran región N-terminal extracelular que incluye la mayor parte del dominio nitrorreductasa, más una cola citoplasmática C-terminal corta (Dupuy, 2003). Ver figura No. 48.

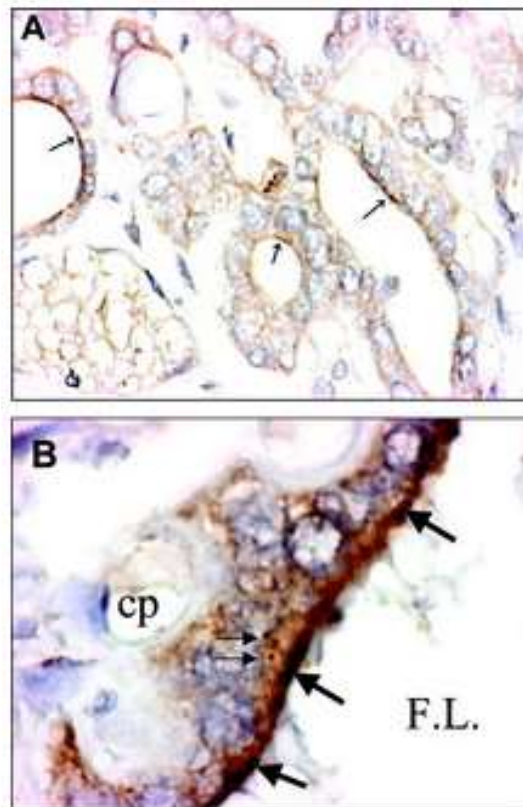


Figura No. 48. Inmunotinción para DEHAL1 en tejido tiroideo humano normal.

A) La mayoría de las células muestran tinción intracitoplasmática difusa. Se puede ver un aumento apical en la tinción (flechas) en muchas células.

B) La proteína se localiza difusamente en el citoplasma. Los gránulos intracitoplasmáticos teñidos positivamente a veces son visibles (flechas estrechas). Hay un aumento de la tinción (flechas gruesas) en el polo apical de los tirocitos FL, luz folicular; cp, capilar.

(Dupuy, 2003)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/WyaUbT8>

Consulta realizada el 23 de abril de 2020

El gen de la DEHAL 1 se encuentra ubicado en el cromosoma humano 6q25.1, mide 35737 pb y presenta 6 exones. El gen *DEHAL 1* da lugar a transcritos diferentes, como resultado del “splicing” alternativo de los exones 5 y 6. Las isoformas de DEHAL 1 identificadas comparten el mismo péptido señal y los dominios extracitoplasmáticos y transmembrana codificados por exactamente los mismos exones 1 a 4, pero tienen diferentes colas citoplasmáticas codificadas por el exón 5 y/o 6. DEHAL 1 carece del exón 5. DEHAL 1B es una variante resultante del

empalme de parte del exón 5 con el exón 6. La región terminal de la isoforma DEHAL 1C corresponde al quinto exón del gen de DEHAL 1. En tiroides se encuentran niveles de mRNA de DEHAL 1B y DEHAL 1C más bajos que los de DEHAL 1. La isoforma DEHAL 1 resultó ser la única isoforma activa en presencia de NADPH. Estudios utilizando PCR en tiempo real, han detectado mRNA de DEHAL 1 en hígado, tiroides y riñón de humano. La presencia de la proteína en estos tejidos probablemente podría promover el eficiente reciclaje de yoduro denominado como yoduro del 2º pool, y proporcionar protección contra el bajo aporte de yodo dietario, denominado yoduro del 1º pool (Olcese, et.al., 2011).

La hormona tiroidea metabólicamente más activa es la triyodotironina (T_3), producida por la desyodación enzimática de la T_4 en la posición 5' del anillo fenólico externo, dentro de la tiroides y en tejidos extratiroideos (Morales & Rodríguez, 2005).

A nivel extra tiroideo, además de ser desyodada a T_3 , la T_4 puede experimentar una conversión a T_3 inversa (rT_3) en las células tisulares. Por este proceso el yodo es eliminado de la molécula con lo que se vuelve inactiva. La producción de rT_3 a partir de T_4 se produce en caso de necesidad de calorías, es decir que sería un mecanismo para conservar energía (Reiriz Palacios, 2014).

4.5.4.9.-LIBERACIÓN DE T_3 y T_4 .

La TSH que se encuentra en el torrente circulatorio, alcanza la glándula tiroidea, donde, además de estimular la síntesis hormonal, estimula la liberación de las dos hormonas tiroideas (T_3 y T_4) a la sangre. Estas hormonas tiroideas son de naturaleza lipófila, y pueden atravesar la membrana plasmática por difusión y llegar al citoplasma donde la T_4 se convierte en T_3 (forma activa de la hormona) gracias a la actividad 5'-desyodasa (Ruiz-Jarabo, I., Vargas-Chacoff, L., Arjona, F., Martín del Río, M., & Mancera, J., 2006).

Es necesario aclarar que gran parte de la T_4 secretada se convierte en T_3 o es activada al mover uno de sus yodos fuera la glándula tiroides, principalmente en el hígado y riñones (Sherwood, 2011), el yodo removido es el 5' para generar la 3, 5, 3'-triyodotironina.

4.5.4.9.1.-Mecanismo de acción

Después de la escisión con Tg, T_4 y T_3 deben ir desde los compartimentos lisosómicos al citoplasma y desde el citoplasma hacia el exterior de la célula para ingresar a la circulación.

Hasta la fecha se sostiene que las hormonas tiroideas se liberan de los tirocitos por difusión simple.

Dentro de la glándula tiroides, antes de la liberación de los productos hormonales formados, alrededor del 10% de tiroxina se somete a monodesyodación en el carbono 5', resultando el producto hormonal T₃. El yoduro liberado se reutiliza con una tasa mucho más elevada que yoduro del que se obtiene de la sangre cada día. En promedio, se secretan aproximadamente 10 veces más cantidad de la pro-hormona (T₄) que de la hormona activa (T₃) (Nussey & Whitehead, 2001).

La desyodación intratiroidea aumenta cuando la TSH estimula la tiroides mediante su receptor TSHR. Las estimaciones de la secreción normal promedio para humanos son 94-110 µg T₄ y 10-22 µg T₃ diariamente. La tiroides también puede convertir algo de T₄ en 3, 3', 5'-T₃ (T₃ inversa o rT₃) dentro de la tiroides. Alrededor del 70% del contenido de yodo Tg está en forma de DIT y MIT, por lo que esto representa una parte importante del grupo de yodo intratiroideo. En lugar de perderlo en la circulación, la tiroides desyoda el MIT y el DIT y devuelve la mayor parte del yoduro al pool de yoduro intratiroideo. Alrededor de 3-5 veces más yoduro se forma dentro de la glándula cada día por este mecanismo de reciclaje a que el yoduro que ingresa a la célula desde el suero. Mutaciones en el gen *DEHAL 1* evita que personas que padecen bocio congénito no puedan desyodar las yodotirosinas (Rousset, et.al., 2015).

Entre otros productos que se liberan o se escapan de la tiroides, hay Tg. La secreción de Tg es clínicamente importante, puesto que su presencia en el suero puede detectarse mediante un estudio de rutina y proporciona un marcador sensible de hiperplasia tiroidea o nódulos tiroideos, incluido el cáncer de tiroides (Rousset, et.al., 2015).

La mayoría de T₄ y T₃ circulante, por su naturaleza insoluble en agua, son transportadas por la globulina fijadora de tiroxina (TBG), una proteína plasmática que se une selectivamente solo con las hormonas tiroideas (Sherwood, 2011), además de otras proteínas descritas posteriormente.

Las hormonas tiroideas se encuentran en la circulación en forma libre y unida a proteínas. La cantidad de hormona libre, que es la metabólicamente activa, es muy pequeña, representando sólo el 0,03% de la T₄ total circulante y el 0,3% de la T₃ total circulante. La mayor parte de la hormona se une a globulinas transportadoras de hormonas tiroideas (TBG) que transporta el 75% de éstas. En el caso de la T₄, una pequeña cantidad se une a la prealbúmina (transtiretina o TTG) y a la albúmina, que transportan entre el 15 y 10%, respectivamente. Las alteraciones de la concentración de proteínas de unión a hormonas tiroideas, sobre todo de TBG, conllevan a cambios en las concentraciones de T₄ y T₃ (Marín Grisales, 2015).

La proporción libre de la hormona respecto a su concentración total será tanto menor cuanto mayor sea la constante de afinidad de la proteína transportadora por la hormona, y la concentración de dicha proteína (Tresguerras, 2005).

Las proteínas específicas humanas se denominan según sus características de migración electroforética. La globulina de unión a tiroxina (TBG, thyroxine-binding globulin) sintetizada en el hígado es la que tiene mayor afinidad por la T_4 , y transporta un 70% de esta yodotironina. La transtiretina (TTR) es también una proteína transportadora de retinol, implicada en el metabolismo de vitamina A, por su migración electroforética, tiene una afinidad por la T_4 bastante menor que la TBG, transporta un 10% de la T_4 . La albúmina tiene una afinidad por la T_4 menor que la TBG y TTR, pero su alta concentración en suero transporta un 20% de la T_4 . Las tres proteínas tienen bastante menor afinidad por la T_3 que por la T_4 . También se ha estudiado el transporte de la T_4 y T_3 por las lipoproteínas, de las cuales las más importantes como transportadoras de T_4 y T_3 son las HDL, sobre todo las fracciones de más alta densidad (Tresguerras, 2005).

La TBG se sintetiza en el hígado y su única función conocida es la de transportar las hormonas tiroideas. La TTR no sólo se sintetiza en el hígado, sino también en las células de los islotes pancreáticos y en las células epiteliales del plexo coroideo, la retina y el saco vitelino. La albúmina transporta muchas moléculas hidrófobas pequeñas. Tiene un lugar de unión fuerte para la T_4 y T_3 y otros cinco o más lugares de unión débil. Aunque el lugar principal de unión liga a la T_4 con mayor afinidad que la T_3 , los demás lugares de unión ligan a ambas yodotironinas con afinidades parecidas. Por su alta concentración en la circulación transporta una buena parte de la T_4 y T_3 circulantes (Tresguerras, 2005).

Como resultado de las interacciones de las tres proteínas con la T_4 , la hormona se transporta en su mayor parte en forma ligada, siendo la proporción que circula libre menor del 0.05% de la T_4 circulante total. Las tres proteínas tienen bastante menor afinidad por la T_3 . La TBG, por ejemplo, tiene una afinidad por la T_3 que es 20 veces más baja que para la T_4 . La proporción de la T_3 transportada por las diferentes proteínas es del 38%, aproximadamente, para la TBG, 27% para la TTR y 35% para la albúmina. Debido a las afinidades menores de estas proteínas por la T_3 , la proporción de esta yodotironina que circula en forma libre es más alta (0.41%) que la de la T_4 libre. Las concentraciones normales de T_4 total en suero humano varían entre 50 y 120 ng/mL (5-12 g/dL), y las de T_3 entre 0.65 y 1.70 ng/mL, casi 100 veces más bajas. Pero las fracciones libres varían entre 8 y 18 pg/mL para la T_4 , y 3.5 y 6.5 pg/mL para la T_3 , mucho más parecidas entre sí que las totales (Tresguerras, 2005).

4.5.4.9.2.-Diferentes mecanismos propuestos

Además de la liberación de hormonas tiroideas por el mecanismo de difusión facilitado proveniente del fagolisosoma, se plantea la vía donde la Tg yodada interactúa con el receptor denominado megalina.

La megalina es una proteína de membrana ubicua que pertenece a la familia de receptores de LDL. Se encuentra en la región apical de los tirocitos y su expresión está regulada por TSH. La megalina, que une múltiples ligandos no relacionados, interactúa con Tg con una alta afinidad (Rousset, et.al., 2015).

Después de la endocitosis de Tg mediada por megalina del coloide, la Tg permanece unida con una gran parte del ectodominio de megalina durante su tránsito a través de la célula, un proceso que se denomina transcitosis, y después de su liberación a la circulación. La megalina en la tiroides es un receptor endocítico para la Tg, expresado en la membrana apical y con su ectodominio expuestos a la luz folicular. Es bien sabido que la Tg se une a la megalina con características de interacciones receptor-ligando de alta afinidad. Además, la expresión de megalina en las células tiroideas depende de TSH. La endocitosis de Tg mediada por megalina da como resultado en gran medida la transcitosis de Tg intacta desde la membrana celular apical a la basolateral (Marinó, M., Chiovato, L., Mitsiades, N., Latrofa, F., Andrews, D., Tseleni-Balafouta, A., Bernard Collins, A., Pinchera, A. & McCluskey, R., 2000).

La megalina se identificó por primera vez como un antígeno de nefritis de rata. Después de eso, el gen que codifica la megalina fue secuenciado tanto para ratas como para humanos, y fue mapeado en el cromosoma 2 en humanos. El gen de megalina codifica una glucoproteína extremadamente grande (≈ 600 kDa), que consiste en un gran dominio extracelular, un pequeño dominio transmembrana y un dominio intracelular, con alta homología con los miembros de la superfamilia de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL). Como característica común de la superfamilia de LDL, el dominio extracelular de la megalina humana contiene tres tipos de repeticiones: (1) 36 repeticiones de tipo complemento ricas en cisteína que comprenden cuatro grupos de dominios de unión a ligando; (2) 16 repeticiones de factor de crecimiento que están separadas por 8 regiones espaciadoras que contienen el dominio denominado YWTD y funcionan en la liberación dependiente de pH de ligandos en compartimentos endosómicos; y (3) una sola repetición similar al factor de crecimiento epidérmico (EGF), como se muestra en la figura No. 49.

El gran dominio extracelular es seguido por una sola región transmembrana y un dominio citoplasmático que contiene dos motivos endocíticos altamente conservados (NPXY), que

interactúan con proteínas adaptadoras, y un motivo similar a NPXY (NQNY), que está involucrado en la clasificación apical de megalina. Además de estos motivos, la megalina tiene varios otros motivos con una función no resuelta, como los dominios SH3 y PDZ, y los sitios de fosforilación, que probablemente están involucrados en las interacciones receptor-proteína (Shankhajit, D., Kuwuhara, S. & Saito, A., 2014).

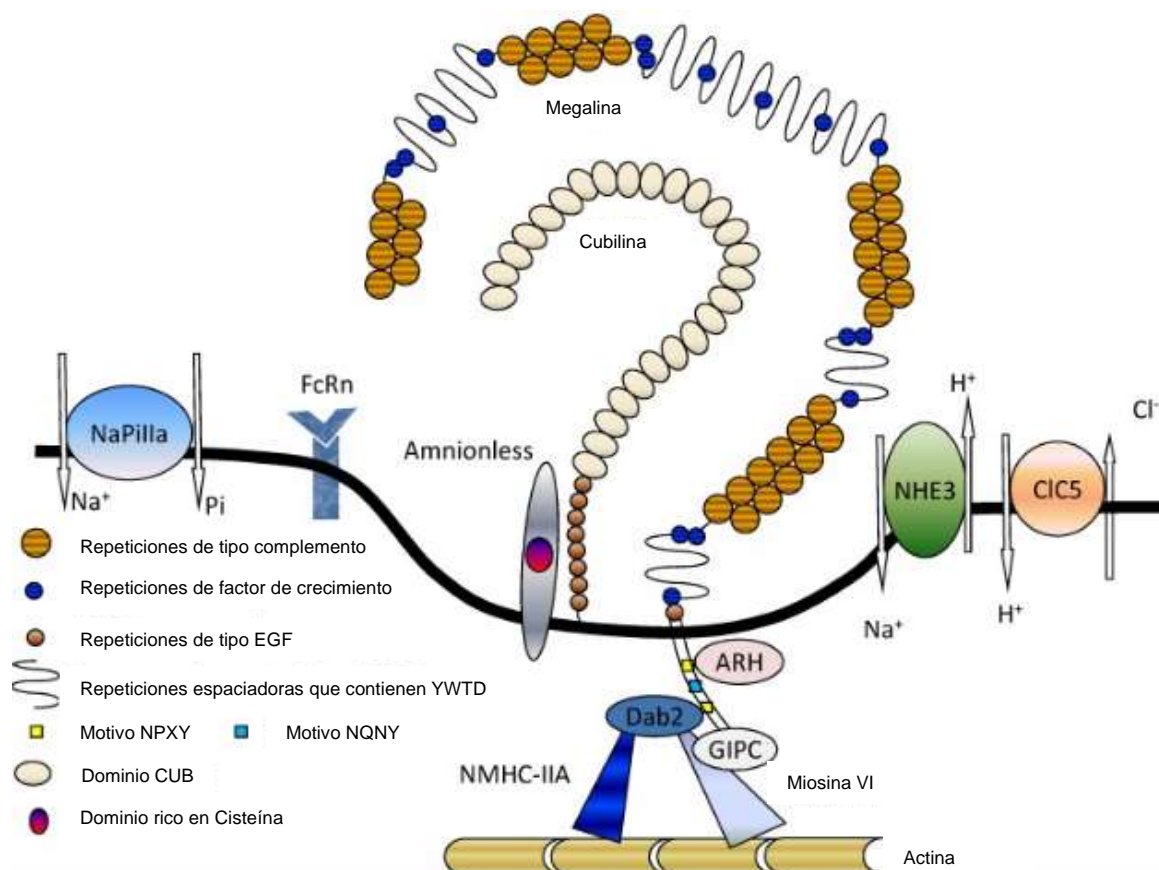


Figura No. 49. La megalina y sus moléculas asociadas a su función general.

Entre las diversas moléculas presentes en la membrana apical de los PTEC, la megalina desempeña el papel central en la endocitosis mediada por receptores. La megalina también funciona cooperativamente con otras proteínas de membrana, como el complejo cubilina-amnionless (CUBAM), NHE3 y CIC5. NaPi-IIa es responsable de la captación renal de Pi, mientras que NHE3 y CIC5 están involucrados en el procesamiento adicional de proteínas endocitadas. El receptor neonatal FcRn podría estar involucrado en la captación y transcitosis de la albúmina filtrada. Una serie de proteínas adaptadoras intracelulares, incluidas ARH, Dab2 y GIPC, están involucradas en el tráfico de megalina.

Figura tomada y editada de (Shankhajit, et.al., 2014)

Disponible en línea en: <https://cutt.ly/6yaIggg>

Consulta realizada el 13 de abril de 2020

4.6.-RECEPTORES CELULARES PARA HORMONAS TIROIDEAS y ÓRGANOS BLANCO

Las hormonas tiroideas triyodotironina y tetrayodotironina, son secretadas a torrente sanguíneo asociadas a proteínas plasmáticas, como la globulina fijadora de tiroxina, prealbúmina y albúmina, y son trasladadas a sus órganos-tejidos y células blanco para ser reconocidas vía receptores celulares específicos y generar respuestas metabólicas y celulares también específicas. En la figura No. 50 se muestran algunos de los órganos y tejidos en los que se reporta la acción de triyodotironina y genes objetivo (Moran, C. & Chatterjee., K, 2015).

Acciones de triyodotironina		
Órgano	Acción	Genes específicos
Cerebro	Desarrollo cortical y cerebeloso; mielinización	Factor 9 tipo Krüppel; Sin pelo; Proteína básica de mielina
Hígado	Colesterol bajo	Receptor de LDL
Miocardio	Efecto inotrópico y cronotrópico positivo.	α - miosina cadena pesada Ca ²⁺ -ATPasa del retículo sarcoplásmico
Hipotálamo	Inhibe la secreción de TRH	Hormona liberadora de pro-tirotropina
Adenohipófisis	Inhibe la secreción de TSH	TSH subunidades α y β
Otros tejidos	Aumenta la tasa metabólica basal	Múltiple

Figura No. 50. Triyodotironina, tejidos blanco y acciones en genes específicos.

Las diversas acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas sintetizadas incluyen la regulación del crecimiento, el control de la tasa metabólica, los efectos cardíacos y el desarrollo del sistema nervioso central.

Figura tomada y modificada de (Moran, C. & Chatterjee, K., 2015).

Disponibile en línea en: <https://bit.ly/3lrky5l>

Consulta realizada el 11 de septiembre de 2019

4.6.1.- RECEPTOR DE HORMONA TIROIDEA

En humanos, dos receptores de hormona tiroidea altamente homólogos, TR α y TR β , están codificados por genes *THRA*, *THRB* en los cromosomas 17 y 3, respectivamente, Ver figura No. 51. Se generan dos proteínas diferentes a partir del locus *THRA* mediante un empalme alternativo: TR α 1 es una isoforma del receptor expresada de forma ubicua, con abundancia particular en el sistema nervioso central, miocardio, tracto gastrointestinal y músculo

esquelético; La proteína $\alpha 2$, que exhibe una región divergente C-terminal tal que no puede unirse a las hormonas tiroideas, se expresa en una variedad de tejidos (p. ej., cerebro y testículos) y su función biológica es poco conocida. El gen *REV-ERB α* , ubicado en la cadena opuesta del locus *THRA*, se transcribe para generar un receptor nuclear que participa en la regulación del ritmo circadiano. *THRB* genera dos isoformas de receptores principales, TR β 1 y TR β 2, que difieren en sus regiones N-terminal; TR β 1, que se expresa ampliamente, es la isoforma predominante en hígado y riñón, mientras que la expresión de TR β 2 se limita principalmente al hipotálamo, la hipófisis, el oído interno y la retina (Moran, C. & Chatterjee, K., 2015).

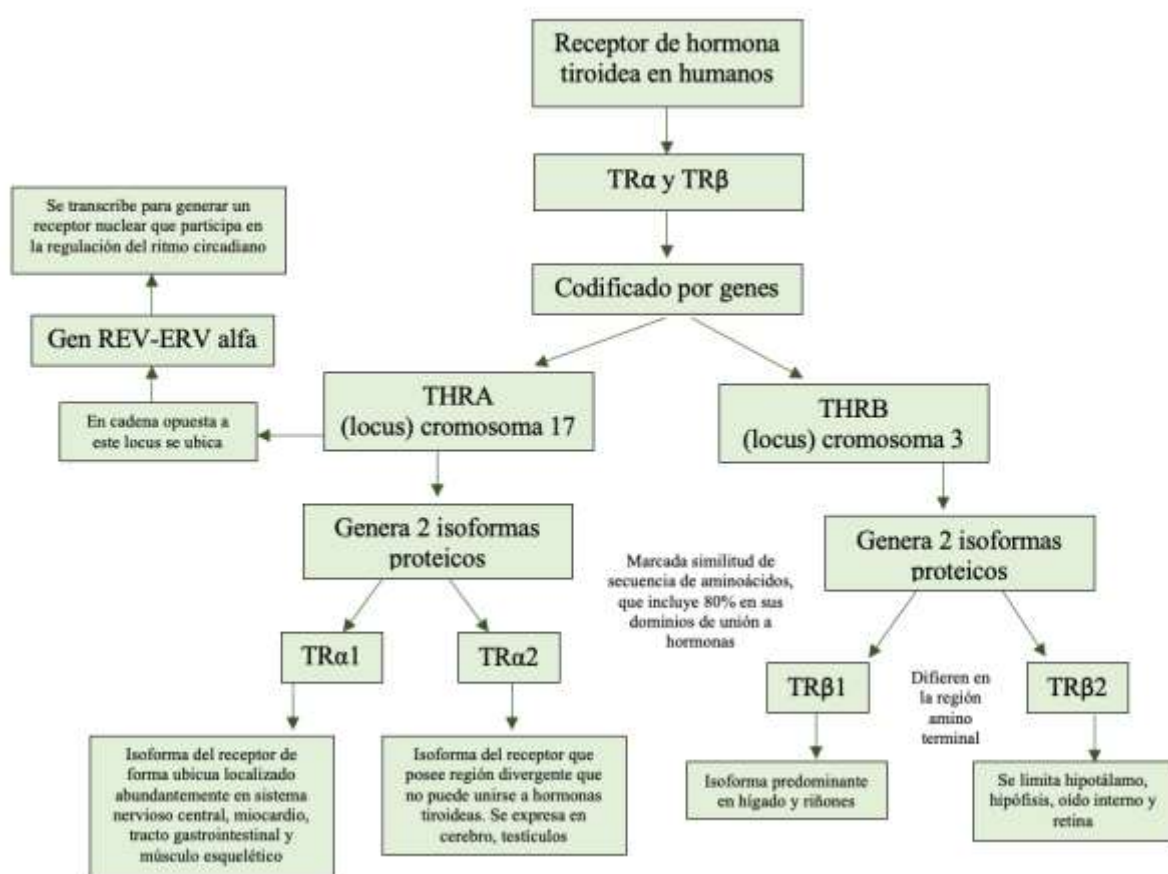


Figura No. 51. Características bioquímicas de TR α y TR β .

Organizador gráfico que muestra los tipos de receptores de T₃, sus locus, genes y localización corporal.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 20 de octubre de 2021

5.-DISCUSIÓN.

El mecanismo de síntesis hormonal tiroidea es un proceso perfectamente regulado, que se ve favorecido principalmente por la hormona estimulante de tiroides (TSH), e inhibido por las mismas hormonas tiroideas cuándo éstas se encuentran circulando en sangre.

Existe una relación estrecha entre el hipotálamo, la adenohipófisis y la tiroides, escalones que en conjunto forman parte de un eje denominado como eje hipotalámico-hipofisiario-tiroideo. Nosotros resaltamos la importancia que tiene el tripéptido (pyro-glu-his-pro-NH₂), conocido como hormona liberadora de tirotropina (TRH o TSHRH), que al producirse en la región conocida como núcleo paraventricular (NPV) por un estímulo originado a niveles bajos de hormonas tiroideas, y en un mecanismo de unión a regiones promotoras mediadas por la proteína de unión al elemento de respuesta de cAMP (CREB) mediada por catecolaminas originando neuropéptidos, la TRH viajará a través del sistema portal hipofisiario, para acoplarse a su receptor ubicado en las células tirotropas de la adenohipófisis, donde ejercerá un efecto estimulador mediado por la producción de inositol trifosfato (IP₃) y la liberación de Ca²⁺ en la célula tirotrópica. Este papel es de suma relevancia en la síntesis, pues supone el inicio de la formación de condiciones necesarias para la formación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la cual estimula la gran mayoría de los procesos de la síntesis, como el atrapamiento de yoduros, la expresión de proteínas como NIS, tiroglobulina y tiroperoxidasa, la endocitosis de tiroglobulina y la proteólisis de la tiroglobulina.

La hormona estimulante de la tiroides es producida en la hipófisis anterior (adenohipófisis), tras el estímulo de la TRH, partiendo de un precursor pre-pro-TSH, originando la pro-TSH y finalmente dando lugar a la TSH. Esta reconocerá a su receptor TSHR en el polo basolateral de la célula folicular tiroidea gracias a su subunidad específica β, para producir tanto cAMP como Ca²⁺ e IP₃. Son estos segundos mensajeros quienes tienen el papel de interactuar con diferentes proteínas para activarlas. En el caso del cAMP, los efectos más importantes son el atrapamiento de yoduro, la yodación de tiroglobulina y la hidrólisis de la tiroglobulina. En tanto que el efecto más destacable del Ca²⁺ en el proceso es la unión al dominio “EF-Hand” de DUOX para la formación de H₂O₂ indispensable para llevar a cabo la reacción de activación de yoduros, previo a la fase de organificación.

La creciente elevación en los niveles de T₃ y T₄ inhiben la producción de TRH y TSH, por lo que se genera un sistema de retroalimentación negativa.

Por tanto, la importancia del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo radica en la producción de las hormonas TRH y TSH, quienes estimulan la síntesis de T₃ y T₄, hormonas que a su vez detienen la producción de TRH en primera instancia y TSH en segunda instancia.

En el capítulo 3 se especificaron las características anatómicas e histológicas de la glándula tiroidea, pues es el sitio exacto donde se sintetizan las hormonas tiroideas. Destacamos su elevada relación anatómica con vasos sanguíneos, lo cual convierte a esta glándula en una de las más irrigadas del cuerpo humano, motivo por el cual, las primeras tiroidectomías hechas en el siglo XIX resultaban en muerte, hasta que el médico suizo Emil Theodor Kocher apareció para perfeccionar la técnica. Son los vasos sanguíneos, y probablemente los vasos linfáticos, quienes están en contacto directo con la unidad estructural de la tiroides, el denominado folículo tiroideo, el cual contiene un conjunto de células epiteliales foliculares o tirocitos, estructuras unitarias que rodean y delimitan la región del coloide, donde se llevan a cabo las principales reacciones de formación hormonal, es decir, la activación, organificación y acoplamiento. Esto convierte a la glándula tiroidea en uno de los centros de control metabólico esenciales en el organismo, no sólo en humanos, sino en la mayoría de los vertebrados del reino animal. Sin embargo, no todos los componentes necesarios para la síntesis se encuentran de lleno en el organismo, pues en algunas circunstancias, deben obtenerse de la dieta. Lo anterior es el caso de yodo. Este elemento es indispensable para síntesis hormonal, y debe obtenerse de la dieta; incluso en México y la mayoría de los países desarrollados y en vías de desarrollo, se ha implementado el consumo de sal yodada como medida de profilaxis para evitar defectos en la producción hormonal tiroidea, asociados al consumo de yodo. El consumo de yodo en México debe oscilar alrededor de los 150 µg por día. El yodo de la dieta es reducido a yoduro (I⁻) y es absorbido en estómago y duodeno, donde por medio de la circulación entrará en contacto con el folículo tiroideo. Al aproximarse por el torrente sanguíneo al polo basolateral del tirocito, será el simportador sodio-yoduro quien transporte hacia el interior de la célula folicular al yoduro, en un transporte activo en contra de gradiente que se efectúa gracias al gasto de ATP realizado por la 3Na⁺/2K⁺ ATPasa. Gracias a la interacción posterior con el transportador pendrina, el yoduro ingresará hasta la parte más interna del folículo tiroideo: el coloide. El yoduro será oxidado y bajo esta forma se organificará para la formación de yodotirosinas, y posteriormente tironinas. Se enfatiza que solo la molécula de tironina triyodada en las posiciones 3, 5 y 3' tiene actividad biológica en las células blanco, por lo que

es necesario que el yodo tenga las características químicas necesarias para formar parte de esta molécula.

La síntesis hormonal tiroidea es un proceso que se efectúa en varias fases de síntesis, y que requiere de diversas proteínas y sustratos específicos para la formación y liberación de las moléculas de triyodotironina y tiroxina. En el capítulo 5 se plantearon las fases ordenadas de síntesis que se reportan hasta el 2021, en donde participan las moléculas enzimáticas y proteicas involucradas en el proceso, de las cuales se destacan ciertas características bioquímicas.

En la captación de yoduros la bomba de $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATPasa ubicada en la membrana basal del tirocito, juega un papel indispensable al internalizar 2K^+ al citosol y liberar 3Na^+ al exterior del tirocito. Este proceso genera un gasto de ATP, gracias al cual, puede transportarse de manera simultánea al interior del tirocito un ión I^- por 2 iones de Na^+ a través del transportador NIS (simportador sodio-yoduro), concentrando el I^- hasta 25 veces más que el torrente circulatorio. Destacamos los 13 segmentos transmembranales y sus grupos N-terminal y C-terminal orientados hacia el interior de la célula, además del “cierre de leucinas” con acción de oligopolimerización de subunidades de esta proteína en la membrana.

En cuanto a la activación de yoduros, también denominada oxidación, anteriormente se atribuía la totalidad del proceso a la enzima de transmembrana apical tiroperoxidasa (TPO). Sin embargo, durante el presente siglo se ha comprobado la presencia en el polo apical de las enzimas DUOX1 y DUOX2, y se ha corroborado su participación en el proceso de síntesis hormonal. La acción oxidativa de este par de enzimas con más del 80% de homología, gracias a sus dominios “EF Hand” es dependiente de Ca^{2+} y de la actividad de NADPH, así como de la coexpresión de sus factores de maduración DUOXA1 y DUOXA2. La importancia de DUOX radica en su papel de sistema generador de H_2O_2 , necesario para la conversión de I^- a su forma oxidada, mediante una reacción oxido-reducción.

La organificación y acoplamiento se realizan bajo acción de la enzima tiroperoxidasa (TPO), la cual es dependiente de la activación de su sitio de unión al grupo hemo. La enzima TPO desempeña su función principal bajo acción de TSH, encargándose de organificar el yodo para formar monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), y posteriormente acoplar estas moléculas para obtener triyodotironina y tetrayodotironina.

Es en el proceso de endocitosis cuando se internaliza la molécula de tiroglobulina con los residuos hormonales acoplados. Este proceso también es dependiente de la unión de TSH con su receptor, originando un proceso que puede seguir uno u otro mecanismo de internalización, ya sea micropinocitosis en fase fluida como mecanismo inespecífico de internalización; o

micropinocitosis mediada por receptores, donde receptores específicos como asialoglicoproteína, N-acetilglucosamina o megalina internalizarán a la molécula unida a éstos. La proteólisis es la fase donde intervienen las enzimas proteolíticas, provenientes de los lisosomas, y que tienen la función de escindir los residuos yodados mediante la hidrólisis del enlace peptídico de la tiroglobulina. Aunque la catepsina B es la principal enzima en esta fase, también está demostrada la acción de la catepsina D, L y K, cuya acción sobre tiroglobulina formará un pool de aminoácidos en el citosol de la célula folicular tiroidea.

En el reciclamiento de yoduros se demuestra el efecto de enzimas desyodasas, que se clasifican en dos grupos: yodotironina desyodinasas y yodotirosina desyodinasas. En el primer grupo destacamos principalmente a D1, ubicada en la membrana plasmática del tirocito y D2, anclada a la membrana del retículo endoplásmico; mientras que en el segundo grupo destacamos a la enzima DEHAL 1. De esta fase resultan residuos de T₄, T₃, T₂, tironina y I⁻.

La liberación o secreción hormonal es el último proceso de síntesis mediado por TSH, en el cual las hormonas atraviesan la membrana basal del tirocito por difusión simple y son captadas por proteínas transportadoras como la globulina fijadora de tiroxina (TBG), la prealbúmina (TTR) y la albúmina.

Aunque en la actualidad existen muchas propuestas de síntesis hormonal, la mayoría de ellas abordan los mismos pasos para la formación de hormonas, como se explicó en el capítulo 5. Con base en los mecanismos de síntesis propuestos se plantea la descripción de las fases de formación de hormonas tiroideas como se muestra a continuación:

1. Captación: mecanismo denominado como atrapamiento del yoduro circulante.
2. Activación: es el proceso mediante el cual el yoduro es internalizado y oxidado.
3. Organificación: involucra la yodación de residuos de tirosina para formar las especies precursoras yodadas.
4. Acoplamiento: la reacción entre las especies precursoras que origina las hormonas tiroideas.
5. Endocitosis: conocida también como internalización de la tiroglobulina mediante una estructura especializada. Se debe considerar que la endocitosis celular implica varios procesos de internalización de biomoléculas y que se describe como pinocitosis, macropinocitosis, y otras. Por tal motivo, este concepto se puede modificar por pinocitosis.
6. Proteólisis: las hormonas tiroideas escinden de la tiroglobulina, la cual es degradada hasta formar péptidos.

7. Reciclamiento: el yoduro que proviene de la proteólisis de tiroglobulina es reutilizado para un nuevo ciclo de síntesis hormonal
8. Liberación: las hormonas activas podrán dirigirse a la circulación sanguínea

Sin embargo, existen moléculas involucradas en la síntesis a las cuales se les ha asignado un papel determinado en el proceso, sin que existan estudios que demuestren de manera contundente la función que desempeñan en la síntesis. Por lo anterior es necesario aclarar que el modelo planteado en este trabajo está basado en lo reportado por la literatura, tomando como punto de partida las características bioquímicas de las especies involucradas, así como el papel fisiológico que desempeñan.

La figura No. 52, mostrada a continuación desglosa la propuesta general de mecanismo de síntesis hormonal tiroidea, donde pueden apreciarse las diferentes moléculas que tienen lugar en el proceso de síntesis, así como las proteínas y sustratos que participan en el mecanismo.

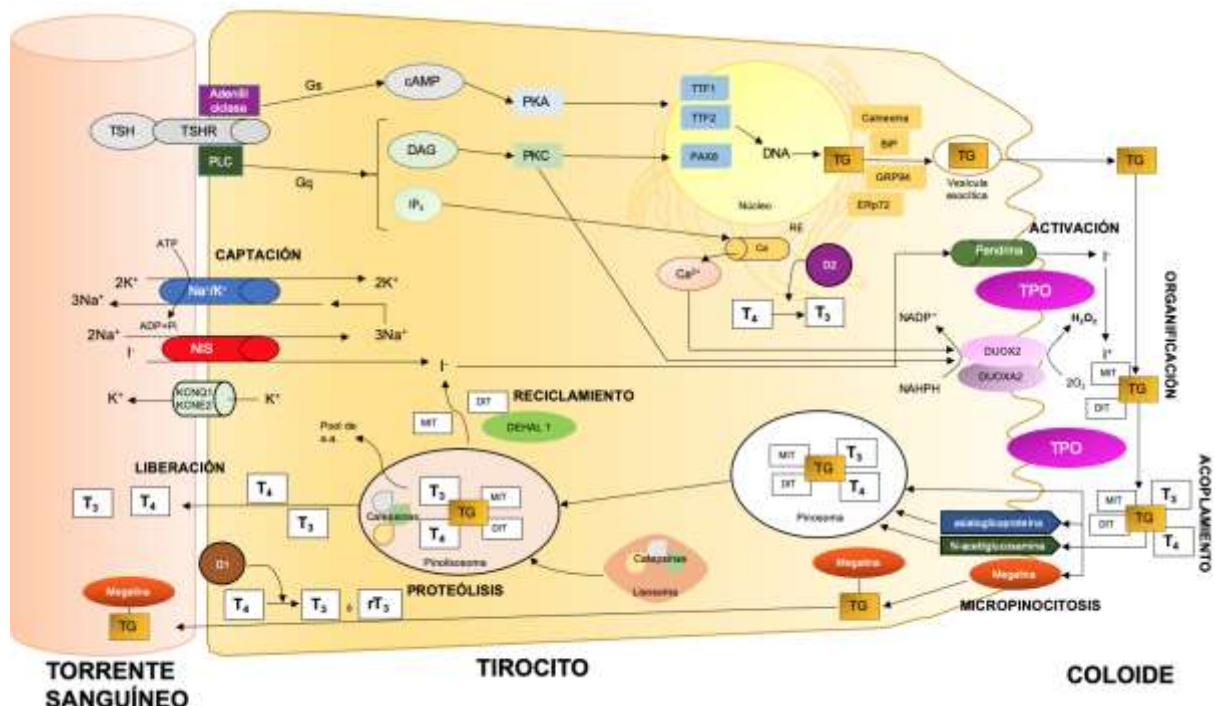


Figura No. 52. Modelo propuesto de síntesis hormonal tiroidea.

Especificamos la importancia de TSH como punto de partida de la síntesis hormonal, que favorece la formación y maduración de tiroglobulina, cuyos residuos tirosilo reaccionarán con el yodo oxidado por TPO y el sistema DUOX, dando lugar a la formación de hormonas tiroideas; las cuales al ser ingresar al tirocito por pinocitosis serán separadas gracias a un proceso de proteólisis inducido por lisosomas, y serán liberadas al torrente sanguíneo

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 3 de mayo de 2020

Toda vez que el organismo requiere energía para desempeñar sus funciones, la glándula tiroidea se ve forzada a ejecutar la maquinaria bioquímica que se encarga de efectuar los procesos necesarios para la producción de nuevas hormonas tiroideas, particularmente de 3, 5, 3'-triyodotironina o T₃, ya que es esta hormona quien tiene acción bioquímica y fisiológica sobre el resto de las células de organismo; mientras que el producto de formación hormonal 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironina o T₄ o tiroxina, al no tener función hormonal, debe ser convertida en T₃ con el fin de satisfacer las necesidades del organismo, originando los efectos fisiológicos para los cuales fueron sintetizadas.

El proceso de formación hormonal tiroideo inicia cuando la hormona estimulante de la tiroides (TSH), proveniente de la región conocida como adenohipófisis, entra en contacto con el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR), gracias al torrente sanguíneo. El TSHR, es una proteína integrada en la membrana plasmática basal del tirocito, célula en la cual se efectúa la formación de hormonas tiroideas; tal receptor pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Gracias a esto, en este trabajo se propone el mecanismo que propicia la formación hormonal. Toda vez que el ligando TSH se une a su receptor TSHR, la proteína G acoplada sufre un cambio conformacional que le permite la activación de una proteína efectora de membrana. En la ruta de estimulación G_s, la proteína adenilil ciclasa facilita la formación de un segundo mensajero, el AMP cíclico, identificado como cAMP. El cAMP se encarga de activar a la proteína quinasa A (PKA), la cual posteriormente tendrá la función de fosforilar y activar a los factores de transcripción TTF1, TTF2 y PAX8, involucrados en la síntesis de la proteína más abundante de la glándula: la tiroglobulina (Tg). Como mecanismo alterno se tiene reportado a la ruta G_q, donde la activación de la proteína efectora fosfolipasa C (PLC) producirá diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃); este último encontrará un sitio receptor en los canales de calcio (identificados como Ca) de la membrana del retículo endoplásmico, el cual al activarse liberará Ca²⁺ al citosol, y éste a su vez activará a la proteína quinasa C (PKC), la cual se encarga principalmente interactuar proteínas involucradas con la generación de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en el tirocito, y en menor grado, de la fosforilación en de los factores de transcripción inmiscuidos en la síntesis de tiroglobulina.

Cuando las factores de transcripción TTF1, TTF2 y PAX8 interactúan entre sí, son capaces de reconocer las región promotora de la cadena de DNA que codifica para la tiroglobulina, iniciando así la transcripción del DNA en mRNA, el cual tras sufrir splicing será posteriormente traducido en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, y será sometido a modificaciones postraduccionales en el complejo de Golgi. En este punto las proteínas de

maduración (denominadas de manera común como proteínas chaperonas) BiP, GRP94, Erp72 y calnexina trabajan en conjunto para el plegamiento y ensamblaje adecuado de la tiroglobulina, así como su posterior transporte al coloide por vesículas exocíticas.

Estructuralmente, la tiroglobulina sintetizada es un dímero conformado por 132 residuos de tirosina en total. Será almacenada en el coloide, siendo el componente principal de este medio, donde estará a la espera del ingreso de yodo, para que sus residuos de tirosina puedan reaccionar con éste y formar los precursores de hormonas tiroideas.

La captación de yoduro es otro proceso regulado por TSH. El simportador sodio-yoduro (NIS) se encarga de transportar activamente el yodo circulante en contra de su gradiente, del torrente sanguíneo al interior del tirocito, concentrándolo de 20 a 25 veces más que en la circulación sanguínea; por tanto, ingresa al tirocito un átomo I por 2 átomos de Na^+ . La energía necesaria de este proceso proviene de la bomba de $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATPasa, la cual internaliza 2 iones de K^+ al citosol y libera 3 iones de Na^+ al exterior del tirocito. Adicionalmente se considera la intervención de un canal de potasio KCNQ1- KNCE2 que ayuda a mantener el gradiente para el ingreso de yodo en el tirocito. Es necesario aclarar que el I internalizado formará parte de un cúmulo de yodo al que comúnmente se le denomina “yodo del 1er pool”. Este yodo estará a disposición del transportador conocido como pendrina. Estudios realizados hasta la actualidad indican que la pendrina es el transportador de membrana apical que se encarga de transportar el yoduro hacia el coloide, que es el sitio de formación hormonal, y la entrada del cloruro al tirocito, proceso aparentemente sin gasto de energía, sino en un mecanismo que sería facilitado y favorecido por un gradiente de concentración. De este modo el I llega al coloide tiroideo.

Sin embargo, para que el yodo pueda interactuar con los residuos de tirosina contenidos en la tiroglobulina, es necesario que éste sea oxidado a su forma de yodonio (I^+), o posiblemente a su forma de hipoyodito (IO^-). La oxidación del yodo es un proceso que denominamos activación, y es efectuado en primera instancia por la acción catalítica de la enzima tiroperoxidasa (TPO); esta enzima tiene una acción peroxidasa, lo cual implica que forzosamente requiere H_2O_2 para desempeñar su actividad enzimática. El H_2O_2 es generado por un sistema enzimático de dos enzimas oxidasas que se denominan DUOX. Específicamente, la actividad de la enzima DUOX2 depende diferentes factores, pues es una enzima que contiene un dominio “EF-Hand” y por tanto, es dependiente de la vía de señalización de Ca^{2+} , generado por la activación de IP_3 ; de igual manera es dependiente de la actividad de NADPH, y su actividad enzimática está asociada a la coexpresión de su factor de

maduración DUOXA2, el cual, al igual que DUOX2, se encuentra en la membrana apical del tirocito. La reacción generadora de H₂O₂ se plantea de la siguiente manera:



Y bajo las condiciones adecuadas, el peróxido de hidrógeno puede asumir el papel de aceptor de electrones en la oxidación del yoduro.

Para nosotros es evidente que aún existe una inconsistencia respecto a la forma molecular en que se convierte el yoduro, ya que hay fuentes que proponen la especie I⁰; no obstante, la mayoría de las fuentes proponen a I⁺, incluso Rousset y colaboradores proponen a esta especie, denominada yodonio, detectado por un método de absorción espectral rápido, en una reacción de dos electrones. De acuerdo a nuestro criterio, nosotros proponemos a I⁺ como especie de yodo activada predominante en la síntesis hormonal. En una reacción de halogenación electrofílica aromática, el yodo en su forma oxidada I⁺ puede yodinar los anillos aromáticos de tirosina en posiciones determinadas, dando lugar a la formación de precursores de hormonas tiroideas. A este proceso también se le denomina yodinación u organificación.

En la reacción de organificación, el I⁺ es captado por los carbaniones generados gracias al fenómeno de aromaticidad de los anillos fenólicos de la tirosina.

Bajo acción de la TPO, en primera instancia, el carbono 3 puede captar el I⁺, de tal manera que el agua del medio puede captar el hidrógeno unido a este anión, el cual donará su electrón al catión formado en el carbono 2 del anillo aromático, resultando el ión oxonio en el medio de reacción. El producto resultante para esta reacción es la 3-monoyodotirosina, abreviada como MIT. La figura No. 52, muestra el mecanismo de reacción propuesto para la reacción de organificación.

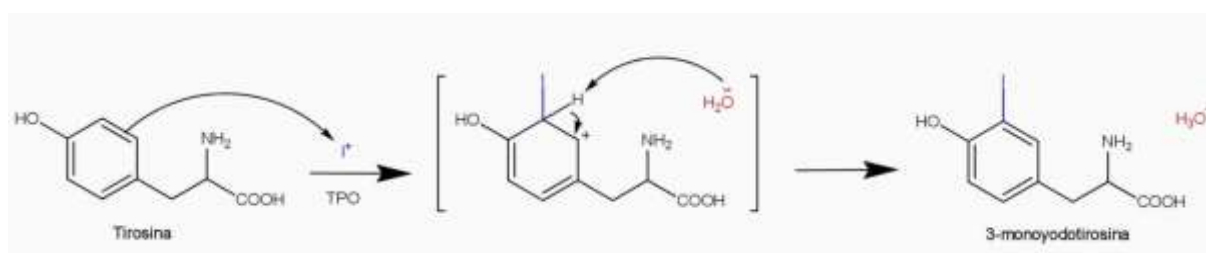


Figura No. 52. Mecanismo propuesto para la reacción de organificación resultando en MIT.

La reacción de yodación electrofílica aromática en el carbono 3 de una molécula de tirosina da origen a la molécula de 3-monoyodotirosina (MIT).

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 3 de mayo de 2020

En segunda instancia, la molécula de MIT puede captar al ión I^+ que se encuentra en el medio de reacción para seguir yodinando a las moléculas de tirosina y MIT. Por tanto, el carbono 5 del anillo aromático sufre un proceso de yodinación, de tal modo que el agua del medio de reacción tiene la capacidad de captar el hidrógeno enlazado al carbono de la posición 5, dejando su electrón para compensar la deficiencia del carbocatión adyacente. La molécula formada en esta instancia recibe el nombre 3, 5-diyotirosina, o también conocida como DIT. Ver figura No. 53.

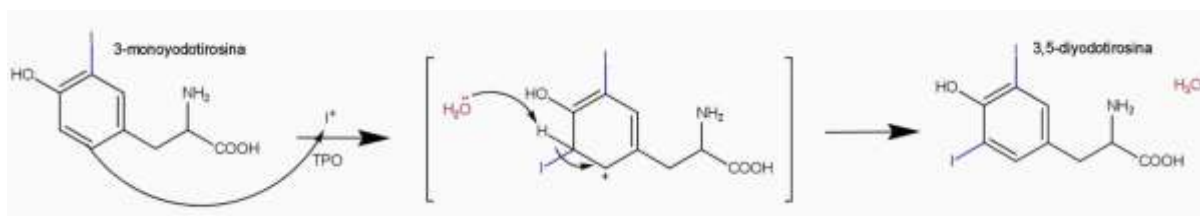


Figura No. 53. Mecanismo propuesto para la reacción de organificación resultando en DIT.

La reacción de yodación electrofílica aromática en el carbono 5 de una molécula de 3-monoyodotirosina (MIT) da origen a la molécula de 3, 5-diyodotirosina (DIT).

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 3 de mayo de 2020

Tanto DIT como MIT son las moléculas precursoras de hormonas tiroideas, y continuarán formándose en el coloide por acción de la TPO, en diferentes moléculas de tiroglobulina. Las reacciones de organificación llegan a un punto de saturación tal, que las moléculas DIT y MIT comenzarán a interactuar y reaccionar entre sí, lo cual originará la fase de acoplamiento y que también se efectúa bajo la acción de la TPO.

En la reacción de acoplamiento, un residuo de MIT reacciona con un residuo de DIT. Considerando que el oxígeno del grupo hidroxilo contiene pares de electrones sin compartir, la reacción se lleva a cabo por el ataque nucleofílico del extremo -OH de MIT sobre el carbono 1 del anillo aromático de DIT, uniéndose ambas moléculas por un puente de éter, que al estabilizarse formará el producto 3, 5, 3'-triyodotironina o T_3 . En la posición donde inicialmente se encontraba DIT, quedará un residuo de deshidroalanina. En un menor grado, un residuo de DIT puede hacer un ataque nucleofílico similar a un residuo de MIT para formar la molécula inactiva rT_3 . La figura No. 54 muestra el mecanismo de reacción entre MIT y DIT para la formación de la hormona T_3 .

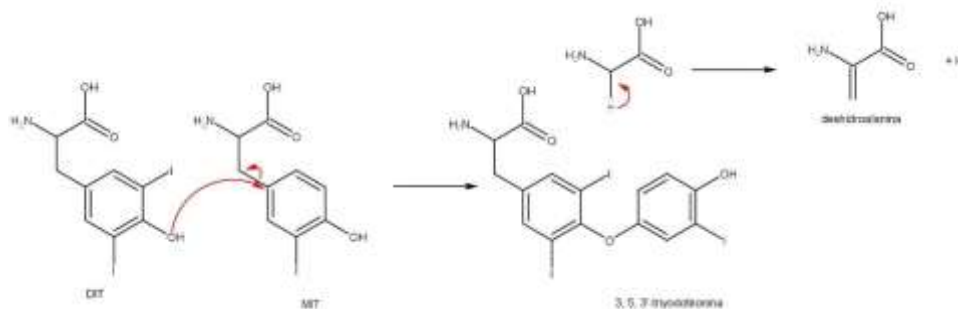


Figura No. 54. Reacción de acoplamiento propuesta para la formación de 3, 5, 3'-triiodotironina.

En la molécula de tiroglobulina, un residuo 3, 5-diyotirosilo (DIT), reaccionará con un residuo 3-monoyotirosilo (MIT), formando un intermediario de reacción quinol-éter, que al estabilizarse llevará a la formación de un residuo 3, 5, 3'-triiodotironilo, y desprendimiento de una molécula estable de deshidroalanina, en presencia de H_2O se podría formar serina.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 3 de mayo de 2020

La reacción entre dos residuos de DIT también se plantea dentro de la fase de acoplamiento, de manera similar a la reacción de formación de T_3 . El extremo -OH de DIT protagoniza un ataque nucleofílico del carbono 1 del anillo aromático de un segundo residuo de DIT, enlazándose por un puente de éter que al estabilizarse formará el producto 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironina o tiroxina, denominada como T_4 . La figura No. 55 muestra el mecanismo de reacción entre MIT y DIT para la formación de la hormona T_4 .

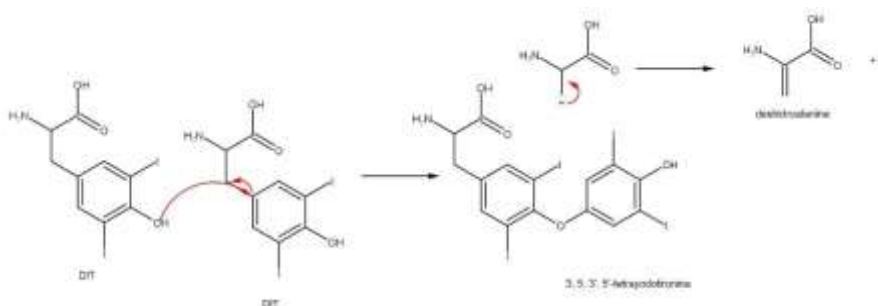


Figura No. 55. Reacción de acoplamiento propuesta para la formación de 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironina.

En la molécula de tiroglobulina, un residuo 3, 5-diyotirosilo (DIT), reaccionará con un residuo idéntico 3,5-diyotirosilo (MIT), formando un intermediario de reacción quinol-éter, que al estabilizarse llevará a la formación de un residuo 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironilo, y desprendimiento de una molécula estable de deshidroalanina, en presencia de H_2O se podría formar serina.

(Figura de elaboración propia)

Realizado el 3 de mayo de 2020

Tanto T_3 como T_4 permanecerán unidas a las tiroglobulina, y ésta a su vez permanecerá en el coloide hasta la que la estimulación de TSH sea dada con su receptor, induciendo la vía de

adenilil ciclasa. Ante esta circunstancia, la tiroglobulina que ya contiene residuos de hormonas tiroideas y precursores hormonales tiroideos deberá ser endocitada al tirocito. A esta etapa del proceso la denominamos endocitosis.

Este proceso, también denominado más específicamente como pinocitosis, según la necesidad fisiológica del organismo, puede efectuarse de dos maneras diferentes: por micropinocitosis de fase fluida, o micropinocitosis dependiente de 3 receptores: receptor de asialoglicoproteína, receptor de N-acetilglucosamina y receptor megalina. En ambos casos, la invaginación de la membrana apical provoca la formación de vesículas endocíticas, las cuales ingresan por el lado apical con todo el contenido hormonal, entregando este contenido a los primeros endosomas apicales, los cuales al dirigirse hacia el polo opuesto se convierten en prelisosomas, denominados también como endosomas tardíos, hasta que finalmente terminan como lisosomas, los cuales contienen diferentes proteasas que tendrán la función de liberar los residuos yodados provenientes de la reacción de organificación y la reacción de acoplamiento, además de degradar por completo a la tiroglobulina. Sin embargo, proceso de internalización también pueden formarse gotas coloidales que, al combinarse con lisosomas, originarán un pinolisosoma, cuyo contenido de proteasas está destinado al mismo fin de escindir las hormonas tiroideas de la gran molécula de tiroglobulina.

Entre las principales proteasas involucradas se encuentran las catepsinas B, D, L y K, de las cuales, la B es la más estudiada por su papel principal para la liberación de residuos de T₄, que corresponde alrededor del 80% de producto hormonal terminado; en tanto que las otras enzimas trabajan en conjunto para hidrolizar los enlaces peptídicos de la tiroglobulina, liberando a la luz del tirocito los diferentes aminoácidos (pool de aminoácidos), así como a las moléculas de yodotirosina (MIT y DIT) y yodotironinas (T₃, rT₃ y tiroxina).

Posteriormente, las yodotironinas son desyodadas por las enzimas diméricas yodotironina desyodinasas 1 y 2, abreviadas como D1 y D2. La enzima D1 se encuentra anclada a la membrana plasmática de la célula folicular tiroidea, en tanto que D2 se encuentra adherida en la membrana del retículo endoplásmico. Ambas catalizan la desyodación de las moléculas de yodotironinas. D2 cataliza únicamente la desyodación del carbono 5', mientras que D1 cataliza la reacción tanto en el carbono 5 como en el 5'. Solamente la reacción catalizada en 5' de una molécula de tiroxina origina una hormona activa de 3, 5, 3'-triyodotironina (T₃) en este punto de la síntesis. De este modo puede formarse por mecanismo intratiroideo tanto T₃ como T₄; en tanto otros productos de esta reacción, catalizada por D1, pueden ser además la rT₃, por deshalogenación de tiroxina en la posición 5, o moléculas de T₂ por la inactivación de triyodotironina gracias a la acción desyodasa en la posición 5. El yoduro generado a partir de

las tironinas pasa a formar parte del yodo del 2º pool, y está a disposición de un nuevo ciclo de síntesis hormonal. No obstante, el reciclaje del yodo no está completo hasta que se considere el metabolismo intratiroideo de las yodotirosinas MIT y DIT. La enzima yodotirosina desyodinasas 1 (DEHAL 1), que se encuentra en la membrana plasmática del polo apical, aunque también se ha encontrado en citosol de acuerdo con el estudio de Rousset, se encarga de la desyodación completa de MIT y de DIT, aportando yodo para un nuevo ciclo de síntesis hormonal. La tirosina que ha sido desyodada formará parte del pool de aminoácidos del tirocito. La T₃ y T₄ formadas finalmente serán liberadas a la circulación, atravesando la membrana basolateral por difusión simple, gracias a la estructura aromática de sus anillos que es compatible con la composición lipídica de la membrana plasmática. Una vez atravesada en circulación, la gran mayoría de las hormonas se unen a proteínas de transporte, y una pequeña fracción permanece circulando de forma libre, pues alrededor del 0.3% de T₃ se encuentra libre, mientras que el 0.03% de tiroxina se encuentra libre. El resto se une principalmente globulina transportadora de tiroxina (TBG), transtiretina o prealbúmina (TTR) y albúmina. Sin embargo, hay una pequeña fracción de tiroglobulina circulante que se encuentra por acción de la megalina de membrana apical, la cual realiza un transporte transcitótico que desplaza la tiroglobulina del coloide a la circulación, razón por la cual puede detectarse esta molécula en la circulación. Por día, en seres humanos adultos sanos, se producen en la porción intratiroidea aproximadamente 110 µg de tiroxina y 15 µg de T₃.

La hormona funcional es entonces T₃, de esto se deriva la investigación de sus receptores celulares en células blanco.

7.-CONCLUSIONES

Se ha revisado, analizado y discutido la información documental relacionada con los aspectos bioquímicos de la síntesis de T₃ (triyodotironina) en la célula folicular tiroidea, apoyado en la revisión de lo publicado con respecto al tema, estableciendo y clarificando los mecanismos bioquímicos involucrados, ubicando semejanzas y diferencias de lo propuesto; con la finalidad de plantear por escrito esos fundamentos y proponiendo nuevos procesos bioquímicos fundamentados que permiten establecer la síntesis de esa hormona con sus respectivos mecanismos de acción.

Se recapitula de forma general: La biosíntesis de T₃ y T₄, es un proceso que posee diversas etapas, que son:

- 1.-Captación de yoduros
- 2.-Activación de yoduros
- 3.-Organificación
- 4.-Acoplamiento
- 5.-Pinocitosis
- 6.-Reciclamiento de yoduros
- 7.-Liberación o secreción

Es importante señalar la ingesta de yoduros como una primera etapa a nivel corporal y después los procesos que ocurren en la célula folicular tiroidea.

En diferentes fuentes de información se ubican 5 de esas etapas, incluyendo las tres últimas en una sola denominada como liberación (Felig, et.al, 1985).

Existen autores que afirman que la tiroides en sus unidades funcionales denominados folículos tiroideos, que contienen a las células foliculares, requieren de yodo y de tirosina, ambos ingredientes para la síntesis de hormonas tiroidea (Sherwood, 2011). No se deja claro en qué forma molecular existen estos dos sustratos. Se hace la aclaración que la tirosina no se encuentra libre y existe como un aminoácido constitutivo de la tiroglobulina, que está unido a otros aminoácidos formando parte de la secuencia lineal y primaria de esta proteína, por lo que el radical de esta es tirosilo y constituye el sustrato sobre el que se va a yodar para formar a monoyodo tirosilo y diyodotirosilo, un par de radicales que se acoplan para formar un radical tironilo (en tres formatos que son 3, 5, 3'-triyodotironilo, 3, 3', 5'-triyodotironilo reversa y tetrayodotironilo o 3, 5, 3', 5'-tetrayodotironilo) y radicales alanilo, que se convierten en deshidroalanina, en las posiciones en que existía un tirosilo (mono o diyodado) que fue

acoplado a otro en la etapa de acoplamiento u organificación. El yodo se necesita como anión yoduro, proveniente de la dieta y presente en plasma sanguíneo después de ser absorbido en el intestino delgado por los enterocitos y llevado a matriz extracelular y vena porta para ser distribuido por hígado a torrente sanguíneo, ya en circulación general es distribuido a todo el organismo y la glándula tiroides lo capta y lo utiliza para la síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina. Estos son aspectos que se describen en diversas fuentes de información consultadas pero que cada autor da el enfoque personal al respecto y los lectores se confunden y no se precisa molecularmente como están. Nosotros nos atrevemos a establecer que es yoduro y se inserta en radicales tirosilo de las tirosinas estructurales en la secuencia de aminoácidos de la tiroglobulina.

La mayoría de los textos en los que se ubica la Biosíntesis de T_3 y T_4 , indican que el yoduro de la sangre es capturado por la tiroides en este evento se precisa a una enzima denominada “Bomba de yoduros”, refiriéndose a la enzima Sodio/Potasio – ATPasa con diferentes estilos de nomenclatura, por ejemplo, ATPasa de Na^+ y K^+ , Na^+/K^+ ATPasa o $3Na^+/2K^+$ ATPasa; molécula proteica que introduce al yoduro del plasma sanguíneo a la célula folicular tiroidea. Esta proteína trabaja a nivel celular gastando ATP para abrir un canal iónico que permite el flujo de 3 mol de sodio hacia afuera de la célula y deja entrar al potasio en relación molar de 2; este proceso es transporte activo por el gasto del ATP) primario para sodio y potasio, aprovechando el canal iónico para que el yoduro fluya al interior (junto con potasio). La realidad es que el yoduro se captura por transporte activo secundario.

Se describe a NIS, una enzima de la membrana basolateral del tirocito o célula folicular tiroidea y se estudia, resaltando su estructura molecular, el número de dominios transmembranales que posee, cómo actúa y ahora sabemos que funciona junto con la sodio/potasio ATPasa quien gasta ATP abre el canal para dejar salir 3 mol de sodio y dejar entrar a 2 mol de potasio y activarse para permitir a entrada de 2 mol de sodio y 1 mol de yoduro. Esto modifica conceptualmente lo que antes se consideraba como una “bomba de yoduros” a una modernidad en la que 2 proteínas de membrana participan en la captación del yoduro.

La investigación ha permitido hacer una nueva propuesta, pero persisten puntos de discusión como la especie predominante de yoduro en la activación de este elemento.

Se encontraron diversas representaciones esquemáticas y en forma de reacciones de cómo se “activa el yoduro” incluyéndose entidades moleculares como el I^+ , I^0 y IO^- , dejando posible la formación de éstas últimas dos especies en la activación de yoduros; ya que el esclarecimiento de la especie activa de yodo requiere de metodología de estudio en laboratorio que, sin embargo, queda fuera del alcance de esta tesis.

La yodinación, acoplamiento de los tirosilos también constituye un punto de reflexión con respecto a cómo ocurre y que en el texto construido y recopilado presenta alternativas de cómo se forman estas moléculas tiroideas consideradas como hormonas de esta glándula.

La enzima tiroperoxidasa es clave para que esto ocurra, pero se debe destacar que ella requiere al peróxido de hidrógeno como agente oxidoreductor para que ella pueda quitar electrones al yoduro y lo convierta en el yodo molecular, entidad activa en el proceso de síntesis de T₃ y T₄. Una enzima de membrana apical o luminal del tirocito, que en algunos esquemas la colocan en el colioide, pero no es un constituyente de este fluido.

La reacción de acoplamiento es importante para que un fenol de un tirosilo yodado pueda enlazarse con otro fenol de otro tirosilo. Se destaca que en este trabajo documental se cita las claves moleculares de la tiroglobulina y aminoácidos estratégicos de ella que permiten esa reacción, dejando claro que una proteína de alto peso molecular denominada tiroglobulina posee la cantidad adecuada de tirosilos para que puedan yodarse.

La formación de triyodotironina, tetrayodotironina y sus intermediarios MIT, DIT, entre otros es un proceso bioquímico dependiente de yoduros, de tiroperoxidasa, de peróxido de hidrógeno, de proteínas receptoras para TSH que es quién a nivel molecular desencadena el reconocimiento de esta en su receptor del tirocito a nivel de membrana activando adenilil ciclasa y fosfolipasa C para la formación de mensajeros secundarios como cAMP, IP₃, DAG, entre otros, para provocar las cascadas de señalización que conducen a la activación de genes que se transcriben y traducen para que la célula folicular tiroidea posea toda la “maquinaria” enzimática y proteica que se ha descrito en la tesis y que conlleva a un conjunto de eventos moleculares coordinados que permiten la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas derivadas de tirosina.

Su liberación ya no es un proceso de simple endocitosis; se ha descrito que la tiroglobulina con los radicales triyodotironilos y tetrayodotironilos es reconocida por la membrana luminal del tirocito y que es recapturada por pinocitosis, específicamente micropinocitosis de dos tipos, de fase fluida para la formación de vesículas intracelulares que contienen tiroglobulina coloidal con las T₃ y T₄ y la micropinocitosis mediada por receptores. En los mecanismos tradicionales de liberación de estas dos moléculas de la Tg se indica endocitosis y la formación de un fagolisosoma, aspecto muy discutido por nosotros, ya que la vesícula se fusiona con los lisosomas para que la estructura celular “organelo” formado sea el sitio en el que ocurra la ruptura proteolítica de tiroglobulina y se liberen las dos entidades importantes a nivel hormonal producidas por la célula folicular tiroidea. Ahora se conoce como se realiza esa proteólisis y se establecen proteínas desyodasas de tres tipos D1, D2 y D3 (aunque solo D1 y D2 tienen

actividad intratiroidea), específicas para quitar los yoduros de las posiciones 3, 5, 3', 5' de T₄, o de T₃, de rT₃, de DIT o T₂, de MIT y dar lugar a la forma activa hormonal T₃ a partir de T₄ y eliminar el yoduro de los intermediarios para su reutilización en la biosíntesis de estas hormonas.

Se ha descrito a megalina como una proteína receptora en el tirocito que participa en la entrada de la tiroglobulina del coloide al citoplasma de la célula.

De las dos moléculas T₃ y T₄, es para nosotros la hormona la triyodotironina, tomando en cuenta que se han establecido los receptores celulares para ella

Es sorprendente el conjunto de proteínas que se sintetizan por efecto de TSH, hormona estimulante de la tiroides, secretada por la adenohipófisis, se deja una nueva visión de esa hormona hipofisiaria a nivel de efectos moleculares en la transcripción de genes codificadores para proteínas estratégicas en la función de la célula folicular tiroidea.

Es basta la investigación que se ha dado en cuanto a la glándula tiroides a partir de los estudios del genoma humano, tras la búsqueda molecular de los procesos bioquímicos que ocurren en estos tejidos, de las proteínas implicadas y descubiertas y del aporte que está dejando la investigación en biología molecular para dilucidar lo complejo de los mecanismos moleculares que ocurren en nuestras células como lo es la célula funcional de la glándula tiroidea.

La revisión de diferentes mecanismos de síntesis hormonal propuestos por autores a nivel global ha permitido proponer un mecanismo integral y actualizado de síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina, en donde se detallan las moléculas más estudiadas que se involucran en el proceso, como también las moléculas más recientes que se siguen estudiando hasta el día de hoy, con el fin de dilucidar las especies reales que se involucran en la síntesis hormonal tiroidea.

8.-REFERENCIAS

- Ares, S., Quero, J. & Morreale de Escobar, G. (2009). *Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia*. Hospital Infantil La Paz, España, Revista Pediatría de Atención Primaria, 11:16, 173-204. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3GNVcYd> consulta realizada el 28 de octubre de 2018
- Arrojo, R. & Bianco, A. (2012). *Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action*. Int J Biochem Cell Biol. 2011 Oct; 43(10): 1432–1441. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3BCYWII> consulta realizada el 16 de mayo de 2020
- Barret, K. & Barman, S. (2016). *Ganong: Fisiología Médica*. 24ª ed., McGraw-Hill, México.
- Bizhanova, A. & Kopp, P. (2009). *The Sodium-Iodide Symporter NIS and Pendrin in Iodide Homeostasis of the Thyroid*. Endocrinology; 150(3): 1084–1090, Estados Unidos. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2SPfadx> consulta realizada el 10 de mayo de 2020.
- Brandan, N., Llanos, C., Miño, C., Gerometta, P. & Sandrigo, S. (2002). *Hormonas hipotálamo-hipofisarias*. Cátedra de bioquímica, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Argentina. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3wdZKC6> consulta realizada el 5 de septiembre de 2018
- Brandan, N., Llanos, C., Miño, C., Horak, F., Tannuri, H. & Rodríguez, A. (2014). *Hormonas tiroideas*. Cátedra de bioquímica, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Argentina. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3oX2sKZ> consulta realizada el 28 de octubre de 2018
- Brandan, N., Llanos, I., Niño, C., Ragazzoli, M. & Ruiz, D. (2007). *Hormonas hipotalámicas e hipofisarias Actualización 2007*. Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Argentina; Disponible en línea en: <https://bit.ly/2QgBOZt> consulta realizada el 5 de septiembre de 2018

- Brandan, N., Llanos, C., Rodríguez, A. & Ruiz, D. (2010). *Hormonas tiroideas*. Cátedra de bioquímica, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Argentina. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/syakX3D> consulta realizada el 30 de octubre de 2018

- Byeong-Cheol, A., (2012). *Sodium Iodide Symporter for Nuclear Molecular Imaging and Gene Therapy: From Bedside to Bench and Back*. Departamento de Medicina Nuclear, Escuela de Medicina y Hospital de la Universidad Nacional Kyungpook, Corea del Sur, *Theranostics* 2012; 2(4):392-402. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/5yaWQ0q> consulta realizada el 20 de abril de 2020

- Carvalho, D. & Dupuy, C. (2017). *Thyroid hormone biosynthesis and release*. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Dec 15; 458:6-15. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.038. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153798. Disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153798/> consulta realizada el 4 de junio de 2021

- Castro, R., Bergerr, E., Beito, T., Mciver, B., Goellner, J. & Morris, J. (1999). *Development of Monoclonal Antibodies Against the Human Sodium Iodide Symporter: Immunohistochemical Characterization of This Protein in Thyroid Cells*. División de Endocrinología y Metabolismo, Inmunología y Patología. Vol. 84, No. 8 (2957-2962) Disponible en línea en: <https://cutt.ly/1yaWZVx> consulta realizada el 20 de abril de 2020

- Chiamolera, M. & Wondisford, F. (2009). *Thyrotropin-Releasing Hormone and the Thyroid Hormone Feedback Mechanism*. *Endocrinology*, Vol. 150, No. 3, pp. 1091–1096. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3dwH7if> consulta realizada el 10 de mayo de 2020

- Chung, H. (2014). *Iodine and thyroid function*. Departamento de Pediatría, Hospital Bundang de la Universidad Nacional de Seúl, Korea. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/0yacEFh> consulta realizada el 5 de febrero de 2020

- Citterio, E. Targovnik, M. & Arvan, P. (2019). *The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis*. *Nature Reviews Endocrinology*. doi:10.1038/s41574-019-0184-8. Disponible en línea en: <https://go.nature.com/3lYJv7o> consulta realizada el 19 de julio de 2021.

- Colmener, L., Bastianello, M. & Estrada, E. (2012). *ConceptualizandoVII: Papel de la glucosa y la 18F-FDG en tumores malignos, con enfoque en cáncer de tiroides (Parte I)*. Educación continua. ALASBIM JOURNAL ISSN 0717-4055. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2ZSeH0z> consulta realizada el 11 de diciembre de 2020

- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (2017). *Sal yodada fluorurada*. México. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/wyavpGK> consulta realizada el 9 de diciembre de 2019

- Darras, V. & Van Herck, S. (2012). *Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans*. Sección de Fisiología y Neurobiología Animal, Departamento de Biología, Laboratorio de Endocrinología Comparada, KU Leuven, Naamsestraat 61, PO Box 2464, B-3000 Leuven, Bélgica. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2LBEi3u> consulta realizada el 16 de mayo de 2020.

- De Gandarias, J. & Sabino, E. (2004). *Yodo (I) 2ª edición, Real Academia de Medicina del País Vasco*. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/HyaIZgH> consulta realizada el 26 de abril de 2020

- De Gortari, P., González-Alzati, M., Jaimes-Hoy, L., Estrada, A., Mancera, K., García-Luna, C & Amaya, M. (2012). *La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) del núcleo paraventricular hipotalámico y sistema límbico como reguladora de la homeostasis energética y de la conducta alimentaria en animales con ayuno, restricción alimentaria y anorexia*. Laboratorio de Neurofisiología Molecular de la Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México, Salud mental, 35(5), 385-393. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3b4qvNv> consulta realizada el 2 de mayo de 2020

- De la Vieja, A., Dohán, O., Ginter, C., Paroder, V., Reed, M., Riedel, C. & Carrasco, N. (2002). *La saga del transportador de yoduro (NIS): de su identificación molecular a su papel clínico en el cáncer*. Departamento de farmacología molecular, Colegio de Medicina Albert Einstein, Estados Unidos, 55-72. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3jZDTtm> consulta realizada el 28 de octubre de 2018

- Denzoin Vulcano, L., Soraci, L. & Tapia, M. (2013). *Homeostasis del Glutati3n, Laboratorio de Toxicolog3a*. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del centro de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Disponible en l3nea en: <https://cutt.ly/FyaT7uU> consulta realizada el 18 de abril de 2020

- Devlin, T. (1997). *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 4a ed, Wiley-Liss: Estados Unidos de Am3rica.

- Di Jeso, B. & Arvan, P. (2016). *Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology*. Laboratorio de Patolog3a General, Endocrine Reviews, Estados Unidos, 37(1): 2–36. Disponible en l3nea en: <https://cutt.ly/MyacBUh> consulta realizada el 18 de noviembre de 2020

- Dupuy, C. (2003). *Iodotyrosine dehalogenase 1 (DEHAL1) is a transmembrane protein involved in the recycling of iodide close to the thyroglobulin iodination site*. Facultad de Farmacia, Unidad ISERM. Disponible en l3nea en: <https://cutt.ly/WyaUbT8> consulta realizada el 23 de abril de 2020

- Faria, C., & Fortunato, R. (2020). *The role of dual oxidases in physiology and cancer*. *Genetics and molecular biology*. 43(1 suppl. 1), e20190096. Disponible en l3nea en: <https://doi.org/10.1590/1678-4685/GMB-2019-0096> consulta realizada el 20 de octubre de 2021

- Friedrichs, B., Tepel, C., Reinheckel, T., Deussing, J., von Figura, K., Herzog, V., Peters, C., Saftig, P. & Brix, K. (2003). *Thyroid functions of mouse cathepsins B, K, and L*. Instituto de Biolog3a Celular y Biomedicina del Foro de Bonner, Universidad de Bonn, Bonn, J Clin Invest, 111(11):1733-45, Alemania. Disponible en l3nea en: <https://cutt.ly/4yaUa4h> consulta realizada el 22 de abril de 2020

- Galofr3, F., Corrales, J., P3rez, B., Cant3n, A., Alonso, N., P3rez, Antonio., Lajo, T. & Tortosa, F. (2009). *Gu3a cl3nica para el Diagn3stico y el tratamiento de la disfunci3n tiroidea subcl3nica en la gestaci3n*. *Endocrinol nutr*. 56 (2). 85-91. Disponible en l3nea en: <https://bit.ly/3CIWgtP> consulta realizada el 20 de agosto de 2020

- García, C. (2016). *Fisiología tiroidea*. Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, México, *Medicina interna de México*, 32:5, 569-575. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3BJFCcv> consulta realizada el 28 de octubre de 2018

- Gavaret, J., Nunez, J., & Cahnmann, H. (1980). *Formation of dehydroalanine residues during thyroid hormone synthesis in thyroglobulin*. *The Journal of biological chemistry*, 255(11), 5281–5285. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3nO2bYs> consulta realizada el 20 de octubre de 2021

- Godlewska, M., Arczewska, K., Rudzińska, M., Łyczkowska, A., Krasuska, W. & Hanusek, K. (2017). *Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties*. Centro de Educación Médica de Posgrado, Polonia. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/ryaxM5C> consulta realizada el 2 de febrero de 2020

- Grob, F. & Martínez, A. (2012). *Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar*. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83 (5): 482-491. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3aoAgbk> consulta realizada el 20 de octubre de 2019

- Hall, J. (2016). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*, 13ª ed., Elsevier Castellano, España

- Hansen, J. (2015). *Netter. Anatomía clínica*, 3ª ed., Elsevier Castellano, España.

- Harvey, A., Johns, R., McKusick, V., Owens, A. & Ross, R. (1994). *Tratado de medicina interna*. Vol III, 6a ed, Nueva editorial interamericana, México.

- Hernández, M., Rendón, M. & Mesa M. (s/a.). *Fisiología de las glándulas tiroideas y paratiroides*. Libro virtual de formación en ORL, Hospital de Viladecans, España. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3FzyL8p> consulta realizada el 28 de octubre de 2018

- Huber, P., Campbell, L., Hasnain, S. & Hiram, T. (2006). *Crystal Structure of the tetragonal form of human liver cathepsin B, RCSB PDB*. *Nature Structural Biology* 10, 980, Estados Unidos, Disponible en línea en: <https://www.rcsb.org/structure/2IPP> consulta realizada el 2 de mayo de 2020

- Jacome Roca, A. (2017). *Historia de la endocrinología: descubrimiento del hipotiroidismo*. Revista Colombiana de endocrinología, diabetes y metabolismo, Colombia, Vol. 4, No. 4: 32-37. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3EG4X8X> consulta realizada el 14 de abril de 2020

- Jacome Roca, A. (2018). *Tiroxino-Génesis y Secreción de las Hormonas Tiroideas*. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/pyaYG7r> consulta realizada el 10 de abril de 2020

- Karp, G. (2008). *Biología Celular y Molecular, Conceptos y Experimentos*. 5ª ed, McGraw Hill Educación, México

- Khatawkar, A. & Awati, S. (2015). *Thyroid gland - historical aspects, embryology, anatomy and physiology*. International Archives of Integrated Medicine (IAIM), 2(9):165-171, Disponible en línea en: <https://bit.ly/2vFc3JG> consulta realizada el día 11 de agosto 2018

- Krawiec, L. (2005). *Tiroides Bases fisiológicas*. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/TyaY1TR> consulta realizada el 6 de abril de 2020

- Latarjet, M. & Ruiz, A. (2008). *Anatomía humana*. 4a ed, Médica panamericana: Argentina

- Little, A., Sulovari, A., DanyaL, K., Heppner, D., Seward, D. & Van der Vliet, A. (2017). *Paradoxical roles of dual oxidases in cancer biology*. Laboratorio del Departamento de Patología y Medicina. 110 (2017) 117–132, Estados Unidos. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/dyaRsF9> consulta realizada el 10 de marzo de 2020

- López, P. (2018). *Fármacos tiroideos y antitiroideos*. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/NyaY8Oz> consulta realizada el 10 de abril de 2020

- Maia, A., Goemann, I., Souza, E. & Magagnin, S. (2011). *Type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease*. Journal of Endocrinology, Volumen 2019, No.

3, pp. 283-297. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3fVxCeu> consulta realizada el 16 de mayo de 2020.

- Marín Grisales, M. (2015). *Principios básicos de la función tiroidea*. Facultad de Medicina de la Universidad Tecnológica de Pereira. Colombia. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3bSNivW> consulta realizada el 15 de mayo de 2020

- Marinó, M., Chiovato, L., Mitsiades, N., Latrofa, F., Andrews, D., Tseleni-Balafouta, A., Bernard Collins, A., Pinchera, A. & McCluskey, R. (2000). *Circulating Thyroglobulin Transcytosed by Thyroid Cells Is Complexed with Secretory Components of Its Endocytic Receptor Megalin*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volumen 85, No. 9, 1 pp. 3458–3467, Disponible en línea en: <https://bit.ly/35ORqvA> consulta realizada el 10 de mayo de 2020

- Marinó, M. & McCluskey, R. (2000). *Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release*. *Am J Physiol Cell Physiol* 279: pp. 1295–1306. Estados Unidos de América. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2YNRb2o> consulta realizada el 10 de mayo de 2020

- Maris, S. & Novelli, F. (2017). *Cirugía de tiroides, revisión histórica y nuevas tecnologías*. *Revista Médica Rosario*, 83:123-127. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2MgoTHP> consulta realizada el 11 de agosto de 2018

- Martín, E. (2006). *Fundamentos de fisiología*. Thomson Editores, España

- McMurry, J. (2007). *Química Orgánica*. 7ª ed., Cengage Learning Editores, México.

- Medrano, J., Mendoza, R., Robledo, V., Fuentes, L., Ramírez, F., Pérez, M. & Benavides, A. (2018). *Use of iodine, silicon, and selenium in plant nutrition for the increase of antioxidants in fruits and vegetables*. 10.5772/intechopen.75069. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2Yin9WM> consulta realizada el 20 de octubre de 2021

- Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U., & Mugesh, G. (2016). *Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones*. *Angewandte Chemie (International ed.*

in English), 55(27), 7606–7630. Disponible en línea en: <https://doi.org/10.1002/anie.201601116> consulta realizada el 20 de octubre de 2021.

- Morales, C. & Rodríguez, N. (2005). *Hormonas tiroideas en la reproducción y en la producción láctea del ganado lechero: revisión de literatura*, Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias, Colombia. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/qyaUOzn> consulta realizada el 22 de abril de 2020

- Moran, C. & Chatterjee, K. (2015). *Resistencia a la hormona tiroidea debido a un receptor alfa de tiroides defectuoso*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 29 (4): 647–657. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3lrky5l> consulta realizada el 10 de octubre de 2021.

- Morreale de Escobar, G. & Escobar del Rey, F. (2008). *Metabolismo de las hormonas tiroideas y el yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación*. Endocrinol ntr. Vol 55. Supl 1. 7-17. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3qjzXrB> consulta realizada el 20 de agosto de 2020.

- Morth, J., Pedersen, B., Toustrup-Jensen, M., Sørensen, T., Petersen, J., Andersen, J., Vilsen, B. & Nissen P. (2007). *Crystal structure of the sodium-potassium pump*. 13;450 (7172):1043-9. Estados Unidos. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/KyaEf3P> consulta realizada el 28 de marzo de 2020.

- Nelson, D. & Cox, M. (2015). *Lehninger Principios de bioquímica*, 7ª. ed., Omega: Estados Unidos.

- Nicola, J., Reyna-Neyra, A., Carrasco, N. & Masini-Repiso, A. (2012). *Dietary iodide controls its own absorption through post-transcriptional regulation of the intestinal Na⁺/I⁻ symporter*. The Journal of Physiology, 590(Pt 23): 6013–6026. Estados Unidos. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/0yavW7T> consulta realizada el 12 de enero de 2010

- Nussey, S. & Whitehead, S. (2001). *Endocrinology: an integrated approach*, Oxford: BIOS Scientific Publishers. Estados Unidos de América. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3bZM1TI> consulta realizada el 15 de mayo de 2020

- Olcese M., Belforte, F., Citterio C., Targovnik, H. & Rivolta, C. (2011). *Estructuras del NIS, TPO, Tiroglobulina, Enzimas generadoras de H₂O₂, Pendrina y Receptor de TSH*. 1er Tratado Argentino de Tiroides online, Montpellier, Argentina. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/3yahTnu> consulta realizada el 14 de abril de 2020

- Ondo, A. (2009). *Caracterización de las proteínas de membrana implicadas en el metabolismo del yodo NIS Y SLC5A8 (Tesis doctoral)*, Universidad Nacional de Colombia, Colombia. Disponible en línea en: <https://bit.ly/31v0eJ1> consulta realizada el 5 de septiembre de 2018

- Osorio, J. & López, C. (2011). *Actualización en el funcionamiento de la glándula tiroides en caninos. Primera parte: funcionamiento normal*. Laboratorio de Investigación en Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Universidad de Caldas Manizales, Colombia, Biosalud.;10:1, 99-112. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3By8Vzo> consulta realizada el 20 de octubre de 2019.

- Orozco, A., Valverde, C., Olvera, A. & García, C. (2012). *Iodothyronine deiodinases: a functional and evolutionary perspective*. Journal of Endocrinology, Volumen 215, No. 2, pp. 207-219. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3dTGCis> consulta realizada el 17 de mayo de 2020.

- Oyono, A. & Méndez, O., (2009). *Caracterización de las proteínas de membrana implicadas en el metabolismo del yodo NIS y SCL5A8*. Tesis Doctoral en Ciencias Químicas. Universidad de Colombia y Universidad de NICE. Disponible en línea en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/70440> consulta realizada el 24 de octubre de 2020.

- Pedersen, T. (2017). *Facts About Iodine*. Live Science Newsletter. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3GXNqeu> consulta realizada el 2 de noviembre de 2021.

- Purtell, K., Paroder-Belenitsky, M., Reyna-Neyra, A., Nicola, J., Koba, W., Fine, E., Carrasco, N., & Abbott, G. (2012). *The KCNQ1-KCNE2 K⁺ channel is required for adequate thyroid I⁻ uptake*. FASEB journal: Official publication of the Federation of

American Societies for Experimental Biology, 26(8), 3252–3259. Disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405278/> consulta realizada el 26 de septiembre de 2021.

- Quiroga, V. (2013). *Origen del nombre de la glándula tiroidea o tiroidea*. Revista de Endocrinología y Nutrición, México, Vol. 21: pp 154-158. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3CJ5XIZ> consulta realizada el 5 de septiembre de 2018

- Reiriz Palacios, J. (2014). *Sistema Endócrino, Enfermera Virtual*. España. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/VyaYTni> consulta realizada el 29 de enero de 2020

- Reyes, Y., Paoli, M., Briceño, Y. & Zerpa, Y. (2014) *SÍNDROME DE PENDRED. A PROPÓSITO DE UN CASO*. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, vol. 12, núm. 3, octubre, 2014, pp. 200-203, Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, Mérida, Venezuela. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2Wfz5r4> consulta realizada el 23 de septiembre de 2021

- Rigutto, S., Hoste, C., Grasberger, H., Milenkovic, M., Communi, D., Dumont, J. E., Corvilain, B., Miot, F., & De Deken, X. (2009). *Activation of dual oxidases Duox1 and Duox2: differential regulation mediated by camp-dependent protein kinase and protein kinase C-dependent phosphorylation*. The Journal of biological chemistry, 284(11), 6725–6734. Disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19144650/> consulta realizada el 26 de noviembre de 2021.

- Rivolta, C. & Targovnik, H. (2003). *Mutaciones del receptor de TSH y autonomía*. Laboratorio de Biología Molecular, Cátedra de Genética y Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina, *Revista Congreso de SAEM*, 40:1, 38-40. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3nUEGx1> consulta realizada el 23 de septiembre de 2018.

- Ross, M. & Pawlina, W. (2015). *Histología texto y atlas*. 7a ed, Wolters Kluwer: España

- Rousset, A., Dupuy, C., Miot, F. & Dumont, J. (2015). *Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion*. Facultad de Medicina de Lyon, Francia. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/cyalQ6R> consulta realizada el 11 de abril de 2020

- Ruiz-Jarabo, I., Vargas-Chacoff, L., Arjona, F., Martín del Río, M., & Mancera, J. (2006). *Hormonas tiroideas y osmorregulación en los teleósteos*. Universidad de Cádiz, España. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/9yaIqGn> consulta realizada el 22 de abril de 2020

- Salmerón de Diego, J. (1999). *Hipertiroidismo. Nuevos aspectos etiopatogénicos*. Servicio de Endocrinología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, España. *Revista de Endocrinología y nutrición*, 46:6. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3q5KQNd> consulta realizada el 23 de septiembre de 2018

- Sanders, O., Young, S., Sanders, J., Kabelis, K., Baker, S., Sullivan, A., Evans, M., Clark, J., Wilmot, J., Hu, X., Roberts, E., Powell, M., Núñez Miguel, R., Furmaniak, J. & Rees Smith, B. (2011). *Crystal structure of the TSH receptor (TSHR) bound to a blocking-type TSHR autoantibody*. FIRS Laboratories, Reino Unido. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3cmelRt> consulta realizada el 10 de mayo de 2020

- Schoenmakers, N., Alatzoglou, K., Chatterjee, V. & Dattani, M. (2015). *Recent advances in central congenital hypothyroidism*. *The Journal of endocrinology*, 227(3), R51–R71. Disponible en línea en: <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0341> consulta realizada el 20 de octubre de 2021

- Shankhajit, D., Kuwuhara, S. & Saito, A. (2014). *The Endocytic Receptor Megalin and its Associated Proteins in Proximal Tubule Epithelial Cells, Membranes (Basel)*. 4(3): 333–355. Japón. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/6yaIggg> consulta realizada el 22 de marzo de 2020

- Sherwood, L. (2011). *Fisiología Humana, de las células a los sistemas*. CENGAGE Learning, México.

- Silbernagl, S. & Despopoulus, A. (2010). *Fisiología. Texto y Atlas*. 7ª ed., Médica-panamericana: España

- Song, Y., Driessens, N., Costa, M., De Deken, X., Detours, V., Corvilain, B., Maenhaut, C., Miot, F., Van Sande, J., Many, M. & Dumont, J. (2007). *REVIEW: Roles of Hydrogen Peroxide in Thyroid Physiology and Disease*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(10):3764 –3773, Estados Unidos. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/PyaeGNo> consulta realizada el 10 de marzo de 2020

- Sosa Flores J. & García, A. (2018). *Alimentos con yodo: importancia, recomendaciones y fuentes*. Hospital tipo 4 Alfredo Van Grieken de Coro. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/NyagJhG> consulta realizada el 14 de abril de 2020

- St. Germain, D., Galton, V. & Hernandez, A. (2009). *Defining the Roles of the Iodothyronine Deiodinases: Current Concepts and Challenges*. *Endocrinology*, Volumen 150, No. 3, pp: 1097–1107. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2X6Afl4> consulta realizada el 16 de mayo de 2020.

- SWISS MODEL Repository. (2020). *P01222 (TSHB_HUMAN) Homo sapiens (Human)*. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2SOUjY8> consulta realizado el 10 de mayo de 2020

- SWISS MODEL Repository. (2020). *P01266 (THYG_HUMAN) Homo sapiens (Human)*. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/4yaYI1T> consulta realizada el 10 de abril de 2020

- Szanto, I., Pusztaszeri, M. & Mavromati, M. (2019). *H₂O₂ Metabolism in Normal Thyroid Cells and in Thyroid Tumorigenesis: Focus on NADPH Oxidases*. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 8(5), 126. Disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563055/> consulta realizada el 28 de septiembre de 2021

- The National Academy of Hypothyroidism (NAHIS). (2018). *How Glutathione Influences Thyroid Hormone Conversion*. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/QyaTMpD> consulta realizada el 20 de abril de 2020

- Tortora, G. & Derrickson, B. (2013). *Principios de anatomía y fisiología*. 13a ed, Médica Panamericana: México.

- Tresguerras, J. (2005). *Fisiología humana*. 3^a ed, McGraw Holl Interamericana: México

- Tuncel, M. (2017). *Thyroid stimulating hormone receptor*. Facultad de Medicina, Universidad de Hacettepe, Turquía. *Revista Mol Imaging Radionuclear Therapy* 26:1, 87–91. Disponible en línea en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283706/> consulta realizada el 23 de septiembre de 2018

- UniProtKB. (2000). *Q9NRD9 (DUOX1_HUMAN)*. Disponible en línea en: <https://cutt.ly/3yaRHpy> consulta realizada el 5 de marzo de 2020

- UniProtKB. (2007). *P07202 (PERT_HUMAN)*. Disponible en línea en: <https://www.uniprot.org/uniprot/P07202> consulta realizada el 10 de marzo de 2020

- UniProtKB. (2007). *P01266 (THYG_HUMAN)*. Disponible en línea en: <https://www.uniprot.org/uniprot/P01266> consulta realizada el 10 de septiembre de 2019

- Uniprot. (2021). *UniProtKB - P36021 (MOT8_HUMAN.)* Disponible en línea en: <https://www.uniprot.org/uniprot/P36021> consulta realizada 8 de enero 2021

- Uniprot. (2021). *UniProtKB - P46721 (SO1A2_HUMAN)*. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2QYmqGe> consulta realizada 8 de enero 2021

- Uniprot. (2021). *UniProtKB - Q01650 (LAT1_HUMAN)*. Disponible en línea en: <https://bit.ly/32C6FXU> consulta realizada 8 de enero 2021

- Uniprot. (2021). *UniProtKB - Q92911 (SC5A5_HUMAN)*. Disponible en línea en: https://www.uniprot.org/uniprot/Q92911#names_and_taxonomy consulta realizada 8 de enero 2021

- Uniprot. (2021). *UniProtKB - Q9NPD5 (SO1B3_HUMAN)*. Disponible en línea en: <https://bit.ly/32R4Nec> consulta realizada 8 de enero 2021

- Ventura, M., Melo, M. & Carriho, F. (2017). *Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment*. International Journal of Endocrinology. Disponible en línea en: <https://bit.ly/3obmCQK> consulta realizada el 23 de septiembre de 2021

- Weber, J., McInnes, J., Kizilirmak, C., Rehders, M., Qatato, Wirth, E., Schweizer, U., Verrey, F., Heuer, H. & Brix, K. (2017). *Interdependence of thyroglobulin processing and thyroid hormone export in the mouse thyroid gland*. European Journal of Cell Biology, Volumen 96, No. 5 pp. 440-456, Alemania. Disponible en línea en: <https://bit.ly/2xQWjrx> consulta realizada el 10 de mayo de 2020.

9.-APENDICE

DIFERENTES MECANISMOS DE SÍNTESIS HORMONAL PROPUESTOS

En los libros accesibles para estudiar a la glándula tiroides como productora de triyodotironina, tetrayodotironina o tiroxina, moléculas con función hormonal, se tienen diferentes esquemas para explicar esta síntesis y como ocurre. Para ello se han seleccionado algunas de estas figuras, que el lector podrá reflexionar después de haber realizado la lectura de esta tesis hasta aquí. Se pretende resaltar la variedad de propuestas desde muy simples hasta de mayor complejidad, pero resaltamos que no se tiene un modelo que integre la información actualizada de esta glándula y la producción de T₃ y T₄.

Se presentan los siguientes modelos:

9.1 MODELO DE SÍNTESIS DE HARVEY Y COLABORADORES (1994)

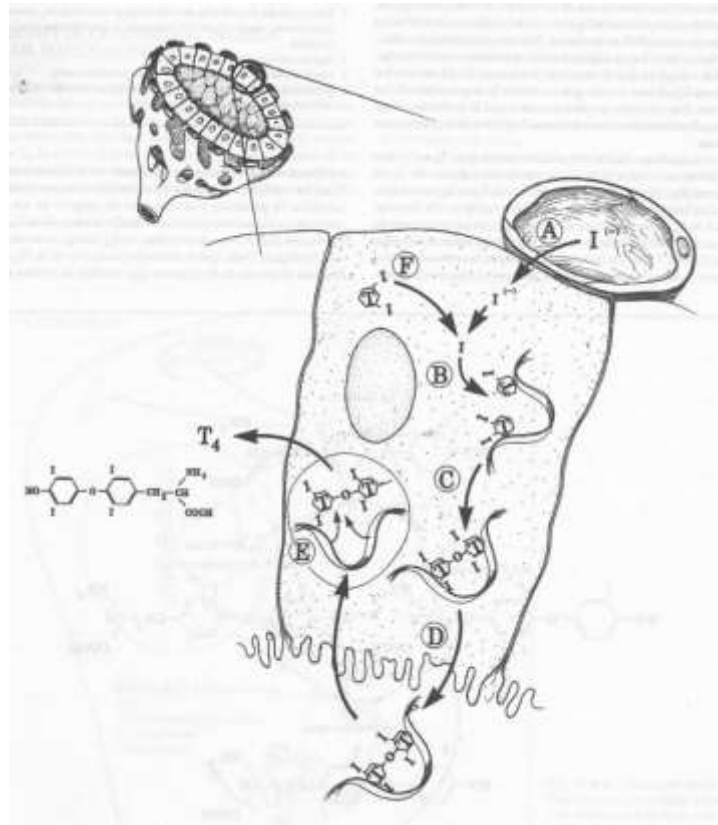


Figura No. 56. Mecanismo de síntesis hormonal de Harvey y colaboradores.

A. El folículo tiroideo capta el yodo. B. El yodo de la célula folicular se organifica con la tiroglobulina. C. Los residuos de tirosina yodados se acoplan, formando yodotironinas. D. La tiroglobulina yodada se almacena en el coloide. E. Ocorre la pinocitosis, hidrólisis y liberación de hormonas tiroideas a la sangre. F. El yodo es separado de los compuestos tiroideos inactivos por desyodación intratiroidea.

(Harvey, A., Johns, R., McKusick, V., Owens, A. & Ross, R., 1994)

Harvey y colaboradores proponen un mecanismo de síntesis hormonal coordinado por la TSH, que inicia cuando las células foliculares captan y organifican el yodo obtenido de la dieta, es decir que el yodo quedará ligado a la tiroglobulina, de tal modo que la interacción entre moléculas yodadas originará la formación de tironinas. Éstas permanecerán almacenadas en el coloide folicular tiroideo, antes de que ocurra la pinocitosis, hidrólisis y liberación de las hormonas tiroideas en sangre. Adicionalmente, se destaca un proceso de desyodación intratiroidea que separa el yodo de los compuestos yodados inactivos.

9.2 MODELO DE SÍNTESIS DE DEVLIN (1997)

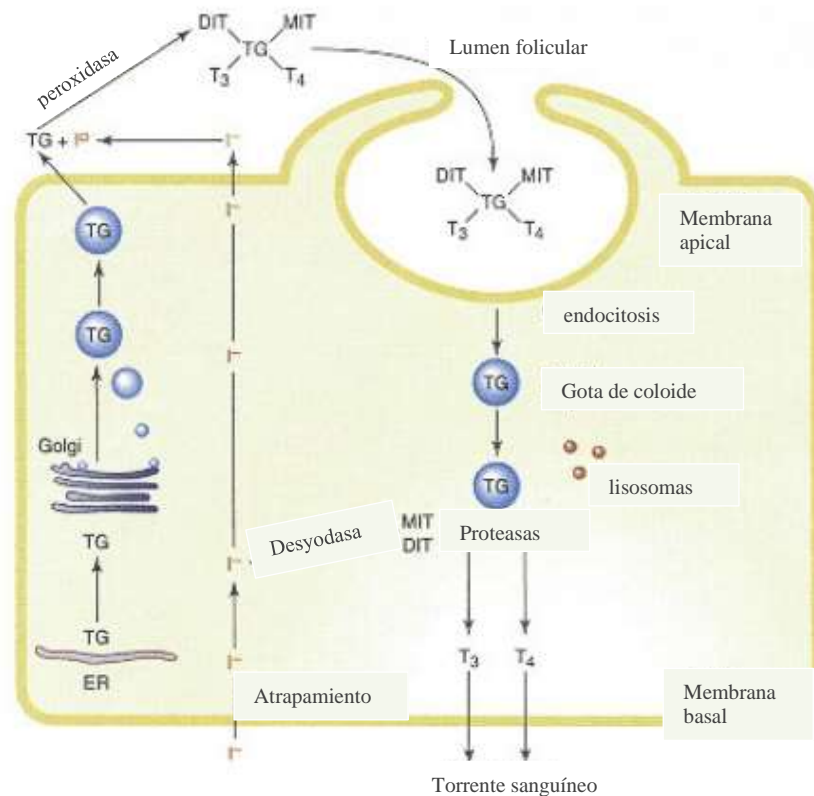


Figura No. 57. Mecanismo de síntesis hormonal de Devlin.

La tiroglobulina sintetizada en el retículo endoplásmico, y ha madurado en el organelo de Golgi, sale hacia el coloide, donde interactúa con el yodo obtenido del atrapamiento y que es internalizado hasta el coloide para oxidarse a I^0 , y con acción de la peroxidasa formar DIT, MIT, T_3 y T_4 , que después en el lumen folicular es endocitado por la membrana apical, formando gotas de coloide que se fusionan con lisosomas, cuyas proteasas liberan DIT y MIT para ser desyodadas, en tanto que T_3 y T_4 se liberan al torrente sanguíneo

Figura tomada y editada de (Devlin, 1997).

En 1997 Thomas Devlin publicó en su obra un mecanismo de síntesis de T_3 y T_4 . En su esquema se indica el atrapamiento del yoduro a través de la membrana basal, sin especificar algún transportador de iones a través de ésta. El retículo endoplásmico (ER) y el complejo de Golgi producen tiroglobulina (TG), pasa al coloide; donde también se lleva a cabo la oxidación del yoduro mediada por peroxidasa. Una vez se da el acoplamiento de tiroglobulina con monoyodotirosina (MIT), diiodotirosina (DIT), triiodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), la tiroglobulina entra a la célula folicular mediante endocitosis, contenida en gotas de coloide; seguido de un proceso de proteólisis mediada por una enzima proteasa, en el cual se libera el yodo gracias a una desyodasa, así como T_3 y T_4 , que son excretadas hacia el torrente sanguíneo. El yodo liberado por acción de la enzima desyodasa es reutilizado en los ciclos posteriores de síntesis hormonal.

9.3 MODELO DE SÍNTESIS DE BRANDAN Y COLABORADORES (2007)

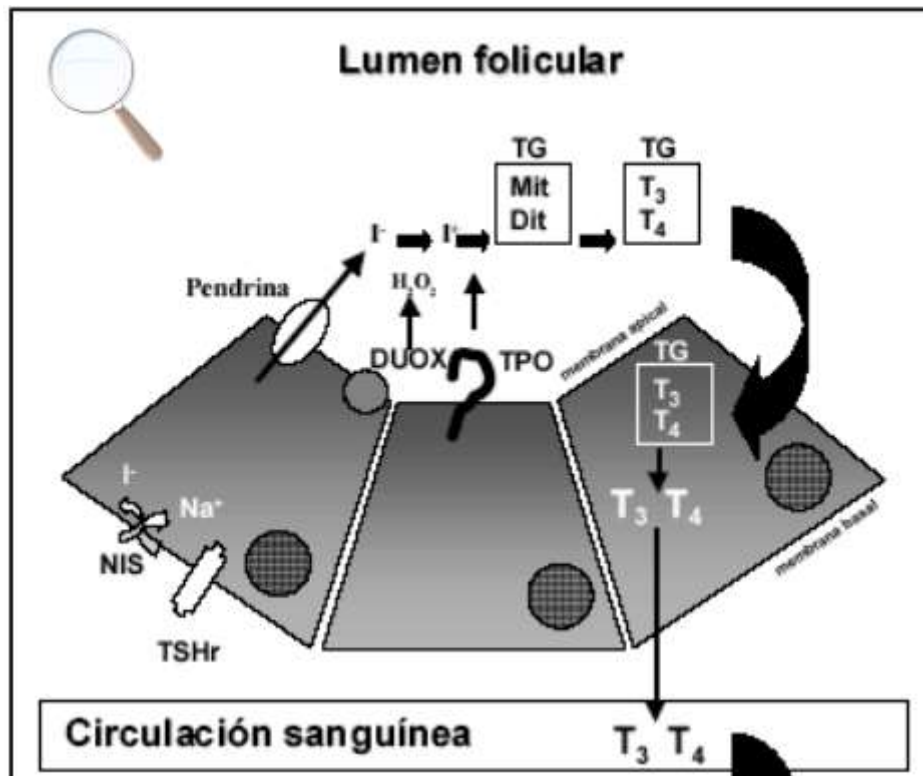


Figura No. 58. Mecanismo de síntesis hormonal de Brandan y colaboradores.

En 2007 Brandan propone un mecanismo que inicia con el estímulo de TSHr y el ingreso de yoduro a través de NIS. El yoduro pasa al coloide a través de pendrina, mientras que DUOX genera H_2O_2 . El yoduro se oxida para interactuar con la tiroglobulina (TG) y formar primeramente las moléculas de MIT y DIT, y posteriormente T_3 y T_4 , que acopladas a tiroglobulina, cruzan la membrana apical y son liberadas de tiroglobulina, para después cruzar la membrana basal hacia la circulación sanguínea.

(Brandan, et. al., 2007).

Disponible en línea en: <https://bit.ly/2QgBOZt>

Consulta realizada el 5 de septiembre de 2018.

En 2007 Brandan y su equipo de colaboradores proponen una serie de funciones especializadas realizadas por las células foliculares para la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Una vez estimulado el receptor de TSH, en primera instancia se da la captación del yoduro activamente mediante la proteína NIS (simportador sodio-yoduro), que concentra el yoduro de manera dependiente del sodio. El yoduro es transportado desde la membrana basal a la membrana apical, donde sale al coloide mediante la pendrina, localizada en la membrana apical. Se produce la oxidación del yoduro, donde participa el peróxido de hidrógeno (gracias

a la acción de una enzima oxidada denominada DUOX) mediante una enzima específica denominada tiroxidasa (thox), en esta oxidación el yoduro se convierte en yodonio. El yodonio se incorpora (yodación) a la tiroglobulina (TG) mediante la tiroperoxidasa (TPO), para producir las yodotirosinas hormonalmente inactivas. Se forman las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT). La TPO nuevamente participa, en el acoplamiento de las yodotirosinas para formar las yodotironinas hormonalmente activas, que son las T₄ y T₃. Posteriormente ocurre un proceso de captación del coloide por endocitosis, en el cual se encuentra contenida la tiroglobulina con hormonas tiroideas formadas en el sitio donde anteriormente estaban sus radicales tirosilos, para finalmente sufrir ruptura proteolítica de los enlaces existentes entre la tiroglobulina y hormonas tiroideas, con liberación de T₄ y T₃ a la sangre.

9.4 MODELO DE SÍNTESIS DE OSORIO Y LÓPEZ (2011)

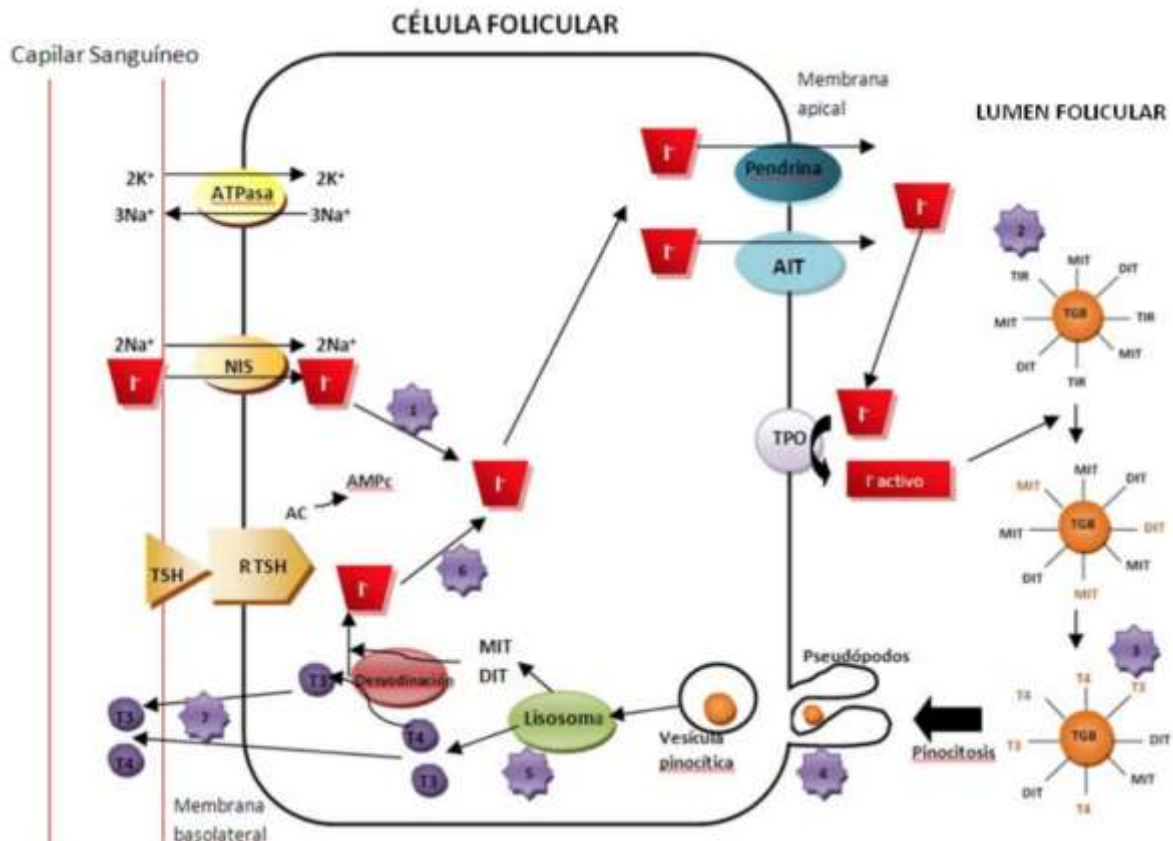


Figura No. 59. Mecanismo de síntesis hormonal de Osorio y López.

En su mecanismo planteado en Caninos, Osorio destaca la importancia de la bomba $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ y NIS, para el ingreso de yoduros, que pasan al lumen folicular gracias a pendrina y el transportador apical de yodo (AIT), donde el yodo se activa para dar origen a la T_3 y T_4 , que después por pinocitosis ingresa en una vesícula pinocítica que se fusiona con un lisosoma, liberando los productos hormonales formados, que al desyodarse permiten la liberación de T_3 y T_4 .

(Osorio, J. & López, C., 2011).

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3By8Vzo>

Consulta realizada el 20 de octubre de 2019

En su trabajo sobre la síntesis hormonal tiroidea en especies caninas, Henry plantea un mecanismo bastante similar a lo abordado anteriormente. El proceso tiene lugar gracias a la unión de TSH con su receptor TSHR, generando cAMP.

En el paso 1 se da la captación del yodo ingerido en la dieta, el cual es transportado activamente desde la sangre contra un gradiente de concentración a través de la membrana plasmática hacia el citoplasma de las células foliculares (captación de I^-). Gracias al simportador $2\text{Na}^+/\text{I}^-$ por cada molécula de I^- se transportan dos moléculas de Na^+ . El gradiente de Na^+ que permite la captación de yodo, se mantiene en equilibrio gracias a la $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATPasa, que, con gasto de

ATP, transporta activamente 3 moléculas de Na^+ hacia el exterior de la célula, y 2 moléculas de K^+ hacia el citoplasma. Ambos transportadores de membrana se localizan en la cara basolateral de la célula folicular tiroidea. Sin embargo, el mecanismo del flujo de I^- hacia el lumen folicular, no está esclarecido completamente, pero se sugiere que es mediado por otro transportador de membrana situado en el borde apical de las células foliculares. Dicho transportador se desconoce, pero existen 2 proteínas, la pendrina y el AIT (transportador apical de yodo), que han sido propuestas como posibles mediadoras del flujo de yodo hacia el lumen folicular.

Una vez el yodo se encuentra en el lumen folicular, se lleva a cabo un paso crítico en la formación de las hormonas tiroideas, la conversión de iones yoduro a una forma oxidada de yodo, I^0 o I_2 , que tiene la capacidad de unirse directamente al aminoácido tirosina. Esta reacción es catalizada por la enzima peroxidasa tiroidea (TPO), y cuenta con la presencia de peróxido de hidrógeno, generado por la actividad catalítica de una enzima NADPH dependiente de calcio presente en el borde apical.

Posteriormente, como paso 2 del proceso se da la organificación de la tiroglobulina (TGB), este proceso consiste en la unión del yodo a la molécula de tiroglobulina. El yodo oxidado (yodo activo), se une directamente al aminoácido tirosina, lo cual es eficiente gracias a la enzima yodasa, que cataliza la unión. Así, a medida que la tiroglobulina se libera al lumen folicular, el yodo se une a una molécula de tirosina. Cada molécula de tiroglobulina contiene unas 70 tirosinas disponibles para convertirse en los sustratos que se combinan con el yodo oxidado para formar las hormonas tiroideas. Los productos yodados iniciales son la monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT).

El paso 3 corresponde al acoplamiento de dos moléculas de tirosina yodada permite la aparición de las hormonas tiroideas, 2 moléculas de diyodotirosina unidas forman tetrayodotironina (T_4 o tiroxina) que constituye el producto más importante de la síntesis hormonal, y la unión de una monoyodotirosina y una diyodotirosina forman triyodotironina (T_3), que representa la quinceava parte del número total de hormonas producidas.

La tiroglobulina como tal, no se libera a la sangre en cantidades significativas, por esta razón debe pasar por un proceso de escisión, para que así puedan separarse la tiroxina y triyodotironina.

Este proceso equivale al paso 4 de la síntesis, que comienza al emitirse extensiones de protoplasma desde la superficie apical de la célula, llamadas pseudópodos, que captan pequeñas porciones del coloide luminal formando vesículas pinocíticas, que entran de nuevo a la célula. Dicho proceso se lleva a cabo por estimulación aguda de TSH. Inmediatamente las

vesículas pinocíticas migran a la membrana basal de la célula y se fusionan con los lisosomas celulares. Estos lisosomas son ricos en proteasas, esterases y fosfatasas.

En el paso 5, las proteasas degradan las moléculas de tiroglobulina a fragmentos peptídicos y aminoácidos libres, incluidos T₄, T₃, MIT y DIT. Solamente la tiroxina y triyodotironina son liberadas a la sangre, en una relación 20:1.

Como se expone en el paso 6, el yodo liberado es almacenado de dos formas: un acúmulo pequeño, que contiene el yodo recién liberado, que es utilizado para el recambio inmediato, y un depósito grande que contiene la mayoría del yodo antiguo. Una parte de este yodo es reutilizado en la síntesis, mientras que el resto es secretado desde la glándula a la circulación, y es excretado por los riñones.

El paso 7 comprende la liberación hormonal del folículo tiroideo. Este proceso no está muy claro, pero se mantiene la teoría de que las hormonas se difunden al torrente sanguíneo desde la célula folicular por un gradiente de concentración.

9.5 MODELO DE SÍNTESIS DE GROB Y MARTÍNEZ (2012)

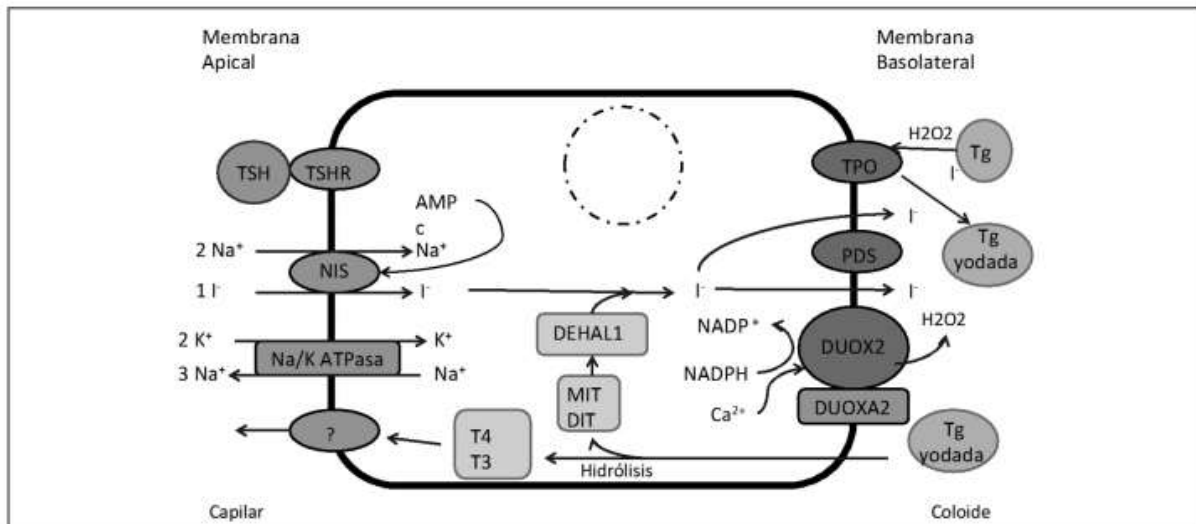


Figura No. 60. Mecanismo de síntesis hormonal de Grob y Martínez.

Grob y Martínez ilustran la importancia de NIS, Na/K ATPasa, TSHR y la subsecuente generación de cAMP. Después del transporte de yoduro al polo apical mediado por pendrina (PDS), el sistema DUOX2/DUOXA2, genera H₂O₂, que en conjunto con la tiroperoxidasa (TPO), origina la Tg yodada, que reingresa al tirocito para hidrolizarse y generar MIT y DIT, y reciclar yoduro con DEHAL-1, en tanto que T₃ y T₄ son liberadas al capilar.

(Grob, F. & Martínez, A., 2012)

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3aoAgbk>

Consulta realizada el 20 de octubre de 2019

Los investigadores chilenos Grob y Martínez exponen en su publicación un mecanismo de formación de T₃ y T₄. Al interaccionar la TSH con su receptor se inicia la síntesis de hormonas tiroideas en el tirocito. El yodo inorgánico es transportado activamente a través de la membrana basolateral de los tirocitos, a través del cotransportador de sodio-yodo (NIS), el cual ejerce su función gracias a la bomba sodio-potasio ATPasa (generando cAMP en el proceso). Acto seguido, el yodo inorgánico es transportado desde de la membrana apical hacia el lumen folicular a través de la pendrina (PDS). En la superficie apical de los tirocitos, el yodo es oxidado por la enzima peroxidasa tiroidea (TPO) y H₂O₂ y se incorpora a los residuos de tirosina de la tiroglobulina (Tg) para formar monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT). La yodación de la Tg requiere peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el que es producido por dos oxidasas (DUOX) de manera dependiente de NADPH. Existen factores DUOX de maduración (DUOXA) los cuales están involucrados en el tráfico de membrana de DUOX. La tiroglobulina yodada es internalizada al tirocito por pinocitosis, y se somete a la degradación proteolítica en

el lisosoma para liberar T₃ y T₄, mediante un canal intermediario no especificado. Se resalta la presencia de una enzima desyodasa (DEHAL1) como parte del mecanismo de reciclaje de yodo.

9.6 MODELO DE SÍNTESIS DE BRANDAN Y COLABORADORES (2014)

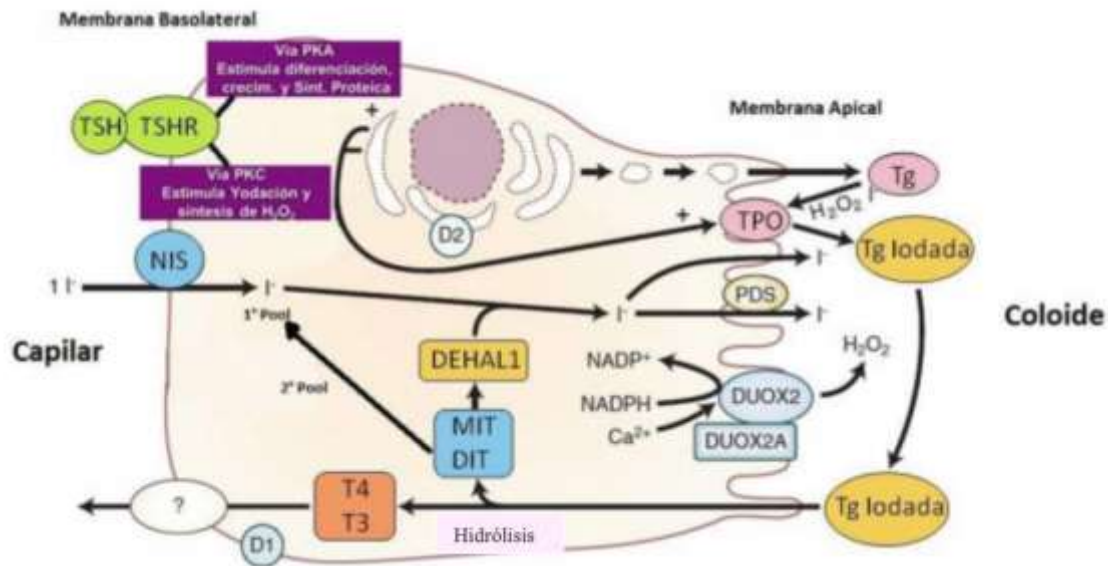


Figura No. 61. Mecanismo de síntesis hormonal de Brandan y colaboradores (2014)

Brandan reaparece para destacar los efectos de las diferentes vías PKA y PKC, tras estimular TSHR. Posterior al ingreso de yoduro y su transporte hacia el coloide, destaca la importancia del Ca^{2+} en la generación de H_2O_2 . Además, destaca la inclusión intracelular de la D1 en membrana plasmática y D2 en retículo endoplásmico, y resalta el proceso de reciclaje de yoduro mediado por DEHAL-1.

(Brandan, et. al., 2014)

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3oX2sKZ>

Consulta realizada el 28 de octubre de 2018

En 2014 Brandan propone un modelo general donde se ven implicados nuevos intermediarios en la síntesis hormonal tiroidea. El NIS (sodium-iodide symporter) cotransporta dos iones de sodio junto con un ion de yodo y utiliza el gradiente de Na^+ para la translocación ascendente de I^- en contra de su gradiente electroquímico. La energía requerida para producir el gradiente sodio proviene de la $3Na^+/2K^+$ ATPasa. Todo esto ocurre gracias a la interacción de TSH con su receptor (TSHR), estimulando la vía de la proteína quinasa A (PKA) y la proteína quinasa C (PKC).

La pendrina (PDS) se plantea como una glicoproteína que tiene influencia sobre la transferencia de yodo desde el tirocitoma hacia el lumen folicular. Simultáneamente, la síntesis de tiroglobulina (Tg) tiene lugar gracias a la unión de TSH con su receptor (TSHR). Las moléculas de Tg

glicosilada se empaquetan en vesículas exocíticas saliendo así del aparato de Golgi, donde sufren previamente glicosilación y sulfatación. Estas vesículas se funden con la membrana apical del tirocito que bordea el lumen folicular, liberando su contenido de tiroglobulina al coloide.

Brandan asegura que la tiroglobulina humana contiene aproximadamente 110 residuos de tirosina, aunque solo una fracción muy pequeña de éstos llega a yodarse.

La enzima tiroperoxidasa (TPO) es fundamental en la síntesis de hormonas tiroideas. Cataliza la oxidación del yoduro al yodo y la yodación de determinados residuos tirosilos de la tiroglobulina; además interviene en el acoplamiento de las moléculas de yodotirosina: monoyodotirosina (MIT) y yodotirosina (DIT) para formar yodotironinas (T₄ mediante el acoplamiento de dos residuos DIT, y T₃ mediante el acoplamiento de un residuo MIT y otro DIT). Estos procesos tienen lugar en el exterior de la membrana apical de los tirocitos. El peróxido de hidrogeno (H₂O₂) actúa como un aceptor de electrones (en ausencia de H₂O₂, la TPO carece de actividad catalítica). El sistema generador de H₂O₂ asociado a la TPO está catalizado por dos enzimas dual oxidadas, DUOX1 y DUOX2 (también denominadas THOX1 y THOX2), enzimas dependientes de Ca²⁺ y NADPH.

Acto seguido, se plantea el mecanismo de entrada de la tiroglobulina yodada, gracias a un proceso de pinocitosis; en humanos predominantemente denominado como micropinocitosis, el cual se da mediante pequeñas vesículas que se forman en la superficie apical. Posteriormente, las vesículas endocíticas que contienen tiroglobulina se fusionan con los lisosomas, constituyendo los fagolisosomas, que se desplazan hacia la zona basal del tirocito. Los lisosomas contienen varias enzimas endopeptidasas, las catepsinas, que inducen la hidrólisis peptídica de la tiroglobulina yodada. Tras la ruptura de los enlaces peptídicos que las mantenía unida a la tiroglobulina, la T₄ y la T₃ salen del tirocito (aproximadamente el 80% como T₄ y el 20% como T₃) y pasan a la circulación sanguínea, probablemente mediante la acción del transportador de monocarboxilato 8 (MCT-8), aunque no se especifica con certeza. Las yodotirosinas que no pasan a la circulación son desyodadas en el interior de la célula por acción de una enzima deshalogenasa: yodo tirosina deshalogenasa 1 (DEHAL-1), llamada también yodo tirosina desyodinasas (IYD). La desyodación constituye la vía más importante de metabolización de las yodotironinas (T₄ y T₃) y está catalizada por unas enzimas denominadas desyodasas, de las que se conocen tres tipos: D1 y D2 presentes en tiroides y otros tejidos; y D3, en sistema nervioso.

En la circulación, se plantea la unión de hormonas T₃ y T₄ a proteínas específicas. El 75% de la T₄ se une a la globulina transportadora de tiroxina (TBG). Un 15% a la transtiretina (TTR,

también conocida como prealbúmina o TBPA) y el resto se une a la albúmina. La T_3 se une principalmente a la TBG (80%) y el resto a la albúmina y la TTR.

9.7 MODELO DE SÍNTESIS DE ROSS Y PAWLINA (2014)

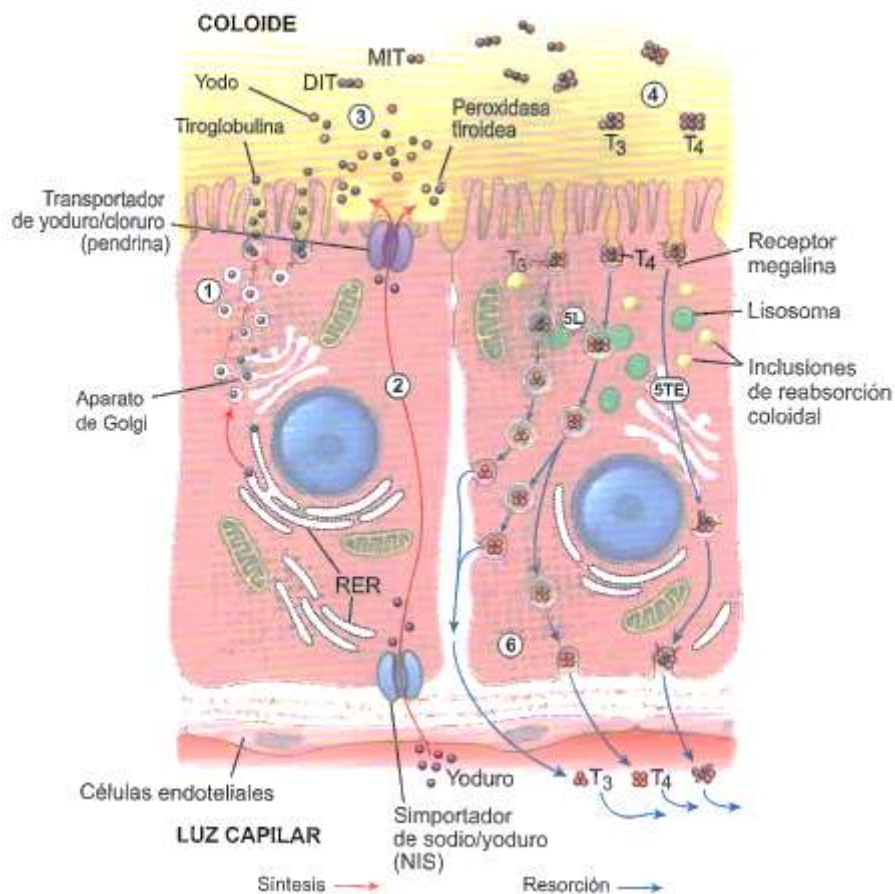


Figura No. 62. Mecanismo de síntesis hormonal de Ross y Pawlina.

Este mecanismo ilustra la entrada de yoduro mediada por NIS, destaca las vesículas que transportan tiroglobulina al coloide. Propone a pendrina como un transportador de yoduro/cloruro; y una vez sintetizadas las hormonas, propone a megalina como receptor apical, para ser posteriormente liberadas.

(Ross, M. & Pawlina, W., 2015)

Consulta realizada el 11 de octubre de 2021

En la edición 2015 de su libro, Ross y Pawlina exponen un mecanismo amplio de síntesis hormonal, ordenándolo en los siguientes puntos.

1. Síntesis de tiroglobulina. El precursor de la tiroglobulina es sintetizado en el RER de las células epiteliales foliculares. La tiroglobulina sufre glicosilación postraduccional en el RER y en el aparato de Golgi antes de incorporarse en vesículas y secretarse por exocitosis hacia la luz del folículo.
2. Reabsorción, difusión y oxidación del yodo. Las células epiteliales foliculares transportan activamente yoduro desde la sangre hacia su citoplasma por medio de simportadores de sodio-

yoduro (NIS: 87 kDa) dependientes de ATPasa, estableciendo una concentración intracelular de 30 a 40 veces mayor que la del suero. Los iones yoduro se difunden con rapidez hacia la membrana celular apical. De ahí en más son transportados hasta la luz del folículo por el transportador de yoduro/cloruro (86 kDa), denominado pendrina, y que está en la membrana celular apical. El yoduro se oxida de inmediato a yodo, su forma activa. Este proceso oxidativo ocurre en el coloide y es catalizado por la peroxidasa tiroidea (TPO) unida a la membrana.

3. Yodación de la tiroglobulina. Uno o dos átomos de yodo se añaden después a los residuos de tirosina específicos de la tiroglobulina. Este proceso ocurre en el coloide a la altura de las microvellosidades de las células foliculares y también es catalizado por la peroxidasa tiroidea (TPO). La adición de un átomo de yodo a un solo residuo de tirosina forma una monoyodotirosina (MIT). La adición de un segundo átomo de yodo al residuo de la MIT forma un residuo de diyodotirosina (DIT).

4. Formación de T_3 y T_4 por reacciones de acoplamiento oxidativo. Cuando dos residuos de MIT y DIT muy cercanos sufren una reacción de acoplamiento se forma T_3 , y cuando dos de DIT reaccionan entre sí se forma T_4 . Después de la yodación, la T_3 y la T_4 , así como los residuos de MIT y DIT que siguen ligados a la molécula de tiroglobulina se almacenan como coloide dentro de la luz del folículo.

5. Reabsorción del coloide. En respuesta a la TSH, las células foliculares captan tiroglobulina del coloide por un proceso de endocitosis mediado por receptores. Después de la endocitosis, la tiroglobulina sigue por lo menos dos vías intracelulares diferentes.

- En la vía lisosómica (5L) la tiroglobulina se incorpora y se transporta dentro de vesículas endocíticas hacia los endosomas tempranos, los cuales por último maduran en lisosomas o se fusionan con lisosomas preexistentes; la reabsorción de tiroglobulina se confirma por la presencia de grandes vesículas endocíticas denominadas vesículas de reabsorción del coloide en la región apical de las células foliculares. A continuación, la tiroglobulina es degradada por las proteasas lisosómicas, con lo que quedan las moléculas T_4 , T_3 , DIT y MIT libres. En condiciones fisiológicas normales, ésta es la vía principal de reabsorción del coloide.
- En la vía transepitelial (5TE), la tiroglobulina se transporta intacta desde la superficie apical hasta la basolateral de las células foliculares. Para ingresar a esta vía, la tiroglobulina se une a su receptor megalina (330 kDa), la cual es una proteína transmembrana expresada en la membrana apical de las células foliculares, en contacto

directo con el coloide. La tiroglobulina incorpora a la megalina evita la vía lisosómica y las membranas endocíticas se envían a la membrana basolateral.

6. Liberación de T_3 y T_4 . Solo las hormonas T_3 y T_4 son liberadas a la circulación, atravesando la membrana basal e ingresan en los capilares sanguíneos y linfáticos. La T_4 tiene una unión más fuerte a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) mientras que la T_3 tiene una unión más fuerte a la transtiretina. La proporción de $T_4:T_3$ producida por los folículos tiroideos es de 20:1.

9.8 MODELO DE SÍNTESIS DE GARCÍA (2016)

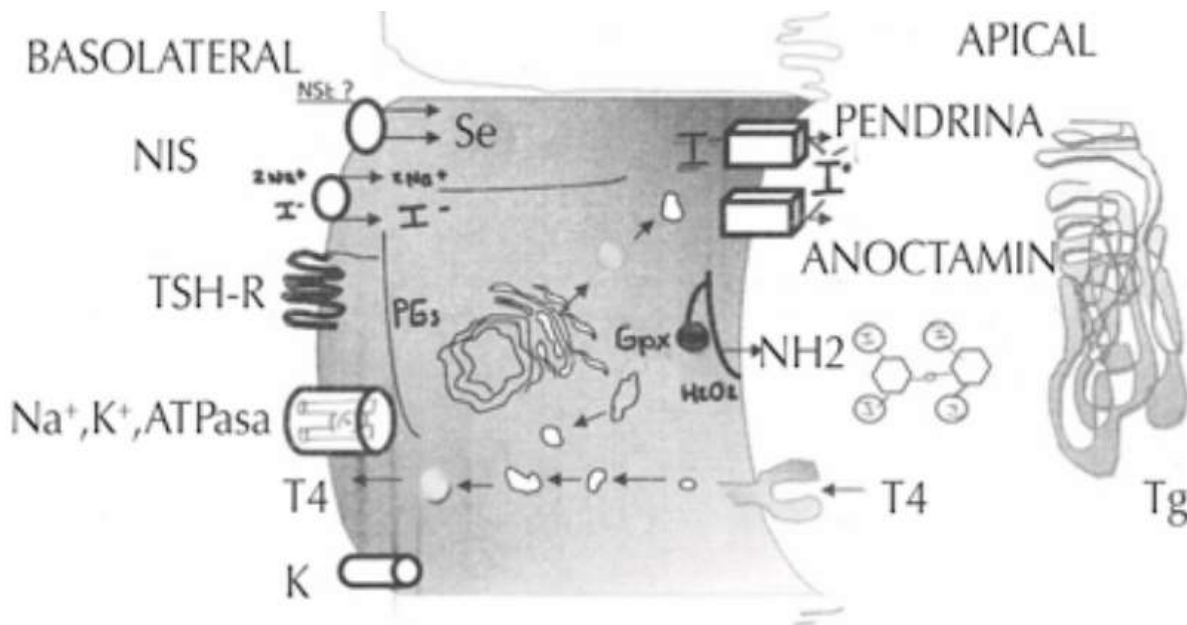


Figura No. 63. Mecanismo de síntesis hormonal de García.

Como punto de partida de la síntesis hormonal, García plantea la interacción entre NIS y Na^+ , K^+ ATPasa, así como el estímulo de TSH-R. Sin embargo, destaca la propuesta de un canal de potasio en la membrana basal como generador de gradiente para el ingreso de yoduro. Propone a anoctamin como canal de cloro para favorecer el transporte de yodo al coloide, y destaca la enzima Gpx para reducir el efecto de H_2O_2 .

(García, C., 2016)

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3BJFCcv>

Consulta realizada el 28 de octubre de 2018

En el 2016 surge en México un modelo propuesto por el Dr. Carlos García. Toda vez que se ha estimulado el receptor de TSH, el proceso tiene inicio con el simporte de sodio-yodo, efectuado por una glicoproteína de membrana (NIS) que realiza el transporte activo de yodo al interior de la célula, incluso contra un gradiente de concentración de 20 a 40 con respecto a la concentración plasmática. La manera en que se activa este transportador tiene que ver con el potencial de acción de la membrana celular, donde participa activamente la ATPasa de sodio-potasio y, además, cuando menos dos canales de potasio (KCNQ1 y KCNE2), lo que crea el gradiente para el ingreso de yodo.

García destaca al selenio como otro oligoelemento considerado fundamental en la función tiroidea; de hecho, la tiroides es el órgano que, por gramo de tejido, tiene la mayor concentración de este elemento. Existen evidencias de que el selenio es transportado dentro del

tirocito por un sistema que también dependería del sodio, aunque no se ha aislado completamente del mismo.

El eflujo de yodo hacia el coloide depende cuando menos de varios canales; dos de ellos están identificado plenamente: pendrina y anoctamin. La pendrina es un intercambiador de aniones multifuncional que permite la llegada del yodo al sitio de síntesis de las hormonas tiroideas; la anoctamin se clonó en 2008 y se ha demostrado que es un canal de cloro que se activa por calcio y que pertenece a una familia de cuando menos 10 miembros.

El yodo oxidado es entonces organificado con residuos tirosilo de la tiroglobulina, formando monoyodo-tirosina (MIT) o diyodo-tirosina (DIT), que mediante una reacción de acoplamiento forman tiroxinas T₄ y T₃. Luego, una o varias peptidasas separan a las hormonas tiroideas para que sean transportadas, al menos en parte, por MCT-8 y se liberen a la circulación sanguínea. No se especifica el mecanismo de entrada de la tiroglobulina yodada en la célula folicular.

9.9 MODELO DE SÍNTESIS DE HERNÁNDEZ Y COLABORADORES

(sin año)

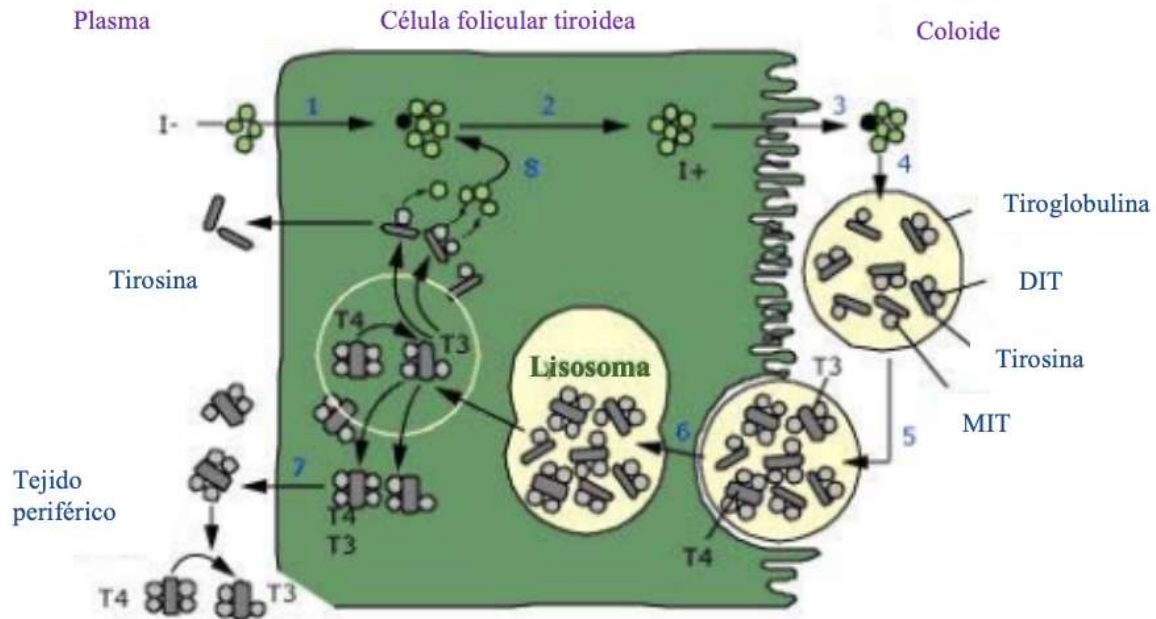


Figura No. 64. Mecanismo de síntesis hormonal de Hernández y colaboradores.

Hernández y colaboradores proponen a las catepsinas como las enzimas que actúan en T_4 y T_3 para deshalogenar, además propone que la enzima que deshalogena a DIT y MIT es diferente a las catepsinas.

(Hernández, et. al., s/a)

Disponible en línea en: <https://bit.ly/3FzyL8p>

Consulta realizada el 28 de octubre de 2017

En el Hospital de Viladecans, Barcelona, se propone un mecanismo de síntesis hormonal tiroidea que tiene lugar en el paso 1, cuando se da el transporte de yodo al interior de la célula, donde se produce la internalización en contra de gradiente electroquímico y tiene lugar gracias a una proteína transmembrana localizada en la membrana basolateral de las células foliculares tiroideas denominada simportador $2Na^+/I^-$ (NIS) 6,7. Se produce por un proceso de transporte activo secundario, la energía es proporcionada por el transporte de Na^+ hacia el exterior de la célula mediante la ATPasa de Na^+ y K^+ . Otros iones tales como el perclorato y pernectato son también transportados al interior de la glándula tiroides por el mismo mecanismo, actuando así como inhibidores competitivos del transporte de yodo.

Las moléculas de tiroglobulina glicosilada se empaquetan en vesículas exocíticas, saliendo así del aparato de Golgi al citoplasma celular. Estas vesículas se funden en la membrana apical

que bordea el lumen folicular, liberando su contenido al mismo. Tanto la síntesis de tiroglobulina como su exocitosis al lumen están bajo el control de la TSH.

Cada molécula de tiroglobulina contiene unos 110-120 residuos del aminoácido tirosina, que es el sustrato principal que se combina con el yodo en un proceso denominado organificación de la tiroglobulina para dar lugar a las hormonas tiroideas.

En el paso 2, los iones atraviesan la membrana apical; para que los iones yoduro se puedan unir a la tirosina han de pasar a una forma oxidada del yodo, lo cual ocurre en el paso 3. Este proceso de oxidación tiene lugar gracias a la enzima peroxidasa y su peróxido de hidrógeno acompañante necesario para la reacción. Esta enzima se encuentra en la membrana apical de la célula tiroidea, proporcionando así el yodo oxidado justo en el lugar donde la molécula de tiroglobulina abandona el aparato de Golgi. Esta peroxidasa cataliza la yodación de aproximadamente el 10% de los residuos de tirosina de la tiroglobulina; lo cual ocurre en el paso 4 del mecanismo de síntesis.

En el proceso de síntesis hormonal, el primer producto es la monoyodotirosina (MIT). Ésta se une con un nuevo yodo en posición 5 para formar diyodotirosina (DIT). Las moléculas de DIT y MIT se unen entre sí mediante un proceso denominado reacción de acoplamiento. El principal producto hormonal de la reacción de acoplamiento es la molécula de tiroxina (T_4), que resulta de la unión de 2 moléculas de DIT, y que aún forma parte de la molécula de tiroglobulina. En otras ocasiones DIT se une a MIT para formar triyodotironina (T_3). En condiciones normales una molécula de tiroglobulina contiene unas 6 moléculas de MIT, 4 de DIT, 2 de T_4 y 0.2 de T_3 . Sólo existen trazas de rT_3 y otros componentes.

El paso siguiente es el 5. En donde, para poder liberar T_3 y T_4 , la tiroglobulina ha de ser reabsorbida por la célula tiroidea. La tiroglobulina entra al citoplasma mediante un proceso de macropinocitosis, pero sobre todo por micropinocitosis. La superficie apical de las células tiroideas emite extensiones en forma de pseudópodos que rodean pequeñas porciones de coloide, constituyendo vesículas de pinocitosis. Éstas se unen a lisosomas del citoplasma celular dando lugar a fagolisosomas. Los lisosomas contienen unas proteinasas, las catepsinas B, L y D, que permiten la proteólisis de la tiroglobulina ocurrida en el paso 7. La digestión de la tiroglobulina deja T_3 y T_4 intactas, que pasan al torrente circulatorio, mientras que DIT y MIT son retenidas y desyodadas para ser recicladas dentro de la célula 10. La desyodación de DIT y MIT tiene lugar gracias a la acción de una enzima denominada yodotirosina desyodasa o deshalogenasa. La enzima que desyoda las yodotirosinas DIT y MIT es diferente de las enzimas que desyodan las yodotironinas T_4 y T_3 . La mayoría de este yodo liberado es reutilizado por la glándula para formar nuevas hormonas tiroideas. La tirosina resultante de la desyodación de yodotirosinas

parece liberarse a la circulación sistémica sin especificar intermediario alguno. Respecto a la tiroxina, no toda la T₄ liberada por hidrólisis sale a la sangre. Parte de T₄ se convierte en T₃ gracias a la acción de una yodotironina desyodasa que tiene la particularidad de ser estimulada por la TSH 4. En condiciones normales, alrededor del 93% de la hormona tiroidea liberada por el tiroides corresponde a T₄ y sólo el 7% es T₃.

9.10 MODELO DE SÍNTESIS DE BARRET Y BARMAN (2016)

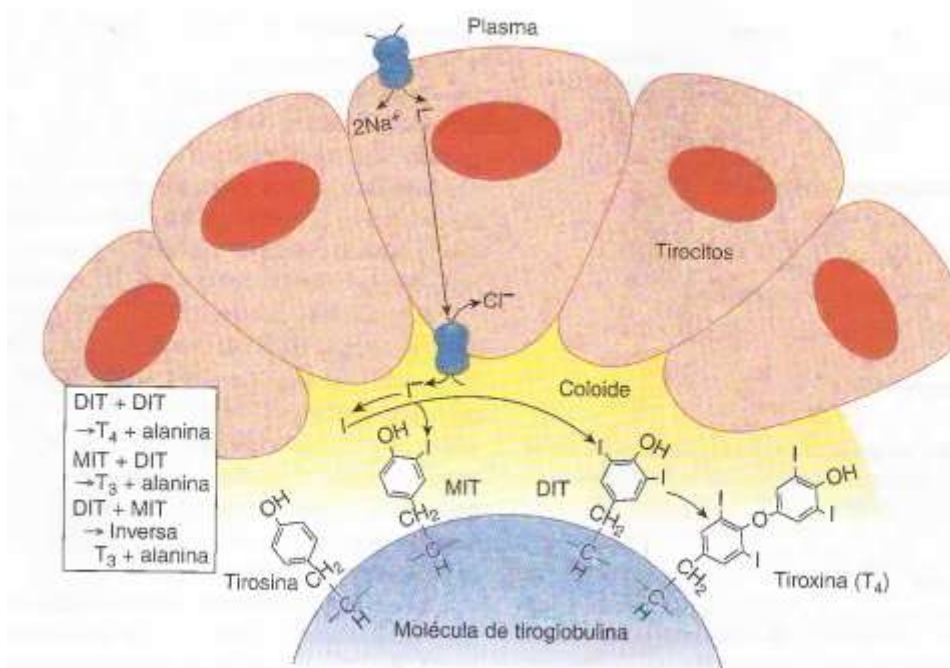


Figura No. 65. Mecanismo de síntesis hormonal de Barret y Barman.

Este mecanismo parte del ingreso de yodo mediado por NIS, después el yodo pasa al coloide mediado por pendrina, la oxidación y reacción del yoduro con tiroglobulina es mediada por la peroxidasa tiroidea, al igual que el acoplamiento. Después se propone la endocitosis seguida de hidrólisis lisosómica, liberando así a la tiroxina y triyodotironina que pasan al citosol y de ahí a los capilares.

(Barret, K. & Barman, S., 2016)

Consulta realizada el 11 de octubre de 2021

Barret y Barman proponen en su obra de fisiología el mecanismo desarrollado que se redacta a continuación.

Las membranas basolaterales de los tirocitos frente a los capilares contienen un transporte paralelo de dos iones de sodio y uno de yodo (NIS), que lleva a éstos al interior de la célula con cada ciclo, contra el gradiente electroquímico del yodo; generando concentraciones de 20 a 40 veces más elevadas de las que prevalecen en el plasma. El proceso incluye un transporte activo secundario, y la energía la suministra la salida activa de sodio, desde los tirocitos, por acción de la enzima ATPasa de sodio-potasio.

El yodo debe salir del tirocito por la membrana apical para llegar al coloide. Esta fase es mediada por un cambiador de cloro-yodo, mejor conocido como pendrina.

En la interfaz entre el tirocito y el coloide, el yoduro es objeto de un proceso conocido como organificación. En primer lugar, es oxidado hasta la forma de yodo, para después ser incorporado en la posición del carbono tres de residuos de tirosina que son parte de tiroglobulina del coloide (secretada a éste mediante exocitosis de gránulos). Aunque la tiroglobulina posee 123 residuos de tirosina, en las hormonas tiroideas son incorporados solo de 4 a 8 de ellos. La oxidación y la reacción del yoduro con la tiroglobulina secretada es mediada por la peroxidasa tiroidea, enzima que se encuentra unida a la membrana apical del tirocito.

La peroxidasa tiroidea genera especies de yodo reactivo que ataca la tiroglobulina. El primer producto es la monoyodotirosina (MIT). En la siguiente fase ésta última es yodada en el carbono 5 para formar diyodotirosina (DIT). En el siguiente paso, dos moléculas de DIT son sujetas a condensación oxidativa para formar tiroxina, con eliminación de la cadena lateral de alanina, desde la molécula que forma el anillo exterior. Hay dos teorías acerca de cómo sucede dicha reacción de acoplamiento.

- La primera sostiene que esto ocurre cuando las dos moléculas de diyodotirosina se unen a la tiroglobulina (acoplamiento intramolecular).
- La otra afirma que la diyodotirosina que forma el anillo exterior es separada originalmente de la tiroglobulina (acoplamiento intermolecular).

En ambos casos la peroxidasa tiroidea participa en el acoplamiento y la yodación. Se forma triyodotironina y triyodotironina inversa por condensación de una molécula de monoyodotirosina con otra de diyodotirosina.

Las hormonas sintetizadas permanecen en el coloide el tiempo necesario; cuando se requiere secretar las hormonas, el coloide es internalizado por los tirocitos por endocitosis y orientado a la desintegración lisosómica, hidrolizando los enlaces peptídicos de la tiroglobulina. La tiroxina y triyodotironina libres pasan al citosol y de ahí a los capilares.

La monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT) son desyodadas por una enzima desyodasa yodotirosina, reciclando de tal forma el yodo y tirosinas yodadas en ciclos posteriores de síntesis hormonal

9.11 MODELO DE SÍNTESIS DE HALL (2016)

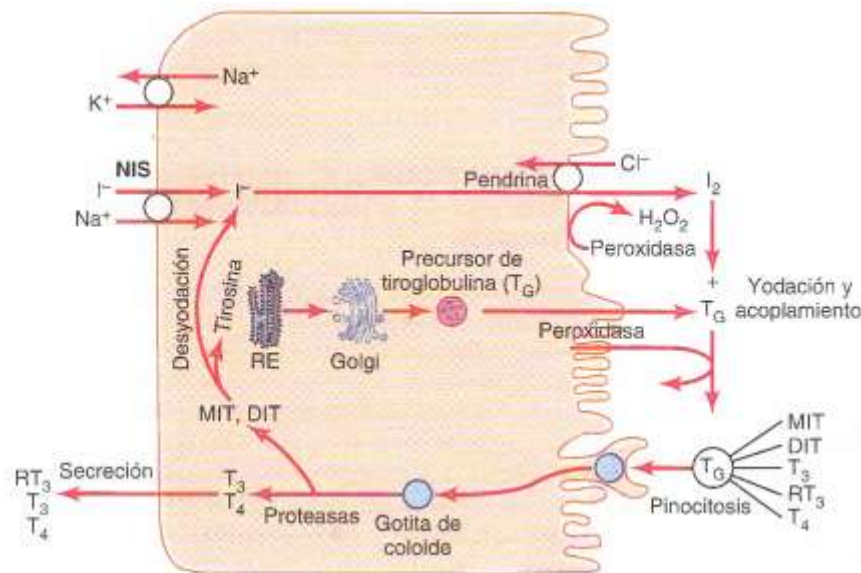


Figura No. 66. Mecanismo de síntesis hormonal de Hall.

Esta propuesta destaca como partida a NIS y $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATPasa. Una vez la tiroglobulina está en el coloide, la pendrina ingreso el yodo molecular para ser oxidado por la peroxidasa, y dar lugar a la yodación o acoplamiento. Los productos formados unidos a tiroglobulina ingresan al tirocito por pinocitosis formando gotitas de coloide, que al ser digeridas por proteasas liberan y secretan los producto formados (Hall, J., 2016)

Consulta realizada el 11 de octubre de 2021

El mecanismo de síntesis de Guyton y Hall comienza cuando el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi producen y secretan hacia los folículos una molécula de glicoproteína llamada tiroglobulina. Cada molécula de tiroglobulina contiene unos 70 residuos de tirosina. Por otro lado, la membrana basal de la célula folicular tiroidea tiene la capacidad específica de bombear de forma activa el yoduro circulante hacia el interior de la célula. Esto se consigue gracias a la acción de un simportador sodio-yoduro, que cotransporta el ion yoduro a lo largo de dos iones sodio, desde la membrana basolateral. La energía para el transporte del yoduro en contra de un gradiente de concentración se consigue gracias a la bomba sodio-potasio ATPasa que bombea sodio al exterior de la célula, disminuyendo la concentración intracelular de sodio y genera un gradiente para facilitar la difusión de sodio en la célula.

Se describen tres pasos críticos en la formación de hormonas tiroideas.

En el primer paso se da la oxidación del ion yoduro, bien en I^0 , bien en I^{3-} , que luego puede combinarse directamente con el aminoácido tirosina contenido en las moléculas de tiroglobulina. La reacción es dependiente de la enzima peroxidasa y su peróxido de hidrógeno

acompañante. La peroxidasa puede encontrarse en la membrana apical de la célula o unida a ella, proporcionando así el yodo oxidado justo en el lugar de la célula donde la tiroglobulina atraviesa al coloide.

El segundo paso es la organificación de la tiroglobulina, es decir, la unión del yodo a la molécula de tiroglobulina, mediado por la enzima tiroidea peroxidasa, haciendo el proceso en minutos, el cual por sí solo sería mucho más prolongado. El yodo se fija en alrededor de la sexta parte de los residuos de tirosina de la tiroglobulina. La tirosina se yoda primero a monoyodotirosina y después a diyodotirosina. Después, en los siguientes minutos, horas o hasta días, residuos crecientes de yodotirosinas se acoplan entre sí. El principal producto del acoplamiento de yodotirosinas es la tiroxina (T_4), que se forma entre dos diyodotirosinas, mientras que la monoyodotirosina uniéndose a dos residuos de diyodotirosina forma triyodotironina, equivalente a la quinceava parte del total final producido de hormonas. Una pequeña cantidad de rT_3 se forma, aunque se sabe bien que ésta no tiene importancia funcional en seres humanos.

El tercer paso importante en el mecanismo expuesto es el almacenamiento de la hormona. La glándula tiroidea es la única del sistema endócrino con la capacidad de almacenar grandes cantidades de hormona; cada molécula de tiroglobulina posee unos 30 residuos convertidos en tiroxina y sólo unos pocos de triyodotironina, cubriendo las necesidades del organismo por hasta 3 meses.

Para poder ser liberadas a la sangre, es preciso que la triyodotironina y la tiroxina escindan de la molécula de tiroglobulina, lo cual ocurre de la siguiente manera. La superficie apical de las células tiroideas emite pequeñas extensiones que rodean cantidades determinadas coloide, constituyendo vesículas pinocíticas. Los lisosomas del citoplasma celular se funden de inmediato con estas vesículas y forman otras vesículas con proteasas contenidas en los lisosomas precedentes, las cuales digieren las moléculas de tiroglobulina, liberando tiroxina y triyodotironina, que difunden a través de la base de la célula tiroidea y llegan hasta los capilares circundantes.

Parte de la tiroglobulina del coloide entra a la célula tiroidea por endocitosis después de su unión a la megalina, una proteína situada en la membrana luminal de las células. A continuación, el complejo megalina-tiroglobulina es transportado a través de la célula por transcitosis hasta la membrana basolateral, donde una parte de la megalina permanece unida a la tiroglobulina y es liberada en la sangre capilar.

Durante la digestión de la molécula de tiroglobulina que da lugar a la liberación de tiroxina y triyodotironina, las tironinas yodadas también se liberan de la molécula de tiroglobulina, el

yodo que contiene se separa por acción de una enzima desyodasa para que la glándula lo recicle y forma nuevas hormonas tiroideas.

9.12 MODELO DE SÍNTESIS DE SILBERNAGL y DESPOPOULOS (2010)

FIGURA A

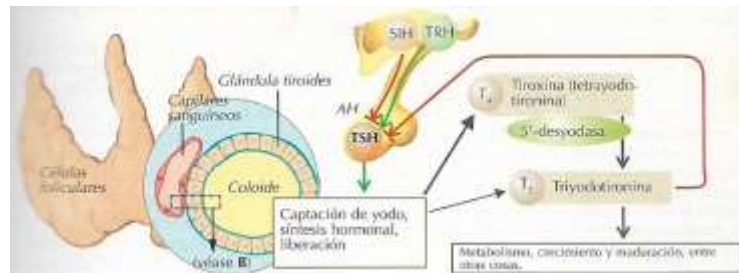


FIGURA B

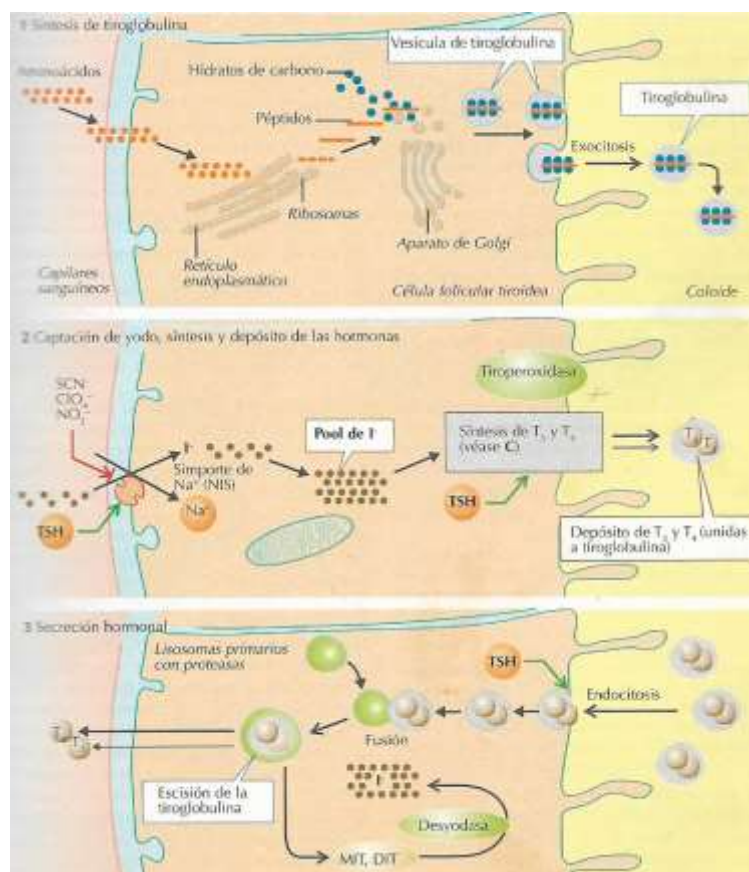


Figura No. 67. Mecanismo de síntesis hormonal de Silbernagl y Despopoulos.

Esquema en dos partes. En la Figura A se muestra a la tiroides y sus efectos hormonales generales. En la Figura B se indican las etapas de la biosíntesis de T₃ y T₄. Este mecanismo contempla la síntesis hormonal a partir de 3 procesos generalizados, que constan de la síntesis y exocitosis de la tiroglobulina, la captación de yodo por NIS y la síntesis hormonal por la tiroperoxidasa; y la secreción hormonal por la endocitosis, fisión y escisión de la tiroglobulina.

(Silbernagl, S. & Despopoulos, A., 2010).

Consulta realizada el 11 de octubre de 2021

La glándula tiroides capta el yodo necesario para la síntesis hormonal de la sangre como ion I^- a través de un simporte activo secundario de $2Na^+/I^-$ (NIS) y lo concentra aproximadamente 25 veces. Para la síntesis hormonal se capta constantemente I^- del pool intracelular de I^- y con ayuda de la tiroperoxidasa (TPO) se oxida en las microvellosidades de la membrana celular coloidal a I^0 o probablemente a I^+ , que por medio de la misma enzima reacciona ahí con aproximadamente 20 de los 144 residuos de tirosina de la tiroglobulina. Durante este proceso el anillo fenólico del residuo tirosilo es yodado en la posición 3 o 5 por lo que la cadena proteica pasa a contener restos de diyodotirosina (DIT) y monoyodotirosina (MIT), respectivamente. Estos pasos de la síntesis son promovidos por la TSH, probablemente por el intermediario IP_3 e inhibidos por tiouracilo, tiocianato y glutatión, entre otras sustancias reductoras. La estructura de la tiroglobulina permite entonces que los residuos tirosilo yodados (aún en el coloide), reaccionen entre sí. Durante este proceso, el anillo fenólico de una DIT (o MIT) se acopla con otra DIT a través de una unión éter de modo que ahora la cadena de tiroglobulina contiene residuos de tetrayodotironina y triyodotironina. Estas son las formas de depósito de las hormonas tiroideas T_3 y T_4 .

La TSH también estimula la secreción de T_3 y T_4 . La tiroglobulina del coloide se reincorpora a la célula por endocitosis. Los endosomas se fusionan con los lisosomas primarios para formar fagolisosomas, en los que la tiroglobulina se hidroliza por proteasas. Durante este proceso se liberan T_3 y T_4 (en una cantidad aproximada de 0.2 y 1-3 mol por mol de tiroglobulina respectivamente). Estas hormonas se vierten en la sangre mientras que la de DIT y MIT también liberadas unas desyodasa escinde el I^- que así vuelve a estar disponible para la síntesis.

9.13 MODELO DE SÍNTESIS DE SHERWOOD (2011)

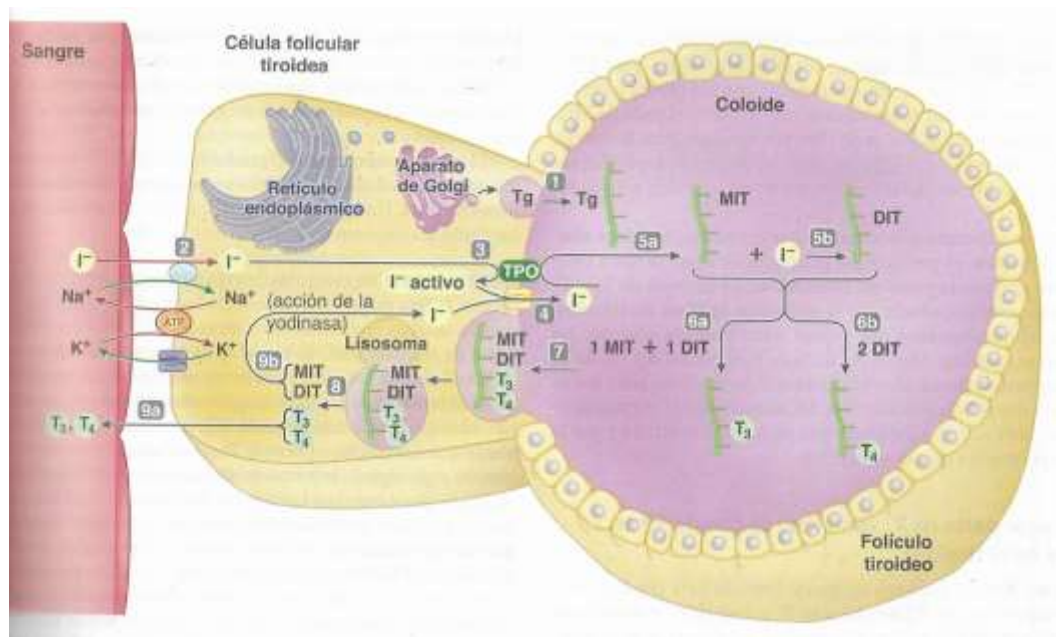


Figura No. 68. Mecanismo de síntesis hormonal de Sherwood.

Este mecanismo propone el ingreso de yoduro al tirocito contra gradiente, para ser oxidado en la membrana luminal a su forma activa por la tiroperoxidasa, después ingresar al coloide para las fases de organificación y acoplamiento. Los productos formados ingresan al tirocito mediante gotas de coloide, al unirse con lisosomas, sus enzimas separan T₃, T₄, MIT y DIT. Las cruzan libremente a través de la membrana hacia el exterior folicular.

(Sherwood, L., 2011)

Consulta realizada el 2 de noviembre de 2021

La tiroides captura el I⁻ de la sangre y lo transfiere hacia el hacia el coloide mediante la bomba de yoduro; el poderoso acarreador proteico dependiente de energía externa de las células foliculares. La bomba de yoduro es un transporte tipo simporte impulsado por el gradiente de N⁺ establecido por la bomba de 3Na⁺/2K⁺ ATPasa en la membrana basolateral (membrana externa de la célula folicular en contacto con el líquido intersticial). La bomba de yoduro transporta Na⁺ hacia la célula folicular a favor de su gradiente de concentración y el I⁻ en contra de su gradiente de concentración. Casi todo el I⁻ del cuerpo se mueve en contra de su gradiente de concentración para quedar atrapado en la tiroides para la síntesis de hormonas tiroideas. El yoduro se encuentra 30 veces más concentrado en las células foliculares que en la sangre. El yoduro no tiene otra función en el cuerpo.

Dentro de la célula folicular, el yodo se oxida al yoduro activo por la enzima de membrana tiroperoxidasa (TPO), ubicada en la membrana luminal, la membrana de la célula folicular en

contacto con el coloide. Este yoduro activo sale a través de un canal en la membrana luminal para entrar al coloide.

Dentro del coloide, la TPO sigue unida a la membrana y rápidamente el yoduro a la tirosina dentro de la molécula de tiroglobulina. La unión de un yodo a la tirosina da lugar a la monoyodotirosina (MIT, por sus siglas en inglés). La unión de dos yodos a la tirosina da lugar a la diyodotirosina (DIT, por sus siglas en inglés). Después de que se forman la MIT y DIT ocurre un proceso de acoplamiento dentro de la molécula de tiroglobulina entre las moléculas de tirosina yodada para formar hormonas tiroideas. El acoplamiento de una MIT (con un yodo) con una DIT (dos átomos de yodo) da lugar a la triyodotironina o T_3 (con tres átomos de yodo). El acoplamiento de dos DIT (cada una con dos átomos de yodo) da lugar a la tetrayodotironina o T_4 (o tiroxina), que es la forma de la hormona tiroidea con cuatro átomos de yodo. El acoplamiento no ocurre entre dos moléculas de MIT. Todos estos productos permanecen unidos a la tiroglobulina por enlaces peptídicos. Las hormonas permanecen almacenadas de esta forma en el coloide hasta que se separan y son secretadas.

Bajo el estímulo adecuado para la secreción de hormonas tiroideas, las células foliculares internalizan una porción del complejo tiroglobulina - hormona al fagocitar una porción de coloide. Dentro de la célula, las gotas de coloide encerradas en membranas y unidas con lisosomas, cuyas enzimas separan las hormonas tiroideas biológicamente activas T_3 y T_4 , así como las yodotirosinas inactivas MIT y DIT. Las hormonas tiroideas al ser muy lipofílicas pasan libremente a través de la membrana exterior de las células foliculares para llegar a la sangre.

La MIT y DIT al no tener interés endócrino. Las células foliculares contienen una enzima yodinasas que remueve el yodo de MIT y DIT, permitiendo que el yodo libre sea reciclado para la síntesis de más hormonas, esta enzima no interactúa con T_4 ni T_3 , quienes al llegar al torrente sanguíneo se unen a la globulina fijadora de tiroxina, para transportarse a lo largo de la circulación.

9.14 MODELO DE SÍNTESIS DE CARVALHO Y DUPUY (2017)

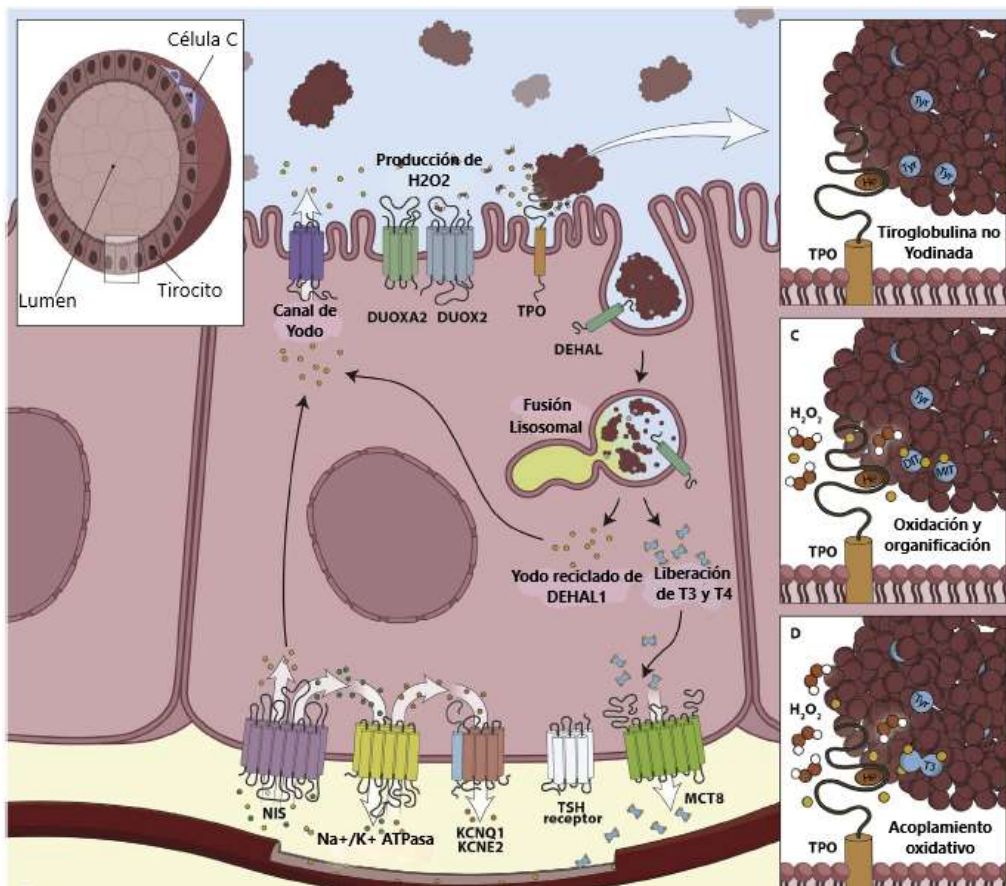


Figura No. 69. Mecanismo de síntesis hormonal de Carvalho y Dupuy.

Se representan gráficamente todas las moléculas involucradas en la biosíntesis tiroidea así como los pasos a seguir desde la captación de yodo, su paso por el espacio intracelular, la oxidación en el lumen tiroideo y su flujo al espacio extracelular.

(Carvalho, D. & Dupuy, C., 2017)

Disponible en línea en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153798/>

Consulta realizada el 2 de noviembre de 2021

Carvalho y Dupuy, nos muestran un esquema en el que se muestra a la célula folicular tiroidea o tirocito. En esta imagen se distingue que la célula tiroidea que realiza la síntesis de T₃ y T₄, lo hace con la importante participación de un grupo de enzimas ya estudiadas y propuestas en 2017 y que se ubican en diferentes regiones de la célula. Se debe destacar que existen dos membranas, la membrana basal que está orientada hacia afuera de la célula y que lleva a las moléculas de triyodotironina y tiroxina hacia la sangre. En esta membrana basal se encuentran incrustadas y formando parte de las proteínas de membrana: NIS, Na⁺/K⁺ ATPasa, la proteína KCNQ1, KCNE2, la proteína receptora para TSH y MCT8, esta última participa en la salida o liberación de las hormonas una vez liberadas de la tiroglobulina. En el esquema se indica que consiste la captación de yoduro por parte de esta célula, distinguiendo que NIS trabaja

coordinadamente con la Na^+/K^+ ATPasa, al gastar ATP esta última y abrir un canal iónico que permite la entrada de 2K^+ y la salida de 3Na^+ , de los que dos de ellos fluyen nuevamente al interior de la célula y junto con ellos un yoduro a través de NIS. Estos aspectos son citados anteriormente como “Bomba de yoduros” y ahora sabemos que son 2 enzimas que permiten el acceso del yoduro a la célula contra gradiente y por transporte activo secundario. La bomba de yoduro es tradicional en los textos que explican esta biosíntesis y ahora se sabe que es incorrecto decir esto ya que se han descubierto y aislado las 2 enzimas que captan a este anión indispensable en la tiroides.

Se ubica al receptor para la hormona estimulante de la tiroides, TSH, como una proteína de membrana basal, específica para interactuar con la molécula que estimula vía cAMP, es decir, se reconoce en este receptor de membrana y activa a proteínas G específicamente la subunidad alfa para que ésta, utilizando GTP, active a su vez a la enzima de membrana adenilil ciclasa para que exponga su sitio activo y rompa al ATP y lo convierta a cAMP, un mensajero secundario importante que activa quinasas A y estas realicen la fosforilación de proteínas citosólicas como una “cascada de señalización” que implica la activación nuclear y la transcripción de genes para que se sintetice mRNA y sus otras variantes (ribosomal y de transferencia) para realizar la expresión de esos genes y por tanto la síntesis de proteínas específicas que participan en las rutas metabólicas que permiten la síntesis de triyodotironina y tetrayodotironina. Estas enzimas sintetizadas son las indicadas en el esquema como el canal de yodo, tiroglobulina, tiroperoxidasa, DUOXA2, DUOX2 y DEHAL. Las enzimas DUOXA2 y DUOX2 son las que participan en la síntesis de H_2O_2 (peróxido de hidrogeno) como agente oxidante reductor que requiere TPO para activar al yoduro, es decir, convertirlo al yodo activo. El canal de yoduro indicado en la membrana luminal puede ser pendrina. El esquema indica que tiroglobulina con los radicales triyodados y tetrayodados de los tironilos es ingresada del coloide folicular al citosol de la célula y ahí se fusiona la vacuola pinocitada con lisosomas para formar una vacuola pinosoma y referida en los textos como endosoma o fagolisosoma (conceptos con los que como autores de esta tesis no estamos de acuerdo), permitiendo que las proteasas lisosomales rompan a la molécula de tiroglobulina y liberen a la T_3 y T_4 en el citosol del tirocito. Se propone a MCT8 como una proteína de membrana basal que permite que las dos hormonas tiroideas se liberen de la célula folicular y puedan ser llevadas a sangre para unirse a proteínas acarreadoras y buscar sus células blanco para actuar como hormonas tiroideas (sobre todo T_3) regulando el metabolismo basal.