

## Resistência a Hormônios Tireóideos – Contribuição da Transgênese para a Compreensão da Síndrome

Carmen C. Pazos-Moura  
Egberto Gaspar de Moura

Laboratório de Fisiologia Endócrina,  
Instituto de Biofísica Carlos Chagas  
Filho, Universidade Federal do Rio de  
Janeiro (UFRJ) (CCPM) e  
Laboratório de Fisiologia Endócrina,  
Instituto de Biologia Roberto  
Alcantara Gomes, Universidade do  
Estado do Rio de Janeiro (UERJ)  
(EGM), Rio de Janeiro, RJ.

Recebido em 11/09/1999  
Revisado em 18/02/2000  
Aceito em 10/04/2000

### RESUMO

A resistência aos hormônios tireóideos (RTH) é uma síndrome de herança dominante, decorrente da hipossensibilidade dos tecidos aos hormônios tireóideos e caracterizada pela elevação dos hormônios tireóideos séricos com TSH normal ou aumentado e bócio. Tem sido atribuída a mutações na isoforma  $\beta$  do receptor para hormônios tireóideos (TR $\beta$ ). Modelos de transgênese têm contribuído para a compreensão da RTH. A ausência da expressão do TR $\beta$  em camundongos TR $\beta$  *knockout* tornou os tireotrofos parcialmente resistentes aos hormônios tireóideos, o que não ocorreu nos animais *knockout* para a isoforma  $\alpha$  do TR. Entretanto, camundongos que não expressam as duas formas de TR apresentam completa resistência aos hormônios tireóideos, sendo os hormônios tireóideos e TSH séricos elevadíssimos. Mutantes de TR $\beta$  humano expressos em tecidos de camundongo reproduziram várias manifestações da RTH. A expressão de TR $\beta$  mutado apenas no coração ou apenas na hipófise induziu diminuição dos efeitos de hormônios tireóideos e resistência à administração dos mesmos nestes tecidos. Modelos transgênicos evidenciaram que, além da resistência hipofisária, a resistência nos neurônios hipotalâmicos, de TRH, é imprescindível para que haja aumento de produção de hormônios tireóideos. Camundongos *knockout* para o coativador SRC-1 também se mostraram parcialmente resistentes aos hormônios tireóideos, sugerindo que outras proteínas envolvidas no mecanismo de ação dos hormônios tireóideos possam causar RTH. Assim, os modelos transgênicos forneceram provas que o mutante TR $\beta$ , *in vivo*, interfere com a ação das diferentes isoformas do TR selvagem e causa RHT. Modelos transgênicos são uma valiosa ferramenta para a compreensão da heterogeneidade de apresentação clínica da RTH. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/4: 300-305)

**Unitermos:** Tireóide; TSH; Hormônios tireóideos; Resistência hormonal; Receptores hormonais

### ABSTRACT

Resistance to thyroid hormone (RTH) is a dominantly inherited syndrome due to hyposensitivity of tissues to thyroid hormones, characterized by elevated serum thyroid hormones and goiter with normal or increased serum TSH. RTH has been associated with mutations in the  $\beta$  isoform of the TH receptor (TR $\beta$ ). Transgenic mouse models of RTH have brought new insights about the syndrome. Absence of TR $\beta$  expression in TR $\beta$  knockout mice led to partial resistance of the thyrotrophs, which was not present in TR  $\alpha$  knockout mice. However,  $\alpha$  and  $\beta$  knockout animals have complete resistance to TH administration and very high serum TSH and thyroid hormones concentrations. Human TR $\beta$  mutants expressed in mouse tissues recapitulated several manifestations of the syndrome. Pituitary or heart specific expression of the TR $\beta$  mutants induced a decrease in thyroid hormone effects on these tissues and resistance to thyroid hormone administration. We also learned from transgenic models that resistance at hypothalamic TRH neurons, in addition to resistance at thyrotropes, is required to generate the increment in serum thyroid hormones. Knockout

mice for the coactivator SRC-1 also showed thyroph resistance, suggesting that other proteins involved in thyroid hormones genomic actions may be the cause of RTH in humans. Therefore, transgenic models provided *in vivo* proof that mutants TR $\beta$  exert their dominant negative effect upon all normal isoforms of TR leading to RTH. Further studies using genetic manipulation in mice are expected to bring new information that will help to understand the heterogeneity of clinical presentation in patients with RTH. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/4: 300-305)

**Keywords:** Thyroid; TSH; Thyroid hormones; Hormonal resistance; Hormone receptors

**A** RESISTÊNCIA AOS HORMÔNIOS TIREÓIDEOS (RTH) é uma síndrome decorrente da menor sensibilidade dos tecidos à atuação desses hormônios. O diagnóstico geralmente baseia-se na presença de concentrações séricas elevadas de hormônios tireóideos, com tireotrofina (TSH) sérica normal ou aumentada, decorrente da resistência hipofisária à ação dos hormônios tireóideos (1). O grau de insensibilidade dos tireotrofos à ação inibitória dos hormônios tireóideos sobre o TSH é variável e, portanto, também é variável a magnitude do aumento do TSH sérico e, em consequência, dos hormônios tireóideos circulantes.

A RTH pode se apresentar, fundamentalmente, de duas formas: generalizada ou hipofisária. Na primeira, todos os tecidos mostram-se resistentes. No entanto, a magnitude de resistência, num mesmo indivíduo, varia entre os tecidos. Portanto, em resposta às elevadas concentrações de hormônios tireóideos circulantes, esses tecidos poderão estar eu-, hipó- ou hipertireóideos, de acordo com o grau de sensibilidade que ainda têm aos hormônios tireóideos. Já na resistência hipofisária, os demais tecidos não são resistentes aos hormônios tireóideos e o indivíduo tem sinais e sintomas de hipertireoidismo. Assim sendo, a apresentação clínica da RHT é bastante heterogênea.

A doença é de natureza genética, de incidência familiar, apresentando herança autossômica, dominante. É uma doença rara e, até o momento, pouco

mais de 400 casos foram descritos (2). Entretanto, suspeita-se que sua incidência seja subestimada, sendo os pacientes freqüentemente diagnosticados como hipertireóideos, portadores da doença de Basedow-Graves. Nos últimos 10 anos tem triplicado o número de casos diagnosticados, devido à maior divulgação desta condição patológica (2).

A sua etiopatogenia está relacionada, na maioria dos casos, a mutações pontuais no gene da isoforma  $\beta$  do receptor para hormônio tireóideo (TR $\beta$ ). A grande maioria dos TR $\beta$  mutados descritos até o momento, tem afinidade diminuída ou nenhuma afinidade pelo T3, e exerce efeito dominante negativo sobre o receptor selvagem, inibindo a função deste (1). Em sua maioria os pacientes são heterozigotos para o mutante e os homozigotos apresentam quadro de resistência mais exuberante. No entanto, pacientes com deleção de somente um dos alelos para o TR $\beta$  são normais e a síndrome se manifesta apenas nos homozigotos para esta deleção. Portanto, a doença se origina, basicamente, não da ausência de um alelo do TR $\beta$  normal, mas sim da presença do mutante que inibe a função do receptor normal (tabela 1).

As bases moleculares para o efeito dominante negativo do TR $\beta$  mutado foram investigadas *in vitro*, em modelos de transfecção transitória em linhagem celulares e, mais recentemente, em modelos *in vivo*, usando camundongos transgênicos.

## RECEPTORES PARA HORMÔNIOS TIREÓIDEOS

Os hormônios tireóideos atuam nas células, predominantemente através de receptores nucleares (TRs) induzindo ou reprimindo a expressão de genes específicos (3). Os TRs são proteínas firmemente aderidas à cromatina que, ao se ligarem a seqüências específicas na região promotora de genes específicos (TREs), modificam a atividade transcricional do gene. Os genes podem ser regulados positiva ou negativamente pelos hormônios tireóideos e, nestes casos, os TREs são denominados positivos ou negativos, respectivamente. No entanto, recentemente, vários pesquisadores

**Tabela 1.** Características de pacientes com resistência aos hormônios tireóideos. Comparação entre homo- e heterozigotos para deleção ou mutação de receptores de hormônios tireóideos.

	DELEÇÃO TR $\beta$ ( $\beta\alpha$ )		MUTAÇÃO TR $\beta$ ( $\beta m$ ) $\Delta$ 337T	
	( $\beta\alpha/\beta\alpha$ )	( $\beta/\beta\alpha$ )	( $\beta/\beta m$ )	( $\beta m/\beta m$ )
Clínica	Presente	Ausente	Presente	Severa
Bioquímica	Alterada	Normal	Alterada	Muito alterada

demonstraram que os TRs têm atividade independente de ligante, ou seja, modulam a atividade transcricional quando não estão ligados aos hormônios tireóideos. Esta modulação se dá de forma contrária àquela que ocorre na presença dos hormônios tireóideos, ou seja, os TRs não ligados aos hormônios tireóideos, atuando em TREs positivos, inibem a transcrição do gene e nos TREs negativos, ativam a transcrição. Esta atividade independente de ligante dos TRs ainda não tem sua relevância fisiológica estabelecida.

Os TRs ligam-se ao DNA na forma de homodímeros ou heterodímeros e nos TRE negativos também se ligam na forma monomérica (4). Os heterodímeros mais comuns são formados com o receptor do ácido retinóico, RXR. No entanto, múltiplos estudos têm demonstrado que a atuação dos TRs na regulação transcricional depende de sua associação com outras proteínas nucleares, coativadoras e corepressoras (3). A importância destas proteínas em sistemas biológicos complexos ainda não está definida; no entanto, existem evidências que sugerem terem as mesmas um papel relevante na mediação da ação dos hormônios tireóideos.

### CONTRIBUIÇÕES DA TRANSGÊNESE PARA COMPREENSÃO DA RHT

Os modelos animais criados através da manipulação genética têm se tornado uma ferramenta poderosa para ajudar a esclarecer a etiopatogenia e fisiopatologia de doenças genéticas humanas. O estudo das mutações do TR $\beta$  *in vitro* gerou informações relevantes para a compreensão do mecanismo de ação nuclear dos hormônios tireóideos. No entanto, ainda faltava a confirmação destes mecanismos em sistemas complexos *in vivo*. Recentemente, modelos de transgênicos ampliaram nosso conhecimento da etiopatogenia e fisiopatologia da RTH.

Os receptores para os hormônios tireóideos são codificados por dois genes,  $\alpha$  e  $\beta$ , localizados nos cromossomos humanos 17 e 3, respectivamente (5). O gene  $\alpha$  dá origem a duas isoformas do receptor,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , e o gene  $\beta$ , às isoformas  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . A função específica destas isoformas de TR *in vivo* tem sido estudada e foi melhor compreendida a partir de modelos transgênicos, nos quais a manipulação genética permitiu a geração de camundongos que não expressam o gene  $\alpha$  e/ou  $\beta$ .

Os camundongos *knockout* para a isoforma  $\beta$  dos TRs apresentam, como fenótipo principal, surdez por anomalias severas no desenvolvimento da cóclea e resistência hipofisária à ação dos hormônios tireóideos, com TSH e hormônios tireóideos séricos aumentados

em 3-4 vezes, além de bócio (6). Este achado revela que o TR $\beta$  é essencial para o efeito dos hormônios tireóideos na inibição do TSH, uma vez que sua falta não pode ser totalmente compensada pela presença da isoforma  $\alpha$ . O grupo do Dr. Wondisford (7) revelou, entretanto, que a resistência hipofisária se dá nos animais que não expressam a isoforma  $\beta_2$ , tendo expressão normal do  $\beta_1$  (TR $\beta_2$  *knockout*), confirmando *in vivo* o postulado defendido por eles, a partir de dados *in vitro*, de que a isoforma  $\beta_2$  seria a principal responsável pela mediação da supressão da transcrição gênica do TSH exercida pelos hormônios tireóideos. Além disto, os animais TR $\beta_2$  *knockout* não apresentavam alterações no aparelho auditivo, revelando que existem funções diferenciais de  $\beta_1$  e  $\beta_2$  no sistema auditivo e nos tireotrofos.

O quadro de resistência hipofisária não ocorre nos animais TR $\alpha$  *knockout* (8), o que indica que a isoforma  $\beta$  é capaz de compensar a falta da  $\alpha$ . Esta talvez seja a explicação para a inexistência, até o momento, de diagnóstico de resistência por mutações nos receptores  $\alpha$ , já que o diagnóstico não pode ser feito pelos sinais laboratoriais clássicos da síndrome, quais sejam: aumento de hormônios tireóideos séricos, com TSH normal ou aumentado. Entretanto, nos animais transgênicos que não expressam as isoformas  $\alpha$  e  $\beta$  de TR (9,10), os tireotrofos se tornam totalmente resistentes à ação dos hormônios tireóideos e as concentrações séricas de TSH e de hormônios tireóideos são altíssimas. Este achado indica que tanto as isoformas  $\beta$  quanto as formas  $\alpha$  do TR intermediam o efeito dos hormônios tireóideos na supressão do TSH.

A comprovação da relação causal entre presença do receptor mutado e indução de resistência aos hormônios tireóideos em modelos *in vivo* foi obtida recentemente por alguns grupos. O receptor TR $\beta$  mutado natural, G345R, identificado em uma família com RTH, foi transferido para tecido hepático de camundongos adultos e induziu diminuição dos efeitos dos hormônios tireóideos neste tecido (11). A seguir, um outro grupo gerou um camundongo em cujo genoma foi introduzido um mutante natural humano do TR $\beta_1$  (mutante PV), que se expressou em todos os tecidos (12). Este modelo reproduziu aspectos da síndrome de resistência aos hormônios tireóideos, tais como hiperatividade, baixo peso corporal e moderada elevação dos hormônios tireóideos séricos.

Os estudos evoluíram no sentido de melhor compreender os diversos aspectos tecido-específicos envolvidos na resistência à ação dos hormônios tireóideos. Acredita-se que a resistência hipofisária seja a causa da elevação dos hormônios tireóideos séricos,

decorrente da hipersecreção de TSH ou do aumento de sua bioatividade (2). Recentemente, Dale e cols. (14), geraram um animal transgênico que expressava o mutante natural  $\Delta 337T$ , somente no tecido hipofisário. Este mutante está associado a forte efeito dominante negativo; um paciente homocigoto para esta mutação apresentou quadro grave de resistência. Esses animais transgênicos apresentavam resistência parcial à administração de T4, com redução do efeito supressivo sobre o RNA mensageiro para TSH e sobre o TSH sérico. Entretanto, inesperadamente, apesar do aumento de 2 a 3 vezes do TSH sérico, o T4 sérico não se alterou ou apresentou apenas ligeira elevação, dependendo da linhagem de camundongos estudadas. Este fato foi intrigante, pois a síndrome clínica sempre cursa com T4 elevado. Postulou-se, então, que o TSH, apesar de aumentado, teria menor atividade biológica. Sabe-se que o TRH é essencial para a correta glicosilação das subunidades do TSH e, portanto, para a sua atividade biológica máxima. Além disto, camundongos *knockout* para TRH apresentam diminuição de hormônios tireóideos séricos, apesar de aumento em torno de 2 vezes no TSH sérico (15). Portanto, postulou-se que, nos animais transgênicos expressando o receptor mutante somente na hipófise, haveria diminuição de TRH, uma vez que não haveria resistência no hipotálamo e que esta seria a causa da não elevação dos hormônios tireóideos séricos. Esta hipótese foi corroborada pela comprovação do menor conteúdo hipotalâmico de TRH nestes animais e pelo desenvolvimento de hipertiroxinemia após administração crônica de TRH. Assim, com este modelo transgênico, o grupo introduziu a idéia de que a resistência hipotalâmica, além da hipofisária, é essencial para gerar o aumento do TSH sérico biologicamente ativo, levando, então, ao quadro de hipersecreção de hormônios tireóideos. Para o fu-

turo, será importante a geração de camundongos que expressem o receptor  $\beta$  mutante a nível hipotalâmico e hipofisário, procurando reproduzir o que, provavelmente, ocorre na doença humana.

Dados clínicos e de experimentos *in vitro* sugerem que o TR $\beta$  mutante exerce efeito dominante negativo também sobre a isoforma  $\alpha$  do TR. Através de cruzamento das linhagens de transgênicos com o mutante TR $\beta$   $\Delta 337T$  hipofisário com os transgênicos  $\beta$  *knockout*, produziu-se um grupo de camundongos híbridos, com mutante TR $\beta$  hipofisário e ausência de receptores TR $\beta$  em todos os tecidos. Portanto, na hipófise destes animais, havia apenas o  $\beta$  mutante e a isoforma  $\alpha$  normal. Nesta situação, o TSH e os hormônios tireóideos séricos encontravam-se extremamente elevados (9-10 vezes acima do controle) e o TSH não respondeu à administração de hormônios tireóideos, demonstrando total ausência da retroalimentação negativa normalmente exercida por esses hormônios (16). Considerando, como descrito anteriormente, que a elevação do TSH sérico nos animais TR $\beta$  *knockout* é bem menor (2-3 vezes), estes achados demonstram que a isoforma  $\alpha$  normal contribui para o efeito dos hormônios tireóideos na supressão do TSH e compensa em grande parte a falta da isoforma  $\beta$ . Além disto, comprova que o receptor  $\beta$  mutante é capaz de, *in vivo*, exercer efeito dominante negativo sob a isoforma  $\alpha$ . Na tabela 2, resume-se os achados do comportamento do eixo hipófise-tireóide nos modelos de transgênicos acima descritos.

Assim, postulou-se que a gravidade da síndrome de resistência associada aos mutantes de TR $\beta$  é diretamente dependente da intensidade do efeito dominante negativo mutante sobre todas as isoformas do TR no tecido hipofisário, além de ser essencial a existência da resistência hipotalâmica, nos neurônios de TRH.

**Tabela 2.** Comparação da resistência dos tireotrofos à ação dos hormônios tireóideos em diferentes modelos de transgênicos:

	TR $\beta$ <i>knockout</i>	TR $\alpha$ <i>knockout</i>	TR $\beta_2$ <i>knockout</i>	TR $\alpha$ ko+ TR $\beta$ ko	TR $\beta_1$ mut em hipófise	TR $\beta$ ko + TR $\beta_1$ mut	SRC-1 <i>knockout</i>
TSH sérico	↑ 3 a 4X	↓ 40%	↑ 2 a 3X	↑ >100X	↑ 2 a 3X	↑ 10X	↑ 2 a 3X
T4 sérico	↑ 3X	↓ 66%	↑ 2 a 3X	↑ > 10X	inalterado	↑ 9X	↑ 50%
T3 sérico	↑ 2 a 3X	inalterado	↑ 40%	↑ > 10X	inalterado	↑ 9X	↑ 40%
Resistência Hipofisária*	Parcial	---	Parcial	Total	Parcial	Total	Parcial

Modelos: deleção (*ko*) das isoformas  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de hormônio tireóideo (TR), expressão exclusiva na hipófise do mutante TR $\beta$  ( $\Delta 337T$ ) e da combinação de deleção e mutante hipofisário de isoforma  $\beta$ ; deleção do coativador de receptor esteroide tipo 1 (SRC-1).

Os valores de incremento (↑) ou diminuição (↓) são aproximações.

\* Resistência à administração de hormônio tireóideo.

Como anteriormente comentado, os tecidos têm graus distintos de sensibilidade aos hormônios tireóideos. Assim, alguns tecidos, como o osso e o fígado, geralmente apresentam sinais de hipotireoidismo apesar do aumento das concentrações séricas dos hormônios tireóideos, enquanto a taquicardia presente em grande parte dos pacientes, sugere que o tecido cardíaco não apresente grave resistência. Além disso, existem diferenças individuais entre familiares portadores da mesma mutação. O mecanismo determinante destas diferenças não é conhecido. Recentemente, demonstramos que camundongos transgênicos com expressão do mutante  $\Delta 337T$  exclusivamente nos miócitos cardíacos apresentaram sinais de um coração "hipotireóideo" (17). A expressão de genes cardíacos regulados por hormônios tireóideos apresentou padrão típico de hipotireoidismo, o eletrocardiograma evidenciou diminuição da velocidade de propagação da onda elétrica cardíaca, com aumento de todos os intervalos no ECG. Já do ponto de vista da contratilidade, os corações isolados apresentavam clara redução de contratilidade, com disfunções sistólica e diastólica. No entanto, *in vivo*, os parâmetros funcionais cardíacos ainda se mantinham comparáveis ao controle, apesar de tendência a anormalidades, sugerindo que mecanismos *in vivo* compensam o efeito deletério do mutante sobre a contratilidade intrínseca do músculo cardíaco. Portanto, na síndrome de RTH humana, uma possível explicação para que o tecido seja pouco resistente à ação dos hormônios tireóideos esteja relacionada a potentes mecanismos de compensação da função cardíaca *in vivo*.

### RTH NÃO ASSOCIADA A MUTAÇÕES NO TR

Existem pacientes com RTH nos quais a mutação de TR não pode ser evidenciada, como em um caso relatado por Weiss e cols., 1996 (18). Neste paciente, os autores obtiveram evidências sugestivas de que alterações de outras proteínas nucleares poderiam ser o agente causador da síndrome. Animais *knockout* para a proteína SRC-1 (*steroid coactivator-1*), um coativador para os receptores da superfamília dos esteróides, apresentam quadros de resistência à ação dos hormônios tireóideos, como evidenciado pelo TSH sérico elevado (2 a 3 vezes), apesar de aumento de 50% das concentrações séricas de hormônios tireóideos (19). Este resultado experimental concorda com a hipótese de que um defeito no gene do SRC-1 ou de outro cofator pode causar a síndrome de resistência aos hormônios tireóideos em seres humanos.

Recentemente, foi descrito uma mutação de leucina para valina no codon 454 do TR $\beta$  em um paciente com RTH (20). Este mutante mostrou reduzida atividade transcricional *in vitro*, apesar de manter a afinidade por T3 e ser capaz de formar homo- e heterodímeros nos TRES; no entanto, o TR mutante apresentava reduzida interação com os coativadores SRC-1 e RIP 140. Assim, é possível que a interação com estas proteínas nucleares seja essencial para a regulação negativa do TSH, dependente de T3. Portanto, mutações em proteínas coativadoras e correpressoras de TR podem, potencialmente, ser causas da RTH humana.

### CONCLUSÃO

Os modelos transgênicos, comprovaram *in vivo* a relação causal entre mutações do TR $\beta$  e resistência tecidual aos hormônios tireóideos, evidenciaram a extrema importância da resistência hipotalâmica para o fenótipo da síndrome e mostraram, ainda, que o mutante  $\beta$  tem efeito dominante negativo sobre as isoformas  $\alpha$  e  $\beta$  do TR. No entanto, modelos transgênicos também sugerem que alterações genéticas em coativadores e correpressores associados aos receptores nucleares de hormônios tireóideos, potencialmente, podem ser causadores da síndrome humana. Os modelos de animais transgênicos têm trazido novas perspectivas ao entendimento da síndrome, mas certamente ainda temos muito o que explorar, principalmente no que concerne a participação de coativadores e correpressores, como determinantes da RHT e da heterogeneidade de sua apresentação clínica. Cabe ainda ressaltar que estes modelos animais da RHT serão instrumentos essenciais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas da RHT.

### REFERÊNCIAS

1. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormones. **Endocr Rev** 1993;14:348-99.
2. Beck-Peccoz P, Asteria C, Mannavola D. Resistance to thyroid hormones. In: Braverman L, ed. **Diseases of the Thyroid 1997**. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey. pp.199-239.
3. Chin WW, Yen PM. Molecular mechanisms of nuclear thyroid hormone action. In: Braverman L, ed. **Diseases of the Thyroid 1997**. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey. pp.1-15.
4. Safer JD, Langlois MF, Cohen R, Monden T, John-hope D, Madura J, et al. Isoform variable action among thyroid hormone receptor mutants provides insight into pituitary resistance to thyroid hormone. **Mol Endocrinol** 1997;11:16-26.

5. Evans R. The steroid and thyroid hormone receptors superfamily. **Science** **1988**;240:889-95.
6. Forrest D, Hanebuth R, Smeyne RJ, Everds N, Stewart CL, Wehner JM, et al. Recessive resistance to thyroid hormone in mice lacking thyroid hormone receptor beta: evidence for tissue-specific modulation of receptor function. **EMBO J** **1996**;15:3006-15.
7. Abel ED, Boers M-E, Pazos-Moura CC, Moura EG, Kaulbach HC, Zakaria M, et al. Divergent roles for thyroid hormone receptor b isoforms in the regulation of the endocrine axis and auditory system. **J Clin Invest** **1999**;104:291-300.
8. Wikstrom L, Johansson C, Salto C, Barlow C, Campos-Barros A, Baas F, et al. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1. **EMBO J** **1998**;17:455-61.
9. Gauthier K, Chassande O, Plateroti M, Roux J-P, Legrand C, Pain B, et al. Different functions for the thyroid hormone receptors TR and TR in the control of thyroid hormone production and post-natal development. **EMBO J** **1999**;18:623-31.
10. Gothe S, Wang Z, NG L, Kindblom JM, Campos Barros A, Ohlsson C, et al. Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation. **Genes Dev** **1999**;13:1329-41.
11. Hayashi Y, Mangoura D, Refetoff S. A mouse model of resistance to thyroid hormone produced by somatic gene transfer of a mutant thyroid hormone receptor. **Mol Endocrinol** **1996**;10:100-6.
12. Wong R, Vasilyev VV, Ting YT, Kutler DI, Willingham MC, Weintraub BD, et al. Transgenic mice bearing a human mutant thyroid hormone beta 1 receptor manifest thyroid function anomalies, weight reduction, and hyperactivity. **Mol Med** **1997**;3:303-14.
13. Persani L, Asteria C, Tonacchera M, Vitti P, Chatterjee VKK, Beck-Peccoz P. Evidence for the secretion of thyrotropin with enhanced bioactivity in syndromes of thyroid hormone resistance. **J Clin Endocrinol Metab** **1994**;78:1034-9.
14. Abel ED, Kaulbach HC, Campos-Barros A, Ahima RS, Boers M-E, Hashimoto K, et al. Novel insight from transgenic mice into thyroid hormone resistance and the regulation of thyrotropin. **J Clin Invest** **1999**;103:271-9.
15. Yamada M, Saga Y, Shibusawa N, Hirato J, Murakami M, Iwasaki T, et al. Tertiary hypothyroidism and hyperglycemia in mice with targeted disruption of the thyrotropin-releasing hormone gene. **Proc Natl Acad Sci USA** **1997**;94:10862-7.
16. Abel ED, Kaulbach HC, Boers M-E, Campos-Barros A, Forrest D, Wondisford FE. Pituitary expression of a mutant thyroid hormone receptor in TRbk/O mice results in marked elevations of thyroid hormone concentrations. **Proceedings, 71<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association 1998**;(abstract A.220):p.110.
17. Pazos-Moura CC, Abel ED, Moura EG, Hampton T, Boers ME, Wondisford F. Cardiac dysfunction in transgenic mice with selective expression of mutant delta 337T beta 1 thyroid hormone receptor in the heart. **4<sup>th</sup> International Workshop on resistance to thyroid hormone 1999**; (abstract):p.65.
18. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, Petty KJ, Murata Y, Tunca H, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor alpha or beta genes may be due to a defective cofactor. **J Clin Endocrinol Metab** **1996**;81:4196-203.
19. Weiss RE, Xu J, Ning G, Pohlenz J, O'Malley BW, Refetoff S. Mice deficient in the steroid receptor co-activator 1 (SRC-1) are resistant to thyroid hormone. **EMBO J** **1999**;18:1900-4.
20. Collingwood TN, Rajanayagam O, Adams M, Wagner R, Cavallès V, Kalkhoven E, et al. A natural transactivation mutation in the thyroid hormone B receptor: impaired interaction with putative transcriptional mediators. **Proc Natl Acad Sci USA** **1997**;94:248-53.

**Endereço para correspondência:**

Carmen Cabanelas Pazos de Moura  
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ  
CCS, Bloco G – Ilha do Fundão  
21.949-900 Rio de Janeiro, RJ