

Tânia M. Ortega-Carvalho
Carmen C. Pazos-Moura

Laboratório de Fisiologia Endócrina,
Instituto de Biofísica Carlos Chagas
Filho, Universidade Federal do Rio de
Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

A neuromedina B (NB) e o peptídeo liberador de gastrina são peptídeos bombesina-símiles encontrados em mamíferos, inclusive em seres humanos. Ambos inibem a secreção hipofisária de tireotrofina (TSH); entretanto, somente a NB tem importância fisiológica demonstrada. A NB é produzida em abundância em tireotrofos e parece inibir a secreção de TSH por via autócrina, uma vez que o bloqueio do peptídeo endógeno causa aumento na liberação do TSH, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. A NB é positivamente regulada pelos hormônios tireóideos (HT). Os HT aumentam o conteúdo de neuromedina B e do seu RNAm em adeno-hipófises de ratos hipotireóideos, poucas horas após sua administração, o que coincide com diminuição do TSH sérico. Isto nos levou a sugerir que a NB possa ser um intermediário protéico envolvido na inibição aguda da liberação de TSH induzida pelos HT. O TRH também altera rapidamente a expressão da NB. Quinze e 30 minutos após a administração do TRH em ratos normais já há diminuição do conteúdo hipofisário de NB e dos níveis do seu RNAm. No jejum e diabetes experimental, que se caracterizam por diminuição de HT séricos com níveis inadequadamente normais ou diminuídos de TSH, ocorre aumento do conteúdo de NB e de seu RNAm. O análogo de somatostatina, octreotida, também é capaz de aumentar o conteúdo de NB. Assim, a neuromedina B é um importante inibidor local da secreção de TSH, podendo ser uma via final comum de hormônios e neuro-hormônios que determinam variações na secreção de TSH. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/4: 314-322)

Unitermos: Tireotrofina; Neuromedina B; Bombesina; Hormônios tireóideos; Regulação autócrina

ABSTRACT

Neuromedin B (NB) and gastrin-releasing peptide (GRP) are mammalian bombesin-like peptides. Both peptides have inhibitory effects on thyrotropin (TSH) secretion, however NB is the one that proved to be physiologically relevant. The administration of NB reduces serum TSH of eu- and hypothyroid rats, while the antiserum against NB, that blocks the endogenous peptide, increases TSH secretion. NB is abundantly produced in thyrotrophs and acts locally as a autocrine factor to inhibit TSH release since isolated pituitaries increase the release of TSH in the presence of the specific antiserum. Thyroid hormones (TH) up-regulate pituitary NB peptide and mRNA content. This is a rapid effect: in hypothyroid rats it is seen within a few hours after a single injection of TH, and coincides with TSH suppression. These results suggest that NB could be an intermediary factor in the acute suppressive effect of TH on TSH secretion. TRH also rapidly changes NB expression. In normal rats, 15 to 30 minutes after TRH administration the pituitary NB peptide and mRNA content are already decreased. In experimental fasting and diabetes mellitus, which are characterized by inappropriately normal or decreased serum TSH, both the NB peptide and its mRNA pituitary content are increased. Octreotide, a somatostatin analog, also is able to increase pituitary neu-

Recebido em 15/08/1999
Revisado em 18/02/2000
Aceito em 10/04/2000

romedin B content. Therefore, we propose that neuromedin B is a physiologically relevant local inhibitor of TSH secretion that may act as a final common pathway for hormones and neurohormones that modulate the rate of TSH secretion. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/4: 314-322)

Keywords: Thyrotrophin; Neuromedin B; Bombesin; Thyroid hormones; Autocrine regulation

RECENTEMENTE, VÁRIOS PEPTÍDEOS tais como: o peptídeo intestinal vasoativo, substância P, neuropeptídeo Y, galanina, secretina, peptídeos bombesina-símiles e outros, têm sido encontrados na hipófise (1). Entretanto, o papel funcional destes peptídeos ainda não está esclarecido. Alguns estudos sugerem que eles atuam de forma autócrina e/ou parácrina, regulando a função hipofisária e modulando a resposta a fatores extra-hipofisários. Dentre os peptídeos encontrados na adeno-hipófise, poucos mostraram ter efeito sobre a secreção de tireotrofina (TSH). Até o momento, somente tem sido postulado um papel relevante na regulação da secreção de TSH, e consequentes efeitos na função tireóidea, para os peptídeos da família da bombesina, principalmente a neuromedina B.

BOMBESINA E SEUS ANÁLOGOS EM MAMÍFEROS

A bombesina é um tetradecapeptídeo isolado, no início dos anos 70, da pele de um anfíbio europeu *Bombina bombina* (2). Vários efeitos da bombesina, relacionados com a termorregulação, a glicorregulação, a manutenção dos ritmos circadianos (3), a inibição da ingesta alimentar (4) e a secreção de hormônios adeno-hipofisários foram identificados em mamíferos. A observação de vários efeitos deste peptídeo de anfíbios em mamíferos, levou à procura de análogos da bombesina que pudessem estar sendo produzidos em

mamíferos. McDonald et al. (5) identificaram, em trato gastrointestinal de porco, um peptídeo que estimulava a secreção de gastrina e que recebeu o nome de peptídeo liberador de gastrina ou GRP. A seguir, Minamino et al. (6) identificaram, em tecido neural de medula espinhal de porcos, outro peptídeo que contraía a musculatura lisa de útero e que foi denominado neuromedina B.(figura 1)

O GRP e a neuromedina B mostraram ter efeitos similares àqueles descritos para a bombesina, diferindo na potência relativa em função do efeito estudado. Assim, apresentam um largo espectro de atividades biológicas e farmacológicas, podendo atuar na termo e glicorregulação (7), na regulação do comportamento (8), e na regulação de secreções endócrinas e exócrinas (9,10). Além disso, em alguns modelos de culturas de células, esses peptídeos bombesina-símiles parecem funcionar como fatores de crescimento autócrinos (11). Vários estudos estão sendo feitos a fim de testar se o uso de antagonistas destes peptídeos poderia ter aplicação clínica no tratamento de tumores como o carcinoma pulmonar de células pequenas (11).

No sistema nervoso central, GRP e neuromedina B parecem atuar como neurotransmissores (12). Foi demonstrado que, a administração de NB ou GRP diretamente nos ventrículos cerebrais inibe a ingestão de alimentos em ratos (apud 4), aumenta a glicemia (7) e tem efeito hipotérmico (13). Em camundongos transgênicos, apresentando deleção gênica de receptores para GRP, a administração de bombesina não foi mais capaz de inibir a ingesta de glicose (14). Já os transgênicos que não expressam o receptor para NB perdem a resposta hipotérmica à administração central de NB (13). Estes resultados sugerem que as vias ativadas pelos receptores de NB estão mais relacionadas à termoregulação, enquanto as ativadas pelos receptores

				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Bombesina	pGlu	Gln	Arg	Leu	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Leu	Met	NH ₂
GRP	Met	Tyr	Pro	Arg	Gly	Asp	His	Trp	Ala	Val	Gly	His	Leu	Met	NH ₂
Litorina						pGlu	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Phe	Met	NH ₂
Ranatensina				pGlu	Val	Pro	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Phe	Met	NH ₂
Neuromedina B					Gly	Asn	Leu	Trp	Ala	Thr	Gly	His	Phe	Met	NH ₂

Figura 1. Seqüência de aminoácidos de peptídeos bombesina-símiles (adaptado de Landenheim et al., ref. 4). Os peptídeos até agora identificados foram classificados de acordo com sua porção C-terminal em 3 subfamílias, que se diferenciam pelos aminoácidos das posições 6 e 9: bombesina, ranatensina e litorina. A neuromedina B pertence à subfamília ranatensina e o GRP à subfamília da bombesina (12).

de GRP são mais relevantes para os mecanismos centrais de indução de saciedade.

Efeitos de GRP e neuromedina B foram relatados no trato gastrointestinal, estimulando a motilidade (6) e aumentando a secreção de hormônios como gastrina, enteroglucagon e colecistocinina (6). No pâncreas, o GRP e a neuromedina B estimulam a liberação de insulina, glucagon, polipeptídeo pancreático, e somatostatina, entre outros efeitos (6).

DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DOS RECEPTORES PARA BOMBESINA

Até o momento, foram reconhecidos 3 tipos de receptores para peptídeos bombesina-símiles em mamíferos: receptor para GRP (15), para neuromedina B (16) e o subtipo 3 (BRS-3), um receptor órfão ainda sem ligante específico em mamíferos (17). Os receptores para GRP, neuromedina B e o BRS-3 são proteínas de membrana plasmática que apresentam homologia de cerca de 50% entre si (8,17,18). Esses receptores interagem com proteínas G e ativam a liberação de inositol-trifosfato (16,19-21), seu mensageiro intracelular parece ser o cálcio iônico (22). A relevância fisiológica do receptor BRS-3 foi demonstrada pela constatação de que camundongos transgênicos que não expressam este receptor desenvolvem obesidade associada a hipertensão e diabetes mellitus (23).

Em animais adultos, os receptores para GRP e para neuromedina B encontram-se distribuídos no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal, enquanto o BRS-3 é expresso no hipotálamo e em espermátides secundárias (17). No sistema nervoso central, a expressão do receptor para GRP é predominante em núcleos associados ao padrão alimentar, termorregulação e glicorregulação. Nestas regiões não se encontrou o receptor para neuromedina B que foi localizado nas regiões olfatórias e no tálamo, onde não se detecta receptores para GRP. Na adeno-hipófise existem os dois tipos de receptores, mas o receptor para GRP é mais abundante (24). Na periferia o receptor para GRP se localiza em várias regiões do trato gastro-intestinal, com predominância de pâncreas (25) e estômago (26), enquanto o receptor para neuromedina B é encontrado quase exclusivamente no esôfago (16).

SÍNTESE DA NEUROMEDINA B E DO GRP

O gene para a neuromedina B foi clonado e, em humanos, se localiza no braço longo do cromossoma 15 (27). A biossíntese da neuromedina B inicia-se com a tradução do RNA mensageiro, com 650-850 pares de

bases, que origina um peptídeo de 72 aminoácidos: pró-neuromedina B; este é posteriormente clivado dando origem a um peptídeo de 10 aminoácidos (28). Além desta forma predominante, de 10 aminoácidos, também já foi encontrada, em menores concentrações, uma forma maior com 30-32 aminoácidos (6,29). A atividade biológica da neuromedina B reside na porção carboxiterminal do peptídeo (6).

Em humanos, o gene do GRP, se encontra no cromossomo 18q21 podendo dar origem a 3 RNAm diferentes (30). A forma mais abundante do GRP tem 27 aminoácidos homólogos à porção carboxiterminal da bombesina (5). Já foi encontrada, também, uma forma menor do GRP de 10 aminoácidos que resulta da clivagem da forma maior (6,31). Essa forma alternativa de clivagem é chamada de neuromedina C (30).

DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DOS PEPTÍDEOS BOMBESINA-SÍMILES

A neuromedina B é encontrada em maiores concentrações na hipófise de ratos, distribuída entre a adeno e a neuro-hipófise. Quantidades menores são encontradas em várias regiões do cérebro, glândula adrenal, trato gastrointestinal e medula espinal (32), entre outros tecidos. Já o GRP é encontrado principalmente em fetos humanos e células pulmonares de neonatos, em neurônios do sistema nervoso central e no plexo mioentérico intestinal. Altas concentrações são encontradas nos núcleos hipotalâmicos de ratos, principalmente no núcleo paraventricular (33). Vários neurônios que inervam a adeno-hipófise contêm GRP e foi detectada imunoreatividade para GRP e pré-GRP em células adeno-hipofisárias, produtoras de prolactina e de corticotrofina (34).

O GRP é detectado na tireóide humana entre a 19^a e a 22^a semana de gestação, aumenta após o nascimento, atinge o máximo entre 3 semanas e 5 meses de vida e, então, diminui após os 8 meses de idade (35). Entretanto, a importância destas variações ainda não esclarecida, apesar de já ter sido observado que a administração de GRP aumenta a secreção de hormônios tireóideos em ratos (36).

NEUROMEDINA B E GRP NA HIPÓFISE

A alta concentração de neuromedina B na adeno-hipófise, referida anteriormente, é resultante de síntese local, sendo ali abundante o conteúdo de RNA mensageiro para este peptídeo. Estudos imunocitoquímicos revelaram co-localização de neuromedina B e TSH em adeno-hipófises de ratos, sugerindo que ela seja sintetizada pelos tireotrofos murinos (32,37).

A síntese de neuromedina B na adeno-hipófise parece ser controlada por vários hormônios. Manipulações endócrinas como adrenalectomia, ooforectomia e tireoidectomia resultam em alterações, tanto do RNA mensageiro, quanto do conteúdo intra-hipofisário de neuromedina B (38). Houben et al. (24) observaram aumento nos níveis de RNA mensageiro para neuromedina B após tratamento de cultura de células re-agregadas de hipófise com estrogênio. O conteúdo de neuromedina B na adeno-hipófise muda de acordo com a função tireóidea, estando aumentado no hipertireoidismo e diminuído em animais tireoidectomizados (37,38), indicando regulação de sua síntese pelos hormônios tireóideos (38).

A administração *in vivo* tanto de bombesina quanto da neuromedina B afeta a secreção de prolactina (PRL) (2), do hormônio do crescimento (GH) e do TSH (39), mas o tipo de efeito depende do modelo experimental. Injeções intracerebroventriculares de bombesina inibem a secreção de PRL induzida por estresse (35). Em cultura de células hipofisárias, tanto a bombesina, quanto o GRP e a neuromedina B, estimulam a liberação de GH e de PRL (40).

Quanto à regulação de ACTH, os efeitos destes peptídeos são controversos. Em células dispersas de adeno-hipófise, foi observado efeito estimulatório do GRP sobre a secreção de ACTH, basal ou estimulada por CRH (41,42). Entretanto, outros autores não encontraram qualquer efeito do GRP sobre o ACTH (43). Em experimentos *in vivo*, o tratamento com neuromedina B causou aumento do cortisol sérico devido, provavelmente, a aumento na secreção do ACTH (33).

NEUROMEDINA B E SECREÇÃO DE TIREOTROFINA

O papel funcional da neuromedina B, regulando a liberação da tireotrofina, foi primeiro aventado por Rettori et al. (44), em 1989, quando publicaram resultados sugerindo ser a neuromedina B um inibidor fisiológico da secreção de TSH. A administração de neuromedina B, tanto no 3º ventrículo cerebral quanto por via endovenosa, causou diminuição dos níveis plasmáticos de TSH em ratos normais, enquanto a administração, no 3º ventrículo cerebral, de anticorpo anti-neuromedina B resultou em aumento do TSH plasmático (figura 2). Esses mesmos autores demonstraram, ainda, que a neuromedina B pode atuar diretamente na adeno-hipófise; quando glândulas isoladas foram incubadas com neuromedina B, houve diminuição dose-dependente da secreção de TSH (44), o que foi confirmado por Tajima et al. (45).

O GRP também diminui a secreção de TSH; quando injetado por via intravenosa, induz a diminuição do TSH sérico (46). Em experimentos *in vitro*, a incubação de adeno-hipófises isoladas na presença de 10^{-5} M de GRP causa diminuição de 50% na secreção basal de TSH e na resposta secretória do TSH ao TRH (10). Assim, o efeito do GRP sobre a secreção de TSH é menos potente que o efeito da NB, uma vez que só em concentrações não fisiológicas o GRP é capaz de inibir a liberação de TSH, efeito que já é produzido por 10^{-9} M da neuromedina B (10,44).

Apesar do trabalho de Rettori et al. (44) ter demonstrado a importância fisiológica da neuromedina B, persistiam dúvidas quanto à possibilidade da neuromedina B sintetizada na adeno-hipófise atuar como um modulador local da secreção de TSH. Este aspecto foi esclarecido quando a atuação da neuromedina B endógena foi bloqueada pela adição de anticorpo anti-neuromedina B ao meio de incubação de adeno-hipófises murinas isoladas e houve aumento na secreção de TSH. Este experimento sugeriu que a neuromedina B seja secretada pela adeno-hipófise e atue na própria glândula, inibindo tonicamente a secreção de TSH (48).

O efeito da neuromedina B inibindo a secreção de TSH parece ser bastante potente, uma vez que também foi demonstrado *in vivo*, em animais hipotireóideos (figura 3). No hipertireoidismo não se observou efeito *in vivo*, provavelmente porque a secreção de TSH já é mínima nesses animais (48).

Existem evidências de que os hormônios tireóideos modulem a resposta da adeno-hipófise à neuromedina B, sendo os mecanismos desta modulação ainda desconhecidos. As adeno-hipófises de animais hipotireóideos se mostraram muito sensíveis ao efeito da neuromedina B adicionada ao meio de incubação, sendo a inibição da secreção de TSH observada com molaridades menores do que nas glândulas de animais normais (48). Já no hipertireoidismo, ocorreu um efeito paradoxal, observando-se aumento da secreção de TSH quando foi adicionada neuromedina B ao meio de incubação das adeno-hipófises (49).

O papel do peptídeo endógeno foi, também, investigado nos estados de hipo- e hipertireoidismo. Em adeno-hipófises de animais hipotireóideos, cuja síntese de neuromedina B está diminuída, a administração do anticorpo anti-neuromedina B não produziu efeito, seja *in vivo* seja *in vitro*. Já em glândulas de animais hipertireóideos, que têm alto conteúdo de neuromedina B, a incubação com antisoro anti-NB provocou aumento na secreção de TSH maior do que nas glândulas de animais normais (47). Este resultado su-

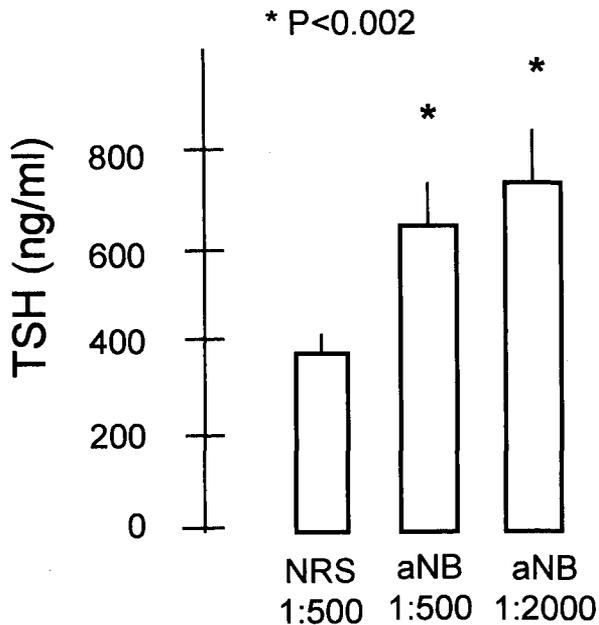


Figura 2. Efeito de administração intracerebroventricular de anticorpo anti-neuromedina B no TSH plasmático (média±EPM) em ratos (adaptado de Rettori et al., ref. 44).

gere que a neuromedina B desempenhe um papel relevante para a inibição de TSH no hipertireoidismo.

O conjunto dos estudos descritos acima mostra que na adeno-hipófise existem interações entre hormônios tireóideos e neuromedina B. O fato da neuromedina B poder estar sendo sintetizada nos tireotrofos sob a regulação dos hormônios tireóideos, atuar fisiologicamente como inibidora local da secreção de TSH e, como descrito na literatura (49), a ação dos hormônios tireóideos suprimindo a secreção de TSH ser mediada, em parte, por intermediários protéicos, nos leva a sugerir que a neuromedina B possa ser um desses intermediários.

Em nossos últimos trabalhos, mostramos que há uma relação temporal entre o efeito supressor de hormônios tireóideos sobre TSH sérico e o aumento do conteúdo adeno-hipofisário de neuromedina B, o que reforça a possibilidade de que a neuromedina B seja um dos fatores que medeiam a supressão aguda da secreção de TSH, induzida pelos hormônios tireóideos (50,51). Em experimentos nos quais tratamos os animais de forma aguda com hormônios tireóideos, observamos aumento no conteúdo de neuromedina B que precede a diminuição da liberação do TSH (50,51). A indução de aumento no conteúdo adeno-hipofisário de neuromedina B pelos hormônios

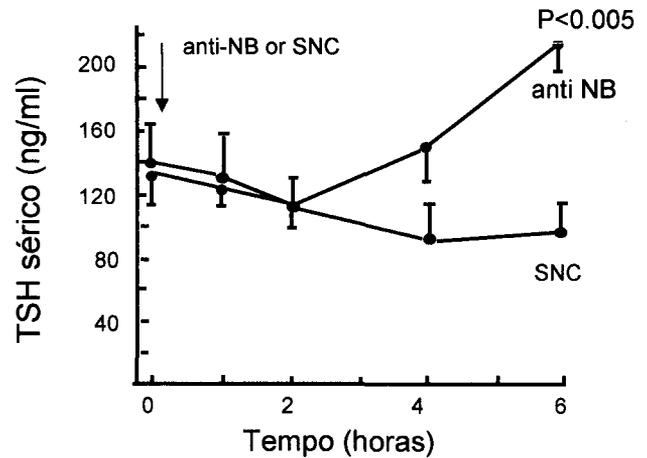


Figura 3. Efeito da neuromedina B na liberação de TSH por adenohipófises isoladas em ratos hipotireóideos (média±EPM) (adaptado de Rettori et al., ref. 47).

tireóideos em animais hipotireóideos é extremamente rápida, encontrando-se valores semelhante aos do grupo normal após 30 minutos da administração de hormônios tireóideos (51). (figura 4) Por outro lado, a administração aguda tanto de T3 quanto de T4 produziu aumento do RNAm para neuromedina B após 3 e 6 horas, respectivamente (52). Este conjunto de resultados nos leva a sugerir que os hormônios tireóideos regulem a expressão da neuromedina B através de mecanismos transcricionais e não transcricionais, uma vez que o conteúdo do peptídeo aumenta mais precocemente que o seu RNAm.

Continuando os estudos da regulação da expressão da neuromedina B, nos interessou estudar se o TRH, o principal estimulador da liberação de TSH, poderia ter algum efeito direto sobre este peptídeo. Os trabalhos anteriores mostraram que o tratamento crônico com TRH, por 12 dias, causa aumento do conteúdo hipofisário da NB em ratos (37). Entretanto, este aumento, provavelmente, se deve ao hipertireoidismo causado por este tratamento prolongado. Para evitar a ação dos hormônios tireóideos escolhemos tempos curtos de administração do TRH na dose de 1,5µg/rato (de 15 a 60 minutos). Observamos diminuição importante tanto do conteúdo do peptídeo quanto do seu RNAm após 15 minutos da

administração do TRH (53). Portanto, através destes resultados, mostramos que o TRH tem um efeito direto na regulação deste peptídeo que independe da ação dos hormônios tireóideos, uma vez que os níveis destes hormônios só começaram a aumentar após 1 hora da administração do TRH. Além disso, esta redução foi temporalmente coincidente com o aumento do TSH sérico em resposta ao TRH. Estes dados nos levam a sugerir que a diminuição da NB hipofisária faz parte do conjunto de respostas do tireotrofo ao TRH que culminam no aumento importante da secreção de TSH induzido agudamente pela administração do TRH.

Recentemente, estudamos também o efeito de estados metabólicos alterados sobre o conteúdo adeno-hipofisário de NB (54). O jejum e o diabetes mellitus nos modelos animais têm sido associados com anormalidades na secreção de TSH (55,56). Em ambos os casos, os hormônios tireóideos séricos estão

diminuídos, enquanto que o TSH sérico pode estar tanto diminuído (57), quanto normal (55). Estas concentrações de TSH baixas na circulação refletem uma taxa de liberação inadequadamente normal, abaixo do patamar esperado em função da diminuição dos hormônios tireóideos. Como a NB tem um importante papel como inibidor fisiológico local da liberação de TSH, nos interessamos em avaliar possíveis alterações no conteúdo adenohipofisário de neuromedina B tanto no jejum quanto no diabetes mellitus (54).

No jejum experimental, após 4 dias, observamos aumento significativo do conteúdo da neuromedina B (54) e 3 dias de jejum já foram suficientes para aumentar os níveis de RNAm do peptídeo (58). No diabetes mellitus experimental, 20 dias após a indução do diabetes encontramos aumento do conteúdo intra-hipofisário de NB (54). Dessa forma, a privação calórica do diabetes mellitus e do jejum muda tanto o conteúdo quanto o RNAm deste peptídeo na adeno-hipó-

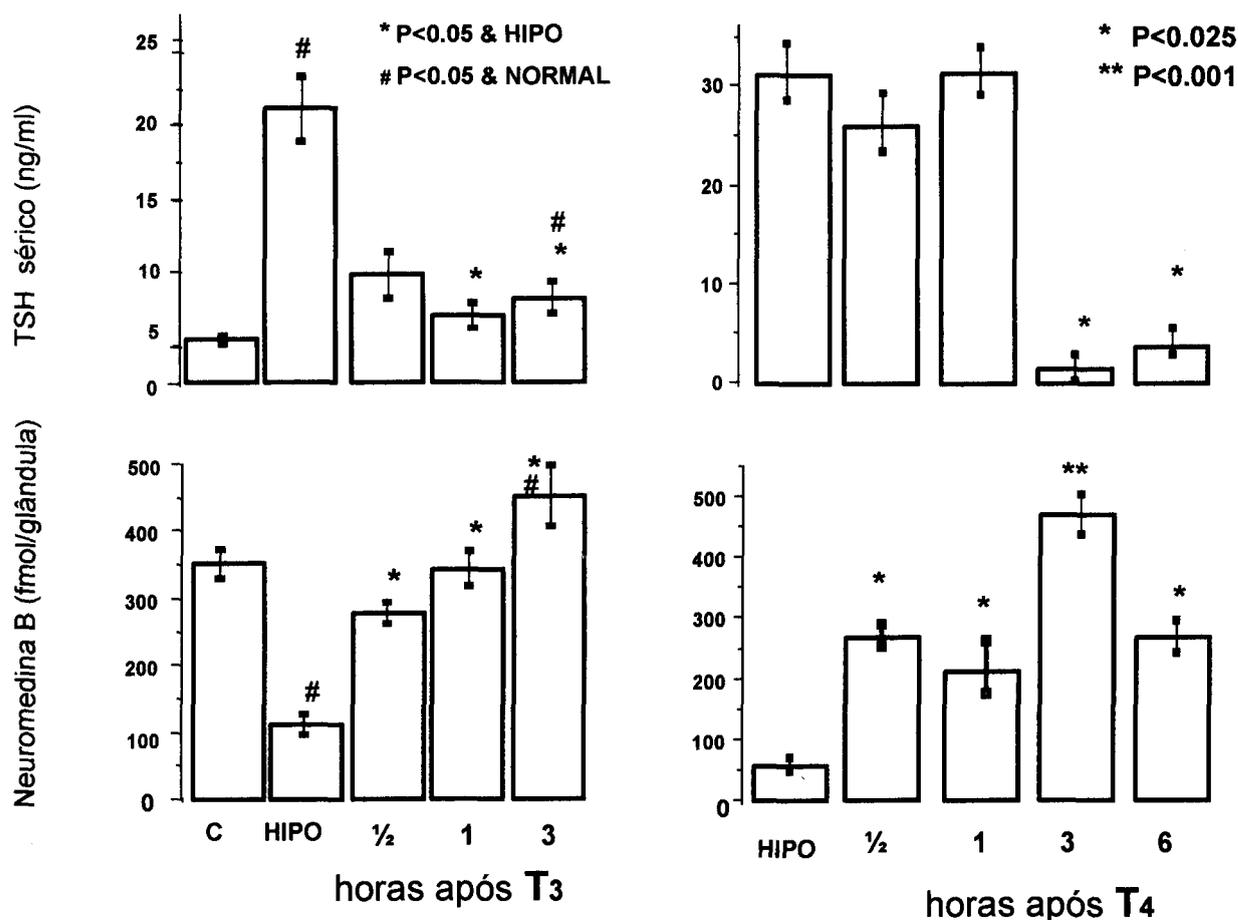


Figura 4. Efeito agudo de hormônios tireóideos na concentração de TSH sérico (A) e no conteúdo de neuromedina B adeno-hipofisário (B) de ratos hipotireóideos. Hipotireoidismo induzido por metimazole 0,03% na água de beber, durante 3 semanas. T4 (0,8µg/100g de peso corporal) e T3 (0,4µg/100g de peso corporal) foram injetados via sc., 0,5, 1, 3 ou 6 horas antes do sacrifício; 6-8 animais por grupo. Resultados expressos como média±EPM (adaptado de Ortiga-Carvalho et al., ref. 51).

fise, por mecanismos ainda a serem elucidados. Uma vez que a NB age como um inibidor local da liberação de TSH, esses resultados sugerem a possibilidade de que o aumento no conteúdo de NB possa estar envolvido na secreção de TSH diminuída nestes estados. Portanto, o aumento de neuromedina B, contribuindo para a diminuição da secreção de TSH, com consequente diminuição da função tireóidea, pode fazer parte de um mecanismo adaptativo para diminuir o gasto metabólico em situações de privação calórica.

Investigamos ainda, a atuação de somatostatina sobre a neuromedina B hipofisária, uma vez que aquele neuro-hormônio é um inibidor da secreção de TSH. Administramos octreotide (Sandostatina® - Sandoz) a ratos, uma vez que a meia-vida da somatostatina é muito curta na circulação, e observamos aumento do conteúdo de NB nas hipófises de ratos hipotireóides (59). Esta observação nos sugere que a neuromedina B também é controlada pela somatostatina, o que corrobora a hipótese dela ser um mecanismo de controle local importante na secreção de TSH.

CONCLUSÃO

A revisão feita acima nos leva a crer que os peptídeos bombesina-símiles são importantes reguladores do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. A neuromedina B reúne os atributos necessários para ser considerada como um fator fisiológico inibitório da secreção de TSH, com características predominantes de regulador autócrino/parácrino. Já o GRP, sendo sintetizado apenas em núcleos hipotalâmicos, poderia funcionar como um neuro-hormônio, cuja relevância fisiológica ainda é questionável. Agonistas ou antagonistas teriam o potencial de modificar a função tireóidea em consequência dos seus efeitos sobre a secreção de TSH. Consideramos, ainda, que a neuromedina B possa ser um modulador ou intermediário dos efeitos dos hormônios que alteram a secreção de TSH, uma vez que a sua expressão adeno-hipofisária é regulada por tais hormônios de uma forma que, funcional e temporalmente, é condizente com esta hipótese. Para o futuro, será importante explorar o possível papel destes peptídeos na fisiopatologia do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. Particularmente interessante seria investigar o envolvimento destes peptídeos na gênese dos tumores de tireotrofos, uma vez que tanto NB como GRP têm efeitos no controle da multiplicação celular. Assim, o conjunto de evidências experimentais nos sugere ser a neuromedina B um peptídeo essencial para o controle da secreção de TSH e, por conseguinte, da função da tireóide.

REFERÊNCIAS

1. Houben H, Deneef C. Stimulation of growth hormone and prolactin release from rat pituitary cell aggregates by bombesin- and ranatensin-like peptides is potentiated by estradiol, 5 α -dihydrotestosterone, and dexamethasone. **Endocrinology** 1990;126:2257-66.
2. Westendorf JM, Shonbrunn A. Bombesin stimulates prolactin and growth hormone release by pituitary cells in culture. **Endocrinology** 1982;110:352-6.
3. Pinnock RD, Reynolds T, Woodruff GN. Different types of bombesin receptors on neurons in the dorsal raphe nucleus and rostral hypothalamus in rat brain slices in vitro. **Brain Res** 1994;653:119-24.
4. Ladenheim EE, Jensen RT, Mantey SA, Moran TH. Distinct distributions of two bombesin receptor subtypes in the rat central nervous system. **Brain Res** 1992;593:168-78.
5. McDonald TJ, Jornvall H, Nilsson G, Vagne M, Ghatei M, Bloom SR, et al. Characterization of a gastrin releasing peptide from porcine non-antral gastric tissue. **Biochem Biophys Res Comm** 1979;90:277-82.
6. Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin B: a novel bombesin-like peptide identified in porcine spinal cord. **Biochem Biophys Res Comm** 1983;114:541-8.
7. Plamondon H, Merali Z. Effects of central neuromedin B and related peptides on blood glucose. **Regul Pep** 1993;47:133-40.
8. Wada E, Way J, Shapira H, Kusano K, Lebecq-Verheyden AM, Coy D, et al. cDNA cloning, characterization, and brain region-specific expression of a neuromedin B-preferring bombesin receptor. **Neuron** 1991;6:421-30.
9. Kilgore WR, Mantyh CR, McVey DC, Vigna SR. Bombesin/GRP-preferring and neuromedin B-preferring receptors in the rat urogenital system. **Neuropeptides** 1993;24:43-52.
10. Santos CV, Pazos-Moura CC, Moura EG. Effects of gastrin releasing peptide (GRP) and its antagonists on TSH secretion from isolated rat pituitaries glands. **Life Sci** 1995;57:911-5.
11. Castiglione R, Gozzini L, Galantino M, Corradi F, Srandini E, Molinari I, et al. Bombesin receptor antagonists. II **Farmacologia** 1991;46:743-57.
12. Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin B is a major bombesin-like peptide in rat brain: regional distribution of neuromedin B and neuromedin C in rat brain, pituitary and spinal cord. **Biochem Biophys Res Comm** 1984;124:925-32.
13. Ohki Hamazaki H, Watase K, Yamamoto K, Ogura H, Yamamoto M, Yamada K, et al. Mice lacking bombesin receptor subtype-3 develop metabolic defects and obesity. **Nature** 1997;390:165-9.
14. Hampton LL, Landenheimer EE, Akeson M, Way JM, Weber HC, Sutliff VE, et al. Loss of bombesin-induced feeding suppression in gastrin-releasing peptide receptor-deficient mice. **PNAS** 1998;95:3188-92.
15. von Scherenck T, Wang LH, Coy DH, Villanueva ML, Mantey S, Jensen RT. Potent bombesin receptor antagonists distinguish receptor subtypes. **Am J Physiol** 1990;259:G468-73.

16. von Scherenck T, Heinz-Erian P, Moran T, Mantex SA, Gardner JD, Jensen RT. Neuromedin B receptor in esophagus: evidence for subtypes of bombesin receptors. **Am J Physiol** 1989;256:G747-58.
17. Weber HC, Hampton LL, Jensen RT, Battey JF. Structure and chromosomal localization of the mouse bombesin receptor subtype 3 gene. **Gene** 1998;211:125-31.
18. Kusui T, Benya RV, Battey JF, Jensen RT. Glycosylation of bombesin receptor: characterization, effect on binding, and G-protein coupling. **Biochemistry** 1994;33:12968-80.
19. Fisher JB, Schonbrunn A. The bombesin receptor is coupled to a guanine nucleotide-binding protein which is insensitive to pertussis and cholera toxins. **J Biol Chem** 1988;263:2808-16.
20. Battey JF, Way J, Corjay MH, Shapira H, Kusano K, Harkins R, et al. Molecular cloning of the bombesin/GRP receptor from Swiss 3T3 cells. **Proc Natl Acad Sci** 1991;88:395-9.
21. Wu JM, Nitecki DE, Biancalana S, Feldman R. Discovery of high affinity bombesin receptor subtype 3 agonists. **Mol Pharmacol** 1996;50:1355-63.
22. Wang LH, Battey JF, Wada E, Lin JT, Mantey S, Coy DH, et al. Activation of neuromedin B-preferring bombesin receptors on rat glioblastoma C-6 cells increases cellular Ca²⁺ and phosphoinositides. **Biochem J** 1992;286:641-8.
23. Ohki Hamazaki H, Watase K, Yamamoto K, Ogura H, Yamada K, Maedo H, et al. Mice lacking bombesin receptor subtype-3 develop metabolic defects and obesity. **Nature** 1997;390:165-9.
24. Houben H, Vandembroucke AT, Verheyden AM, Deneef C. Expression of the genes encoding bombesin-related peptides and their receptors in anterior pituitary tissue. **Mol Cell Endocrinol** 1993;97:159-64.
25. Otsuki M, Fujii M, Nakamura T. Effects of neuromedin B and neuromedin C on exocrine and endocrine rat pancreas. **Am J Physiol** 1987;252:G491-8.
26. Sakamoto A, Kitamura K, Haraguchi Y, Yoshida T, Tanaka K. Immunoreactive neuromedin B and neuromedin C: distribution and molecular heterogeneity in rat and human tissues extracts. **Am J Gastroenterol** 1987;82:1035-41.
27. Krane IM, Naylor SL, Helin-Davis D, Chin WW, Spindel ER. Molecular cloning of cDNAs encoding the human bombesin-like peptide neuromedin B. **J Biol Chem** 1988;263:13317-23.
28. Spindel ER, Krane IM. Molecular biology of bombesin-like peptides comparison of cDNA encoding human GRP, human neuromedin B and amphibian ranatensin. **Ann NY Acad Sci** 1988;547:10-20.
29. Hearn SC, Jones PM, Ghatei MA, Byrne J, Hill SF, Bloom SR. The presence, characterization and synthesis of neuromedin B in the human pituitary gland. **Neuroendocrinology** 1992;56:729-34.
30. Baraniuk JN. Bombesin-like peptides. In: Becker KL, ed. **Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism**, 2nd ed. JB Lippincott Company, Philadelphia, pp. 1415-9.
31. Reeve JR, Walsh JH, Chew P, Clark B, Hawke D, Shively JE. Amino acid sequences of three bombesin like peptides from canine intestine extracts. **J Biol Chem** 1983;258:5582-8.
32. Domin J, Polak JM, Bloom SR. The distribution and biological effects of neuromedin B and U. **Ann NY Acad Sci** 1988;547:391-403.
33. Malendowicz LK, Markowska A. Neuromedins and their involvement in the regulation of growth, structure and function of the adrenal cortex. **Histol Histopathol** 1994;9:591-601.
34. Houben H, Deneef C. Evidence for the presence of gastrin-releasing peptide immunoreactivity in rat anterior pituitary corticotrophs, AtT20 cells, and GH3 cells: failure to demonstrate participation in local control of hormone release. **Endocrinology** 1991;128:3208-18.
35. Taché Y, Melchiorri P, Negri L. Bombesin-like peptides in health and disease. **Ann NY Acad Sci** 1988;547:217-67.
36. Ahrén B. Effect of gastrin releasing peptide on basal and stimulated thyroid hormone secretion in the mouse. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1989;120:245-9.
37. Steel JH, Van Noorden S, Ballesta J, Gibson SJ, Ghatei MA, Burrin J, et al. Localization of 7B2, neuromedin B, neuromedin U in specific cell types of rat, mouse, and human pituitary, in rat hypothalamus, and in 30 human pituitary and extrapituitary tumors. **Endocrinology** 1988;122:270-82.
38. Jones PM, Withers DJ, Ghatei MA, Bloom SR. Evidence for neuromedin B synthesis in the rat anterior pituitary gland. **Endocrinology** 1992;130:1829-36.
39. Mitsuma T, Nogimori T, Chaya M. Bombesin inhibits thyrotrophin secretion in rats. **Acta Endocrinol** 1985;108:79-84.
40. Houben H, Deneef C. Regulatory peptides produced in the anterior pituitary. **Trends Endocrinol Metab** 1990;12:398-403.
41. Hale AC, Price J, Ackland JF, Doniach I, Ratter S, Besser GM, et al. Corticotrophin-releasing factor mediated adrenocorticotrophin release from rat anterior pituitary cells is potentiated by C-terminal gastrin-releasing peptide. **J Endocrinol** 1984;102:121-3.
42. Familiari M, Funder JW, Giraud AS. Bombesin potentiation of CRF stimulated ACTH release is dependent on presence of glucocorticoids. **Regul Pep** 1987;19:107-12.
43. Watanabe T, Orth DN. Effect of several in vitro systems on the potencies of putative adrenocorticotrophin secretagogues on rat anterior pituitary cells. **Endocrinology** 1988;122:2299-308.
44. Rettori V, Milenkovic L, Fahin AM, Polak J, Bloom SR, McCann SM. Role of neuromedin B in the control of the release of thyrotropin in the rat. **Phys Sci** 1989;86:4789-92.
45. Severi C, Jensen RT, Espamer V, D'Arpino L, Coy DH, Torsoli A, et al. Different receptors mediate the action of bombesin-related peptides on gastric smooth muscle cells. **Am J Physiol** 1991;260:G683-G90.
46. Tajima K, Namba M, Oda Y, Matsui I, Mori M, Kitajima K, et al. Inhibitory effect of neuromedin B on the release of thyrotropin from perfused rat pituitaries. **Biomed Res** 1989;10:443-6.
47. Rettori V, Pazos-Moura CC, Moura EG, Polak J, McCann SM. Role of neuromedin B in the control of the release of thyrotropin in hypothyroid and hyperthyroid rats. **Proc Natl Acad Sci** 1992;89:3035-9.
48. Pazos-Moura CC, Ortiga TMR, Curty FH, Moreira RMS, Lisboa PCS. Paradoxical effect of neuromedin B and thy-

- roxin on thyrotropin secretion from isolated hyperthyroid pituitaries. **Braz J Med Biol Res** 1993;26:1349-54.
49. Melmed S, Park J, Hershman JM. Triiodothyronine induces a transferable factor which suppresses TSH secretion in cultured mouse thyrotrophic tumor cells. **Biochem Biophys Res Comm** 1981;98:1022-8.
50. Ortiga-Carvalho TM, Curty FH, Pazos-Moura CC. Acute effect of thyroxine on pituitary neuromedin B content of hypothyroid rats and its correlation with thyrotropin secretion. **Braz J Med Res** 1995;28:667-71.
51. Ortiga-Carvalho TM, Polak J, McCann S, Pazos-Moura CC. Effect of thyroid hormones on pituitary neuromedin B and possible interaction between thyroid hormones and neuromedin B on thyrotropin secretion. **Regul Pep** 1996;67:47-53.
52. Ortiga-Carvalho TM, Oliveira KJ, Pazos-Moura CC. Acute effect of thyroid hormones on pituitary neuromedin B mRNA. **VIII Congress Latin-American Thyroid Society 1999**;(abstract OR08).
53. Ortiga-Carvalho TM, Oliveira KJ, Pazos-Moura CC. TRH rapidly decreases the expression of neuromedin B, a pituitary TSH inhibitory peptide. **VIII Congress Latin-American Thyroid Society 1999**;(abstract P05).
54. Ortiga-Carvalho TM, Curty FH, Nascimento-Saba CC, Moura EG, Polak J, Pazos-Moura CC. Pituitary neuromedin B content in experimental fasting and diabetes mellitus and correlation with thyrotropin secretion. **Metabolism** 1997;46:149-53.
55. Connors JM, DeVito WJ, Hedge GA. Effects of food deprivation on the feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of the rat. **Endocrinology** 1985;117:900-1006.
56. Chamas H, Hershman JM. Effects of diabetes mellitus on thyrotropin release from isolated rat thyrotrophs. **Am J Med Sci** 1990;300:16-21.
57. Ortiz-Caro J, Gonzales C, Jolin T. Diurnal variations of plasma growth hormone, thyrotropin, thyroxine, and triiodothyronine in streptozotocin-diabetic and food-restricted rats. **Endocrinology** 1984;115:2227-32.
58. Ortiga-Carvalho TM, Oliveira KJ, Passos MCF, Ramos CF, Moura EG, Pazos-Moura EG. Diferentes modelos de desnutrição aumentam a expressão da neuromedina B hipofisária. **XIV FESBE 1999**;(abstract R08.064):p.224.
59. Curty FH, Lisboa PC, Ortiga-Carvalho TM, Pazos-Moura CC. Acute effect of somatostatin analog, octreotide, upon 5'-iodothyronine deiodinase activity and pituitary neuromedin B. **The Endocrine Society 80th Annual Meeting, 1998**;(abstract P3-37):p. 408.

Endereço para correspondência:

Tânia Maria Ortiga Carvalho
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
CCS, Bloco G - Cidade Universitária
21.590-900 Rio de Janeiro, RJ.