

Hormônios Tiroideanos: Mecanismo de Ação e Importância Biológica

revisão

RESUMO

Maria Tereza Nunes

Os hormônios tiroideanos desempenham função importante no crescimento, desenvolvimento e metabolismo de todos os vertebrados. A concentração sérica dos mesmos é controlada pelo TRH, somatostatina e TSH, os quais determinam a taxa de biossíntese e secreção hormonal, bem como por desidases (principalmente a do tipo I), enzimas que geram, nos tecidos periféricos, aproximadamente 75% do T3 presente no soro, a partir do T4 circulante; as desidases do tipo II, por outro lado, geram T3 principalmente para os tecidos nos quais são expressas. Os efeitos biológicos dos hormônios tiroideanos são desencadeados por meio da sua interação com receptores nucleares que se apresentam em regiões específicas do DNA, o que determina a ativação ou inibição de seus genes-alvo e o controle da síntese de proteínas específicas. Outras ações dos hormônios tiroideanos são rapidamente desencadeadas (segundos/minutos), o que sugere o envolvimento de mecanismos não genômicos nos efeitos observados. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/6:639-643**)

Descritores: Hormônios tiroideanos; Desidases; Genes-alvo; Efeitos biológicos; Ações genômicas; Ações não genômicas

ABSTRACT

Thyroid Hormones: Mechanism of Action and Biological Significance.

Thyroid hormones play an important role on growth, development and metabolism of all vertebrates. Serum concentration of thyroid hormones are controlled by TRH, somatostatin and TSH which determine the rate of hormone biosynthesis and release, as well as by deiodinases (mainly type I), enzymes which generate in peripheral tissues, approximately 75% of the T3 present in serum, from circulating T4; type II deiodinases, on the other hand, are supposed to generate T3 for the tissues in which they are expressed. The biological effects of thyroid hormones are elicited by means of their interaction with specific nuclear receptors present in specific regions of the DNA, mechanism by which they induce or repress important target genes, controlling, as a consequence, the synthesis of specific proteins. However, some thyroid hormone effects are elicited in seconds or minutes, which suggests the involvement of a non-genomic mechanism of action. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/6:639-643**)

Keywords: Thyroid hormones; Deiodinases; Target genes; Biological effects; Genomic actions; Non-genomic actions

Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), São Paulo, SP.

OS HORMÔNIOS TIROIDEANOS (HT) são fundamentais para o crescimento e desenvolvimento de vários órgãos e tecidos de vertebrados. Embora essa ação já ocorra no período embrionário, alguns desses órgãos e tecidos ainda são imaturos ao nascimento e têm um padrão de desenvolvimento temporal específico, o qual depende de um aporte adequado de triiodotironina (T3), o principal hormônio tiroideano. Dele também

Recebido em 04/04/03

Revisado em 08/07/03

Aceito em 02/09/03

depende o crescimento, a diferenciação e a regulação da atividade e metabolismo desses mesmos órgãos e tecidos na vida adulta, razões pelas quais os hormônios tiroideanos são considerados essenciais para a manutenção da qualidade de vida.

A fonte de HT é a glândula tiróide, que secreta predominantemente tiroxina (T4) da qual deriva, por desiodação, a maior parte do T3 circulante. É do T3, hormônio que apresenta atividade biológica no mínimo 5 vezes maior que a do T4, que depende a atividade de, praticamente, todos os tecidos do organismo, já que todos eles potencialmente expressam receptores de HT. Desta forma, para a manutenção da atividade normal dos tecidos-alvo, níveis intracelulares adequados de T3 devem ser garantidos, o que está na dependência não só da atividade tiroideana como também da geração intracelular deste hormônio, processos que dependem, respectivamente, da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide e da atividade de enzimas específicas, as desidases.

Em linhas gerais, a função tiroideana é regulada pelo hormônio liberador de tirotrófina (TRH) produzido no hipotálamo que, por meio do sistema porta hipotálamo-hipofisário, se dirige à adeno-hipófise, ligando-se em receptores específicos no tirotrofo e induzindo a síntese e secreção de hormônio tirotrófico (TSH). Este, por sua vez, interage com receptores presentes na membrana da célula folicular tiroideana induzindo a expressão de proteínas envolvidas na biossíntese de HT, aumentando a atividade da célula tiroideana e estimulando a secreção hormonal (1).

Quanto às desidases, estas são as principais fontes de T3, circulante e intracelular, e apresentam papéis específicos em função de suas distintas características e formas de regulação.

Até o momento foram clonadas e identificadas três isoformas de desidases, a do tipo 1 (D1), tipo 2 (D2) e tipo 3 (D3) (2-4).

A D1, expressa predominantemente em fígado e rins, tem sua atividade aumentada no hipertiroidismo, diminuída no hipotiroidismo, sendo bloqueada pelo uso de propiltiouracil (PTU), um composto anti-tiroideano que inibe a atividade da tireoperoxidase e, por conseguinte, a biossíntese de HT (5). A D2, altamente expressa no sistema nervoso central (SNC), hipófise, tecido adiposo marrom e placenta, ao contrário, tem a sua atividade elevada no hipotiroidismo e diminuída no hipertiroidismo, sendo insensível ao PTU, porém inibida por T4 pela triiodotironina reversa (rT3), um produto inativo da desiodação do T4 (6). Tanto a D1 quanto a D2 são capazes de gerar T3 (hormônio ativo) e 3,3' T2 (iodotironina inativa) a partir da 5' desiodação do T4 e rT3, respectivamente.

A terceira isoforma de desidase, a D3, é muito expressa nos tecidos em desenvolvimento, principalmente no sistema nervoso central (SNC), embora também seja detectada em tecidos como pele, fígado, placenta e SNC no indivíduo adulto. Da mesma forma que a D1, a D3 apresenta sua atividade elevada no estado de hipertiroidismo e diminuída no hipotiroidismo; entretanto, ela gera apenas produtos inativos, rT3 e 3,3'T2, a partir do T4 e T3, pois atua removendo o iodo da posição 5 destas iodotironinas (3).

Ainda, uma característica comum das três isoformas de desidase é que elas podem ser inibidas por ácido iopanóico ou ipodato.

A diferente distribuição tecidual e os distintos mecanismos de regulação das três desidases fazem com que elas desempenhem papéis fisiológicos muito peculiares. Enquanto a D1 gera T3 para o líquido extracelular (LEC), disponibilizando, assim, esse hormônio para os tecidos, a D2 tem importante papel na geração de T3 nos próprios tecidos em que são expressas, o que permite a sua pronta utilização (6). A D3, por outro lado, é importante para a degradação do HT, limitando sua ação biológica. Uma vantagem adicional dos tecidos que expressam D2 e/ou D3 é que eles estão, de certa forma, protegidos de alterações funcionais tiroideanas, já que frente ao hipotiroidismo, a atividade da D2 se eleva, enquanto a da D3 cai, ocorrendo o contrário em situações de hipertiroidismo, de modo a garantir níveis intracelulares adequados de T3 (7,8). Esse papel é excepcionalmente relevante durante o período embrionário e neonatal, quando o hormônio tiroideano é essencial para o estabelecimento e complementação do processo de diferenciação de vários tecidos e órgãos, como é o caso do sistema nervoso central. Neste, o T3 é de fundamental importância para estímulo da síntese de fatores de crescimento, como o *nerve growth factor* (NGF) e o *insulin-like growth factor* (IGF), dos quais depende a ativação dos processos de proliferação, sinaptogênese e mielinização neuronal.

Assim, garantidos os níveis adequados de T3 no LEC (via D1) e no líquido intracelular (via D2 e/ou D3), as ações biológicas do HT passam a depender de forma importante de sua interação com receptores de alta afinidade (receptores tiroideanos - TRs), localizados no núcleo das suas células alvo.

Os TRs são fatores transcricionais que regulam a expressão de genes por meio da interação com seqüências específicas do DNA conhecidas como elementos responsivos ao hormônio tiroideano (TREs). Estes correspondem às seqüências hexaméricas de nucleotídeos, na configuração [AGGT(C/A)A], ori-

entadas em duas metades na forma de palíndromos ou anti-palíndromos, nas quais se ligam receptores de HT, na forma de homodímeros (dois TRs) ou heterodímeros (um TR e outro receptor, como o do ácido retinóico). Os genes que apresentam essas seqüências são considerados genes-alvo do T3.

Os TRs pertencem a uma família de receptores que inclui os receptores de glicocorticóides, mineralocorticóides, estrógenos, progestágenos, vitamina D e ácido retinóico. Eles são produtos da expressão de dois genes localizados no cromossomo 17 e 3, sendo denominados respectivamente de TR α e β . Por *splicing* alternativo, cada gene gera, pelo menos, duas isoformas de TRs, o TR α 1, TR α 2, TR β 1 e TR β 2, cada uma delas apresentando 3 domínios: (a) um domínio independente de ligante, localizado na sua porção aminoterminal, (b) um domínio de ligação ao DNA, que apresenta dois "dedos de zinco", formados pela ligação de 4 resíduos de cisteína ao Zn e (c) um domínio de ligação ao ligante (T3), localizado na sua porção carboxi-terminal. O TR α 2, contudo, não apresenta domínio de ligação ao T3, de modo que a sua expressão em um determinado tecido deve, na verdade, impedir que a ação do T3 seja exercida no mesmo, já que pode se ligar ao TRE e/ou formar dímeros com outros TRs, impedindo assim a ligação destes ao elemento responsivo. Essas isoformas apresentam-se diferencialmente expressas nos diversos tecidos. No coração, observa-se expressão tanto da isoforma α , que é a predominante, quanto da β ; esta, contudo, se apresenta mais expressa na hipófise e fígado. Outras isoformas de TRs estão sendo identificadas e suas estruturas definidas (1).

A interação do T3 com seus receptores nucleares leva, portanto, à ativação ou inibição da expressão desses genes-alvo, o que implica no estímulo ou bloqueio da síntese de proteínas específicas, mecanismo pelo qual o HT exerce os seus efeitos biológicos nas células. Na verdade, proteínas co-ativadoras e co-repressoras participam ativamente desse processo. Acredita-se que, em grande número de genes alvo do HT, proteínas co-repressoras se encontrem ligadas aos TRs e que as alterações conformacionais no TR, geradas pela interação do HT com o mesmo, diminuam sua afinidade pelas proteínas co-repressoras, atraindo as co-ativadoras, mecanismo pelo qual se daria a ativação da expressão de genes específicos.

Como exemplo de genes alvo do T3 temos o do GH (8,9), da MHC I e II (cadeia pesada da miosina do tipo I e II) (10,11), da α e β MHC (isoforma α e β da cadeia pesada da miosina), da SERCA I e II (isoformas I e II da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático) (12-14), do receptor β adrenérgico (15), do NGF (fator

de crescimento neuronal) (16), do TSH (17), do TRH (18), entre outros. Dentre eles temos que o T3 ativa a taxa de transcrição (a) do gene do GH, mecanismo pelo qual participa ativamente do processo de crescimento, (b) dos genes da α MHC e MHC II, responsáveis pelo aumento da velocidade de contração no músculo cardíaco e esquelético, respectivamente, (c) da SERCA I, cujo resultado é o encurtamento do tempo de contração do músculo esquelético, o qual, por se relaxar mais rapidamente, torna-se apto para responder a novos estímulos, contraindo-se, efeito que, associado ao descrito no item (b), eleva a velocidade de contração do músculo esquelético. O músculo cardíaco só expressa a SERCA II, que também tem a sua taxa de transcrição aumentada pelo T3, o que, juntamente com a elevação da expressão da α MHC e a redução da do β MHC, faz com que a velocidade de contração do músculo cardíaco também aumente, o que reflete na elevação da frequência cardíaca (FC), nos estados de hipertiroidismo. A FC também se eleva em função do estímulo da transcrição do gene do receptor β adrenérgico e conseqüente elevação do número destes receptores no músculo cardíaco, o que aumenta a sua resposta às catecolaminas, bem como em função da modulação da expressão gênica de canais de K⁺ na região do marca passo cardíaco. Os efeitos repressores do T3 sobre os genes do β TSH e do TRH são a base molecular do efeito de *feedback* negativo exercido pelo hormônio tiroideano sobre a hipófise e hipotálamo, respectivamente. Na verdade, o *feedback* negativo é exercido pelo T3 gerado localmente a partir da desiodação do T4. A ativação da transcrição do gene que codifica o NGF leva à proliferação neuronal, mielinização, sinaptogênese e vascularização do SNC no período embrionário, razão pela qual, no hipotiroidismo congênito, observa-se acentuado grau de retardamento mental (cretinismo).

Efeitos sobre a expressão de genes que codificam as enzimas relacionadas ao metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas são os responsáveis pelas alterações metabólicas detectadas nas disfunções tiroideanas. Essas ações metabólicas têm também o importante papel de gerar calor, mecanismo pelo qual a temperatura corporal é mantida a 37°C.

Apesar de ser consenso que a ação do HT se dê por ativação/inibição da transcrição de genes específicos, vários dos seus efeitos são observados em tempo extremamente curto (poucos minutos) para justificar uma ação nuclear. Ainda, outros efeitos do T3 têm sido observados na presença de actinomicina D, conhecido bloqueador da transcrição gênica. Esses dados sugerem que este hormônio também exerça ações extranucleares ou não genômicas.

Essas ações não genômicas vem ganhando evidência na literatura nos últimos 15 anos, embora estudos desenvolvidos na década de 70 já indicassem que o T3 pudesse exercer seus efeitos diretamente sobre a mitocôndria. Todavia, a clonagem das isoformas de TRs e a identificação do mecanismo de ação nuclear do HT fizeram com que esses trabalhos ficassem relegados a um segundo plano.

Algumas das características que distinguem ações genômicas das não genômicas do HT incluem: (a) a necessidade da presença do receptor nuclear para estabelecimento das ações genômicas, o que não se verifica para o estabelecimento de ações não genômicas, as quais podem ser evidenciadas, por exemplo, em hemácias, que, como se sabe, são células anucleadas; (b) o tempo de desencadeamento do efeito biológico que, no caso da ação genômica, é suficientemente longo para permitir a ativação da transcrição gênica, e que no caso da ação não genômica, se verifica de segundos a minutos até 1 hora; (c) efeitos que são desencadeados preferencialmente pelo T3, no caso da ação genômica, enquanto as ações não genômicas ocorrem tanto por ação do T3, T4, como também por rT3 e T2, iodotironinas estas consideradas biologicamente inativas em termos de ações nucleares dos HT, já que a afinidade dos TRs por elas é praticamente nula; (d) a amplitude do efeito biológico, que é extremamente elevada na ação genômica e pequena (em geral menor que uma vez, podendo ser até de várias vezes) na ação não genômica e (e) pouco ou nenhum envolvimento das vias de transdução de sinais na ação genômica, enquanto várias das ações definidas como não genômicas envolvem as vias relacionadas ao AMPc, Calmodulina, fosfatidilinositol, as quais ativam quinases protéicas específicas (19).

Dentre as ações do T3 descritas como extranucleares, podemos citar as alterações no citoesqueleto de actina em células gliais, mecanismo pelo qual o HT provocaria as modificações na atividade da D2 no tecido nervoso. Alterações no transporte de solutos pela membrana plasmática (Ca^{2++} , Na^+ , glicose, aminoácidos) também têm sido descritas em hemácias e cardiomiócitos em cultura, sendo que, nestes últimos, alterações na atividade de algumas ATPases (Ca^{++} ATPase e Na^+/K^+ ATPase) também foram evidenciadas (19). Ainda, efeitos sobre a atividade de quinases protéicas (PKA, MAPK) e sobre a eficiência da tradução e meia-vida de mRNAs específicos (como a do GH e enzima málica), bem como na modulação da respiração mitocondrial vêm sendo relatadas como independentes da transcrição de genes específicos (19).

Com relação à *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), há evidências de que o T3 induz sua ativação e translocação nuclear, o que levaria à fosforilação da isoforma β do receptor de hormônio tiroideano e ao aumento da sua afinidade ao T3 o que favoreceria a ação nuclear deste hormônio. Independentemente desta ação específica na fosforilação do TR β , o hormônio tiroideano poderia, por meio da ativação da enzima MAPK, participar na modulação dos sinais de transdução, interferindo desta forma com vários processos fisiológicos (20).

Dessa maneira, as ações que o T3 desencadeia nas suas células alvo repercutem em efeitos biológicos marcantes na atividade dos vários tecidos e sistemas, os quais, em geral, têm sua atividade bastante elevada quando sob a ação deste hormônio, o qual eleva a expressão e a atividade de várias enzimas do metabolismo oxidativo, ATPases, transportadores iônicos e proteínas importantes para o desenvolvimento de várias funções específicas dos mesmos. E, embora esteja muito bem definido que o mecanismo de ação deste hormônio envolva modificações na expressão de genes específicos (ação transcricional), não se pode desprezar o crescente número de relatos na literatura de ações do T3 consideradas não genômicas, ainda que o mecanismo envolvido no estabelecimento desses efeitos não esteja completamente esclarecido.

REFERÊNCIAS

1. Greenspan MF. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Strewler GJ, editors. **Basic & clinical endocrinology**. 5th ed. London: Prentice Hall, 1997. p.193-262.
2. Berry MJ, Banu L, Larsen PR. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. **Nature** 1991;349:438-40.
3. Crouteau W, Whittemore SL, Schneider MJ, St Germain DL. Cloning and expression of a cDNA for a mammalian type III iodothyronine deiodinase. **J Biol Chem** 1995;270:16569-75.
4. Crouteau W, Darvey JC, Galton VA, St Germain DL. Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase: A selenoprotein differentially expressed and regulated in the human brain and other tissues. **J Clin Invest** 1996;98:105-17.
5. Chopra IJ. A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T4) to 3,3',5-triiodothyronine (T3) *in vitro*. **Endocrinology** 1977;101:453-63.
6. Kohrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: The deiodinase family. **Mol Cell Endocrinol** 1999;151:103-19.
7. Silva JE, Larsen PR. Contributions of plasma triiodothyronine and local thyroxine monodeiodination to triiodothyronine to nuclear triiodothyronine receptor satu-

- ration in pituitary, liver, and kidney of hypothyroid rats. Further evidence relating saturation of pituitary nuclear triiodothyronine receptors and the acute inhibition of thyroid-stimulating hormone release. **J Clin Invest** 1978;61:1247-59.
8. Volpato CB, Nunes MT. Functional evidence for the presence of type II 5'-deiodinase in somatotropes and its adaptative role in hypothyroidism. **Neuroendocrinology** 2001;74:220-6.
 9. Samuels HH. Cis-acting elements of the rat growth hormone gene, which mediate basal and regulated expression by thyroid hormone. **J Biol Chem** 1987;262:6373-82.
 10. Fitts RH, Winder WW, Brooke MH, Kaiser KK, Holloszy JO. Contractile, biochemical, and histochemical properties of thyrotoxic rat soleus muscle. **Am J Physiol** 1980;238:C15-C20.
 11. Santos RA, Giannocco G, Nunes MT. Thyroid hormone stimulates myoglobin expression in soleus and extensor digitorum longus muscles of rats: Concomitant alterations in the activities of Krebs cycle oxidative enzymes. **Thyroid** 2001;11:545-50.
 12. Nunes MT, Bianco AC, Migala A, Agostini B, Hasselbach W. Thyroxine induced transformation in sarcoplasmic reticulum of rabbit soleus and psoas muscles. **Z Naturforsch** 1985;40c:726-34.
 13. Roher D, Dillmann W H. Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the rat heart. **J Biol Chem** 1988;263:6941-4.
 14. Balkman C, Ojamaa K, Klein I. Time course of the *in vivo* effects of thyroid hormones on cardiac gene expression. **Endocrinology** 1992;130:2001-6.
 15. Williams LT, Lefkowitz RJ. Thyroid hormone regulation of β -adrenergic receptor number. **J Biol Chem** 1977;252:2787-9.
 16. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. **Neurosci Biobehav Rev** 2002;26:45-60.
 17. Shupnik MA. Thyroid hormone suppression of pituitary hormone gene expression. **Rev Endocr Metab Disord** 2000;1:35-42.
 18. Guissouma H, Ghorbel MT, Seugnet I, Ouatas T, Demeneix BA. Physiological regulation of hypothalamic TRH transcription *in vivo* is T3 receptor isoform specific. **Faseb J** 1998;12:1755-64.
 19. Davis PJ, Davis FB. Non-genomic actions of thyroid hormone. **Thyroid** 1996;6:497-504.
 20. Shih A, Lin HY, Davis FB, Davis PJ, Stratton VA. Thyroid hormone promotes serine phosphorylation of p53 by mitogen-activated protein kinase. **Biochemistry** 2001;40:2870-8.
- Endereço para correspondência:**
- Maria Tereza Nunes
Departamento de Fisiologia e Biofísica - ICB-USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 1524
05508-900 São Paulo, SP
Fax: (011) 3091-7285
e.mail: mtnunes@fisio.icb.usp.br