

L-tiroxina y L-triiodotironina en tejidos cerebrales de rata adulta. Afectación ante un estado hipotiroideo

A. Serrano-Lozano, P. Morata*, M. Montiel, J. P. Pérez-Aguilar y M. Morell

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga
29071 Málaga (España)

(Recibido el 15 de abril de 1991)

A. SERRANO-LOZANO, P. MORATA, M. MONTIEL, J. P. PÉREZ-AGUILAR and M. MORELL. *Thyroid Hormones in Brain Regions of Adult Rat. Effect of Hypothyroidism*. Rev. esp. Fisiol., 47 (3), 141-146, 1991.

The L-thyroxine and L-triiodothyronine concentrations in several brain areas (cerebral cortex, brain stem, hypothalamus, total brain and hypophysis) in normal and hypothyroid rats have been studied. Results show that L-thyroxine values at tissue level are inferior in the hypothyroid group, although non-significant with respect to the control group, whereas L-triiodothyronine presents values similar to the hypothyroid group and its control in all the brain regions studied with the exception of hypophysis. These results show that in hypothyroid situations exist a compensatory mechanism for maintaining the adequate L-triiodothyronine levels in several brain areas, although the serum levels are strongly decreased in hypothyroid animals.

Key words: Thyroid hormones, Brain regions, Surgical hypothyroidism

Las hormonas tiroideas L-tiroxina (T_4) y L-triiodotironina (T_3) intervienen directa o indirectamente en la maduración y control de casi todos los procesos biológicos del organismo siendo esenciales para el desarrollo normal del sistema nervioso, ejerciendo profundos efectos sobre su cre-

cimiento, desarrollo y maduración (1, 5, 15).

Diversos estudios (4) han establecido que sólo del 12 al 20 % de la T_3 producida es secretada por el tiroides, mientras que al menos un 80 % se produce en tejidos periféricos por medio de la monodesiodación de la T_4 . De las dos hormonas tiroideas con actividad biológica, la T_4 es considerada generalmente como una pro-

* A quien debe dirigirse toda la correspondencia.

hormona con poca bioactividad intrínseca, siendo la T_3 la principal hormona activa.

En este sentido, la monodesiodación de T_4 puede ser considerada como una vía de activación que genera la hormona activa T_3 . Este proceso, muy extendido a nivel orgánico, se lleva a cabo por distintas desiodasas, siendo producido a nivel de cerebro e hipófisis, sobre todo por la desiodasa tipo II (2).

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar las concentraciones de T_4 y T_3 en diferentes tejidos cerebrales de rata adulta, así como su modificación ante un hipotiroidismo prolongado, ya que parece que, ante este estado entran en funcionamiento una serie de mecanismos que modulan estas concentraciones. Las regiones estudiadas han sido: corteza cerebral, cerebelo, tronco encéfalo, cerebro total, hipotálamo e hipófisis.

Material y Métodos

Se han utilizado ratas Wistar machos, alimentadas con dieta estándar de laboratorio y agua de bebida *ad libitum*. Los animales tomados al azar, fueron controlados desde su nacimiento, siguiendo un régimen de vida en cautividad a una temperatura ambiente de 20 °C y mantenidos con iluminación artificial en ciclos luz/oscuridad de 14/10 horas. El destete de las crías se realizó a los 21 días de vida.

Tiroidectomía experimental (Tx). — El hipotiroidismo se indujo a los 28 días por tiroidectomía quirúrgica bajo anestesia con éter etílico y tratamiento posterior con 100 μ Ci de I^{131} (Amersham) intraperitonealmente en el plazo de una semana después de la intervención (13).

El grupo control (CTx) se sometió a una falsa operación a los 28 días de vida y, posteriormente, en el plazo de una semana se administró a cada animal vía i.p., 0,1 ml de una solución tampón fosfato isotónico

estéril de ClNa, conteniendo 1 mg/ml de tiosulfato sódico (líquido de dilución del I^{131}). Los animales se sacrificaron a los días de vida, entre las 10,00-12,00 de la mañana, por decapitación sin anestesia.

Recogida de muestras. — El suero se obtuvo por centrifugación de la sangre a 1000 g durante 20 min a 4 °C y se almacenó a -40 °C para posteriores determinaciones de T_3 y T_4 . Las diferentes regiones cerebrales extraídas, fueron pesadas y homogeneizadas en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl 0,05 M, pH 7,4, a 4 °C.

Determinación de hormonas tiroideas. — Las hormonas tiroideas totales (T_4 y T_3) en suero se determinaron por RIA. Previamente a este ensayo se llevó a cabo un proceso de extracción con objeto de obtener un extracto final libre de sustancias que pudieran alterar la valoración de las hormonas. El método seguido fue el de extracción con etanol, descrito inicialmente por TAKAISHI *et al.* (19) y modificado por OBREGÓN *et al.* (12).

El porcentaje de recuperación de la extracción con etanol en tejidos cerebrales oscilaba alrededor del 93 % para la T_4 y del 91 % para la T_3 y, en la extracción en suero, alrededor del 72 % y del 76 % para la T_4 y la T_3 , respectivamente.

El problema de la heterogeneidad de especies fue abordado en este trabajo mediante la preparación de curvas patrones, adaptadas a cada tipo de muestra, tratadas mediante el mismo proceso de extracción que éstas, con lo que el mayor porcentaje de pérdida en la extracción de hormonas tiroideas con etanol en suero queda mitigado.

El contenido de proteínas en los homogeneizados de tejidos cerebrales fue determinado por el método de LOWRY *et al.* (11).

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el test de Student.

Resultados

Para la comprobación del estado tiroideo de los animales se atendió a tres aspectos fundamentales: peso corporal y peso cerebral al final del experimento, y niveles de hormonas tiroideas totales (T_4 y T_3) en suero.

La tiroidectomía conduce a un descenso estadísticamente significativo en el peso corporal y cerebral, con respecto a su grupo control (tabla I). Igualmente, los niveles hormonales séricos de T_4 y T_3 descienden significativamente en el grupo tiroidectomizado con respecto al control.

Los niveles de T_4 en los tejidos cerebrales muestran valores superiores en el grupo control, aunque no estadísticamente significativos, en relación al grupo tiroidectomizado (tabla II).

Las concentraciones de T_3 en los tejidos cerebrales no muestran diferencias significativas entre el grupo tiroidectomizado y

su control, a excepción de la hipófisis ($p < 0,05$).

Discusión

Son de gran interés los mecanismos por los que las hormonas tiroideas controlan el crecimiento cerebral. La entrada de T_4 exógena al cerebro es el triple en las ratas recién nacidas, y el contenido de hormonas tiroideas en tejido cerebral y en neuronas corticales aisladas es cinco veces mayor a los 10 días (durante el mayor crecimiento cerebral) que en la madurez (20). Ello sugiere que el crecimiento cerebral no es paralelo a la disponibilidad de la hormona del crecimiento, pero es posible un mayor paralelismo con los niveles de hormonas tiroideas durante el crecimiento máximo. Los datos disponibles indican que la T_4 está elevada en el cerebro durante el desarrollo, y es localmente monodesio-

Tabla I. *Peso corporal, peso cerebral total, T_4 y T_3 séricas en ratas tiroidectomizadas y control.*
Los resultados son medias $\pm$ el error estándar de la media. Número de experimentos por grupo, 12.
* $p < 0,05$ con respecto al grupo control.

Grupo	P. corporal (g)	P. cerebral (g)	T_4 total ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$)	T_3 total ($\text{ng}/100 \text{ ml}$)
CTx	296,33 $\pm$ 7,88	1,80 $\pm$ 0,02	4,69 $\pm$ 0,24	26,75 $\pm$ 1,47
Tx	169,41 $\pm$ 15,63*	1,60 $\pm$ 0,01*	1,09 $\pm$ 0,10*	4,91 $\pm$ 1,49*

Tabla II. *Concentración de T_4 (ng/mg de proteína) y T_3 (pg/mg de proteína) en las diferentes regiones cerebrales de ratas controles y tiroidectomizadas.*

Los resultados son medias $\pm$ el error estándar de la media. Número de experimentos por grupo, 6.
* $p < 0,05$.

Tejidos	T_4		T_3	
	CTx	Tx	CTx	Tx
Corteza cerebral	0,68 $\pm$ 0,14	0,35 $\pm$ 0,08	30,28 $\pm$ 7,32	30,69 $\pm$ 4,46
Cerebelo	0,97 $\pm$ 0,13	0,83 $\pm$ 0,18	26,03 $\pm$ 4,98	20,87 $\pm$ 2,60
Tronco encéfalo	0,91 $\pm$ 0,16	0,73 $\pm$ 0,08	29,01 $\pm$ 10,32	21,04 $\pm$ 2,28
Cerebro total	0,77 $\pm$ 0,11	0,69 $\pm$ 0,14	24,57 $\pm$ 2,75	20,69 $\pm$ 2,27
Hipotálamo	3,31 $\pm$ 0,49	3,15 $\pm$ 0,81	131,44 $\pm$ 27,29	124,59 $\pm$ 17,54
Hipófisis	10,71 $\pm$ 1,62	6,89 $\pm$ 2,55	185,48 $\pm$ 27,97	389,26 $\pm$ 67,70*

dada a T_3 , la cual es la principal forma de hormona tiroidea que regula el desarrollo cerebral. La producción activa de T_3 por el cerebro justifica la observación de que la corteza cerebral de rata soporta una marcada reducción en los niveles séricos de T_4 sin hipotiroidismo bioquímico (16).

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran un diferente patrón de comportamiento de las hormonas tiroideas en suero y en regiones cerebrales ante un hipotiroidismo. Así, mientras en el suero queda claramente reflejada la inducción de este estado mediante las bajas concentraciones de T_4 y T_3 , en regiones cerebrales la T_4 aparece con niveles inferiores, aunque no estadísticamente significativos, y la T_3 muestra valores muy próximos entre el grupo hipotiroideo y su control, siendo significativo en hipófisis. En este sentido, GARCÍA-CHACÓN *et al.* (6) encuentran incrementos de T_3 en hipófisis de ratas hipotiroideas adultas.

Estos resultados concuerdan con los de otros autores (7, 9, 10, 12) quienes encuentran que la mayor parte de la T_3 intracelular en cerebro e hipófisis se produce por monodesiodación de la T_4 a nivel local; y asimismo confirman los datos de SILVA *et al.* quienes encuentran que ante una situación de hipotiroidismo el proceso de desiodación de T_4 a T_3 a nivel cerebral se eleva varias veces en su actividad (17, 18), mientras que la degradación de T_3 desciende ante este estado, según refieren KAPLAN y YASKOSKI (8).

Esto sugiere que, en regiones cerebrales ante una situación de hipotiroidismo, la estimulación del paso de T_4 a T_3 , junto con la disminución de la degradación de T_3 , serviría como mecanismo compensatorio a nivel cerebral, manteniendo los niveles tisulares de T_3 , a pesar de la disminución de las hormonas tiroideas en suero.

Debido a la enorme importancia de estos procesos en SNC, DRATMAN *et al.* (3) sugieren la hipótesis de la existencia de una actividad coordinada en cerebro e hígado con el fin de proteger al cerebro de las ex-

cesivas fluctuaciones de las hormonas tiroideas, siendo el objetivo primordial el mantenimiento de los niveles normales de la T_3 cerebral, ya que se piensa que las fluctuaciones de ésta a nivel cerebral, pueden tener consecuencias desfavorables para el organismo.

Esta respuesta defensiva tiene sus limitaciones así, ante un hipotiroidismo intenso y prolongado, inevitablemente se llega a la disminución de los iodocomponentes cerebrales.

Resumen

Se estudian las concentraciones de L-tiroxina y L-triiodotironina en diferentes tejidos cerebrales de rata adulta (corteza cerebral, cerebelo, tronco encéfalo, cerebro total, hipotálamo e hipófisis), así como su modificación ante un estado de hipotiroidismo prolongado. Los resultados obtenidos muestran que, a nivel tisular, los niveles de L-tiroxina son inferiores en el grupo hipotiroideo, aunque no significativos con respecto al grupo control, mientras que la L-triiodotironina presenta valores semejantes entre el grupo hipotiroideo y su control en todas las regiones cerebrales estudiadas, con la excepción de la hipófisis. Estos resultados sugieren que, ante una situación de hipotiroidismo se ponen en funcionamiento una serie de mecanismos compensatorios a nivel cerebral, para el mantenimiento de los niveles tisulares de L-triiodotironina, a pesar de estar significativamente descendidas en suero.

Palabras clave: Hormonas tiroideas, Regiones cerebrales, Hipotiroidismo experimental.

References

1. Bernal, J. D. y Pekonen, F.: *Endocrinology*, 114, 677-679, 1984.
2. Braverman, L. E., Ingbar, S. H. y Sterling, K.: *J. Clin. Invest.*, 49, 855-864, 1970.
3. Dratman, M. B., Crutchfield, F. L., Gordon,

- J. T. y Jennings, A. S.: *Am. J. Physiol.*, 245, 185-193, 1983.
4. Engler, D. y Burger, A. G.: *Endocr. Rev.*, 5, 151-184, 1984.
5. Ford, D. H. y Cramer, E. B.: En «Thyroid Hormones and Brain Development». (Grave, G. D., ed.). Raven Press, Nueva York, 1977, pp. 1-17.
6. García-Chacón, I., Ruiz, M., Alonso, A., Quesada, J. y Morell, M.: *Med. Sci. Res.*, 17, 551-553, 1989.
7. Kaplan, M. M.: *Neuroendocrinology*, 38, 254-260, 1984.
8. Kaplan, M. M. y Yaskoski, K. A.: *J. Clin. Invest.*, 67, 1208-1214, 1981.
9. Kaplan, M. M. y Young, J. B.: *Endocrinology*, 120, 886-893, 1987.
10. Leonard, J. L., Silva, J. E., Kaplan, M. M., Mellen, S. A., Visser, T. J. y Larsen, P. R.: *Endocrinology*, 114, 998-1004, 1984.
11. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. y Randall, R. J.: *J. Biol. Chem.*, 193, 265-275, 1951.
12. Obregón, M. J., Larsen, P. R. y Silva, J. E.: *Endocrinology*, 119, 2186-2192, 1986.
13. Obregón, M. J., Mallol, J., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, G.: *Endocrinology*, 109, 908-913, 1981.
14. Obregón, M. J., Pascual, A., Morreale de Escobar, G. y Escobar del Rey, F.: *Endocrinology*, 104, 1467-1473, 1979.
15. Ruiz-Marcos, A., Sánchez-Toscano, F., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, G.: *Brain Res.*, 185, 91-102, 1980.
16. Silva, J. E. y Matthews, P. S.: *J. Clin. Invest.*, 74, 1035-1049, 1984.
17. Silva, J. E., Mellen, S. y Larsen, P. R.: *Endocrinology*, 121, 650-656, 1987.
18. Silva, J. E., Murray, B. G., Crantz, F. R., Leonard, J. L. y Larsen, P. R.: *J. Clin. Invest.*, 73, 898-907, 1984.
19. Takaishi, M., Miyachi, Y., Aoki, M. y Shishiba, Y.: *Acta Endocrinol.*, 87, 125-132, 1978.
20. Vigouroux, E., Clos, J. y Legrand, J.: *Horm. Metab. Res.*, 11, 228-232, 1979.

