

# Διαχείριση ιωδίου και βιοσύνθεση θυρεοειδικών ορμονών

Μ. ΓΚΟΤΣΙΝΑ, Κ.Β. ΜΑΡΚΟΥ

02

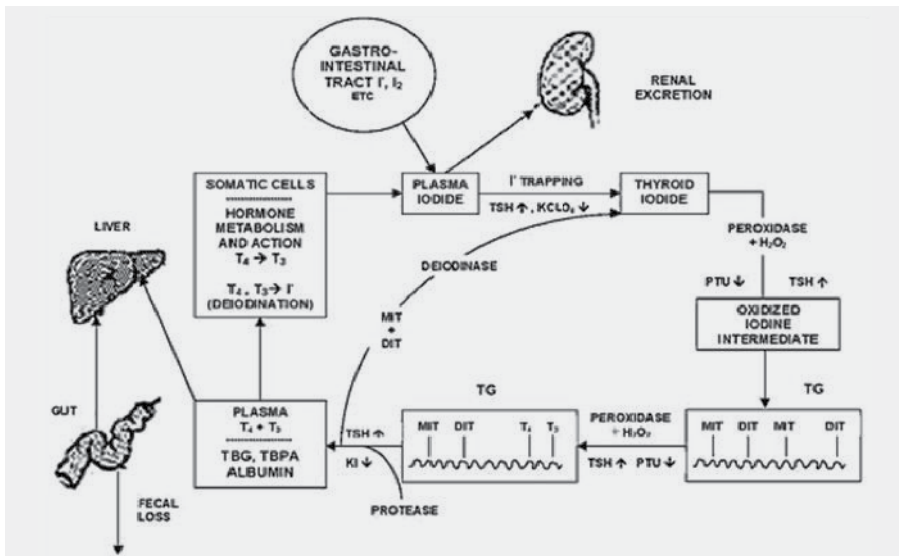
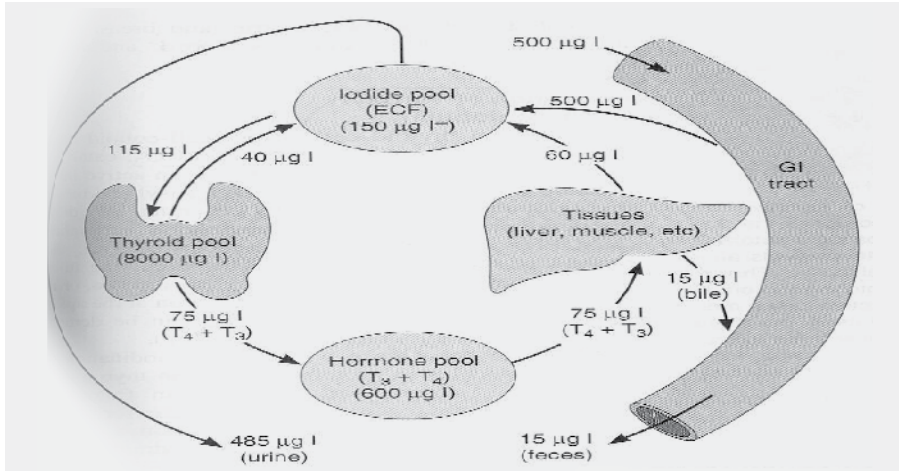
Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Πατρών

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανακάλυψη του ιωδίου οφείλεται στον Courtois ο οποίος το 1811 ανακάλυψε στα υπολείμματα καύσης θαλάσσιων φυτών μια ξεχωριστή ουσία την οποία απεκάλεσε «ουσία Χ». Το όνομά του οφείλεται στο βιολετί χρώμα που αποδίδει κατά την καύση του [Davy και Gay-Lussac (1778-1850)]. Είναι ένα ιχνοστοιχείο που υπάρχει στον ανθρώπινο οργανισμό σε ελάχιστες ποσότητες (15-20 mg, περίπου το  $0,02 \times 10^{-3}$  του βάρους του σώματος). Αποτελεί σημαντικό και απαραίτητο στοιχείο για την λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος και προσλαμβάνεται από τον οργανισμό σε συγκεκριμένες ποσότητες. Ο Wolff είχε περιγράψει τον θυρεοειδή αδένα “ως ένα αποτελεσματικό συλλέκτη ενός σπάνιου στοιχείου, του ιωδίου” (1). Ο μοναδικός γνωστός βιολογικός ρόλος του είναι η συμμετοχή του στην σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών, που είναι σημαντικές για την ανάπτυξη και εξέλιξη του ανθρώπου καθώς και για την φυσιολογική λειτουργία όλων των οργάνων. Πριν από 700 εκατομμύρια χρόνια περίπου ανιχνεύεται θυροξίνη ( $T_4$ ) σε κατώτερα ασπόνδυλα, χωρίς όμως ενδείξεις ακόμα ορμονικής δράσης. Αργότερα ενεργοποιήθηκε η Τριιωδοθυρονίνη ( $T_3$ ) διεγείροντας την διαφοροποίηση και την θερμογένεση, με αποτέλεσμα την καλύτερη προσαρμογή στο επίγειο περιβάλλον. Η ορμονική δράση της  $T_3$  υπολογίζεται ότι άρχισε πριν 500 εκατομμύρια χρόνια, όταν εντοπίζονται οι πρώτοι υποδοχείς της σε αρχέγονα χορδωτά και 250 εκατομμύρια χρόνια πριν σε θηλαστικά και πουλιά (1,2). Το Ιώδιο φαίνεται ότι έχει συνεισφέρει σημαντικά στην εξέλιξη του ανθρώπινου είδους, όπως υποστηρίζεται από τα ευρήματα ανθρωπολογικών μελετών. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ανθρώπων Neandertal είναι ίδια με αυτά των σύγχρονων ανθρώπων που πάσχουν από κρετινισμό, ενώ τα ιερά αγαλματίδια της Αφροδίτης των κατοίκων ορεινών περιοχών (Cro-Magnon) παρουσιάζουν χαρακτηριστικά που είναι κοινά με τους σύγχρονους κρετινούς (3). Η μέση ημερήσια πρόσληψη ιωδίου, απαραίτητη για την φυσιολογική ορμονοσύνθεση, είναι 150μg ημερησίως για τους εφήβους και τους ενήλικες, και 200 έως 250μg ημερησίως κατά την κύηση και τον θηλασμό αντίστοιχα (2).

Ο θυρεοειδής αδένας διαθέτει αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς για να προ-

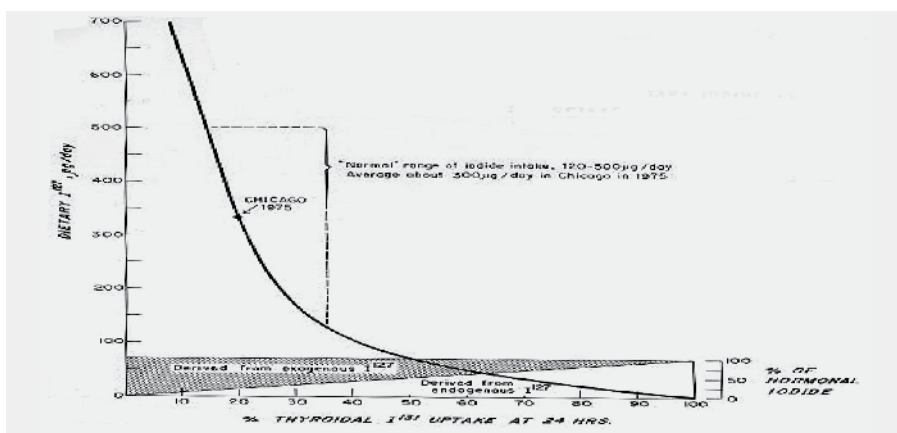
στατεύεται τόσο από την περίσσεια όσο και από την έλλειψη ιωδίου. Έτσι ακόμη και όταν η εξωγενής παροχή του είναι αυξημένη, ο θυρεοειδής προσλαμβάνει ή χρησιμοποιεί αυτήν την ποσότητα ιωδίου που του είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση του ευθυρεοειδισμού. Αντίθετα σε καταστάσεις ιωδοπενίας, ο θυρεοειδής μπορεί να εξασφαλίσει επαρκείς ποσότητες  $T_3$ , χάρις στην ικανότητα αποθήκευσης που έχει.



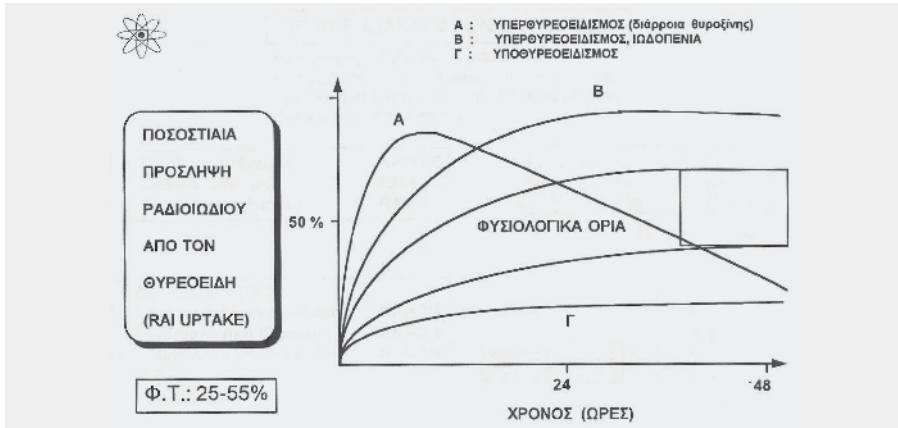
Σχήμα 1α και 1β. Ο μεταβολικός κύκλος του Ιωδίου

## ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΙΩΔΙΟΥ

Το Ιώδιο απορροφάται ταχέως από τον γαστρεντερικό σωλήνα και κατανέμεται στα εξωκυττάρια υγρό, καθώς και στο σάλιο, τις γαστρικές εκκρίσεις, τον ιδρώτα και το γάλα. Αν και η συγκέντρωση του στο εξωκυττάρια υγρό ποικίλει, εξαρτώμενη από την ημερήσια πρόσληψη, γενικά είναι χαμηλή λόγω της ταχείας πρόσληψης του από τον θυρεοειδή και της αποβολής του από τους νεφρούς (4). Επί ημερήσιας πρόσληψης 500 mcg (φ.τ. 100-500 mcg) η συγκέντρωση του στο εξωκυττάρια υγρό είναι περίπου 150 mcg (Σχήματα 1α και 1β). Ο θυρεοειδής προσλαμβάνει 115 mcg περίπου. Από αυτά ένα ποσόν γύρω στα 75 mcg χρησιμοποιείται για την σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και αποθηκεύεται στην θυρεοσφαιρίνη. Το υπόλοιπο επανέρχεται στο εξωκυττάρια υγρό. Η ενδοθυρεοειδική δεξαμενή του οργανοποιημένου Ιωδίου είναι μεγάλη, περίπου 8-10 mg, λειτουργώντας δε ως αποθήκη θυρεοειδικών ορμονών και ιωδιομένων τυροσινών προστατεύει τον οργανισμό από το ενδεχόμενο ιωδιοανεπάρκειας. Από το αποθηκευμένο αυτό ποσόν, περίπου 75 mcg ορμονικού Ιωδίου απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ημερησίως. Αυτό το ορμονικό Ιώδιο, περίπου 600 mcg, υπό την μορφή της  $T_3$  και  $T_4$  είναι κυρίως συνδεδεμένο με δεσμευτικές πρωτεΐνες. Από αυτά τα 600 mcg, τα 75 mcg (ως  $T_3$  και  $T_4$ ) προσλαμβάνονται και μεταβολίζονται στους ιστούς και ακολούθως επιστρέφουν 60 mcg στην δεξαμενή του εξωκυττάρια Ιωδίου και 15 mcg αποβάλλονται στα κόπρανα. Το μεγαλύτερο ποσόν Ιωδίου αποβάλλεται στα ούρα και γι αυτό η 24ωρη συγκέντρωση του Ιωδίου στα ούρα είναι αξιόπιστος δείκτης της ημερήσιας πρόσληψης. Η πρόσληψη από τον θυρεοειδή μετά 24 ώρες του ραδιενεργού ιχνηθέτη  $I_{131}$  σχετίζεται αντίστροφα με την διαιτητική πρόσληψη και ευθέως ανάλογα με την δραστηριότητα του αδένος (Σχήματα 2 και 3).



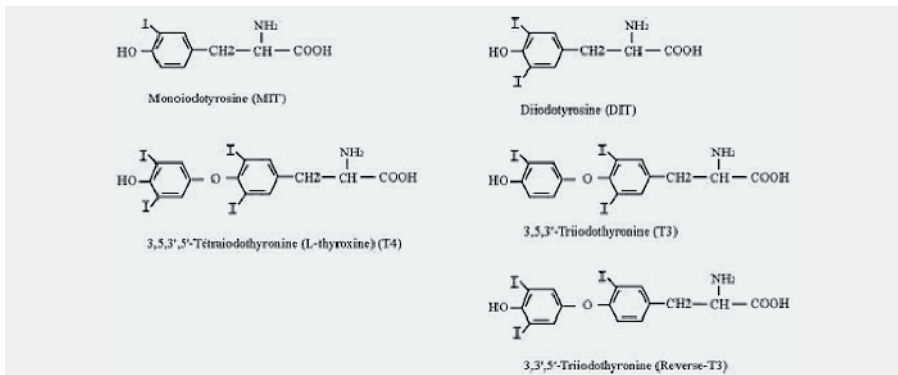
Σχήμα 2. Σχέση διαιτητικής πρόσληψης Ιωδίου και 24ωρης καθήλωσης  $I^{131}$ .



Σχήμα 3. Σχέση δραστηριότητας του θυρεοειδούς και 24ωρης κατήλωσης I<sup>131</sup>.

## ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Η σύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών γίνεται σε διάφορα στάδια που θα μπορούσαν σχηματικά να περιγραφούν ως εξής: Είσοδος του ιωδίου στα θυλάκια (μια διαδικασία που καταναλώνει ενέργεια) του θυρεοειδούς διαμέσου του συνμεταφορέα Ιωδίου (NIS: Sodium Iodide Symporter), ιωδίωση των ριζών τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης (Tg), και στη συνέχεια σύζευξη των μορίων των ιωδοτυροσινών στην Tg για τον σχηματισμό T<sub>4</sub> και T<sub>3</sub>. Η πρωτεόλυση της Tg οδηγεί στην απελευθέρωση στην κυκλοφορία των ελεύθερων ιωδοθυρονινών και ιωδοτυροσινών (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Δομή των θυρεοειδικών ορμονών και των σχετιζόμενων με αυτές μορίων

Πρώτο βήμα στην σύνθεση και την αποθήκευση των θυρεοειδικών ορμονών

αποτελεί ο μηχανισμός πρόσληψης και συγκέντρωσης του ιωδίου (iodide, I<sup>-</sup>) από τον εξωκυττάριο χώρο στο θυρεοειδικό κύτταρο. Το ιώδιο προσλαμβάνεται και από άλλους ιστούς όπως οι σιελογόννοι αδένες, ο γαστρικός βλεννογόνος, ο μαστός, το χοραιοειδές πλέγμα, οι ωοθήκες (στα κατώτερα είδη), ο πλακούντας και το δέρμα, αλλά δεν οργανοποιείται σε θυρεοειδικές ορμόνες (4).

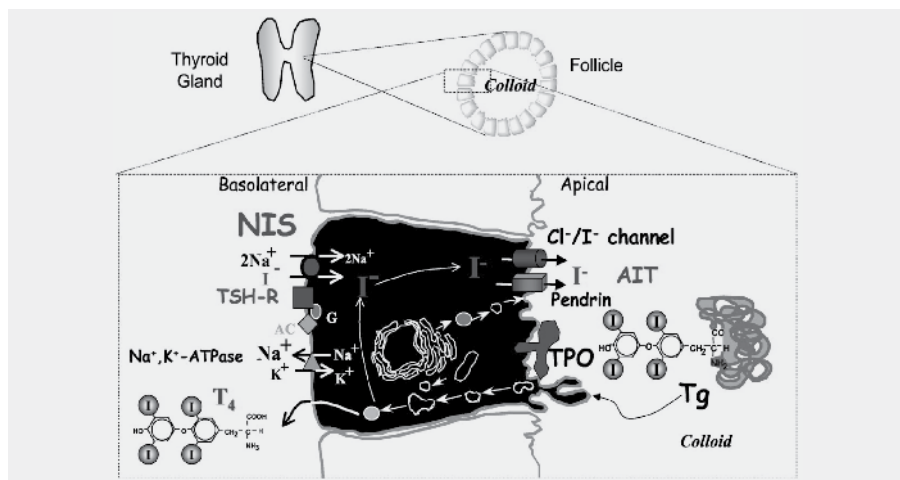
Στο θυρεοειδή η πρόσληψη του πραγματοποιείται ενεργά στην πλαγιοβασική (basolateral) μεμβράνη του θυλακίου. Η μεταφορά του μέσα στο θυρεοειδικό κύτταρο γίνεται δια μέσου του NIS. Ο συνμεταφορέας Ιωδίου ευθύνεται για την μεταφορά δύο ιόντων Νατρίου και ενός ιόντος Ιωδίου. Στην ρύθμιση της έκφρασης του NIS εμπλέκονται διάφοροι παράγοντες στους οποίους περιλαμβάνονται το ίδιο το Ιώδιο (5), το ρετινοϊκό οξύ, ο Μεταμορφωτικός Αυξητικός Παράγων-β (TGF-β), η Ιντερλευκίνη-1α και ο Παράγοντας Νέκρωσης των Όγκων-α (TNF-α) (6). Αυξημένα επίπεδα έκφρασης mRNA NIS έχουν αναφερθεί στον θυρεοειδή αδένα σε υπερθυρεοειδισμό οφειλόμενο σε νόσο Graves και σε τοξικό αδένωμα (7). Αντίθετα στο διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς τα ευρήματα είναι αντιφατικά και έχει αναφερθεί μείωση, αύξηση η πλήρης απουσία έκφρασης του NIS (8).

Η διαμεμβρανική διαφορά Na<sup>+</sup>, προσφέρει την απαραίτητη ενέργεια (K<sup>+</sup> Na-ATPάση) για την ενεργητική πρόσληψη του Ιωδίου. (9) Η μεταφορά από το κορυφαίο άκρο της πλαγιοβασικής μεμβράνης στην κοίτη (apical) φαίνεται ότι γίνεται δια μέσου μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης, της πεντρίνης (pendrin). Η πεντρίνη φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην φυσιολογία του θυρεοειδούς αδένος. Μεταφέρει ιώδιο και χλώριο από τον ενδοκυττάριο χώρο στην κοίτη του θυλακίου και είναι απαραίτητη για την οργανοποίηση του ιωδίου στην θυρεοσφαιρίνη (Tg) (10).

Η TSH διεγείρει την έκφραση του γονιδίου NIS και την παραγωγή της αντίστοιχης πρωτεΐνης, δια μέσου του cAMP (11), ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκφραση του γονιδίου PDS και την παραγωγή της πεντρίνης (12). Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι η TSH διεγείρει την μεταφορά του I<sup>-</sup> μέσα σε λίγα λεπτά από την κορυφαία πλευρά της μεμβράνης του θυλακίου στην κοίτη, ευρήματα που υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός διαύλου (13,14). Η ενεργητική πρόσληψη Ιωδίου από την βασική-πλάγια πλευρά (ταχεία εντός λεπτών) ενάντια στο αρνητικό ηλεκτροχημικό δυναμικό του εσωτερικού του κυττάρου, που είναι περίπου -50mV, διεγείρεται από την TSH, ανταγωνίζεται από ανιόντα όπως τα θειοκυανικά (SCN<sup>-</sup>) καθώς και τα NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BrO<sub>3</sub><sup>-</sup> και αναστέλλεται από τα υπερχλωρικά (ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>) ανιόντα. Τα τελευταία παρουσιάζουν και κλινικό ενδιαφέρον καθώς το Υπερχλωρικό Κάλιο μαζί με το I<sub>123</sub> χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση διαταραχών της οργανοποίησης του ιωδίου, δηλαδή της σύνθεσης θυρεοειδικών ορμονών. Υπάρχει και μικρή βασική πρόσληψη που δεν εξαρτάται από την TSH. Στην ίδια περιοχή της μεμβράνης (apical) εντοπίζεται η θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO) καθώς και το σύστημα που δημιουργεί H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, που αποτελούν απαραίτητα στοιχεία για την οργανοποίηση του ιωδίου. Ο θυρεοειδής τείνει να διατηρήσει σταθερό, σε μια τιμή γύρω στα 2.5μg/h, το προσλαμβανόμενο

από την περιφέρεια ανόργανο Ιώδιο (Absolute Iodine Uptake), αυξομειώνοντας την θυρεοειδική κάθαρση.

Το ιώδιο βρίσκεται μέσα στον θυρεοειδή σε διάφορες μορφές (15). Το μεγαλύτερο μέρος του φυσιολογικά βρίσκεται ενσωματωμένο στην θυρεοσφαιρίνη (Tg), υπό μορφή οργανικού ιωδίου (19 S Θυρεοσφαιρίνη) και συναρτάται από την πρόσληψη του. Μια άλλη μορφή ενδοθυρεοειδικού ιωδίου είναι το ανόργανο που προέρχεται από το εξωγενές ιώδιο και μεταφέρεται από τον ορό, και το ενδογενές που παράγεται από την αποϊώδωση των ιωδιωμένων ουσιών στον θυρεοειδή αδένα και βρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Ένα ποσοστό περίπου ίσο με 10% βρίσκεται υπό την μορφή άλλων ενώσεων, η φυσιολογική σημασία των οποίων είναι ακόμη υπό έρευνα (16). Τέλος, ένα μικρό ποσοστό του βρίσκεται υπό μορφή ελεύθερων ιωδιωμένων αμινοξέων και ιωδιωμένων πεπτιδίων (MIT, DIT).



Σχήμα 5. Ο μεταβολισμός του ιωδίου και η βιοσύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών σχηματικά στο θυρεοειδικό κύτταρο

Για να επιτευχθεί ο μηχανισμός ιωδίωσης είναι απαραίτητη η παρουσία και η συνεργασία τεσσάρων διαφορετικών στοιχείων του θυρεοειδούς αδένα, όπως το ιώδιο, η θυρεοειδική υπεροξειδάση, η θυρεοσφαιρίνη και το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, τα οποία πρέπει να έλθουν σε στενή επαφή μεταξύ τους (Σχήμα 5). Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι η πλέον πιθανή θέση στην οποία πραγματοποιείται η οξείδωση και οργανοποίηση του ιωδίου είναι η κορυφαία (apical) πλευρά του θυλακίου. Η Θυρεοειδική Υπεροξειδάση (TPO) καταλύει την ιωδίωση των τυροσινικών υπολειμμάτων, αλλά και τη σύζευξη των ιωδοτυροσινών στην Tg για τον σχηματισμό των T<sub>4</sub> και T<sub>3</sub> στην κορυφαία πλευρά της μεμβράνης του θυλακίου (17). Το ανόργανο ιώδιο που εισέρχεται στον θυρεοειδή αδένα (iodine), πρέπει να οξειδωθεί περαιτέρω για

να λειτουργήσει ως αποτελεσματικός παράγοντας ιωδίωσης. Από τους γνωστούς οξειδωτικούς παράγοντες μόνον το  $H_2O_2$  και  $O_2$  είναι αποτελεσματικοί για την οξείδωση του I. Η διαδικασία παραγωγής του  $H_2O_2$  είναι ακόμα ασαφής και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί (18,19). Ο σχηματισμός MIT και DIT πραγματοποιείται με την προσθήκη ενός ατόμου I και της ελεύθερης ρίζας τυροσίνης, και με την προσθήκη ενός ατόμου I και της MIT, αντίστοιχα (20). Σε υψηλές συγκεντρώσεις ιωδίου δύο ιόντα I δεσμεύονται σε ένα μόριο της TPO, και αυτά οξειδώνονται σε ρίζες I<sup>•</sup> και προστίθενται μαζί για να σχηματίσουν  $I_2$ . Στο μόριο της Tg λαμβάνει χώρα ο μηχανισμός σύζευξης και η δημιουργία  $T_4$  ή  $T_3$  εξαρτάται από το αν η ιωδοτυροσίνη είναι δότης DIT ή MIT (21). Απαραίτητη προϋπόθεση για την σύζευξη είναι ο σωστός προσανατολισμός στο χώρο των ιωδοτυροσινών (22).

Η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών γίνεται μετά την επαναρρόφηση της Tg εντός του θυρεοειδικού κυττάρου και την λυσοσωματική αποδόμηση της (23,24,25). Περίπου το 84% της  $T_4$  που εκκρίνεται από τον θυρεοειδή υπόκειται σε 5'- και 5-αποϊωδίωση και μετατρέπεται σε  $T_3$  και στην ανενεργό μορφή r $T_3$  αντίστοιχα, στους περιφερικούς ιστούς (26). Η ενδοθυρεοειδική παραγωγή  $T_3$  υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ελάχιστη, αλλά καθίσταται σημαντική στην σοβαρή ιωδοπενία. Η TSH ρυθμίζει την ενδοθυρεοειδική μετατροπή της  $T_4$  σε  $T_3$ . Η δραστηριότητα των αποϊωδινασών του θυρεοειδούς αδένος ρυθμίζεται από την TSH (27).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η  $T_4$  αποτελεί το κυριότερο παράγωγο έκκρισης του θυρεοειδούς. Ημερησίως εκκρίνονται περίπου 80-90μg  $T_4$ , 8μg  $T_3$  και ελάχιστα ποσά r $T_3$  (1μg). Στα ευθυρεοειδικά άτομα το μεγαλύτερο ποσό της  $T_3$  και r $T_3$  παράγονται από την αντίστοιχη 5'- και 5-αποϊωδίωση της  $T_4$  στους περιφερικούς ιστούς και μόνον 25% της  $T_3$  και 2,5% της r $T_3$  εκκρίνονται υπό αυτή την μορφή άμεσα από τον θυρεοειδή αδένα (26).

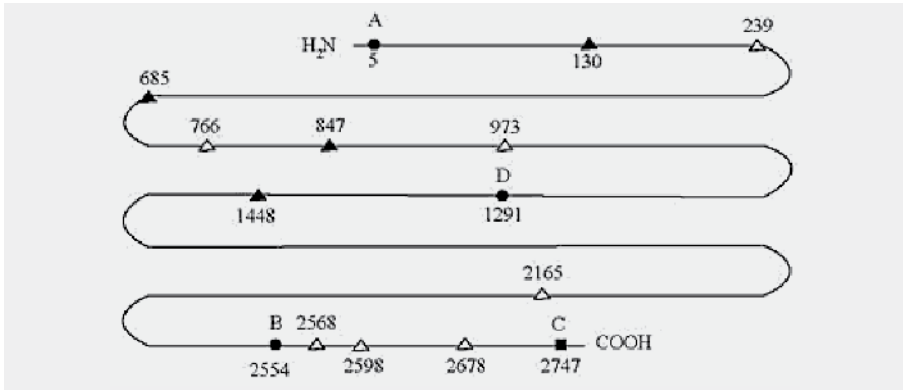
## Η ΘΥΡΕΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Η θυρεοσφαιρίνη (Tg) αποτελεί στα θηλαστικά το 75% των περιεχόμενων πρωτεϊνών του θυρεοειδούς, συντίθεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των θυλακιωδών θυρεοειδικών κυττάρων (28). Πρόκειται για μεγάλη γλυκοπρωτεΐνη, αποτελούμενη από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν ένα 19S διμερές, MB 660 kDa. Οι γνωστές φυσιολογικές λειτουργίες της είναι 1) αποτελεί βασικό υπόστρωμα για την σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και 2) δρα σαν αποθήκη Ιωδίου με την ιωδίωση των ριζών της τυροσίνης, κύρια ως MIT και DIT, που είναι ανενεργά πρόδρομα μόρια της  $T_3$  και  $T_4$ . Παράλληλα αποτελεί ένα από τα αυτοαντιγόνα που ενοχοποιούνται στην παθογένεια της αυτοανόσου θυρεοειδίτιδος. Η κωδικοποίηση της ανθρώπινης Tg απεκάλυψε 2767 αμινοξέα με μια ομολογία 77.3% με την βόειο. Το αμινοτελικό άκρο της καλύπτει τις ρίζες 1-2170, παρουσιάζει σημαντική εσωτερική ομολογία και περιέχει τρεις τύπους επαναλαμβανόμενων περιοχών, στις οποίες είναι εξαιρετικά σταθερές οι θέσεις της κυστεΐνης κυρίως, αλλά και της

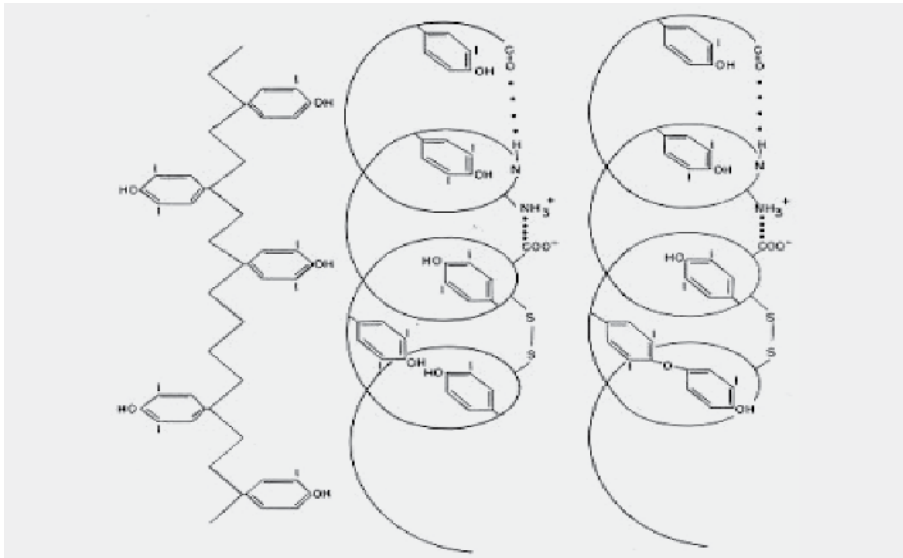
προλίνης και της γλυκίνης. Αντίθετα, το καρβοξυτελικό άκρο που αποτελείται από 550 ρίζες δεν παρουσιάζει εσωτερική ομολογία. Παρ' όλα αυτά εμφανίζει ομολογία με την τύπου 2 οικογένεια της καρβοξυλεστεράσης, της οποίας μέλος είναι η ακετυλοχολινεστεράση. Η Tg παρουσιάζει σημαντικές μετατροπές: γλυκοζιλίωση, φωσφορυλίωση, θείωση και ιωδίωση. Η ιωδίωση των ριζών τυροσίνης λαμβάνει χώρα ενδοαυλικά και ειδικότερα στην αντίστοιχη επιφάνεια της μεμβράνης του θυρεοειδικού κυττάρου, έχοντας σαν αποτέλεσμα την δημιουργία της MIT και DIT. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την TPO, απαιτεί τη παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου που παρέχεται μέσω μίας NADPH οξειδάσης. Η εντόπιση της TPO στην ενδοαυλική πλευρά της θυρεοειδικής μεμβράνης επιβεβαιώνει ότι αυτή είναι η θέση των ιωδισσεων της Tg και της συνεπακόλουθης σύζευξης (coupling) των MIT και DIT για τον σχηματισμό  $T_3$  και  $T_4$ . Ακολούθως, οι ιωδιομένες τυροσίνες συζευγνύονται. Η αντίδραση σύζευξης αφήνει  $T_3$  ή  $T_4$  στην «ορμονογενετική ή θέση αποδέκτη» (δηλ. την ιωδιομένη ρίζα τυροσίνης που συμβάλλει με τον εσωτερικό φαινολικό της δακτύλιο) και δευδροαλανίνη στην «θέση δωρητού» (δηλ. την ιωδιομένη ρίζα τυροσίνης που συμβάλλει με τον εξωτερικό της δακτύλιο). Από τις 130 περίπου ρίζες τυροσίνης στο μόριο της Tg, μόνο 25 έως 40 είναι κατάλληλες για ιωδίωση και ακόμα λιγότερες (4 έως 16) παίρνουν μέρος στην αντίδραση σύζευξης. Η εντόπιση και η περιβάλλουσα ακολουθία των θέσεων «αποδέκτη και δωρητή» της τυροσίνης έχουν μελετηθεί εκτεταμένα σε μια προσπάθεια κατανόησης του μηχανισμού επιλογής τυροσίνης που αποκτά την δυνατότητα να ιωδιωθεί και να χρησιμοποιηθεί στην ορμονοσύνθεση. Παρά το ότι είναι πιθανόν οι «θέσεις δωρητές» να είναι περιορισμένες σε αριθμό, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι κάθε πιθανή «θέση αποδέκτη» δεν συζευγνύεται με μια ειδική «θέση δωρητή», αλλά μπορεί να συζευχθεί με ένα αριθμό πιθανών «θέσεων δωρητών». Έχουν ταυτοποιηθεί 4 μείζονες ορμονογενετικές θέσεις εντός της Tg (αναφέρονται σαν A-D) και 3 ελάσσονες (αναφέρονται σαν G,N και R). Δεν διαπιστώθηκαν ενδείξεις ομολογίας τους, αλλά μόνο ενδείξεις πρώιμης ιωδιοποίησης των ορμονογενετικών αυτών θέσεων, των οποίων η χρήση ποικίλει στα διάφορα είδη και εξαρτάται από το περιεχόμενο Ιώδιο.

Στο Σχήμα 6 φαίνεται το μόριο της Tg και οι διάφορες θέσεις ορμονοσύνθεσης και στο Σχήμα 7 φαίνεται ένα πιθανό μοντέλο της αντίδρασης σύζευξης.





Σχήμα 6. Το μόριο της Tg. Στις θέσεις A,B,D σχηματίζεται η T4, στη θέση C η T3



Σχήμα 7. Υποθετικό μοντέλο της αντίδρασης σύζευξης. Δισουλφιδικοί και ιονικοί δεσμοί συμβάλλουν στην δημιουργία της τεταρτοταγούς δομής της Tg, επιτρέποντας τις ιωδομένες ρίζες τυροσίνης να βρεθούν σε κατάλληλα θέση για τη σύζευξη.

## ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Πολλοί παράγοντες ενεργούν στο θυρεοειδικό κύτταρο και μεταβάλλουν την λειτουργία του. Οι σημαντικότεροι και καλύτερα μελετημένοι είναι η TSH και το Ιώδιο. Άλλοι παράγοντες όπως Προσταγλανδίνες, Αυξητικοί παράγοντες, Νευρομεταβιβαστές κ.α δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς ακόμα. Τελευταία, διερευνάται ο ρόλος μιας πρόσφατα ανακαλυφθείσης γλυκοπρωτεΐνης που εκκρίνεται από την υπό-

φυση, ονομάστηκε Θυρεοστιμουλίνη (Thyrostimulin) και διεγείρει, σε κυτταρικές καλλιέργειες τουλάχιστον, τα θυρεοειδικά κύτταρα (29).

Φυσιολογικές συνθήκες: Η παρουσία και δραστηριότητα των θυρεοειδικών ορμονών ρυθμίζονται από τον υποθάλαμο και τον Πρόσθιο λοβό της Υπόφυσης με τον οποίο έχουν σχέση αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης. Ο ομοιοστατικός αυτός μηχανισμός εκφράζεται με την TSH. Η θυρεοειδική παροχή Ιωδίου ρυθμίζεται εν μέρει από το τελικό προϊόν που είναι οι θυρεοειδικές ορμόνες (μέσω της TSH), αλλά κυρίως από τον ίδιο τον θυρεοειδή. Πιο συγκεκριμένα το Ιώδιο καταστέλλει ποικίλες δράσεις της θυρεοειδικής λειτουργίας καθώς και την απάντηση του θυρεοειδικού κυττάρου στην TSH. Αυτοί οι δύο παράγοντες ρυθμίζουν και την λειτουργία και το μέγεθος του θυρεοειδικού κυττάρου, η TSH θετικά, το Ιώδιο αρνητικά

Παθολογικές συνθήκες: Παθολογικά εξωκυτταρικά μηνύματα παίζουν σημαντικό ρόλο στην Αυτοάνοση Θυρεοειδική Νόσο. Τα διεγείροντα τον θυρεοειδή αντισώματα (Thyroid-stimulating antibodies), που συνδέονται με τον υποδοχέα της TSH και τον ενεργοποιούν αναπαράγουν το διεγερτικό αποτέλεσμα της TSH στο θυρεοειδικό κύτταρο. Αντίθετα, κατασταλτικά του θυρεοειδούς αντισώματα (Thyroid-blocking antibodies), συνδέονται αλλά δεν ενεργοποιούν τον υποδοχέα της TSH και δρώντας σαν ανταγωνιστές της προκαλούν ενίοτε υποθυρεοειδισμό και βρογχοκήλη.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wolff J. Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol Rev* 1964;44:45.
2. Food and Nutrition Board. Committee on Dietary Allowances. US National Research Council. Iodine. In *Recommended dietary allowances*, 10th ed. Washington, DC: National Academy Press Publishers, 1989:213
3. Dobson JE. The iodine factor in health and evolution. *The Geographic Review* 88 (1):1-28,1998.
4. Harder RMcG, Alexander WD. The salivary iodide trap in man: clinical applications. *Proc R Soc Med* 1968;61:647
5. Eng PHK, Cardona GR, Previti MC, Chin WW, Braverman LE, 2001 Regulation of the sodium iodide symporter by iodide in FRTL-5 cells. *Eur J Endocrinol* 144; 139-144,
6. Dohan O, De La Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, Ginter C, Carrasco N 2003 The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine Reviews* 24 (1):48-77
7. Saito T, Endo T, Kawagutsi A, Ikeda M, Nagazato M, Kogai T and Onaya T, 1997 Increased expression of the Na/I symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in graves' thyroid tissue. *J Clinical Endocrinol Metab* 82: 3331-3336.
8. Filletti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D and Schlumberger M, 1999 Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J of Endocrinol* 141: 443-457.
9. Wolff J. Iodide transport. Anion selectivity and the iodide 'trap'. In Reinwein D, Klein E (eds): *Diminished Thyroid Hormone Formation. Possible Causes and Clinical Aspects*. Stuttgart, FK Schattauer Verlag, 1982, pp 3-15.
10. Bidart J-M, Mian C, Lazar V, et al, 2000 Expression of pendrin and the pendred syndrome (PDS)

- gene in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2028-2033.
11. Kogai T, Endo T, Saito T, Miyazaki A, Kawaguchi A, and Onaya T. Regulation by Thyroid Stimulating Hormone of sodium/iodine symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 138:2227-2232,1997
  12. Royaux I, Suzuki K, Mori A, et al, 2000 Pendrin, the protein encoded by the Pendred Syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 141: 839-845.
  13. Nilsson M, Björkman U, Ekholm R, Ericson L. Iodide transport in primary cultured thyroid follicle cells: evidence of a TSH-regulated channel mediating iodide efflux selectively across the apical domain of the plasma membrane. *Eur J Cell Biol* 1990;52:270
  14. Nilsson M, Björkman U, Ekholm R, Ericson L. Polarized efflux of iodide in porcine thyrocytes occurs via a c-AMP-regulated iodide channel in the apical plasma membrane. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:67
  15. Taurog A. Biosynthesis of iodoamino acids. In Greep RO, Astwood EB, eds. *Handbook of physiology*. Vol III. Washington, DC: American Physiological Society, 1974:101
  16. Boat TF, Halmi NS. Studies of particulate iodoprotein in the rat thyroid. *Endocrinology* 1965;77:537
  17. Ekholm R, Wollman SH. Site of iodination in the rat thyroid gland deduced from electron microscopic autoradiographs. *Endocrinology* 1975;97:1432
  18. Nakamura Y, Makino R, Tanaka T, Ishimura Y, Ohtaki S. Mechanism of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production in porcine thyroid cells: evidence for intermediary formation of superoxide anion by NADPH-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generating machinery. *Biochemistry* 1991;30:4880
  19. Deme D, Doussiere J, De Sandro V, et al. The Ca<sup>2+</sup>/NADPH dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generator in thyroid plasma membrane: inhibition by diphenyleioidonium. *Biochem J* 1994;301:75
  20. Nunez J, Pommier J. Formation of thyroid hormones. *Vitam Horm* 1982;39:175.
  21. Pommier J, Deme D, Nunez J. Effect of iodine concentration on thyroxine synthesis catalyzed by thyroid peroxidase. *Eur J Biochem* 1973;37:406
  22. Cahnmann HJ, Pommier J, Nunez J. Spatial requirements for coupling of iodotyrosine residues to form thyroid hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 74:5333-5335, 1977.
  23. Ericson LE: Exocytosis and endocytosis in the thyroid follicle cell. *Mol Cell Endocrinol* 22:1-24, 1981.
  24. Engström G, Ericson LE: Effect of graded doses of thyrotropin on exocytosis and early phase of endocytosis in the rat thyroid. *Endocrinology* 108:399-405, 1981.
  25. Lemansky P, Herzog V: Endocytosis of thyroglobulin is not mediated by mannose-6-phosphate receptors in thyrocytes. Evidence for low-affinity-binding sites operating in the uptake of thyroglobulin. *Eur J Biochem* 209:111-119, 1992.
  26. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, et al: Pathways of metabolism of thyroid hormones. In Greep RO (ed): *Recent Progress in Hormone Research*, Vol 34. New York, Academic Press, 1978, pp 521-567.
  27. Ishii H, Inada M, Tanaka K, et al: Induction of outer and inner ring monodeiodinases in human gland by thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 57:500-505, 1983.
  28. Vali M, Rose NR, Caturegli P 2000 Thyroglobulin as autoantigen: structure-function relationships. *Rev Endocr Metab Dis* 1:69-77.
  29. Koji Nakabayashi, Hirotaka Matsumi, Alka Bhalla, Jeehyeon Bae, Sietse Mosselman, Sheau Yu Hsu, and Aaron J.W. Hsueh 2001 Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the thyroid-stimulating hormone receptor *J Clin Invest* 109:1045-1052.