

## Novas evidências: a relação entre os hormônios tireoidianos e a resposta imunológica

### *New evidence: the relationship between thyroid hormones and the immune response*

Roberta Muniz Marques<sup>1</sup>, Lina Celescuekci<sup>1</sup>, Giovanna Rosa Degasperri<sup>1</sup>

Os hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), produzidos pela glândula tireoide, são fundamentais para induzir o estímulo do consumo de O<sub>2</sub> na maioria das células e auxiliar na regulação do metabolismo de carboidratos e lipídeos, bem como no desenvolvimento neuronal e no crescimento ósseo. Estudos recentes mostram a influência dos hormônios tireoidianos na resposta imunológica. As novas evidências estão correlacionadas às ações do T3 em células do sistema imune inato, especialmente os fagócitos, representados pelos neutrófilos e macrófagos, que são células especializadas na resposta imune contra bactérias.

A síntese dos hormônios tireoidianos é conduzida no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo produzem hormônio liberador de tireotrofina (TRH), o qual estimula a síntese de hormônio estimulante da tireoide (TSH) pela hipófise anterior. O TSH atua na glândula tireoide junto a um aporte dietético suficiente de iodo, estimulando a produção de T3 e T4. O processo de síntese se inicia na membrana basolateral das células foliculares, com a ligação do TSH no seu receptor e com a captação do iodo pelo transportador I-/Na+. O iodo capturado por intermédio da proteína transportadora pendrina tem acesso à região do coloide no lúmen da célula no qual há predomínio da glicoproteína tireoglobulina (Tg). No coloide, o iodo é incorporado aos resíduos de tirosina da Tg, no processo denominado organificação do iodo e catalisado pela enzima tireoperoxidase (TPO) na presença de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). A síntese de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ocorre na membrana apical da célula folicular pela NADPH oxidase. Ao final do processo de organificação, são produzidos os hormônios T3 e T4. A liberação dos hormônios é feita por meio da endocitose e da digestão lisossomal da tireoglobulina.<sup>1</sup>

O transporte dos hormônios tireoidianos para o interior das células alvo é dependente, especialmente, dos transportadores de monocarboxilato (MCTs). Nas células,

a conversão do T4, que origina o hormônio metabolicamente ativo T3, envolve uma série de reações enzimáticas mediadas pelas desidinases 1 e 2. Os fagócitos são células alvo do T3 que possuem o transportador de membrana MCT10, bem como desidinases citoplasmáticas que realizam a conversão de T4 em T3. Estudos demonstram que o aumento dos níveis circulantes de T3, como ocorre no hipertireoidismo, favorece a resposta pró-inflamatória dessas células.<sup>2</sup>

A morte bacteriana induzida tanto por neutrófilos quanto por macrófagos pode ser mediada por diversos mecanismos diferentes, sendo um deles a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) pelo sistema NADPH oxidase de membrana. Foi observado que o T3 amplifica a geração de ROS em fagócitos. Em pacientes com hipertireoidismo tratados com propiltiouracil, droga que bloqueia a iodação da Tg, foi observada uma redução na produção de ROS. Outro importante mecanismo de indução de morte bacteriana, realizado por neutrófilos, é o uso de proteínas antibacterianas alojadas em grânulos dentro da célula, a exemplo da mieloperoxidase. Estudos mostraram aumento da atividade de mieloperoxidase em animais hipertireoideos, bem como em neutrófilos tratados com T3 *in vitro*. Nos macrófagos, o T3 favorece a indução do fenótipo pró-inflamatório M1 e inibe polarização M2, que tem perfil anti-inflamatório.<sup>3</sup>

A ampliação da atividade microbicida de fagócitos está correlacionada com o aumento dos níveis intracelulares de T3. Dessa forma, quanto maior a atividade de desidinases intracelulares, mais ampla será a quantidade de T3 disponível. Dados da literatura evidenciam que ratos com baixa atividade de desidinases têm a morte bacteriana prejudicada após a infecção com *Streptococcus pneumoniae*. O iodeto que é produzido pela ação de desidinases pode ser usado pelo sistema mieloperoxidase, juntamente com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, para gerar hipiodito, um composto tóxico que é capaz de matar bactérias.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de Campinas – Campinas (SP), Brasil.

Autora correspondente: Giovanna Rosa Degasperri – Avenida John Boyd Dunlop, s/nº – Jardim Ipaussurama – CEP: 13060-904 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: giovannadegasperri@puc-campinas.edu.br

Recebido em 20/08/2017. Aceito para publicação em 23/11/2017.

Os aspectos apontados evidenciam que os hormônios tireoidianos desempenham papel importante na defesa do hospedeiro contra infecção, por meio da modulação da função, especialmente, de células da resposta imune inata, a exemplo dos fagócitos. Estudos futuros dos mecanismos de sinalização molecular envolvidos nessa conversa cruzada entre os hormônios tireoidianos e o sistema imunológico podem favorecer o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para melhorar a resposta imunológica.

## REFERÊNCIAS

1. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017;173:135-45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.012>
2. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;458:6-15. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.038>
3. van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. Thyroid hormone metabolism in innate immune cells. *J Endocrinol.* 2017;232(2):R67-81. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0462>

### Como citar este artigo:

Marques RM, Celescucki L, Degasperi GR. Novas evidências: a relação entre os hormônios tireoidianos e a resposta imunológica. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2018;20(2):116-7. DOI: 10.23925/1984-4840.2018v20i2a13