

TOR001

2-IODOHEXADECANAL: INTERMEDIARIO DEL EFECTO WOLFF-CHAIKOFF

Rossich Luciano, Thomasz Lisa, Nicola Juan Pablo, Salvarredi Leonardo, Nazar Magali, Perona Marina, Christophe- Hobertus Christine, Christophe Daniel, Pisarev Mario Alberto, Masini-Repiso Ana María, Juvenal Guillermo
Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional Córdoba, Universidad Libre de Bruselas

Introducción: El yodo juega un importante papel en la bioquímica y fisiología tiroidea. Si bien la TSH es el principal regulador de la función y crecimiento de la glándula tiroidea, el contenido intratiroideo de yodo es un importante regulador de estos parámetros. El exceso de yodo revierte la acción ejercida por la TSH tanto in vivo como in vitro. A medida que el aporte de yodo aumenta, se incrementa la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Sin embargo, cuando la concentración de yodo supera un cierto límite, se pierde la proporcionalidad entre ambos parámetros y se inhibe progresivamente la biosíntesis hormonal (efecto Wolff-Chaikoff). El bloqueo provocado por el yodo es temporal. Se ha demostrado que para que el yodo ejerza su acción autorregulatoria debe ser incorporado a moléculas orgánicas (Elemento XI). Se han postulado como intermediarios, lípidos iodados. Uno de ellos es el 2-yodo-hexadecanal (2-IHDA).

Objetivo: Estudiar el rol del 2-IHDA como mediador del efecto Wolff-Chaikoff y determinar la potencial función de la familia de receptores nucleares PPAR (Peroxisome Proliferative Activated Receptor) en el mecanismo de acción del 2-IHDA.

Materiales y Métodos: Células FRTL-5 fueron cultivadas y tratadas durante 24 y/o 48 h con dosis crecientes de KI, 2-IHDA. Se estudiaron distintos parámetros fisiológicos como viabilidad celular, captación y eflujo de ¹²⁵I, captación de 3HDOG, producción de H₂O₂. Todos estos procesos fisiológicos de la célula tiroidea fueron analizados en asociación a las proteínas involucradas Nis, Pds, Thox-1, Thox-2, Tpo y Tg, a nivel proteico (Western Blot), de ARNm (qRT-PCR) y actividad transcripcional de sus promotores. Así mismo se analizaron los factores de transcripción canónicos como Pax-8, Ttf-1 y Foxe-1 y su grado de asociación al ADN de los sitios definidos en las regiones promotoras a través de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP).

Estudios desarrollados con plásmidos que expresan proteínas quiméricas permitieron determinar la activación específica de los subtipos de PPAR. Mediante análisis informático se definieron sitios putativos de interacción con el ADN en las regiones promotoras de los genes Nis, Tpo, Tg, Pax-8, Ttf-1 y Foxe1, a través de ChIP se definió cual de los sitios putativos poseía actividad verdadera.

También se realizaron ensayos durante 24 h aplicando agonistas y siRNAs para PPAR alfa y PPAR gamma.

Resultados: El iodolípido generó una disminución de la captación de yodo, un aumento del eflujo del halógeno, inhibición de la captación de desoxiglucosa, efecto dual sobre la producción de peróxido de hidrógeno e inhibición de la proliferación. Bajo efecto del 2-IHDA se observó disminución de los niveles proteicos de Nis, Tpo, Tg, Pax-8 y Foxe1, aumento de Ttf-1 y efecto dual sobre Thox-2. Mismos resultados fueron observados por qRT-PCR y por medio de transfecciones transientes. Mediante ChIP se determinó que el 2-IHDA promueve una disminución de la interacción de Pax-8 sobre las regiones promotoras de Nis, Tg y Tpo y un aumento de Ttf-1 y Foxe-1.

Mediante transfecciones transientes con construcciones quiméricas se observó que el 2-IHDA promueve la activación de los subtipos alfa y gamma de los PPARs. Mediante ChIP se observó un aumento de la interacción de estos subtipos en los sitios putativos definidos in silico mediante la aplicación PROMO 3.0.

La utilización de agonistas específicos para cada uno de los subtipos además permitió diferenciar la acción específica que desarrolla el iodolípido a través de ellos. Es así que se observó que el 2-IHDA a través de la activación del PPAR alfa promueve una inhibición de Nis y Foxe-1. El subtipo gamma desarrolla la inhibición de Pax-8 y Tg. Conclusión: Los resultados obtenidos demuestran que el 2-IHDA sería el principal compuesto en la identidad del Elemento XI, y el mismo actúa en parte modulando la actividad de PPAR alfa y PPAR gamma.