



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. II

N. 50

E. CRUZ-COKE

INHIBICION DE LA TIROXINA

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

INHIBICION DE LA TIROXINA

E. CRUZ-COKE

Académico Pontificio

SUMMARIVM — Biologicae tiroxinae qualitates perpenduntur, earumque efficientia in metabolismum. Disseritur praeterea de naturalibus et syntheticis tiroxinae inhibitoribus, qui in hominis actionem habere vim quondam possunt, et, rite adhibiti, quorundam tumorum evolutionem inhibere.

Harrington imaginó la síntesis biológica de la tiroxina de acuerdo con el siguiente esquema que investigaciones posteriores han confirmado.

Tirosina + yodo 3,5 diyodotirosina Tiroxina

Ludwig y Mutzenbergher posteriormente hallaron que proteínas como la caseína que contuvieran tirosina, tratadas con yodo « in vitro » en determinadas condiciones, daban lugar a tiroxina. Estas condiciones eran un pH alcalino, una cierta concentración yódica y calor.

Por otra parte la inhibición de la producción de tiroxina es debida a diferentes factores que hemos estudiado ya sea

Note présentée le 13 avril 1972 au cours de la Session Plénière de l'Académie Pontificale des Sciences.

observando el desarrollo bociígeno de la glándula tiroidea, el metabolismo basal de los animales de experimentación que hemos usado (ratas blancas) o sea titulando el yodo de tipo tiroxínico según el método de Leland & Foster.

Se pueden medir también los resultados obtenidos con la administración de ácido nicotínico e investigando la excreción urinaria comparada de metil nicotinamida.

Desde luego hemos investigado con 4 principales grupos de sustancias la inhibición en referencia. No olvidemos al respecto que así como es la oxidación la reacción que al partir de la tirosina produce tiroxina es la reducción la que va a acompañarnos en las reacciones de inhibición.

Los equilibrios en la serie electromotriz de los halógenos es la siguiente

2	I-	I ²	+	2e	—	0.54	Volts
2	Br-	Br ²	+	2e	—	1.1	»
2	Cl-	Cl ²	+	2e	—	1.36	»
2	F-	F ₂	+	2e	—	1.-	»

Por otra parte recordemos que el yodo puede seguir oxidando más allá de su forma metaloide I² para dar lugar según los pH

	2	I	I ²	IOH	IO ₂ H
pH		7	7-8	8-10	10-14
		yoduro	iodo	hipoyodito	yodato

Establecido lo anterior las sustancias o condiciones que producen hipotiroidismo son

Calor.

- o. El Calor.
1. El ortotricresil fosfato.
2. Los ácidos grasos no saturados obtenidos del aceite de hígado de bacalao.
3. El lisosimo.
4. La quercetina.
5. El thiouracilo.

Ortotricresil fosfato.

Los trabajos de BLOCH y HÖTTINGER [1] confirmados por MEUNIER y Col. [2], han demostrado que el *orto-tricresil-fosfato* produce lesiones que se curan específicamente con el *alfa-tocoferol-fosfato*. El primero produce hipotiroidismo que el segundo corrige.

Acidos grasos no saturados del aceite hígado bacalao

Por otra parte en comunicaciones anteriores [3, 4], postulamos la importancia de esta acción anti-vitáminica E de ciertos aceites con ácidos no saturados de hígado de pescado [5, 6].

La presente comunicación refiriéndose a la acción de ambas sustancias sobre el metabolismo basal de la rata blanca nos presenta a estas sustancias como antagónicas a la función tiroidea.

Lisosimo.

Nos vamos a referir ahora al caso *lisosimo*. Los hormones tiroideos son inhibidores de la actividad enzimática del liso-

simo in vitro. El cuadro que sigue nos muestra (G. Salvatore, I. Covelli y J. Roche) en sus exposiciones anuales de Bioquímica Médica 1966, pág. 163 — nos muestra la inhibición de la actividad del lisosimo por los hormones tiroides y sus derivados.

Productos agregados (1)	Actividad (2)	Inhibición %
Testigo	99	—
Tironina (To)	98	—
3,5-diyo-1-tironina (T ₂)	94	5
3,5,3' tri-yodo 1-tironina (T ₃)	19	80
3,3'5' tri-yodo 1-tironina (T' ₃)	48	52
3,5,3'5'-tetra-yodo-1-tironina (T ₄)	24	75
1-tirosina (Tir)	97	—
3-mono-yodo-1-tirosina (MIT)	98	—
3,5-di-yodo-1-tirosina (DIT)	99	—

En cuanto al problema del mecanismo de la inhibición dos posibilidades pueden ser señaladas: o bien los hormones se fijan en ciertos puntos de la pared bacteriana o celular haciendo inaccesible en sus tratos al lisosimo o bien el hormon se combina a la proteína enzimática y por lo tanto modifica su actividad catalítica. Este segundo caso puede ser desechado ya que ensayos de equilibrio de diálisis en presencia del lisosimo no han demostrado la existencia de ninguna combinación.

La acción inhibidora es debida por lo tanto a una acción directa yodo tironina lisosimo, combinación reversible por ligámen no covalente [7].

Quercetina.

A von Jeney [8] y nosotros [9] hemos demostrado el efecto reductor de la quercetina sobre el citocromo C oxidado así como la *acción hipotérmica de la quercetina frente al di-nitrofenol.*

En ratas que bebieron quercetina en solución al 10-1 al 10-2 y al 10-3 encontramos grandes modificaciones en la glándula tiroides como lo muestran el cuadro que sigue [10].

Controles normales

No Sexo	Peso inicial gramos	Peso final gramos	Peso del tiroides mg	Cambios Histológicos
1 F	215	220	11,0	(—)
2 F	180	180	10,0	(—)
3 F	220	190	17,0	(—)

Ratas que bebieron quercetina en solución 1×10^{-4}

No Sexo	Peso inicial gramos	Peso final gramos	Días de tratam.	Peso tiroides mg	Camb. Histológicos
1 F	210	217	15	18,2	(—)
2 F	240	255	15	16,0	(—)
3 F	225	265	15	21,0	(—)

Ratas que bebieron quercetina en concentración 1×10^{-3}

No Sexo	Peso inicial gramos	Peso final gramos	Días de tratam.	Peso tiroides mg	Camb. Histológicos
1 F	195	212	15	15,0	(+)
2 F	199	205	15	21,0	(+)
3 F	215	230	15	24,0	(+ + +)

Ratas que bebieron quercetina en solución 2×10^{-3}

No Sexo	Peso inicial gramos	Peso final gramos	Días de tratam.	Peso tiroides mg	Camb. Histológicos
1 F	205	225	14	22,0	(+ + + +)
2 F	210	225	14	21,0	(+ + + +)
3 F	215	215	14	25,5	(+ + + +)

Reacciones entre el yodo, la tiourea y el thiouracilo.

En agua destilada el yodo oxida la tiourea a disulfido con formación de una cantidad equivalente de ácido yodhídrico. En medio ácido el ácido yodico reacciona cuantitativamente por el mismo mecanismo. Bajo la acción del hidrógeno nascente se puede reconvertir cuantitativamente el disulfido en tiourea.

Si en el medio hay exceso de yodo se forman productos de oxidación más avanzados del disulfido de los cuales los intermediarios son reducidos por el yodhídrico con liberación de yodo.

Los mismos fenómenos tienen lugar con el tiouracilo, pero las velocidades son más lentas. En medio alcalino ambos cuer-

pos ven considerablemente incrementando su poder reductor sobre el yodo.

Los consumos de este elemento para ambas sustancias en buffer fosfato M/15 a pH 7.6 estan comprendidos entre 6 y 8 equivalentes de yodo para cada molécula de aquellas e indican una rápida formación de derivados de oxidación más avanzada.

El cuadro que sigue ilustra lo anterior.

Consumo de I₂ 0,05 N. por la tiourea y tiouracilo en soluciones acuosas de diferente reacción.

Tiourea			Concentración final de ácido o alcali o « Buffer fosfato »			I ₂ 0,5 gastado
1	10	cc	HCl	0,05	N	7,43 cc
2	»		»	0,05	N	7,40 »
3	»					7,40 »
4	»		NaOH	0,05	N	7,75 »
5	»		»	0,1	N	17,70 » (×)
6	»		buffer fosfato	M/15-pH	7.0	17,30 »
7	»		»	»	7.4	19.90 »
8	»		»	»	8.0	20.60 »
Tiouracilo						
0.05						
9	1.54	cc	HCl	0.12	N	0.17 »
10	»		»	0,025	N	0.50 »
11	»		»	0.10	N	0.07 »
12	»		N,OH	0.10	M	2.00 » (×)
13	»		buffer fosfato	M/15-pH	7.0	1.58 »
14	»		»	»	7.4	1.57 »
15	»		»	»	8.0	1.59 »

Como se ve, la tiourea impide que el yodo iónico al estado de yoduro se oxide transformándose en yodo libre por una parte; y por otra reacciona con este yodo libre en las condiciones que acabamos de indicar. De ahí su importancia en la intervención del bloqueo de las reacciones productoras de tiroxina [11].

Cucimento.

El interés que teníamos en poner en claro los elementos más importantes que se oponían a la función tiroidea consistían en la influencia que la glandula tiroides tenía sobre el desarrollo del sarcoma fusocelular transplantable de la rata [12] y en el comportamiento de los ácidos ribo y desoxiribonucleico en esta mismo sarcoma transplantable y en el hígado de ratas tratadas con orto cresil fosfato [13].

Queda de manifiesto en general que el contenido en dichos ácidos nucleicos de ratas normales y de ratas tratadas con tumores malignos variaban de modo a hacer mayor el ácido desoxiribonucleico en relación al ribonucleico.

Es así como el ácido ribonucleico del hígado de la rata normal es aproximadamente de 954 mg. y el del ácido ribonucleico de la misma de 90 por 100 gr. de tejido fresco respectivamente. En cambio el contenido de dichos ácidos en el sarcoma transplantable de la rata es aproximadamente de 743 y de 537 respectivamente. En el hígado en cambio nos encontramos con las sumas de 1160 y de 273.

En general estas relaciones se establecen en el caso de todos los tumores experimentales siendo la función tiroidea la principal causante de esta variaciones de uno y otro ácido nucleico.

Habría mucho más que decir sobre el particular especialmente con relación a los trabajos del Sr. Alfredo Jadresic y del

Sr. Litvach ambos investigadores de nuestro Hospital Clínico el primero siendo su Decano.

En lo establecido no hemos querido referirnos sino a los puntos más esenciales del problema.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BLOCH, H. und HÖETTINGER, R., *Ztschr. F. Vit. forsch.*, 13, 191 (1943).
- [2] MEUNIER, P., VINET, A. et JOUANNEAU, J., *Bull. Soc. Clin.*, 29, 507 (1947).
- [3] CRUZ-COKE, E.M., PLAZA DE LOS REYES, y SCARELLA, A., *Bol. Soc. Biol. Stgo.*, 7, 66 (1950).
- [4] CRUZ-COKE, E.M., PLAZA DE LOS REYES, y SCARELLA, A., *Bol. Soc. Biol. Stgo.*, 7, 71 (1950).
- [5] MORRIS, S.G., *Science*, 90, 424 (1939).
- [6] GOTTLIEB, H.F., QUACKENBUSH, F.W. and STEENBOCK, H.J., *Nutrition*, 25, 233 (1943).
- [7] VON JENNEY, A., *Investigaciones sobre la quercetina*.
- [8] CRUZ-COKE, E.M. y PLAZA DE LOS REYES ERÓC. Comunicado a la Soc. de Biología el 28-5-1946.
- [9] LITWACK.
- [10] CRUZ-COKE, E.M. y PLAZA DE LOS REYES. 1946. Boletín de la Soc. de Biología 28-5-1946.
- [11] CRUZ-COKE, E.M., CALVO J., y NDEMAYER H. 1947. Revista Médica de Chile. Febrero de 1947. Pág. 113.
- [12] CRUZ-COKE, E.M., y PLAZA DE LOS REYES. Sociedad de Biología 14-9-1948.
- [13] CRUZ-COKE, E.M., PLAZA DE LOS REYES, SCARELLA, A., Comunicación reciente a la Soc. de Biología 1970.