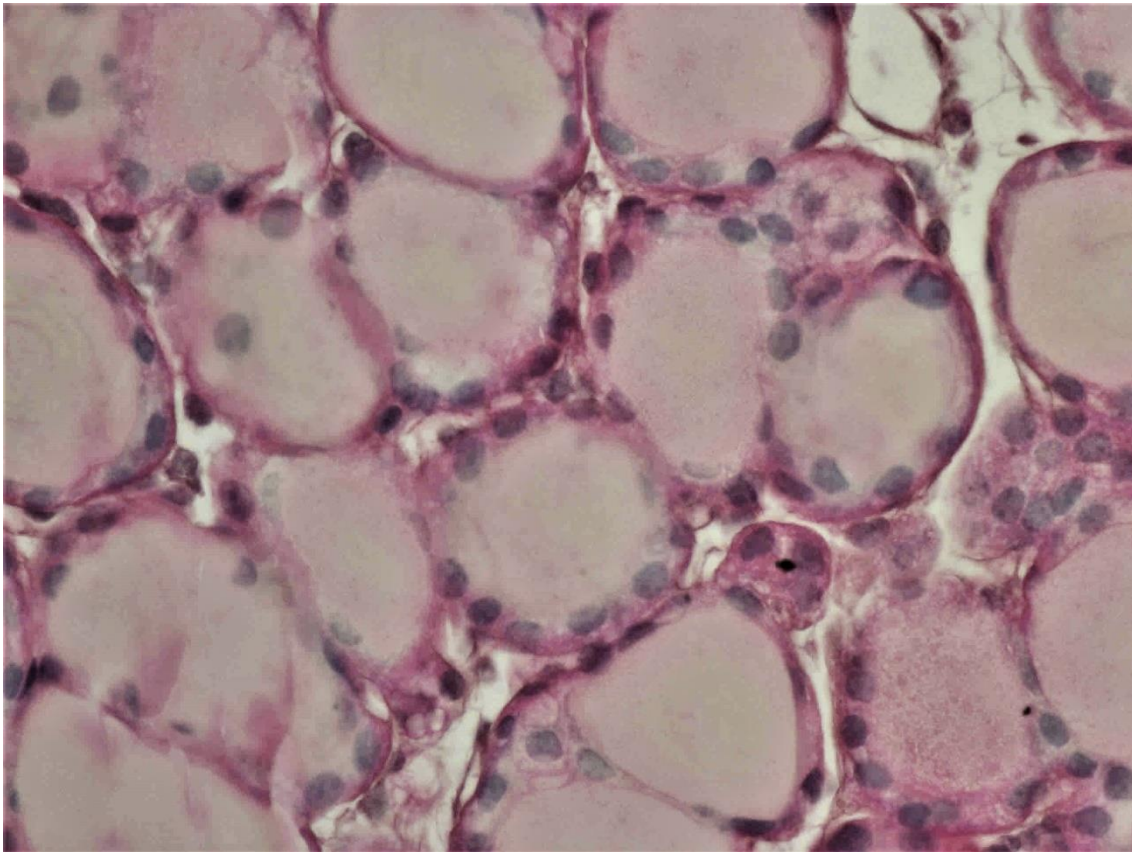




## Una hormona en la aduana. ¡Qué raro!



El hipotiroidismo (falta de hormona tiroidea) es una de las afecciones más comunes en nuestra sociedad que, sin embargo, se resuelve con relativa facilidad. Lo común pasa a ser raro cuando a pesar de disponer de suficiente hormona tiroidea nuestro cerebro no puede usarla. Es el caso de los niños afectados por el síndrome de Allan-Herndon-Dudley, una enfermedad rara para la que buscamos tratamientos en el laboratorio.



Folículos tiroideos de un ratón donde es producida la hormona tiroidea. Autora: Carmen Grijota Martínez



### **Una hormona incansable**

La T3, más conocida como hormona tiroidea, es fabricada en una pequeña glándula en forma de mariposa a la altura de la base del cuello. Desde allí se libera a la sangre y viaja para ir a hacer su trabajo prácticamente en todas las células de nuestro cuerpo. Es una hormona versátil y siempre atareada; igual entra en las células del corazón para regular el ritmo cardiaco, que pasa al interior del hígado para modular el metabolismo, que se va a nuestro cerebro a meterse en asuntos como la memoria y el estado de ánimo. Pocas células en nuestro cuerpo escapan a las acciones de la T3 para bien y para mal, ya que tanto un exceso como un defecto puede acarrear problemas de salud. Cuando la T3 no trabaja en su justa medida es cuando llegan los problemas.

### **La edad sí importa**

Una de las patologías tiroideas más frecuentes es el hipotiroidismo. Cuando esta condición surge en la edad adulta los síntomas se manifiestan generalmente de una forma sutil y progresiva. Por ejemplo, en forma de cansancio, aumento de peso o cambios de humor. En la mayoría de los casos se puede controlar sin mayores consecuencias tomando un tratamiento sustitutivo (Levotiroxina) de la hormona natural <sup>1</sup>. Sin embargo, durante las primeras etapas de la vida el papel de la hormona tiroidea es mucho más crítico, especialmente en órganos como el cerebro. Una falta de hormona tiroidea durante el desarrollo puede tener consecuencias muy graves, como retraso mental y daños neurológicos irreversibles.

### **De lo común a lo raro**

Gracias a la ciencia y al empeño de grandes científicas en nuestro país como Gabriella Morreale <sup>2</sup>, el hipotiroidismo congénito (niños que nacen con algún problema que les impide fabricar suficiente hormona tiroidea) es hoy en día una de las principales causas de retraso mental prevenible. A ella y otros grandes científicos le debemos que con un pequeño pinchazo en el talón podamos detectar la falta de producción de T3 en el recién nacido, antes de que se produzcan consecuencias más graves. Sin embargo, hay unos niños para quienes el asunto es mucho más complicado. Son los niños afectados por una enfermedad rara llamada Síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Estos niños fabrican hormona tiroidea, pero esta es incapaz de llegar a su cerebro. Este síndrome tiene consecuencias gravísimas, como la falta de desarrollo de lenguaje, tetraplejía y un profundo retraso mental. La clave parece encontrarse en la barrera hematoencefálica <sup>3</sup>, una especie de aduana donde se controla todo lo que entra y sale del cerebro. En la barrera hematoencefálica de un niño sano existe una proteína llamada MCT8 que se encarga de transportar T3 hasta el interior del cerebro. Sin embargo, los niños que padecen este síndrome tienen mutaciones en el gen que contiene la información para fabricar MCT8. Esto hace que el MCT8 resultante sea defectuoso, que no funcione a pleno rendimiento o incluso que no llegue a producirse. La barrera hematoencefálica se vuelve impermeable a la T3 generando consecuencias desastrosas en el cerebro. Actualmente no existe ningún tratamiento que



pueda revertir ni mejorar estas graves alteraciones, pero se trabaja incansablemente en ello <sup>4</sup>.

### Una ruta alternativa

Hasta el año 2004 el origen de esta enfermedad era desconocido <sup>5</sup>. En cuanto conocimos su relación con la T3, nos pusimos manos a la obra, decididos a entender esta enfermedad, ya que esta hormona y sus acciones en cerebro eran viejas conocidas en nuestro laboratorio. Fuimos los primeros en analizar muestras de cerebro humano de afectados. En ellas encontramos problemas como una falta de maduración de las neuronas y defectos en la mielinización <sup>6</sup>. Trabajamos también en la búsqueda de tratamientos y opciones de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Para ello usamos modelos animales de la enfermedad <sup>7</sup> y estudiamos en ellos posibles tratamientos para comprobar su eficacia. En concreto, buscamos rutas alternativas que puedan conducir T3 hasta el cerebro sin tener que pasar por esa aduana en la que queda retenida. Y uno de esos caminos es la vía intranasal <sup>8</sup>, una ruta directa de la nariz al cerebro que evita el paso a través de la barrera hematoencefálica. Otra posible ruta es la administración de hormona directamente en el cerebro, una técnica que ya se usa en humanos para otros tratamientos <sup>9</sup>. Mientras exploramos estas opciones, también usamos otras estrategias como la de administrar una especie de “suplantadores de identidad”. Sustancias, diferentes a T3, que no necesiten la ayuda de MCT8 para atravesar la barrera y llegar al cerebro, pero que una vez allí, sepan actuar como si fueran la mismísima hormona tiroidea <sup>10,11</sup>. Este tipo de compuestos se denominan análogos y son una de las principales líneas de investigación hoy en día.

### Pocos y raros

Los laboratorios que trabajan en una enfermedad rara pueden resultar un lugar pequeño, insignificante y raro en el mundo. Un lugar desde el que resulta complicado obtener financiación para estudiar algo tan escaso y poco común. Una enfermedad rara, como el síndrome de Allan-Herndon-Dudley, es aquella que afecta a menos de 5 personas por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, existen más de 300 millones de personas en el mundo afectadas por alguna de estas rarezas <sup>12</sup>, un número que seguirá creciendo en los próximos años debido a los avances en el diagnóstico y el descubrimiento de nuevas patologías. El futuro y bienestar de quienes sufren estas enfermedades y quienes las sufrirán dependen de que sigamos potenciando la investigación en estos laboratorios “raros”.



### Referencias bibliográficas:

1. Hennessey J v. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine* 2016 55:1. 2016;55(1):6-18. doi:10.1007/S12020-016-1199-8



2. Gabriela Morreale, la endocrinóloga que introdujo la prueba del talón en España <https://theconversation.com/gabriela-morreale-la-endocrinologa-que-introdujo-la-prueba-del-talon-en-espana-116611>
3. Ceballos A, Belinchon MM, Sanchez-Mendoza E, et al. Importance of monocarboxylate transporter 8 for the blood-brain barrier-dependent availability of 3,5,3' -triiodo-L-thyronine. *Endocrinology*. 2009;150(5):2491-2496. doi:10.1210/en.2008-1616
4. Grijota-Martínez C, Báñez-López S, Gómez-Andrés D, Guadaño-Ferraz A. MCT8 Deficiency: The Road to Therapies for a Rare Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14. doi:10.3389/fnins.2020.00380
5. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A Novel Syndrome Combining Thyroid and Neurological Abnormalities Is Associated with Mutations in a Monocarboxylate Transporter Gene. *American Journal of Human Genetics*. 2004;74(1):168-175. doi:10.1086/380999
6. López-Espíndola D, Morales-Bastos C, Grijota-Martínez C, et al. Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(12):E2799-E2804. doi:10.1210/jc.2014-2162
7. Báñez-López S, Grijota-Martínez C, Ausó E, Fernández-de Frutos M, Montero-Pedrazuela A, Guadaño-Ferraz A. Adult Mice Lacking Mct8 and Dio2 Proteins Present Alterations in Peripheral Thyroid Hormone Levels and Severe Brain and Motor Skill Impairments. *Thyroid*. 2019;29(11):1669-1682. doi:10.1089/thy.2019.0068
8. Grijota-Martínez C, Báñez-López S, Ausó E, Refetoff S, Frey WH, Guadaño-Ferraz A. Intranasal delivery of Thyroid hormones in MCT8 deficiency. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236113. doi:10.1371/journal.pone.0236113
9. Soledad Báñez-López, Carmen Grijota-Martínez, Xiao-Hui Liao, Samuel Refetoff and AGF. Intracerebroventricular administration of the thyroid hormone analog TRIAC increases its brain content in the absence of MCT8. Plateroti M, ed. *PLoS ONE*. 2019;14(12):e0226017. doi:10.1371/journal.pone.0226017
10. Báñez-López S, Hartley MD, Grijota-Martínez C, Scanlan TS, Guadaño-Ferraz A. Sobetirome and its Amide Prodrug Sob-AM2 Exert Thyromimetic Actions in Mct8-Deficient Brain. *Thyroid*. 2018;28(9):1211-1220. doi:10.1089/thy.2018.0008
11. Báñez-López S, Obregon MJ, Martínez-De-Mena R, Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Effect of Triiodothyroacetic Acid Treatment in Mct8 Deficiency: A Word of Caution. *Thyroid*. 2016;26(5):618-626. doi:10.1089/thy.2015.0388
12. Conoce más sobre las ER | FEDER. Accessed April 28, 2022. <https://www.enfermedades-raras.org/enfermedades-raras/conoce-mas-sobre-er>

**Autor/a/es:** Carmen Grijota Martínez. Personal docente e investigador en el Departamento de Biología Celular de la Facultad de Ciencias Biológicas.