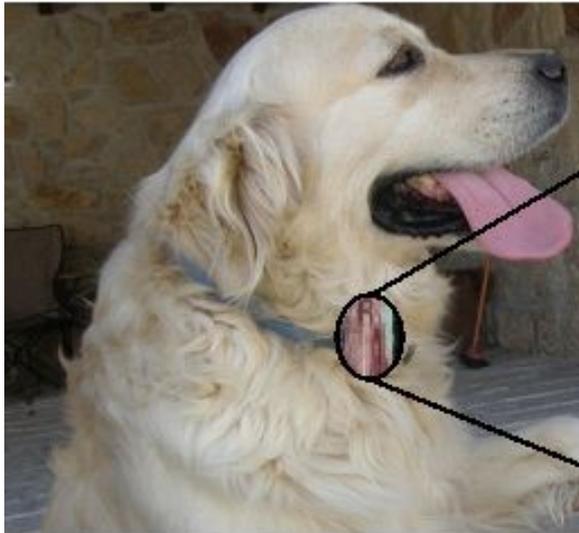
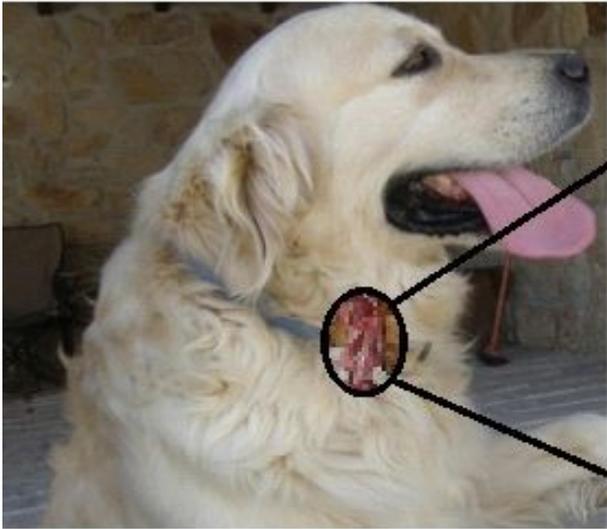
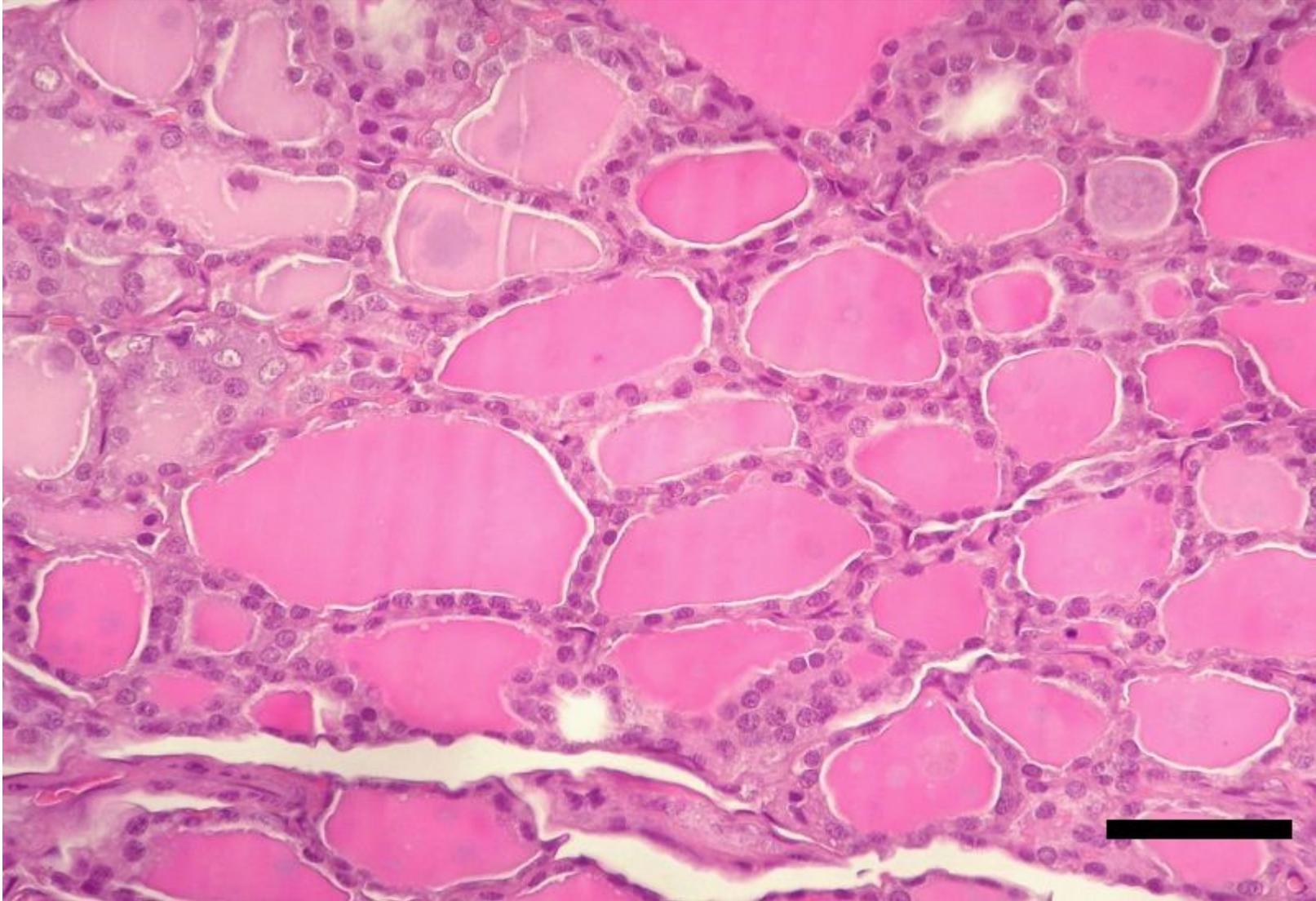


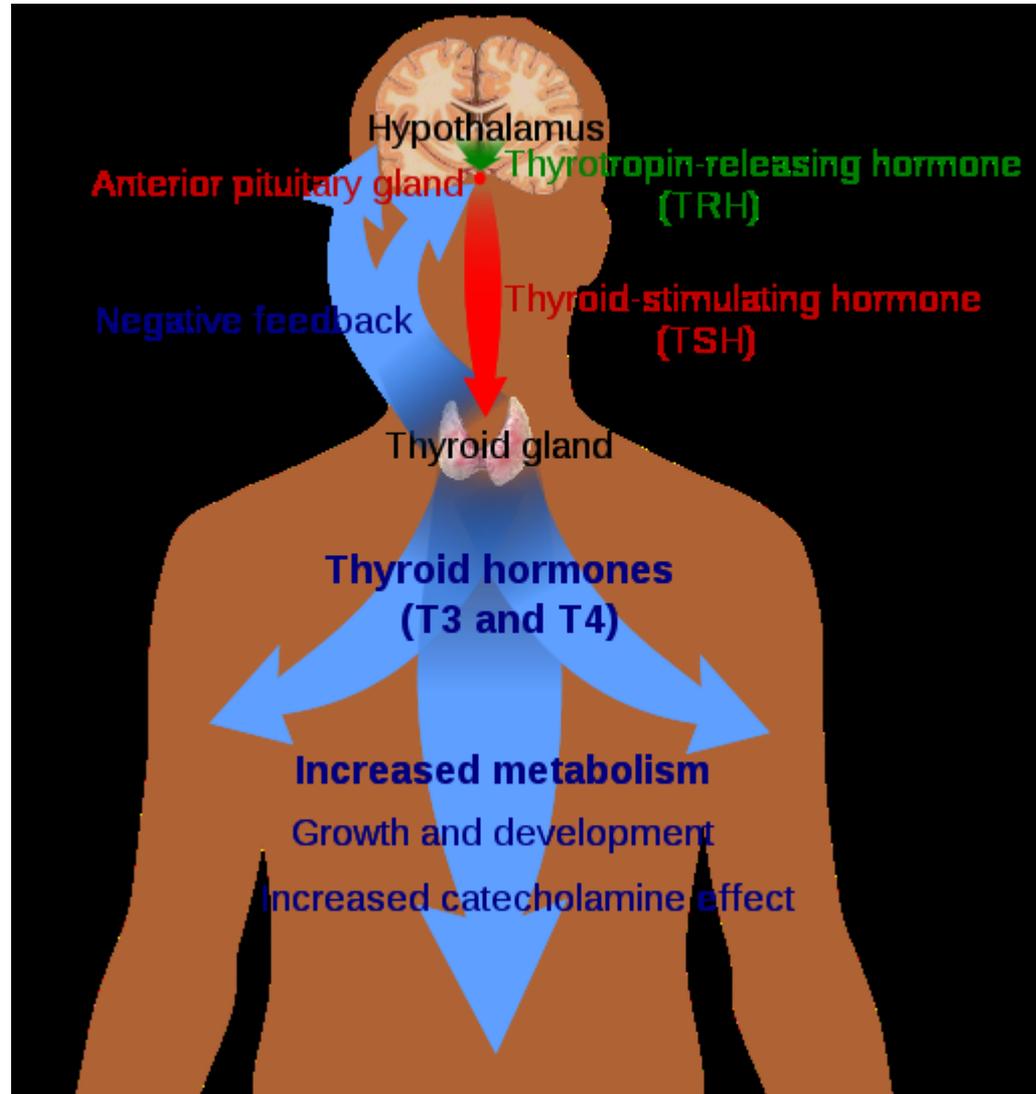
# Ormoni tiroidei







# Asse ipotalamo ipofisi tiroide

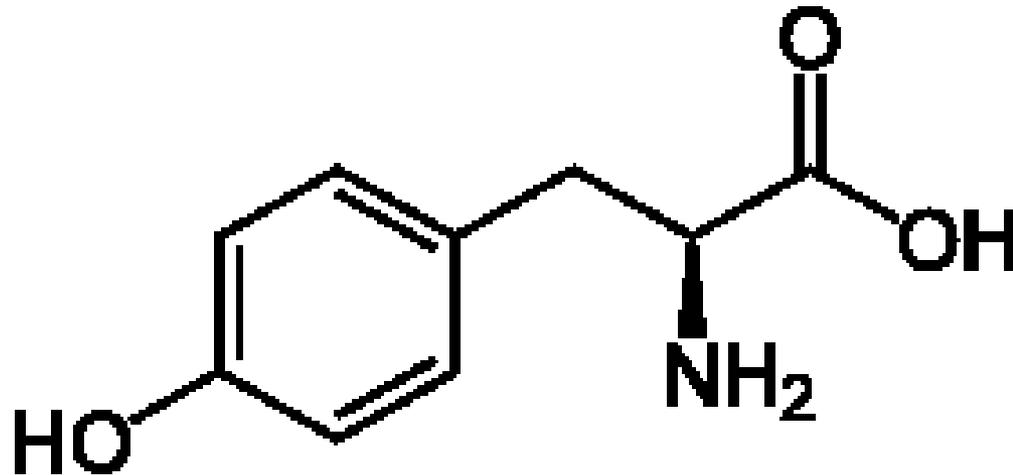


# TRH/TSH

- **TRH**: tripeptide, prodotto nel nucleo dorsomediale dell'ipotalamo anteriore. Antagonizzato da somatostatina.
- **TSH**: glicoproteina (circa 28.000 Da) composta da due subunità ( $\alpha$  e  $\beta$ ). Metabolizzata a livello renale ed in parte a livello epatico. Il° messaggero: cAMP. Stimola la produzione di ormoni tiroidei.

# Produce: T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>

Prodotti dalle cellule follicolari a partire dalla  
tirosina



# Sintesi di T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>

Nelle cellule follicolari è sintetizzata una globulina di 660 kDa, la **tiroglobulina**

Una volta sintetizzata viene riversata nel lume dei follicoli

Nelle cellule vengono introdotti ioni I<sup>-</sup>, grazie alla presenza di specifiche molecole di trasporto (sodium-iodide (Na/I) symporter)

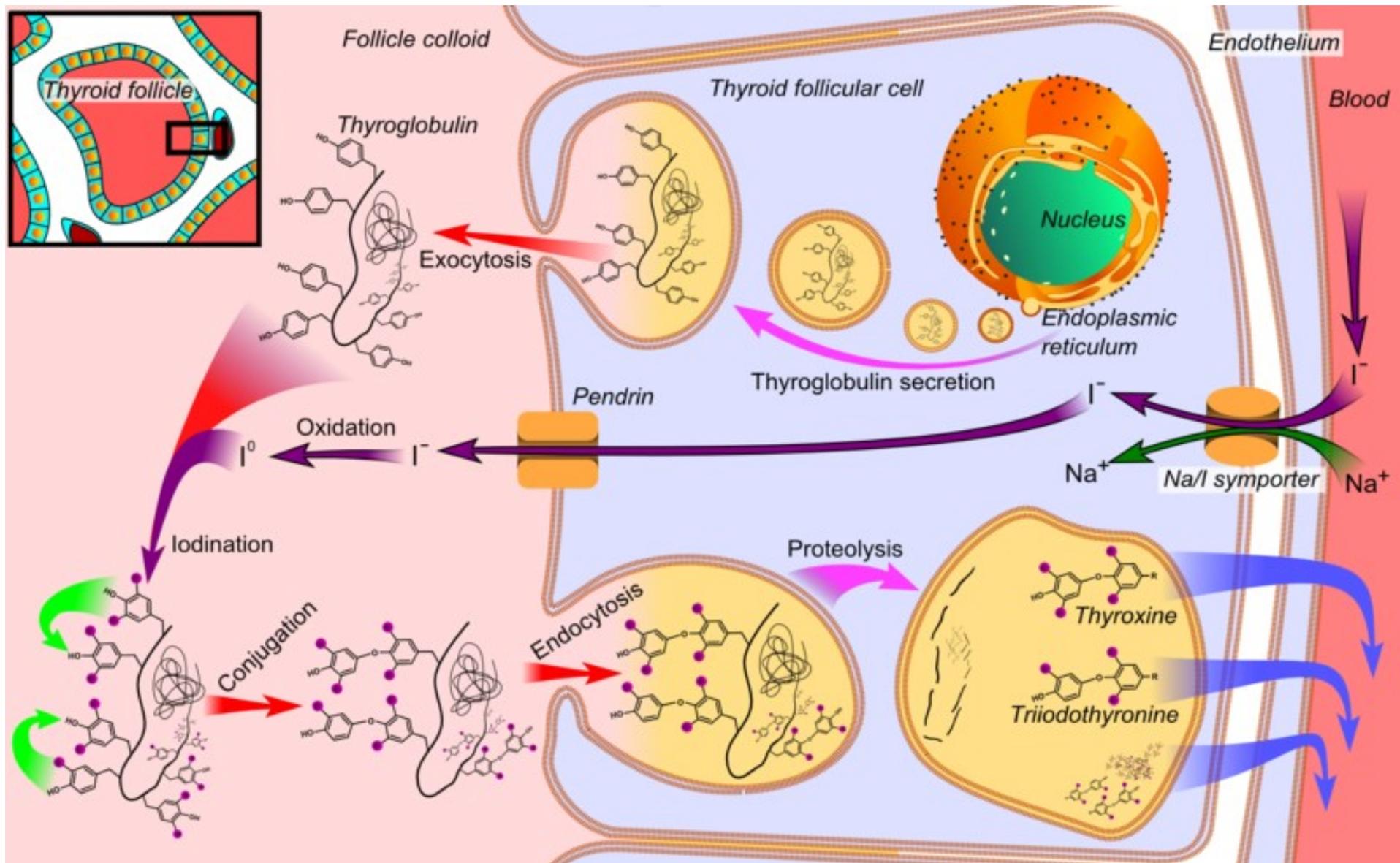
Lo  $I^-$  passa nel lume del follicolo grazie ad un trasportatore (**pendrin o sodium-independent chloride/iodide transporter**)

Nella colloide lo  $I^-$  è ossidato a  $I^0$  dall'enzima **tireoperossidasi** e viene incorporato nella tiroglobulina

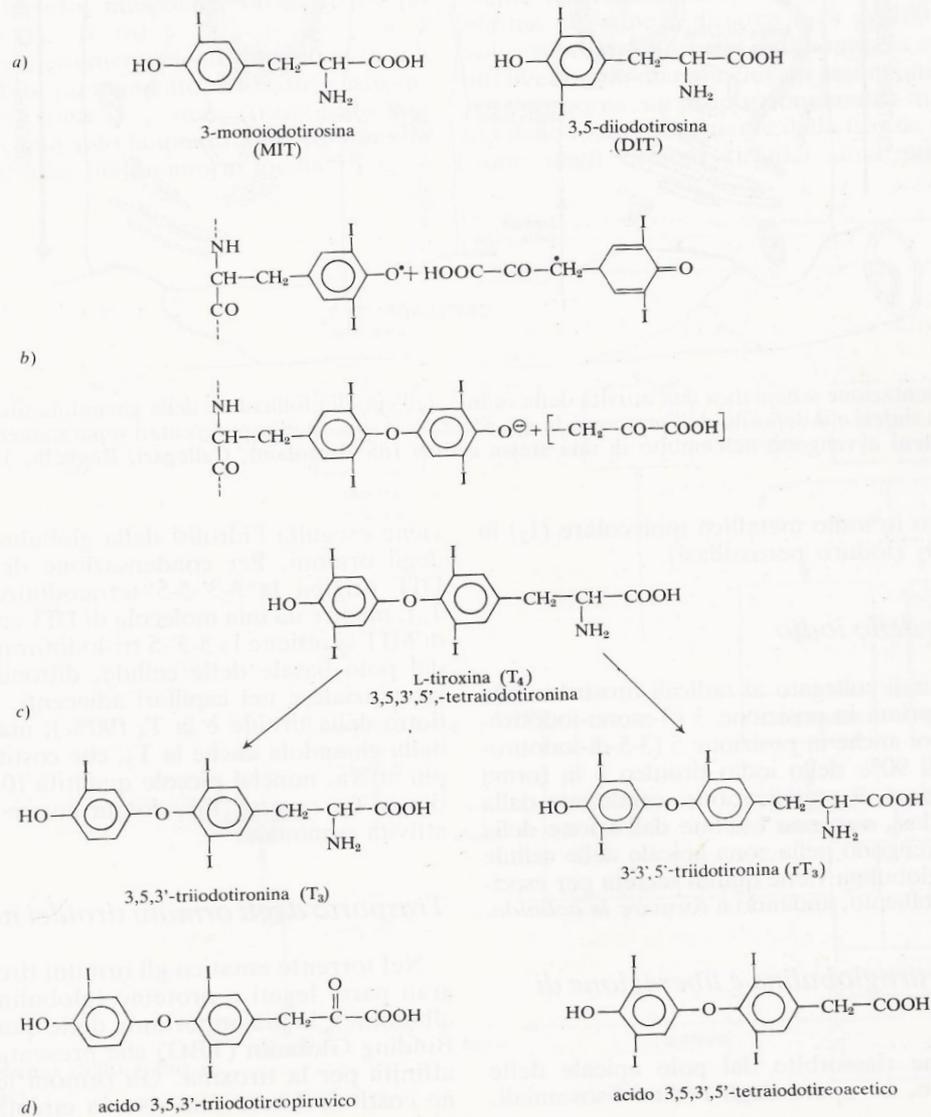
I residui adiacenti di tirosina (MIT o DIT) si coniugano a formare i precursori di T3 e T4

La tiroglobulina iodinata rientra nelle cellule follicolari per endocitosi

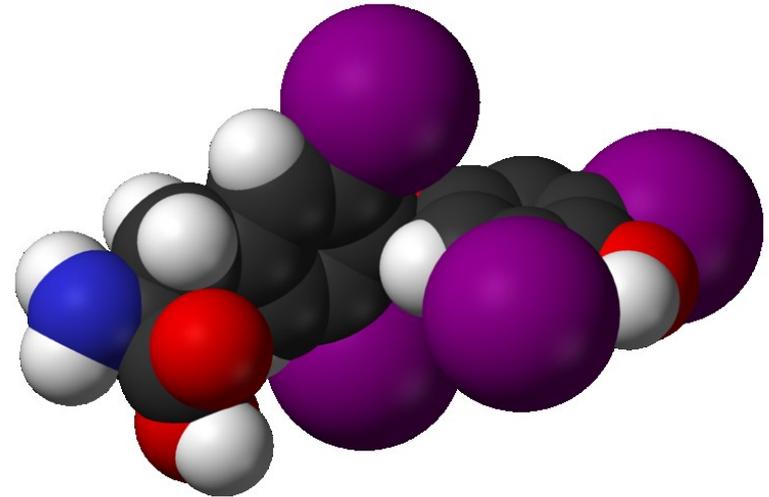
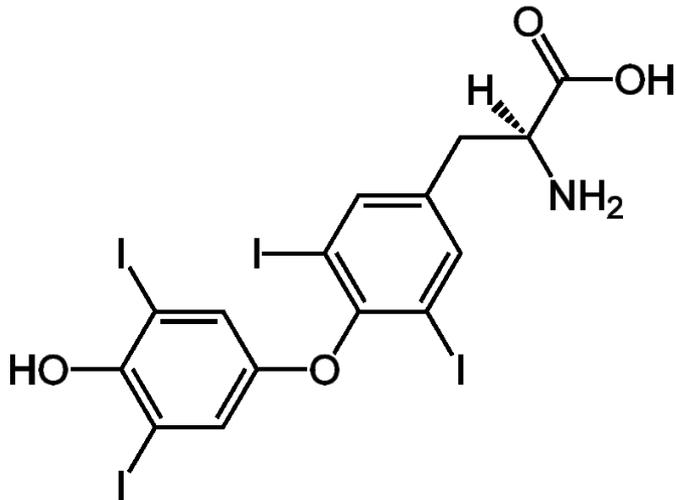
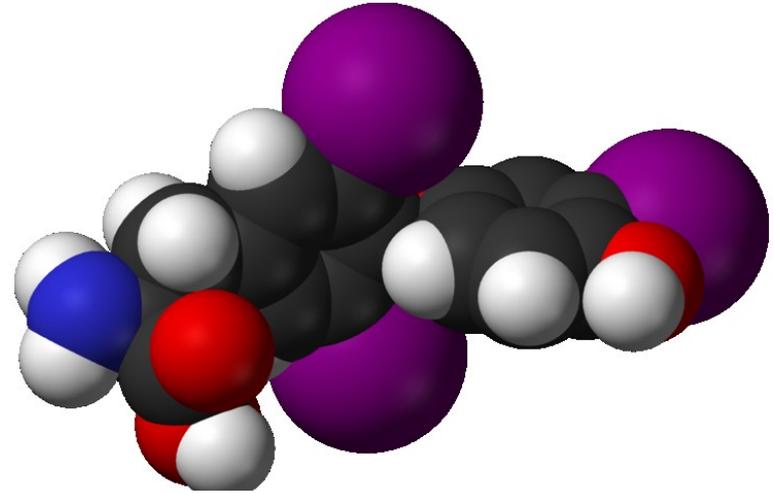
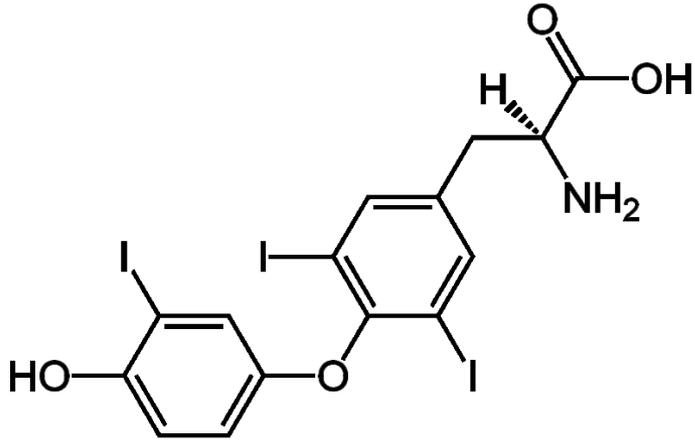
La proteolisi della TG determina la formazione di T3 e T4



**Fig. 15.14** Precursori, ormoni tiroidei e loro metaboliti.  
*a)* Precursori (MIT, DIT); *b)* accoppiamento di due iodotirosine per la formazione di una molecola di tetraiodotironina ( $T_4$ ) legata alla tireoglobulina; *c)* ormoni tiroidei ( $T_4$ ,  $T_3$ ); *d)* prodotti del catabolismo degli ormoni tiroidei (acido triiodotireopiruvico; acido tetraiodotireoacetico = TETRAC).



- **Vengono dunque prodotti  $T_3$  e  $T_4$**



# Concentrazioni ematiche degli OT

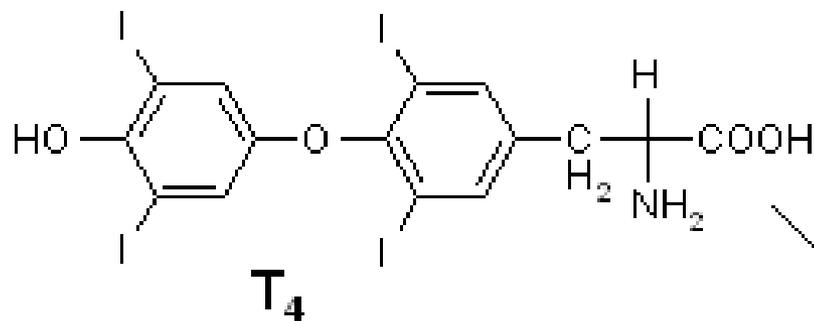
Type	Percent
bound to thyroxine-binding globulin (TBG)	70%
bound to transthyretin or "thyroxine-binding prealbumin" (TTR or TBPA)	10-15%
paraalbumin	15-20%
unbound $T_4$ ( $fT_4$ )	0.03%
unbound $T_3$ ( $fT_3$ )	0.3%

Protein	Binding strength	Plasma concentration
thyroxine-binding globulin (TBG)	highest	lowest
transthyretin (TTR)	lower	higher
albumin	poorest	much higher

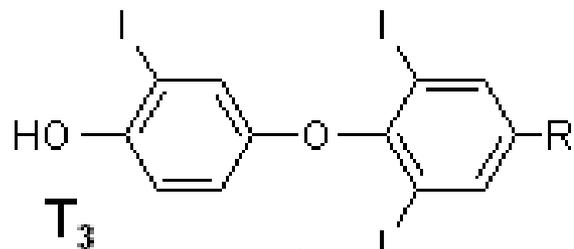
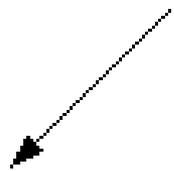
- **TBG**: Proteina di 54 kDa, sintetizzata a livello epatico. In genere saturata per meno del 25% con OT. Ha un solo sito di legame per T3/T4
- **TTR** : omotetramero di 55kDa. Ha varie funzioni biologiche di trasporto (anche retinolo) e viene sintetizzata in vari tessuti. Nel nostro caso è importante la sintesi a livello epatico

# Conversione $T_4 \longrightarrow T_3$

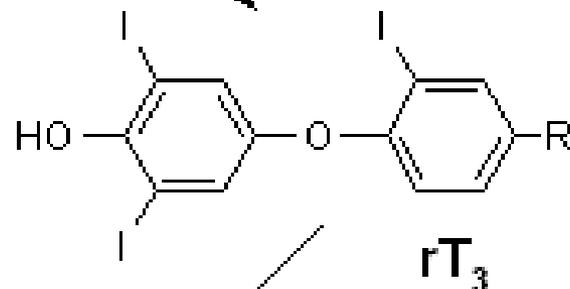
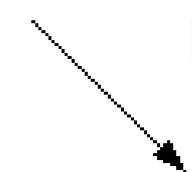
outer ring      inner ring



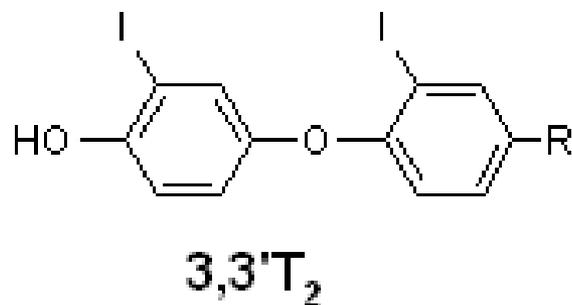
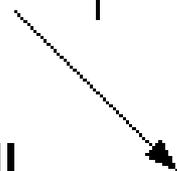
IDI  
IDII



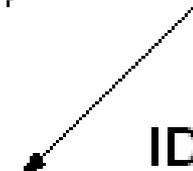
IDI  
IDIII



IDI  
IDIII



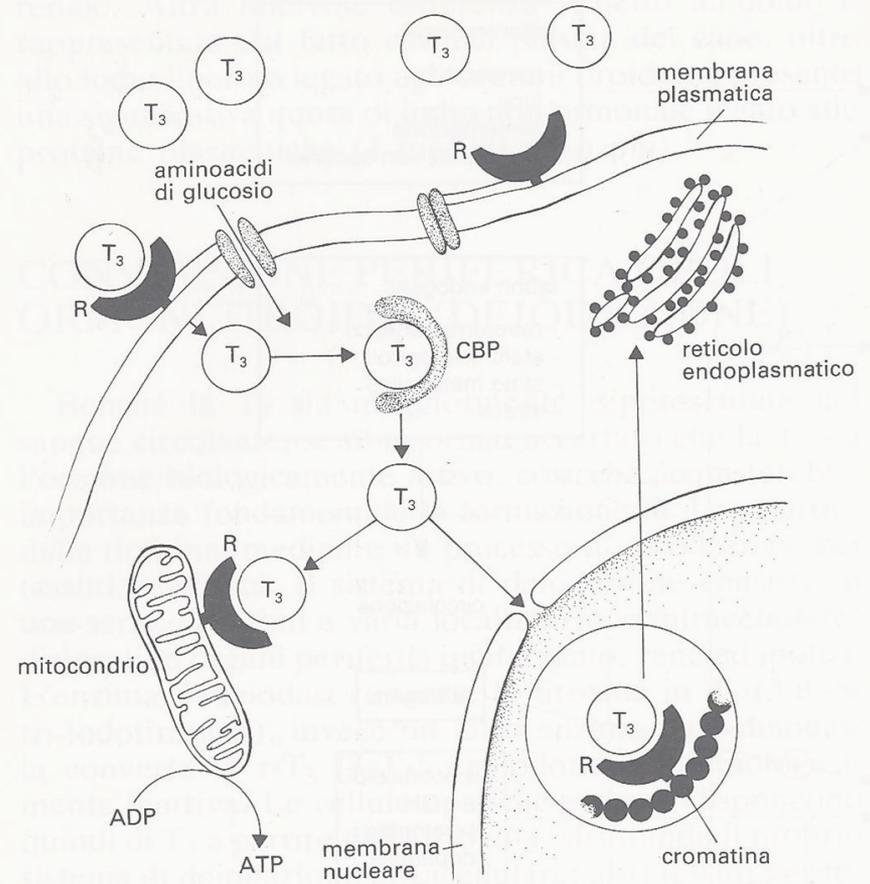
IDI  
IDII



# Trasporto di membrana

- Non riescono a passare da soli
- Sono noti almeno 10 differenti transporters di membrana che attivamente garantiscono una concentrazione di OT più alta nel citosol che nel sangue

- Sono presenti recettori per gli OT sia a livello di membrana cellulare che nucleare che mitocondriale.



**Fig. 15.18** Schema del meccanismo d'azione dell'ormone tiroideo  $T_3$ .

La triiodotironina si lega al recettore sulla membrana plasmatica ed aumenta la captazione di aminoacidi e glucosio da parte della cellula. La  $T_3$  entra quindi all'interno della cellula dove si lega a specifiche proteine vettrici (CPB, cytoplasmic binding proteins) ed ai recettori sulla cromatina e sui mitocondri. A livello nucleare il complesso  $T_3$ -recettore stimola le sintesi proteiche.

# Meccanismo di azione OT

- Il legame con i recettori, in particolare per quelli nucleari, determina la modulazione dell'attività di trascrizione delle cellule.
- mRNA specifici sono: GH,  $\alpha_2\mu$ -globulina epatica ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dipendente.

# Effetti metabolici degli OT

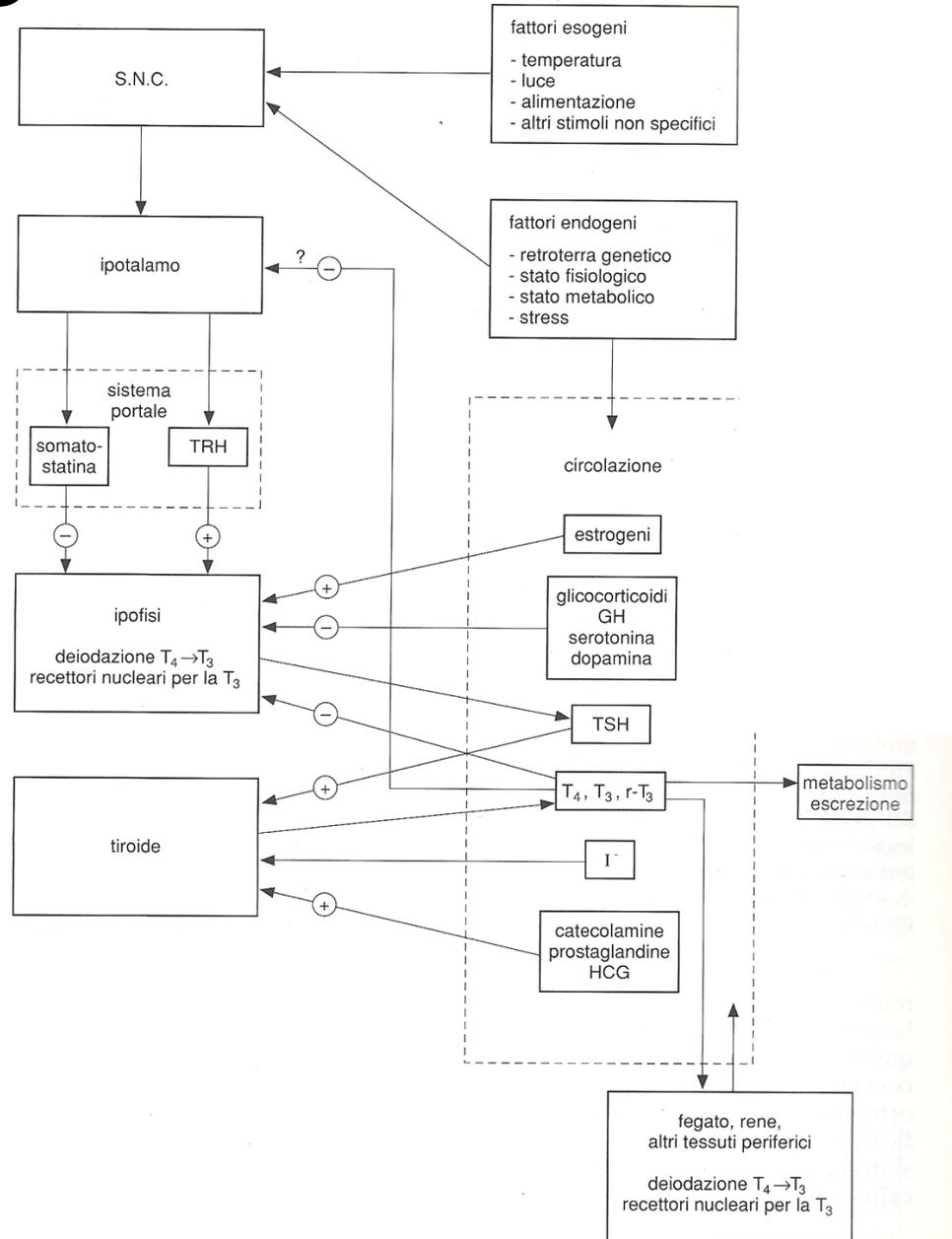
- ***Effetto di membrana***: aumenta il trasporto di  $\text{Na}^+$ , aminoacidi e glucosio dentro le cellule. Viene anche stimolata la sintesi per i recettori per altri ormoni
- ***Metabolismo basale***: determinano uno spiccato incremento del metabolismo basale, della produzione di calore (effetto calorigeno) e del consumo di  $\text{O}_2$ .

- ***Metabolismo glicidico***: vengono stimolati l'assorbimento intestinale dei carboidrati, la glicogenolisi e la gluconogenesi.
- ***Metabolismo lipidico***: aumento dell'ossidazione dei lipidi. Diminuzione delle concentrazioni ematiche di trigliceridi, fosfolipidi e colesterolo. Viene potenziata la trasformazione del  $\beta$ -carotene in vitamina A.
- ***Metabolismo proteico***: incremento sia della sintesi che del catabolismo proteico. T3 stimola anabolismo e accrescimento, se in eccesso (ipotiroidismo) prevale la spinta verso il catabolismo

- ***Accrescimento***: oltre agli effetti già descritti potenziano l'effetto del GH e di IGF. GH aumenta la proliferazione cellulare, OT stimolano il differenziamento e l'organizzazione dei tessuti.
- ***Metabolismo idrico***: aumenta la diuresi (inibizione in sede renale dell'azione dell'ADH).
- ***Sistema cardiocircolatorio***: azione sinergica con le catecolamine. Aumentano frequenza e gittata cardiaca, per aumento della sintesi dei recettori  $\beta$ .

- ***Sistema nervoso***: partecipano al controllo della maturazione funzionale del SNC e stimolano la mielinizzazione.
- ***Apparato riproduttore***: stimolano la sintesi dei recettori per le gonadotropine.

# Regolazione attività tiroide



# Variazioni fisiologiche della concentrazione degli OT

- Ritmi circadiani
- Temperatura e stagione
- Gravidanza e parto (TRH placentare,  $\uparrow$  TBG)
- Lattazione
- Età
- Sesso

# Patologie degli OT

***IPOTIROIDISMO***: alcune razze maggiormente predisposte. Rarissimo nel gatto. In genere da atrofia idiopatica o tiroidite linfocitaria autoimmune (tiroidite di Hashimoto dell'uomo)

Riduzione del metabolismo basale, alopecie non pruriginose, ipercheratosi, iperpigmentazione.

Mixedema (facies leonina o facies tragica). Si hanno bradicardia, anemia non rigenerativa, iperilidemia (+++ ipoercolesterolemia). Costipazione. Atrofia muscolare, atropatie (accumulo di mucopolisaccaridi).



***IPERTIROIDISMO***: raro nel cane (in genere carcinomi tiroidei). Relativamente comune nel gatto, in genere dovuto ad adenomi follicolari. Perdita di peso, polifagia, poliuria e polidispia, tachicardia, vasodilatazione, irrequietezza, ipereccitabilità, aumento tono muscolare, tremori.

***GOZZO***: patologia da carenze d iodio.



# tests

- Ipotiroidismo: stimolazione con TSH
- Iper tiroisismo: test da soppressione con TSH

