

14. **Laurberg P, Bulow Pederson I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S** 2001 Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 11:457–469
15. **Oppenheimer JH** 1979 Thyroid hormone action at the cellular level. *Science* 203:971–979
16. **Oppenheimer JH, Schwartz HL** 1985 Stereospecific transport to triiodothyronine from plasma to cytosol and from cytosol to nucleus in rat liver, kidney, brain and heart. *J Clin Invest* 75:147–154
17. **Silva JE, Leonard JL, Crantz FR, Larsen PR** 1982 Evidence for two tissue specific pathways for *in vivo* thyroxine 5'deiodination in the rat. *J Clin Invest* 69:1176–1184
18. **Steinsapir J, Bianco AC, Buettner C, Harney J, Larsen PR** 2000 Substrate-induced down-regulation of human type 2 deiodinase (hD2) is mediated through proteasomal degradation and requires interaction with the enzyme's active center. *Endocrinology* 141:1127–1135
19. **Toyoda N, Berry MJ, Harney JW, Larsen PR** 1995 Topological analysis of the integral membrane protein, type 1 iodothyronine deiodinase (D1). *J Biol Chem* 270:12310–12318
20. **Tu HM, Legradi G, Bartha T, Salvatore D, Lechan RM, Larsen PR** 1999 Regional expression of the type 3 iodothyronine deiodinase messenger ribonucleic acid in the rat central nervous system and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 140:784–790

## STATUTUL TIROIDIAN ȘI ACTIVITATEA CARDIACĂ (ASPECTE BIOCHIMICE)

**Mihai Tașnic, Leonid Lișii, Svetlana Protopop**

Catedra Biochimie și Biochimie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### **Thyroid status and cardiac activity (biochemical aspects)**

Thyroid hormones have relevant effects on the cardiovascular system. Thyroid hormone-induced changes in cardiac function in patients with hypo- and hyperthyroidism can result from direct or indirect effects. Direct effects result from triiodothyronine (T<sub>3</sub>) action in the heart itself and are mediated by nuclear or extranuclear mechanisms. Nuclear T<sub>3</sub> effects are mediated by the binding of T<sub>3</sub> to specific nuclear receptor proteins, which results in increased transcription of T<sub>3</sub>-responsive cardiac genes that encode both structural and functional proteins. Extranuclear effects influence primarily the transport of calcium, amino acids and sugars across the cell membranes. Also T<sub>3</sub> influences the sensitivity of the sympathetic system and induces hemodynamic alterations in the periphery that results in increased cardiac filling and modification of cardiac contraction.

### Rezumat

Hormonii tiroidieni posedă efecte relevante asupra sistemului cardiovascular. Modificările funcționale ale miocardului prezente la pacienții cu hipo- și hipertiroidie apar grație efectelor directe sau indirecte ale hormonilor tiroidieni. Efectele directe sunt consecința acțiunii nemijlocite a triiodotironinei (T<sub>3</sub>) asupra cordului și sunt mediate de mecanisme nucleare și extranucleare. Efectele nucleare sunt realizate prin fixarea T<sub>3</sub> la receptori nucleari specifici ce conduce la sporirea transcrierii genelor cardiace T<sub>3</sub>-dependente codificatoare de proteine structurale și funcționale. Efectele extranucleare influențează prioritar transportul calciului, aminoacizilor și al glucozei prin membranele celulare. De asemenea, T<sub>3</sub> influențează sensibilitatea sistemului nervos simpatic și induce alterări în hemodinamica periferică, urmate de creșterea sensibilității cardiace și modificarea contractilității miocardului.

## Introducere

Hormonii tiroidieni (HT) joacă un rol deosebit în diferențierea, creșterea, metabolismul și fiziologia tuturor țesuturilor. Interconexiunea tirocardiacă a fost presupusă cu aproximativ 200 de ani în urmă de către fiziologul britanic C. Parry. Savantul a relatat 8 cazuri în care pacientele cu hipertiroidie prezentau tahicardie, iar patru din ele aveau hipertrofia cardiacă. Autorul descrie un caz de fibrilare atrială la pacientul cu hipertiroidie. R. Graves (1835) a prezentat 4 cazuri de tirotoxicoză la femei, asociată cu palpitații cardiace violente și prelungite. De asemenea, și renumitul savant C.A. Basedow (1840) în lucrările sale sugera legătura dintre cord și statutul tiroidian.

Deși efectul fiziologic s-a stabilit relativ demult, biochimia modificărilor cardiace în cadrul disfuncțiilor tiroidiene a început să fie studiată mai detaliat doar în ultimele două decenii. Danzi S. și coautorii [7] menționează că HT sunt reglatori importanți ai funcțiilor inimii și ai hemodinamicii. Sabatino L. [30] susține că cordul reprezintă un organ țintă pentru HT suferind schimbări esențiale la nivel anatomic, fiziologic și biochimic în cazul hipo- sau hipertiroidiei.

### Mecanismul de acțiune

Forma biologic activă a HT este triiodtironina ( $T_3$ ). Conversia tetraiodtironinei ( $T_4$ ) în  $T_3$  se realizează la nivelul membranei celulare a cardiomiocitelor, reacția fiind mediată de iodtironindeiodinaza de tipul 2 [30]. Studiile au demonstrat că la rozătoare, spre deosebire de om, nu are loc expresia tipului 2 al iodtironindeiodinazei în miocard și conversia  $T_4$  în  $T_3$  [31].

Ipotezele privind mecanismul de trecere a hormonilor tiroidieni prin membrana celulară sunt multiple și neclarificate definitiv până-n prezent. Forma bioactivă a HT intră în citozol datorită unor proteine specifice de transport, localizate în membrana celulară [11]. Ritchie J.W. și coautorii [29] menționează că în celulele mamiferelor transportul HT și al aminoacizilor prin membrana citoplasmatică se realizează prin intermediul *Sistemului L* de transfer. În experimente realizate pe *Xenopus oocytes* cu supraexpresia Sistemului L s-a atestat o pătrundere masivă a HT din mediul extracelular în citozolul și nucleul cardiomiocitelor. Autorii menționează că capacitatea receptorilor hormonilor tiroidieni (TR) de a activa transcripția crește spre deosebire de cercetările în care se bloca expresia sistemului menționat anterior. Rezultatele experimentului indică că Sistemul L joacă un rol extrem de important în reglarea expresiei genelor  $T_3$ -specifice.

Din citozol molecula de hormon poate fi transportată la membrana nucleară, pe care o trece și interacționează cu receptorii nucleari  $T_3$ -specificali (mecanism nuclear) sau poate interacționa cu receptorii extranucleari (mecanism citozolic).

**Receptorii nucleari, genele  $T_3$ -specifice, mecanismul nuclear de acțiune.** Ținta principală pentru  $T_3$  în manifestarea mecanismului său nuclear de acțiune și influență asupra activității cordului sunt genele tiroid-specifice.

S-a demonstrat că omologul celular al *protooncogenei c-erb A*, leagă  $T_3$  cu o afinitate foarte mare, ceea ce a dus la ipoteza că TR nucleari aparțin familiei *c-erb A* [38].

Două gene separate,  $TR\alpha$  și  $TR\beta$ , localizate respectiv pe cromozomii 17 și 3 [17] servesc drept matrice în sinteza moleculelor de mRNA, care după splicing și translare dau naștere izoformelor receptorilor  $T_3$  - specifici [39].

Din mRNA transcris de pe gena  $TR\alpha$  provin izoreceptorii  $TR\alpha1$  și  $TR\alpha2$  [39], ultimul nu posedă situs de legare pentru  $T_3$  și reprezintă un antagonist al hormonului [28], iar după alte surse bibliografice [18,40] e capabil să interacționeze cu  $T_3$ , însă complexul HR disociază.

Izoreceptorii transcriși de pe gena  $TR\beta$  sunt  $TR\beta1$  și  $TR\beta2$  [39]. Localizarea și funcțiile  $TR\beta2$  au declanșat o serie de păreri în rândurile savanților care studiază problema respectivă. Astfel, Polikar R. [28] menționează că izoreceptorul este prezent doar în glanda pituitară și hipotalamus, iar Williams G.R. [39] în lucrarea sa afirmă că la șobolani  $TR\beta2$ , de rând cu organele menționate, a fost depistat și în cord. Autorul susține că receptorul e capabil să lege  $T_3$ , deși Zhang J. [42] în lucrarea sa infirmă acest lucru. Polikar R. [28] susține ideea că deocamdată receptorul  $TR\beta2$  nu a fost depistat la om. Cercetările recente în domeniu au demonstrat existența și a altor izoforme ale receptorilor pentru  $T_3$  -  $\Delta\alpha1$  și  $\Delta\alpha2$  - pentru gena  $TR\alpha$  și  $TR\beta3$  (transcris

din regiunea promotorului) pentru TR $\beta$  [39], structura și funcția cărora deocamdată nu au fost clarificate.

Ponderea receptorilor diferă de la autor la autor relevându-se tendința de specificitate de specie și țesut. Astfel la șobolani receptorii  $\alpha$  sunt răspândiți în toate țesuturile,  $\beta$ 1 – creier, ficat, rinichi și cord [28]. La om tabloul localizării TR este similar cu excepțiile menționate anterior referitor la TR $\beta$ 2. Izoforma predominantă într-un organ sau altul, determină particularitățile metabolice specifice ale lui, interacționând cu corepresori sau coactivatori ai transcrierii și manifestând o acțiune țesut-specifică [10].

Cercetările întreprinse de Williams G.R.[39] pe șobolani au demonstrat că în 40% fixarea T<sub>3</sub> (în inimă) revine pe contul isoformei TR $\alpha$ 1, aceeași pondere revine și pentru TR $\beta$ 1, restul 20% sunt legați de TR $\beta$ 2. Gloss B. [14] relatează că în cordul șoarecilor, 70% din cantitatea totală de hormon este legată de TR $\alpha$ 1, iar restul de TR $\beta$ 1. Autorul menționează că au fost identificate cantități nesemnificative de TR $\beta$ 2 în inima șoarecelor și deci acțiunea TR $\alpha$ 1 este predominantă.

Mecanismul nuclear de acțiune a HT presupune formarea complexului hormon – receptor (HR). Odată intrat în nucleu, T<sub>3</sub> se leagă de receptorii săi adăugând și cofactorii specifici ai transcripției: activatori (receptorul  $\alpha$ 1) sau supresori ( $\alpha$ 2). Formarea complexului HRC (hormon-receptor-cofactor) creează toate condițiile necesare legării compusului de elementul de răspuns la hormonul tiroidian (TRE), secvență de 20-30 de nucleotide din molecula de DNA, iar în cazul legării hormonului la TR $\alpha$ 2 interacțiunea cu TRE nu are loc [4]. Legarea HR de TRE se realizează sub formă de monomeri, homodimeri sau heterodimeri (compuși formați din HR și un receptor din familia hormonilor steroizi) [4,17].

Fixarea HRC la TRE în prezența coactivatorilor necesari, inițiază transcrierea genelor cardiace T<sub>3</sub>-specifice. În opinia lui Kahaly G.J. [18] odată cu formarea HRC-TRE, complexul proteic corepresor, care la acel moment se află fixat în regiunea TRE, disociază. Astfel se formează un complex transcripțional activ ce favorizează sinteza mRNA, datorită măririi ratei de acetilare a histonelor și despiralizării cromatinei. [4,18,22]. Autorii menționează că în cazul când formarea complexului HRC nu are loc, receptorul neactivat se leagă la TRE din molecula de DNA (de asemenea, sub forma homo-, heterodimerilor) și inhibă transcripția.

Inițial se considera că HT mediază efectul lor asupra transcrierii sub forma homodimerilor, similar receptorilor pentru hormonii steroizi, însă o grupă de savanți a observat că TR se heterodimerizează cu proteinele specifice [2]. Aceste proteine au fost denumite TR proteine auxiliare (TRAP), ele facilitează legarea TR la TRE. Datorită depistării acestor proteine în extractele nucleare ale diferitor celule și țesuturi, la diverse specii reiese concluzia că heterodimerii TR/TRAP pot fi formați în toate celulele ce conțin TR. Legarea mai activă a acestui complex la TRE decât sub forma TR homodimerilor a favorizat presupunerea că aceștia influențează procesul de transcriere a genelor T<sub>3</sub>-specifice.

Unul dintre partenerii posibili, preferențiali ai heterodimerizării pentru RT este receptorul X-retinoic (RXR) – membru al receptorilor nucleari din superfamilia cu omologie înaltă cu RAR (retinoic acid receptor) [4,18,22]. Studiile au demonstrat că RXR joacă un rol important în transcripția mediată de T<sub>3</sub>, favorizând fixarea TR la TRE.

Formarea heterodimerilor TR/RXR mărește numărul posibil al genelor ce ar fi supuse reglării T<sub>3</sub>-specifice. Se cunosc 3 membri ai subfamiliei RXR ceea ce face posibil presupunerea că diverse izoforme RXR pot forma diverși heterodimeri TR/RXR, cu specificitate diferită pentru TRE și/sau abilitate distinctă de a transactiva genele țintă. S-a presupus posibilitatea ligandului acid 9-cis-retinoic de a adăuga și de a activa partenerii heterodimeri ai complexului TR. Cooney A.J. [6] și Bogazzi F. [3] au menționat că TR se pot heterodimeriza cu alți membri ai familiei de receptori RAR: PPAR (peroxisome proliferator activated receptor), VDR (vitamin D receptor), dar importanța funcțională a acestor heterodimeri încă nu a fost clarificată. S-a presupus posibilitatea implicării lor în reglarea T<sub>3</sub>-specifică la nivelul unor gene sau țesuturi particulare, [22,33] măbind în același moment diversitatea complexelor TR și potențialul receptorilor de a se fixa la diferite gene țintă.

Recent s-a observat că creșterea ratei de fosforilare în celule mărește activarea genelor țintă mediată de  $T_3$  [24]. Mecanismul nu este cunoscut, dar poate implica fosforilarea TR și RXR sau a coactivatorilor TR. Studiile au arătat că  $TR\alpha$ -1 posedă două situsuri serinice de fosforilare în domeniul aminoterminal A/B [15]. Aceste situsuri nu sunt similare și prezente la toate speciile.  $TR\beta$ -1 la om poate fi fosforilat *in vivo* și *in vitro* [24], deși situsul de fosforilare nu a fost descoperit. Sugawara A. [34] a examinat legarea  $TR\beta$ -1 fosforilat de TRE și a depistat că fosforilarea selectivă mărește legarea de TRE ca homodimeri dar nu ca TR/RXR heterodimeri. Fosforilarea de către preteinkinaza A poate micșora legarea *v-erbA* și a  $TR\alpha$ -1 monomer la TRE [37] ceea ce demonstrează că fosforilarea poate fi un alt mecanism, distinct de fixarea  $T_3$  la receptor, ce modulează legarea complexelor TR la TRE. În plus,  $T_3$  poate singur să moduleze rata de fosforilare a receptorilor tiroidieni. Davis P.J. [8] a arătat că  $TR\beta$ -1 se asociază cu proteinkinaza MAP (mitogen-activated protein), ultima stimulând fosforilarea TR. Amplificarea căilor în care e prezentă proteinkinaza A de asemenea potențiază transcripția mediată de  $T_3$ , sugestionând că multiple proteinkinaze pot modula activitatea transcripțională a TR.

Gotnar A. și coautorii [13] menționează că  $T_3$  reglează expresia genelor responsabile de sinteza atât a proteinelor structurale cât și a celor reglatoare. Inhibiția sau stimularea transcripției acestora este un mecanism eficient (deși periculos în patologie) de inducere a modificărilor în anatomia, fiziologia și biochimia cordului. În majoritatea sa proteinele structurale  $T_3$ -specifice din cord sunt atât cele ce alcătuiesc canalele ionice (ex.  $Ca^{2+}$ -ATP-aza și cofactorul sau inhibitor – fosfolambanul) [10] cât și elementele din aparatul contractil al cordului: miozina (catena grea), troponina I, iar cele reglatoare mediază activitatea pompelor ionice [27]. Proteinele sintetizate au menirea de a regla funcționarea canalelor ionice, deci și activitatea cordului.

Efectul principal al HT în reglarea funcțiilor cardiace se manifestă prin intermediul genelor ce codifică izoformele catenelor grele ale moleculei de miozină (MHC) [9]. Predominarea uneia sau altei izoforme de miozină în structura mușchiului cardiac este crucială determinând proprietățile fiziologice ale cordului în dependență de statutul tiroidian. Izoforma  $V_1$  a miozinei (predominantă în cordul normal), constă din două catene grele  $MHC\alpha$ ,  $V_3$  – din două catene  $MHC\beta$ , iar  $V_2$  este un heterodimer compus dintr-o catena  $MHC\alpha$  și una  $MHC\beta$  de miozină.

Activitatea ATP-azică a miozinei  $V_1$  este mult mai mare decât cea a miozinei  $V_3$ . Administrarea  $T_3$  favorizează expresia genei  $MHC\alpha$  și inhibă transcripția pentru izoforma  $\beta$  [26], iar hipoconcentrația hormonului creează condiții optime pentru predominarea izoformei  $MHC\beta$  (cu activitate ATP-azică scăzută).

Studiile au demonstrat că în cordul hipotiroid predomină  $MHC\beta$  [26]. În asemenea disfuncții tiroidiene scade viteza de contracție a mușchilor papilari, comparativ cu cordul hipertiroid, la care este prezentă în exclusivitate miozina  $V_1$ , care datorită activității ATP-azice crescute, determină accelerarea contracțiilor cardiace.

La oameni forma  $MHC\beta$  alcătuiește mai mult de 95% din miozina cordului și nu suferă schimbări esențiale în dependență de statutul tiroidian, deși s-au descris cazuri în care pacienții, după o terapie de 9 luni cu hormoni tiroidieni prezentau dereglări în activitatea miocardului ventriculului stâng, care se manifestau prin creșterea volumului sistolic cardiac cu 14 – 44%, iar biopsiile realizate pre- și postratament hormonal au demonstrat că după administrarea îndelungată a HT cantitatea de  $MHC\beta$  se reduce, deși nesemnificativ [2].

Pe lângă genele pentru MHC,  $T_3$  influențează expresia genelor ce codifică alt component important al complexului contractil muscular – troponina I [10]. Autorii menționează că la șobolani hipertiroizi crește expresia genelor pentru troponina I.

Studiile au arătat că durata sistolei și a diastolei cardiace se dereglează în diverse patologii ale glandei tiroide. La persoanele cu hipertiroidie durata diastolică se micșorează, iar la cele cu hipotiroidie – crește. Asemenea manifestări se datoresc vitezei de evacuare a ionilor de calciu din citozol, care este determinativă pentru relaxarea diastolică [19]. Un aport semnificativ în exportul citozolic al ionilor respectivi îl joacă pompele de calciu din membrana reticulului sarcoplasmatic, în afară de acesta un rol secundar în evacuarea lor îl au și pompele de calciu din membrana citoplasmatică.

Gena care codifică formarea pompelor de calciu din reticulul sarcoplasmatic este tiroid-specifică, situsul de legare al HRC în aceste gene a fost depistat în sectoarele lor reglatoare. Astfel,  $T_3$  crește expresia genei pentru  $Ca^{2+}$ -ATPaza sarcoplasmatică ( $SERCa^{2+}$ ). Calsechestrina acționează în concordanță cu fosfolambanul și fosforilarea lui. Fosfolambanul inhibă activitatea pompelor de calciu, iar concentrația lui e determinată de starea tiroidei, deci genele pentru fosfolamban sunt de asemenea  $T_3$ -specifice [5,19]. Cercetările ulterioare au arătat că  $T_3$  supresează expresia genelor pentru fosfolamban [7] dând posibilitatea expresiei calsechestrinei.

HT mai influențează și transcrierea genelor ce codifică pompele de rianodină, care participă la exportul ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmatic în citozol în timpul sistolei, cauza prelungirii fazei sistolice în cordul hipertiroid.

De asemenea, sunt influențate de hormonii tiroidieni și pompele citolemice –  $Na^+/K^+$ -ATP-aza,  $Na^+/Ca^{2+}$ , pompele de  $K^+$ -voltaj dependente ( $Kv$  1.5,  $Kv$  4.2,  $Kv$  4.3), implicate în coordonarea răspunsului electrochimic și mecanic al miocardului [5,27]. În majoritatea sa efectul  $T_3$  asupra canalelor citolemice este rezultatul acțiunii extranucleare a hormonului [8].

S-a constatat că HT măresc cu aproximativ 30% rata de sinteză a mRNA, și deci sinteza proteinelor în cardiomiocite. Ca urmare, în caz de hipertiroidie dimensiunile celulare cresc, determinând apariția unei hipertrofii cardiace moderate. În cordurile hipertiroide efectul direct al  $T_3$  se manifestă prin sinteza masivă de  $SERCa^{2+}$  și  $MHC\alpha$  în miocite [40].

De asemenea, s-a demonstrat că  $T_3$  majorează rata de transcripție a genelor ce codifică factorul natriuretic atrial [21,23].

**Efectul extranuclear al  $T_3$ .** Luând în considerație capacitatea cordului de a răspunde, de rând cu alte țesuturi (adipos brun, galandă pituitară), foarte rapid și prin multiple reacții metabolice la acțiunea hormonilor tiroidieni, cât și lipsa supresiei totale la inhibiția transcripției și a translației, se poate afirma, cu certitudine, că hormonii tiroidieni pot media activitatea cardiacă și prin mecanism nongenomic [1,8].

Efectul extranuclear derulează rapid, independent de starea receptorilor nucleari și viteza sintezei proteice. Mecanismul se bazează pe fixarea  $T_3$  cu receptorii citoplasmatici și/sau citolemici. Davis P.J. [8] și Fazio S. [12] menționează că în cazul mecanismului nuclear de acțiune a hormonului efectul devine vizibil doar după 0,5 - 2 ore de la administrarea acestuia, iar pentru cel extranuclear, spre exemplu inducerea schimbărilor în transportul ionic, e suficient doar de câteva minute (4 minute) pentru a inactiva pompele de sodiu.

Prin mecanismul extranuclear HT modulează activitatea canalelor ionice, fosforilarea oxidativă, transcrierea genelor mitocondriale, generarea mesagerilor secunzi intracelulari – AMPc [1]. Toate cele menționate sunt rezultatul interacțiunii HT cu receptorii extranucleari care se localizează în citoplasmă (izoforme p28 și p46) și organitele intracelulare (mitocondriali – mtRXR, mtPPAR), iar inițierea cascadei de proteinkinaze confirmă prezența izoreceptorilor pentru  $T_3$  în membrana celulară.

Deși activitatea canalelor ionice în cardiomiocit este reglată prin intermediul mecanismului nuclear de acțiune a HT, funcționarea acestora e reglată și extranuclear. Astfel triiodtironina controlează activitatea canalelor ionice  $Na^+-Ca^{2+}$ , tipului L și T al canalelor de  $Ca^{2+}$  prin fosforilarea fosfolambanului (ceea ce atenuiază efectul inhibitor al lui asupra  $Ca^{2+}$ -ATP-azei) [27], canalului pentru rianodină, influențând asupra transportului de  $Ca^{2+}$  prin membrana citoplasmatică și în reticulul sarcoplasmatic. În susținerea ideii vine și Davis P.J. [8], care menționează că  $T_3$  acționează stimulant asupra contractilității cardiomiocitelor izolate, prin mecanisme nongenomice de transport al calciului și prin procese independente de AMPc, GMPc și NO.

Activitatea canalelor menționate determină excitabilitatea celulei și durata potențialului de acțiune [35]. Ținând cont de constanta concentrației HT în sânge se concluzionează despre reglarea continuă a activității cardiomiocitelor.

Segal J. [32] menționează posibilitatea implicării  $T_3$  în transportul glucidelor și a aminoacizilor prin membrana cardiomiocitelor.

Reglarea  $T_3$ -specifică a activității cordului se realizează prin aceeași cascadă de protinkinaze, care se activează și în cazul reglării adrenergice [20]. Se cunoaște că la pacienții cu hiper- și hipotiroidie manifestările statutului tiroidian simulează dereglările în reglarea adrenergică a activității cordului, deși investigațiile în domeniul sensibilității inimii față de acest tip de reglaj arată că aceasta nu suferă schimbări substanțiale în disfuncția tiroidiană.

**Analogii HT.** Prezența multiplelor izoforme ale receptorilor tiroidieni și afinitatea lor organospecifică, induce ideea prezenței analogilor HT cu acțiune generală sau locală. Acești analogi pot stimula sau inhiba activitatea cardiacă. Concomitent, cu efectele sale cardiomodulatoare, analogii manifestă efecte extracardiacе, spre exemplu reglează colesterolemia.

Young W.F. și coautorii [41] au depistat substanțe care prezentau efect cardiostimulant și colesterolodiminuant (autorii nu prezintă denumirea analogului). Alt analog este acidul triiodotiroacetic, acesta are acțiune mai pronunțată în mușchii scheletici și ficat decât în cord.

Unul dintre primii analogi ai HT descriși este acidul 3,5-diiodtiropropionic [25], acest compus îmbunătățește funcțiile cardiace în cazul cardiomiopatiilor fără a mări frecvența contracțiilor cardiace.

Un analog bine studiat astăzi este GC-1, în care grupele metil substituie atomii de iod ai inelului intern, iar grupele izopropil substituie atomul de iod din inelul extern. Afinitatea analogului dat pentru  $\alpha$ -izoreceptori este de 10 ori mai mică decât pentru  $\beta_1$ -receptori. Acțiunea lui hepatică și cardiacă este comparabilă cu cea a  $T_3$  în cazul hipertiroidiei și al hipercolesterolemiei dietice [36]. La șoareci hipertiroizi administrarea  $T_3$  timp de 3 săptămâni a demonstrat că creșterea numărului contracțiilor cardiace și volumului sistolic a fost mai evidentă decât la administrarea GC-1 (în aceleași concentrații). De asemenea,  $T_3$  avea un efect mai pronunțat asupra sintezei mRNA pentru MHC $\alpha$ , MHC $\beta$  și SERCa<sup>2+</sup> în cardiomiocite. În experiențele expuse efectul  $T_3$  a fost de 9 ori mai pronunțat comparativ cu cel al GC-1.

Deși acțiunea GC-1 asupra activității cardiace era mai slabă, analogul micșora colesterolemia de 10 ori mai eficient ca  $T_3$ . Autorii au demonstrat că pentru a mări frecvența contracțiilor cardiace cu 15% a fost necesară folosirea GC-1 în concentrații de 120 de ori mai mari comparativ cu cele ale  $T_3$ . Deci, capacitatea GC-1 de a activa receptorii pentru  $T_3$  în cardiomiocite este mult mai redusă comparativ cu hormonii tiroidieni.

Recent, s-a depistat alt analog pentru  $T_3$  – KB-141, acesta se leagă cu o afinitate de 14 ori mai mare cu TR $\beta$  decât cu TR $\alpha$  [16].

### **Concluzii**

Modificarea nivelului plasmatic al hormonilor tiroidieni influențează substanțial activitatea contractilă și electrică a cordului. Efectele majore ale HT asupra cordului se realizează prin reglarea expresiei sau modularea activității principalelor proteine responsabile de homeostazia calciului. Prezența multiplelor izoforme ale receptorilor tiroidieni și afinitatea lor organospecifică, sugerează posibilitatea utilizării analogilor HT cu acțiune generală sau locală. Acești analogi pot stimula sau inhiba activitatea cardiacă.

### **Bibliografie**

1. Basset J.H., Harvey C.B., Williams G.R. *Mechanisms of thyroid hormone receptor – specific nuclear and extranuclear actions*. Mol Cell Endocrinol, 213 (1), 2003, p. 1-11.
2. Baumann C.T., Muruvada P., Hager G.L. et al. *Nuclear-cytoplasmic shuttling by thyroid hormone receptors: multiple protein interactions are required for nuclear retention*. J Biol Chem, 276, 2001, p.11237–11245.
3. Bogazzi F., Hudson L.D., Nicodem V.M. *A novel heterodimerization partner for thyroid hormone receptor. Peroxisome proliferator-activated receptor*. J Biol Chem, 269, 1994, p. 11683–11686.
4. Brent G.A. *The molecular basis of thyroid hormone action*. N. Engl. J. Med., 331, 1994, p. 847-853.
5. Carr A.N., Kranias E.G. *Thyroid hormone regulation of calcium cycling proteins*. Thyroid, 12, 2002, p. 453-458.

6. Cooney A.J., Tsai S.Y., O'Malley B.W. et al. *Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor (COUP-TF) dimers bind to different GGTC A response elements, allowing COUP-TF to repress hormonal induction of the vitamin D3, thyroid hormone, and retinoic acid receptors.* Mol Cell Biol, 12, 1992, p. 4153–4163.
7. Danzi S., Klein I. *Thyroid hormone-regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease.* Thyroid, 12, 2002, p. 467–472.
8. Davis P.J., Davis F.B. *Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart.* Thyroid, 12, 2002, p. 459-466.
9. Dieckman L.J., Solaro R.J. *Effect of thyroid status on thin-filament Ca<sup>++</sup> regulation and expression of troponin I in perinatal and adult rat hearts.* Circ. Res. 67, 1990, p. 344-351.
10. Dillmann W.H. *Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart.* Am J Med, 88 (6), 1990, p. 626-630.
11. Everts M.E., Verhoeven F.A., Bezstarosti K. et al. *Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes.* Endocrinology, 137, 1996, p. 4235–4242
12. Fazio S., Palmieri E., Lombardi G. et al. *Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System.* Recent Progress in Hormone Research, 59, 2004, p.31-50.
13. Gotnar A., Marek B., Pakula D. *Thyroid hormones and the cardiomyocytes.* Endocrinol Pol, 57 (2), 2006, p. 144-148.
14. Gloss B., Trost S., Bluhm W. et al. *Cardiac ion channel expression and contractile function in mice with deletion of thyroid hormone receptor alpha or beta.* Endocrinology, 142 (2), 2001, 544-550.
15. Goldberg Y., Glineur C., Resquiere C., Ricouart A. et al. *Activation of protein kinase C or cAMP-dependent protein kinase increases phosphorylation of the c-erbA-encoded thyroid hormone receptor and of the v-erbA-encoded protein.* EMBO J, 7, 1988, p. 2425–2433.
16. Grover G.J., Mellström, Ye. Liu., Malm J. et al. *Selective thyroid hormone receptor-β activation: a strategy for reduction of weight, cholesterol, and lipoprotein (a) with reduced cardiovascular liability.* PNAS, 100 (17), 2003, p. 10067-10072.
17. Harvey C.B., Williams G.R. *Mechanism of thyroid hormone action.* Thyroid. 12, 2002, p. 441-446.
18. Kahaly G.J., Dillmann W.H. *Thyroid hormone action in the heart.* Endocrine Reviews, 26(5), 2005, p. 704-728.
19. Kiss E., Jakab G., Kranias E.G. et al., *Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2</sup> transport and myocardial relaxation.* Circ. Res. 75, 1994, p. 245-251.
20. Klein I, Ojamaa K., *Thyroid hormone and the cardiovascular system.* N Engl J Med 344, 2001, p.501 –509.
21. Ladenson P.W., Block K.D., Seidman J.G. *Modulation of atrial natriuretic factor by thyroid hormone: messenger ribonucleic acid and peptide levels in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid rat atria and ventricles.* Endocrinology, 123, 1988 , p. 652-659.
22. Lazar M.A., Berrodin T.J. *Thyroid hormone receptors form distinct nuclear protein-dependent and independent complexes with a thyroid hormone response element.* Mol Endocrinol., 4, 1990, p. 1627–1635.
23. Liang F., Webb P., Marimuthu A. et al. *Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes.* J Biol chem., 278, 2003, p. 15073-15083.
24. Lin K.H., Ashizawa K., Cheng S.Y. *Phosphorylation stimulates the transcriptional activity of the human beta 1 thyroid hormone receptor.* Proc Natl Acad Sci USA, 89, 1992, p. 7737–7741.
25. Morkin E., Pennock G.D., Spooner P.H. *Clinical and experimental studies on the use of 3,5-diiiodothyropropionic acid, a thyroid hormone analogue, in heart failure.* Thyroid, 12(6), 2002, p. 527-33.

26. Morkin E. *Regulation of myosin heavy chain genes in the heart*. *Circulation*, 87, 1993, p. 1451-1460.
27. Ojamaa K., Sabet A., Kenessy A. et al. *Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific*. *Endocrinology*, 140, 1999, p. 3170-3176.
28. Polikar R., Burger A.G., Scherreo H. et al. *The thyroid and the heart*. *Circulation*, 87, 1993, p. 1435-1441.
29. Ritchie J.W., Shie Y.B., Hayoshi Y. et al. *A role of the thyroid hormone transporters in the transcriptional regulation by thyroid hormone receptors*. *Mol Endocrinol*, 17 (4), 2003, p. 653-661.
30. Sabatino L., Colantuoni A., Iervasi G. *Is the vascular system a main target of thyroid hormones? From molecular and biochemical findings to clinical perspectives*. *Curr Vasc Pharmacol*, 3 (2), 2005, p. 133-145.
31. Salvatore D., Bartha T., Harney J.W. et al. *Molecular biological and biochemical characterization of the human type 2 seiodiodinase*. *Endocrinology*, 137, 1996, p. 3308-3315.
32. Segal J. *Acute effects of thyroid hormone on the heart: an extranuclear increase in sugar uptake*. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 21, 1989, p. 323-334.
33. Sugawara A., Yen P.M., Darling D.S. *Characterization and tissue expression of multiple triiodothyronine (T3) receptor auxiliary proteins (TRAPs) and their relationship to the retinoid X receptors (RXRs)*. *Endocrinology*, 133, 1993, p. 965-971.
34. Sugawara A., Yen P.M., Apriletti J.W. et al. *Phosphorylation selectively increases triiodothyronine (T3)-receptor homodimer binding to DNA*. *J Biol Chem*, 269, 1994, p. 433-437.
35. Sun Z.Q., Ojamaa K., Coetzee W.A., Artman M., Klein I. *Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278, 2000, p. 302-307.
36. Trost S.U., Swanson E.A., Gloss B. et al. *The thyroid hormone receptor- $\beta$ -selective agonist GC-1 differentially affects plasma lipids and cardiac activity*. *Endocrinology*, 141, 2000, p. 3057-3064.
37. Tzagarakis-Foster C., Privalsky M.L. *Phosphorylation of thyroid hormone receptors by protein kinase A regulates DNA recognition by specific inhibition of receptor monomer binding*. *J Biol Chem*, 273, 1998, p.10926-10932.
38. Weinberger C., Thompson C.C., Ong E.S. et al. *The c-erb-A gene encodes a thyroid hormone receptor*. *Nature*, 324, 1986, p. 641-646.
39. Williams G.R. *Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor beta isoforms*. *Mol. Cell. Biol.*, 20, 2000, p. 8329-8342.
40. Yen P.M. *Physiological and molecular basis of thyroid hormone action*. *Physiol Rev*, 81 (3), 2001, p. 1097.
41. Young W.F. Jr., Gorman C.A., Jiang N.S. et al. *L-thyroxine contamination of pharmaceutical D-thyroxine: probable cause of therapeutic effect*. *Clin Pharmacol Ther*, 36 (6), 1984, p. 781-787.
42. Zhang X, Jeyakumar M, and Bagchi MK. *Ligand-dependent cross-talk between steroid and thyroid hormone receptors. Evidence for common transcriptional coactivator(s)*. *J Biol Chem* 271: 14825-14833, 1996.