

Expressão das Iodotironinas Desiodases nas Neoplasias Tireoidianas

revisão

ERIKA L. SOUZA MEYER
MÁRCIA S. WAGNER
ANA LUIZA MAIA

Setor de Tireóide, Serviço de
Endocrinologia do Hospital de
Clínicas de Porto Alegre,
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

RESUMO

As iodotironinas desiodases formam uma família de selenoenzimas com propriedades catalíticas distintas que ativam ou inativam os hormônios tireoidianos via desiodação do anel fenólico ou tirosínico da molécula do T4. As desiodases tipo I e II (D1 e D2) são as enzimas responsáveis pela geração do T3 e são amplamente expressas na tireóide normal. A transformação neoplásica benigna ou maligna da glândula tireóide está associada a alterações na expressão dessas isoenzimas, sugerindo um possível papel da D1 e da D2 como marcadores de diferenciação celular. Anormalidades na expressão de ambas enzimas e da desiodase tipo III (D3), inativadora do hormônios tireoidianos, são também encontradas em outras neoplasias humanas. Os mecanismos ou implicações do aumento ou diminuição das desiodases na patogênese neoplásica são pouco compreendidas. No entanto, é importante observar que a expressão anormal da D2 pode ser responsável por um quadro de tireotoxicose em pacientes com metástases de carcinoma folicular de tireóide, enquanto que o aumento da D3 em hemangiomas pode causar hipotireoidismo de difícil tratamento. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5:690-700**)

Descritores: Iodotironinas desiodases; Neoplasias; Expressão gênica

ABSTRACT

Iodothyronine Deiodinases Expression in Thyroid Neoplasias.

The iodothyronine deiodinases constitute a family of selenoenzymes that catalyze the removal of iodine from the outer ring or inner ring of the thyroid hormones. The activating enzymes, deiodinases type I (D1) and type II (D2), are highly expressed in normal thyroid gland. Benign or malignant neoplastic transformation of the thyroid cells is associated with changes on the expression of these enzymes, suggesting that D1 or D2 can be markers of cellular differentiation. Abnormalities on the expression of both enzymes and also of the deiodinase type III (D3), that inactivates thyroid hormones, have been found in other human neoplasias. So far, the mechanism or implications of these findings on tumor pathogenesis are not well understood. Nevertheless, it's noteworthy that abnormal expression of D2 can cause thyrotoxicosis in patients with metastasis of follicular thyroid carcinoma and that increased D3 expression in large hemangiomas causes severe hypothyroidism. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5:690-700**)

Keywords: Iodothyronine deiodinases; Neoplasia; Gene expression

O HORMÔNIO TIREOIDIANO É PRODUZIDO pela glândula tireóide na forma de um precursor inativo, a tiroxina (3,5,3',5'-tetraiodo-L-tiroxina, T4). Em humanos, apenas 20% da forma biologicamente ativa do hormônio, a triiodotironina (3,5,3'-triiodo-L-tironina, T3), é secretada diretamente pela tireóide. Assim, a maior parte do T3 circulante é derivada

Recebido em 02/02/07
Aceito em 10/03/07

da desiodação do anel externo da molécula de T4 nos tecidos periféricos, através da ação de enzimas denominadas iodotironinas desiodases (1).

O hormônio tireoidiano, dentre outras ações, estimula a diferenciação e proliferação celular. Alguns estudos indicam que, ao menos *in vitro*, os hormônios tireoidianos desempenhem um papel na transformação neoplásica induzida pela radiação ou por substâncias carcinógenas (2,3). Outros estudos têm associado o *status* tireoidiano com a tumorigênese e o crescimento de tumores sólidos (4,5). Uma das ações do T3 na proliferação de células neoplásicas foi documentada através de um estudo que demonstrou que concentrações fisiológicas de T3 bloqueiam a resposta transcrricional sinalizada pela via RAS nas células de neuroblastoma (6). A repressão dos níveis de ciclina D1, proteína envolvida na progressão do ciclo celular, pelo T3 parece ser um importante componente do mecanismo que bloqueia a proliferação celular *ras*-dependente. O T3 pode inibir a resposta oncogênica das 3 isoformas N-, K- e H-RAS e ambos os receptores do hormônio tireoidiano (TR α e TR β) parecem mediar esta ação (6).

O envolvimento do T3 na gênese tumoral também foi demonstrado em estudos com camundongos transgênicos, nos quais uma mutação na isoforma do receptor do hormônio tireoidiano TR β induziu a formação espontânea do carcinoma folicular da tireóide (7). Nesses animais, uma mutação no éxon 10 em que ocorre uma inserção C no códon 448 produzindo um *frameshift* de 14 aminoácidos da cadeia carboxi-terminal do TR β , impede a ligação do T3 ao seu receptor e age como um fator de transcrição dominante negativo nos elementos responsivos ao T3 (TREs). Essa mutação poderia alterar a transcrição de vários genes regulados por esse hormônio e que podem estar envolvidos na proliferação e diferenciação celular. Com base nessas observações, o gene do TR β é questionado como um possível gene supressor tumoral. É interessante observar que alguns estudos prévios demonstraram anormalidades na expressão dos TRs, tanto ao nível do RNA mensageiro quanto da proteína, sendo que mutações somáticas no TR α e no TR β foram identificadas em vários tumores humanos, tais como fígado, rim e tireóide (8-11).

Os carcinomas da tireóide constituem as neoplasias malignas mais freqüentes do sistema endócrino (12). Os carcinomas tireoidianos são classificados de acordo com o tipo histológico em papilar, folicular, medular e indiferenciado ou anaplásico, sendo que os carcinomas papilar e folicular, denominados carcinomas diferenciados, representam aproximadamente 85%

dos casos (13). Os carcinomas diferenciados da tireóide na maioria das vezes mantêm as características bioquímicas da célula folicular normal. No entanto, várias anormalidades têm sido descritas na expressão gênica da tireoglobulina, da tireoperoxidase, do receptor do TSH e do co-transportador Na⁺/I⁻ (14-16): proteínas responsáveis pela síntese dos hormônios da tireóide. A análise da expressão dessas proteínas em tecidos normais e neoplásicos da tireóide tem buscado a identificação de possíveis marcadores de diferenciação celular com implicações no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos carcinomas diferenciados da tireóide (17-19).

Recentemente, o padrão de expressão das desiodases nos tecidos neoplásicos também passou a despertar interesse. Anormalidades na expressão dessas enzimas são encontradas nos tecidos tumorais, sendo que as alterações parecem ser específicas ao tipo histológico (20-25). Nas neoplasias tireoidianas, as desiodases têm sido questionadas como possíveis marcadores de diferenciação celular (20,21). Atualmente aceita-se que é necessário um suprimento adequado de T3 intratecidual, combinado com a sinalização mediada pelos TRs, para a manutenção das características diferenciadas das células, a apoptose e a prevenção do crescimento de clones tumorigênicos (26). O objetivo dessa revisão é descrever o padrão de expressão das desiodases nas neoplasias da tireóide e nos demais tumores humanos, bem como discutir as possíveis implicações dessas alterações.

NEOPLASIAS BENIGNAS E MALIGNAS DA GLÂNDULA TIREÓIDE: ASPECTOS MOLECULARES

A célula epitelial folicular da tireóide é responsável pela biossíntese dos hormônios tireoidianos. Quatro tipos distintos de neoplasias tireoidianas se originam dessa célula: os adenomas foliculares e os carcinomas papilar, folicular e anaplásico (13). Mutações ativadoras no gene do receptor do TSH e da proteína G são as anormalidades genéticas associadas aos adenomas foliculares hiperfuncionantes (27,28). A mutação no gene *BRAF* (*T1799A*) parece ser a alteração genética mais freqüente nos carcinomas papilares, sendo que essa mutação não ocorre concomitante às alterações no *RAS* e *RET/PTC*, dois oncogenes também envolvidos na patogênese dos carcinomas diferenciados da tireóide (29,30). Ainda no carcinoma papilar destacam-se os rearranjos do oncogene *RET* com genes heterólogos, dando origem ao gene quimérico *RET/PTC* (31). Nos adenomas e carcinomas foli-

culares, além das mutações ativadoras dos genes RAS, temos os rearranjos cromossômicos entre o PAX-8, um fator de transcrição relevante para o desenvolvimento tireoidiano, e o receptor nuclear *PPAR* γ , que está envolvido no controle da proliferação e diferenciação celular (32,33). Outras mutações de oncogenes e genes supressores tumorais contribuem para a desdiferenciação em carcinoma anaplásico (p53, Rb) (34). Uma leitura mais detalhada sobre a genética molecular dos carcinomas diferenciados da tireóide pode ser revista no artigo de Maciel e cols. (35).

IODOTIRONINAS DESIODASES

Os hormônios tireoidianos são pequenas moléculas ligantes hidrofóbicas não-peptídicas essenciais para vários processos biológicos como desenvolvimento, crescimento, diferenciação e metabolismo (36,37). Sua ação ocorre, fundamentalmente, através da ligação do hormônio a receptores nucleares (TRs) localizados em seqüências específicas, os elementos responsivos ao hormônio tireoidiano (TREs), na região promotora dos genes-alvo. A formação do complexo hormônio-receptor resulta em alterações na composição do complexo transcricional e este processo pode tanto aumentar quanto reprimir a transcrição (38).

O T₄, principal produto secretado pela tireóide, funciona primariamente como um pró-hormônio, sendo transformado no hormônio biologicamente ativo, o T₃, que possui alta afinidade pelos TRs (39). As iodotironinas desiodases tipos I (D1), II (D2) e III (D3) formam uma família de selenoenzimas que, com propriedades catalíticas distintas, ativam ou inativam o hormônio tireoidiano via desiodação do anel fenólico ou tirosínico das iodotironinas (figura 1) (40). Embora as três desiodases apresentem em comum certas características estruturais importantes, essas enzimas diferem entre si em vários aspectos como no pa-

drão de expressão tecidual, localização celular, papel fisiológico, preferência pelo substrato, sensibilidade a inibidores e na forma como são reguladas pelos hormônios tireoidianos. A tabela 1 sumariza as principais características das três desiodases humanas.

A atividade das desiodases é regulada por um processo complexo, e vários fatores e/ou situações fisiopatológicas podem alterar a desiodação em um determinado tecido (1). De fundamental importância regulatória são as alterações no *status* dos hormônios tireoidianos, que determinam mudanças significativas na atividade das desiodases. Do ponto de vista fisiológico, estas mudanças parecem coordenadas de forma a manter os níveis circulantes e intracelulares de T₃ próximos do normal. Além de serem expressas em vários tecidos periféricos, as isoenzimas D1 e D2 são amplamente encontradas na tireóide, especialmente na célula folicular (41,42). Aproximadamente 30 a 50% do T₃ secretado diretamente pela tireóide deriva da desiodação intratireoidiana do T₄ (42).

DESIODASE TIPO 1

Em humanos, os níveis mais elevados de expressão da D1 são encontrados no fígado, rim, tireóide e hipófise (1). A D1 apresenta uma característica única entre as desiodases, pois pode catalisar a desiodação tanto do anel fenólico quanto do anel tirosínico das diversas iodotironinas, e esses processos resultam, respectivamente, na ativação e inativação dos hormônios tireoidianos (figura 1). Nos mamíferos em geral, a atividade da D1, particularmente da D1 hepática, é considerada uma importante fonte de T₃ plasmático no estado eutireóide (1,43). Em humanos, apesar da D1 contribuir na produção do T₃ plasmático, sua contribuição mais significativa ocorre nos pacientes com hipertireoidismo (44). Além de atuar na ativação do T₄, a D1 também participa no rápido *clearance* do rT₃ e na inativação das iodotironinas sulfatadas (45). A expressão da D1 é regulada ao nível transcricional pelo hormônio tireoidiano. Vários estudos demonstraram que o T₃ estimula a síntese da D1 através de um efeito direto sobre a taxa de transcrição gênica da enzima, induzindo aumentos nos níveis do RNA mensageiro e, conseqüentemente, da proteína (46). De fato, dois TREs funcionais foram identificados no promotor do gene da D1 humano (47,48). Em particular na tireóide, a expressão da D1 é estimulada via TSH/AMP cíclico (AMPC) (49).

Expressão da D1 nas neoplasias tireoidianas

Vários estudos avaliaram a expressão da D1 nas neoplasias tireoidianas. Khörle e cols. (20) demonstraram

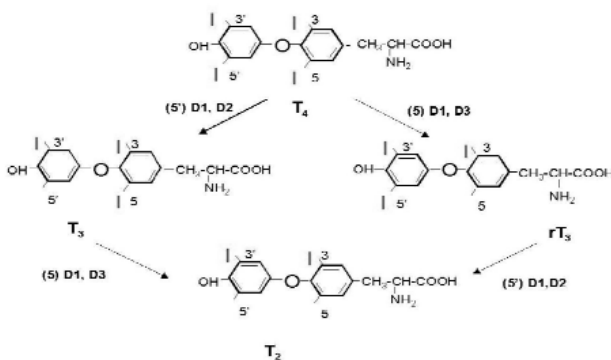


Figura 1. Produtos da monodesiodação do T₄.

Tabela 1. Principais características das iodotironinas desiodases.

Características	D1	D2	D3
Localização do gene	Cr. 1p32-p33	Cr. 14q24.3	Cr. 14q32
Peso molecular (kDa)	27	30	31
Papel fisiológico	Fornece T3 para o plasma	Fornece T3 para o espaço intracelular	Inativa T3 e T4
Localização	Fígado, rim, tireóide	Hipófise, cérebro, tecido adiposo marrom, placenta, tireóide, músculos cardíaco e esquelético	Útero, placenta, tecidos fetais, pele, cérebro e hipófise
Preferência pelo substrato	rT3 >> T4 > T3	T4 > T3	T3 > T4
Sítio de desiodação	Anel interno e externo	Anel externo	Anel interno
Sensibilidade ao propiltiouracil (PTU)	Sensível	Resistente	Resistente
Efeito dos hormônios tireoidianos na atividade	Aumenta	Diminui	Aumenta

uma variabilidade nos níveis de expressão da D1 em 10 amostras não-pareadas de carcinoma papilar, sendo que foram observados desde níveis indetectáveis até níveis muito altos de expressão. Por outro lado, Toyoda e cols. (50) observaram uma redução da proteína de 27 kDa com propriedades da D1, em 4 de 5 casos de carcinoma papilar. Em trabalho realizado pelo nosso grupo, observamos uma significativa redução nos níveis de RNA mensageiro e atividade da D1 em todas as 14 amostras de carcinoma papilar avaliadas (24). Esses resultados foram observados em todos os subtipos histológicos, que incluíam desde as formas clássica, variante folicular, variante esclerosante difusa até microcarcinomas; e nos diferentes estágios clínicos (figura 2a, b). Em acordo com os nossos resultados, Arnaldi e cols. (25) também descreveram uma redução nos níveis de RNA mensageiro da D1 nos carcinomas papilares.

Em contraste com a significativa redução da D1 nos carcinomas papilares, nos adenomas e carcinomas foliculares da tireóide, os níveis da D1 estão aumentados em relação ao tecido normal (figura 3a, b, c) (24). Achados semelhantes foram detectados em amostra de carcinoma de células de Hürthle (24). A análise desses resultados parece indicar que a desdiferenciação celular da tireóide promove alterações na expressão gênica da D1 através de mecanismos pré-transcricionais, um evento específico na progressão para o carcinoma papilar.

Atividade da D1 também foi descrita no carcinoma anaplásico. Estudos prévios relataram níveis

muito baixos ou indetectáveis nesse tipo de carcinoma, com resultados similares em linhagens celulares correspondentes (20,51). No entanto, nós detectamos níveis elevados de atividade em 1 amostra de carcinoma anaplásico misto (24). Com base nos achados da expressão da D1 nos carcinomas papilares e foliculares, esses resultados aparentemente conflitantes podem, talvez, sugerir o tipo histológico a partir do qual ocorreu a desdiferenciação tumoral (52).

Alterações na regulação da D1 também foram documentadas nas células tireoidianas neoplásicas. Nos estudos realizados em linhagens de células humanas de carcinoma folicular de tireóide (FTC 133 e FTC 238), observou-se que a D1 perde a resposta ao estímulo fisiológico do TSH e do T3, mas mantém-se sensível ao ácido retinóico, um metabólito ativo da vitamina A que regula a taxa de crescimento e diferenciação de vários tipos celulares (51). Nessas células, o ácido retinóico estimula a atividade da D1 em 5 a 10 vezes. Nas linhagens humanas menos diferenciadas, ocorre também uma perda da resposta ao ácido retinóico (51).

Expressão da D1 em outras neoplasias

No carcinoma de células claras, o tipo mais freqüente de carcinoma renal, foram descritos níveis indetectáveis de RNA mensageiro e atividade da D1 em todas as 10 amostras analisadas (53). Os autores especulam que a perda da expressão da D1 seja em consequência da transformação neoplásica ou que a célula-origem desse tumor seja tubular, que normalmente não expressa essa enzima. A redução na expressão da D1 tam-

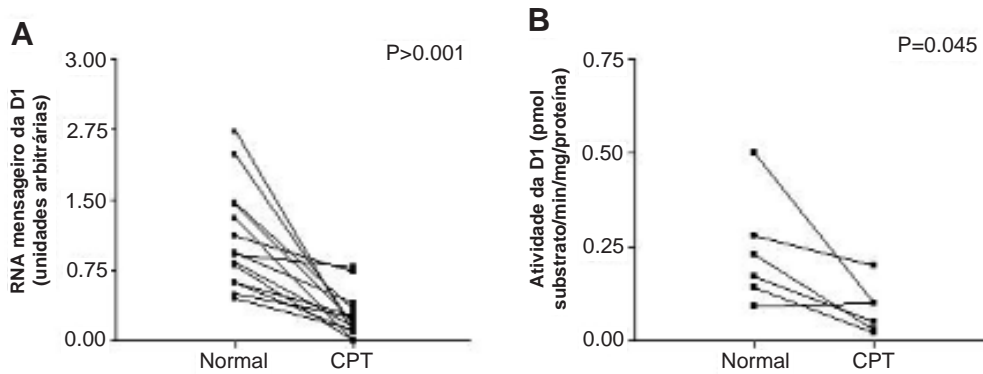


Figura 2. (a) Níveis de RNA mensageiro da D1 em unidades arbitrárias no carcinoma papilar da tireóide (CPT) e tecido normal adjacente. (b) Atividade enzimática da D1 no CPT e tecido normal adjacente. A atividade da D1 foi realizada utilizando 1 μ M de T4 como substrato. [Adaptada da ref. 24]

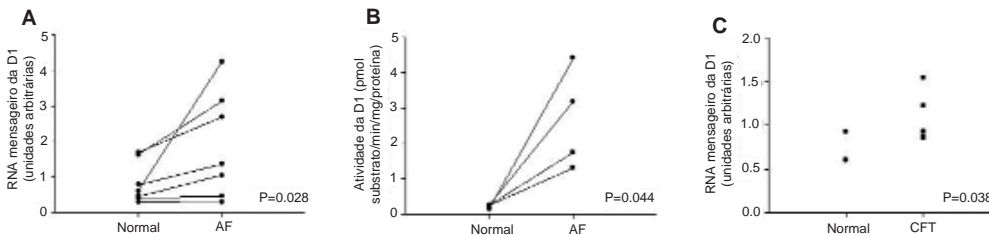


Figura 3. (a) Níveis de RNA mensageiro da D1 em unidades arbitrárias no adenoma folicular da tireóide (AF) e tecido normal adjacente. (b) Atividade enzimática da D1 no AF e tecido normal adjacente. A atividade da D1 foi realizada utilizando 1 μ M de T4 como substrato. (c) Níveis de RNA mensageiro da D1 em unidades arbitrárias no carcinoma folicular da tireóide (CFT) e tecido normal. [Adaptada da ref. 24]

bém foi demonstrada em amostras de adenocarcinoma de fígado comparada ao tecido normal (54), sendo que nas células derivadas de carcinoma hepatocelular humano (Hep G2), um aumento de 2 vezes na atividade da D1 foi descrito com o uso do ácido retinóico (51). A atividade da D1 também está significativamente reduzida no adenocarcinoma e carcinoma pulmonar de células escamosas (55). Achados semelhantes foram descritos no câncer de próstata (56).

Um resultado conflitante ao que foi evidenciado na maioria das neoplasias humanas, nas quais observamos uma hipoexpressão da D1, foi descrito em carcinoma de glândula mamária de ratos Sprague-Dawley induzido por N-metil-N-nitroureia (MNU), em que a atividade enzimática da D1 estava pelo menos 2 vezes mais alta do que no tecido mamário normal não-lactante (57). No entanto, os níveis da D1 eram maiores nos tumores com 2 a 4 meses do que nos tumores com mais de 6 meses de crescimento (58), caracterizando uma perda da expressão da D1 com a evolução tumoral. Na glândula mamária de ratos, a D1 está aumentada na lactação, principalmente no epitélio alveolar, e sua expressão é regulada pela sucção através do estímulo β -adrenérgico (59).

Em relação à regulação da D1 nas células neoplásicas, foi demonstrado que nas células MCF-7, uma linhagem celular humana de carcinoma de mama ovariano-dependente, a D1 responde ao ácido retinóico, enquanto que está abolida a regulação pelo T3 e pelo agonista β -adrenérgico isoproterenol (60). Similarmente ao que ocorre em outras linhagens celulares neoplásicas, na linhagem menos diferenciada de carcinoma de mama (MDA-MB-231) não foi encontrada atividade da D1, tanto nas condições basais ou em tratamentos (60). Esses resultados reforçam a possibilidade de a D1 ser um marcador de desdiferenciação celular como sugerido em outros estudos (20,21).

Ao contrário do sistema nervoso central (SNC) de ratos, nenhuma atividade da D1 foi documentada no SNC de humanos (61). No entanto, alguns estudos demonstraram que a D1 está presente tanto na hipófise normal quanto nos adenomas hipofisários humanos (62,63). Níveis muito baixos de RNA mensageiro da D1, quase próximos ao limite da detecção do método, foram descritos em 50% das amostras de pituitária normal e tumoral. Outro estudo detectou atividade da D1 tanto na hipófise normal quanto nos adenomas hipofisários.

fisários, sendo que níveis elevados de atividade da D1 foram descritos em algumas amostras de tecido normal e de tumores não-funcionantes ou produtores de prolactina (63). A tabela 2 sumariza os principais achados sobre a expressão da D1 nas neoplasias humanas.

DESIODASE TIPO 2

A D2 é uma enzima que catalisa exclusivamente a desiodação do anel externo das iodotironinas desempenhando um papel crítico na ativação do T4 em diferentes tecidos. Em humanos, o RNA mensageiro e/ou a atividade da D2 estão presentes principalmente no cérebro, hipófise, tireóide, placenta e músculos cardíaco e esquelético (1). Embora o principal papel fisiológico atribuído à D2 seja a produção intracelular de T3, estudos recentes sugerem que a D2 presente no músculo esquelético contribui com uma parcela significativa da produção do T3 plasmático em humanos (44).

Em geral, a atividade da D2 apresenta uma correlação inversa com os níveis séricos dos hormônios tireoidianos, estando aumentada no hipotireoidismo e diminuída no hipertireoidismo (64). Mecanismos pré e pós-transcricionais estão envolvidos na regulação da

expressão da D2 pelos hormônios tireoidianos com papéis distintos para o T3, T4 e rT3. O T3 atua principalmente ao nível transcricional diminuindo os níveis de RNA mensageiro da D2, enquanto o T4 e o rT3 rapidamente reduzem a atividade enzimática pós-transcricionalmente, aumentando a taxa de ubiquitinação e posterior degradação da enzima via proteossomas (65). Vários fatores parecem capazes de modular a taxa de transcrição do gene da D2, como o AMPc, os fatores de transcrição TTF-1 e PAX-8, a proteína ativadora 1 (AP1) e agentes adrenérgicos (66). Na tireóide, a expressão da D2 está relacionada ao grau de estímulo tecidual via TSH/AMPc, com aumento da expressão encontrado na Doença de Graves e nos adenomas hiperfuncionantes (41).

Expressão da D2 nas neoplasias tireoidianas

No carcinoma papilar da tireóide foi descrita uma redução nos níveis de RNA mensageiro e na atividade enzimática da D2, um processo que, segundo os autores, pode ser secundário à transformação neoplásica (23). Um dado interessante é que nas variantes foliculares dessa neoplasia, não se observa uma redução significativa nos níveis de expressão da enzima em relação ao tecido tireoidiano normal (25).

Tabela 2. Padrão de expressão das iodotironinas desiodases nas neoplasias humanas em geral.

Tipo de tumor	D1		D2		D3		Refs.
	RNAm	Atividade	RNAm	Atividade	RNAm	Atividade	
Carcinoma papilar da tireóide	Diminuído	Diminuída	Diminuído	Diminuída	N/A	N/A	(23-25)
Carcinoma folicular da tireóide	Normal ou aumentado	Aumentada	Normal ou aumentado	Aumentada	N/A	N/A	(24,25)
Carcinoma renal de células claras	Diminuído ou indetectável	Diminuída ou indetectável	N/A	N/A	N/A	N/A	(53)
Adenocarcinoma de fígado	N/A	Diminuída	N/A	N/A	N/A	N/A	(54)
Adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas de pulmão	N/A	Diminuída	N/A	Inalterada	N/A	N/A	(55)
Carcinoma de próstata		Diminuição da 5'-desiodação			N/A	N/A	(56)
Carcinoma de mama	N/A	Diminuída	N/A	N/A	N/A	N/A	(59)
Adenoma de hipófise	Diminuído	Diminuída*	Aumentado	Aumentada	Aumentado	Inalterada**	(62,63)
Mesotelioma	N/A	N/A	Aumentado	Aumentada	N/A	N/A	(78)
Osteossarcoma	N/A	N/A	Diminuído	Diminuída	N/A	N/A	(79)
Hemangioma	N/A	N/A	N/A	N/A	Aumentado	Aumentada	(85,86)

N/A: não avaliado

* detectável em 1 amostra de 16 adenomas não-funcionantes

** detectável em 3 amostras de 16 adenomas não-funcionantes

Semelhante ao que foi observado na expressão da D1 nas lesões foliculares, os níveis de RNA mensageiro da D2 nos adenomas e carcinomas foliculares são similares ao tecido não-neoplásico (25), enquanto que nos adenomas foliculares hiperfuncionantes é observada uma alta expressão da D2 (41). É interessante no entanto que, em metástases de carcinoma folicular foram descritos altos níveis de atividade da D2 que determinavam um persistente aumento da relação sérica de T3/T4 nos pacientes (24,67,68). Em consequência do aumento da atividade da D2 no tumor, pacientes com grandes e/ou múltiplas metástases de carcinoma folicular podem apresentar um quadro clínico de T3-tireotoxicose devido ao aumento da conversão do T4 exógeno pelo tecido tumoral (68).

Expressão da D2 em outras neoplasias

A D2 está normalmente expressa no tecido cerebral humano, sendo que em neoplasias cerebrais foram identificados receptores dos hormônios tireoidianos, indicando um possível envolvimento desses hormônios na proliferação celular desse tipo tumoral (61,69,70). A atividade da D2 foi identificada em astrocitomas, glioblastomas e oligodendrogliomas, com forte correlação com os seus níveis de RNA mensageiro, sugerindo uma regulação pré-transcricional da expressão dessa enzima nos tumores cerebrais (71). Os maiores níveis de atividade foram encontrados nos gliosarcomas (72). Por outro lado, nenhuma atividade de desiodação do T4 foi detectada nos meningiomas, sendo a explicação mais provável a diferença na origem embriológica desses tumores (células da aracnóide), em contraste aos gliomas que se originam das células gliais (73).

Além do seu papel na regulação da secreção de TSH através do *feedback* negativo, os hormônios tireoidianos parecem estar envolvidos na regulação do crescimento e diferenciação da célula hipofisária (74,75). Com exceção dos tumores hipofisários secretores de ACTH e TSH, os demais tumores hipofisários apresentam um aumento significativo nos níveis de RNA mensageiro e atividade da D2 quando comparados com a pituitária normal (62). A maior atividade da D2 parece ocorrer nos subtipos produtores de TSH e prolactina, quando comparados aos tumores não-funcionantes, aos produtores de GH e ACTH (63). Segundo os autores, esses resultados demonstram que apesar da transformação tumoral, a D2 permanece ativa, mantendo o seu papel na função e regulação da hipófise anterior humana.

Várias linhagens celulares tumorais humanas apresentam atividade da D2. As células JEG3, uma linhagem de coriocarcinoma humano, mantém a ex-

pressão da D2 apesar da transformação tumoral e sua responsividade ao tratamento com AMPc (76). Foi demonstrado que as células MSTO-211H, uma linhagem de mesotelioma humano, expressam o gene da D2, apresentando níveis de RNA mensageiro 40 vezes mais elevados do que as células mesoteliais normais (77,78). Uma alta atividade da D2 foi encontrada nessas células, sendo aproximadamente 40% maior do que a encontrada em tecidos de pacientes com Doença de Graves (78). A D2 também foi identificada em células de osteossarcoma humano (SaOS-2), embora com expressão mais baixa em relação às células osteoblásticas normais (NH0st) (79). Nessas células, tanto os níveis de RNA mensageiro quanto a atividade enzimática rapidamente aumentam sob o estímulo do TSH. Além disso, as 3 isoformas de receptores do T3 foram encontradas, sugerindo um possível papel do T3 gerado localmente pela D2 na maturação e remodelamento do osso normal. A presença da D2 também foi descrita em carcinomas de pulmão, similares ao tecido circunjacente (55). A tabela 2 sumariza os principais achados sobre a expressão da D2 nas neoplasias humanas.

DESIODASE TIPO 3

A D3 catalisa unicamente a desiodação do anel interno das moléculas de T4 e T3, resultando na formação dos metabólitos inativos rT3 e T2, respectivamente (figura 1). Os mais altos níveis de expressão da D3 são encontrados em tecidos fetais humanos e de roedores, na placenta, útero gravídico e vasos umbilicais (80,81). Na vida adulta, a D3 está expressa predominantemente no sistema nervoso central e pele (61,82). A atividade da D3 não foi detectada na tireóide em nenhum estágio do desenvolvimento ou na vida adulta. O alto nível de expressão nos tecidos fetais, placenta e útero sugere que a D3 regule os níveis circulantes e teciduais do T3 de modo a proteger o feto em desenvolvimento de uma indevida exposição ao hormônio tireoidiano ativo (80). No cérebro e pele de diferentes espécies, a atividade e os níveis de mRNA da D3 estão aumentados no hipertireoidismo e diminuídos no hipotireoidismo, entretanto os mecanismos envolvidos nesta regulação ainda não foram determinados (83). Não existem dados na literatura sobre a expressão da D3 nos tumores tireoidianos.

Expressão da D3 em outras neoplasias

A existência de atividade da D3 no cérebro humano adulto parece ser responsável pela inativação dos hor-

mônios tireoidianos no sistema nervoso central (61,73). Nauman e cols. (72) determinaram a concentração celular de T4 e T3 e a atividade enzimática em tecidos de gliomas humanos com vários graus de malignidade e em tecidos cerebrais normais. A atividade da D3 estava aumentada em todos os casos de gliosarcoma, em 9 de 10 casos de glioblastoma multiforme; e diminuída em todas as amostras de astrocitoma grau II e grau III quando comparada com a baixa atividade desta enzima encontrada no tecido cerebral normal. Os autores sugerem que essas alterações podem estar relacionadas com a progressão maligna.

Estudos prévios não identificaram a expressão da D3 em linhagem celular derivada da hipófise anterior humana (84). No entanto, a análise de adenomas hipofisários demonstrou níveis de RNA mensageiro aproximadamente 7 vezes mais elevados do que no tecido hipofisário normal. Maior expressão foi encontrada nos tumores secretores de TSH (13 vezes), seguidos pelos produtores de ACTH (7 vezes), não-funcionantes (7 vezes) e pelos produtores de GH (6 vezes). No entanto, a atividade enzimática foi detectada somente em 3 de 16 tumores (18%), todos não-funcionantes (62).

A presença da D3 é relatada em anormalidades vasculares e em algumas linhagens de células malignas (83,85,86). Dados recentes indicam que a expressão dessa enzima pode ser reativada após o nascimento em tecidos normais durante enfermidades críticas e outras condições patológicas (87). Recentemente, o RNA mensageiro e a atividade da D3 foram identificados em hemangiomas infantis em níveis 7 vezes maiores do que na placenta, um órgão que normalmente expressa uma grande quantidade dessa enzima. Como a D3 inativa os hormônios tireoidianos, o crescimento tumoral ou a presença de grandes hemangiomas pode provocar hipotireoidismo severo e de difícil tratamento (85). O primeiro caso relatado foi de uma criança de 3 meses de idade com vários hemangiomas hepáticos e hipotireoidismo primário refratário a altas doses de L-tiroxina para restabelecimento do eutireoidismo e da secreção normal de tireotrofina (TSH). Os altos níveis de atividade da D3 no tumor determinam uma maior degradação dos hormônios tireoidianos, sendo que o hipotireoidismo resolve com a ressecção ou involução do tumor. Os hemangiomas cutâneos também podem expressar níveis elevados de D3 (87). Nos adultos, a atividade aumentada de D3 em hemangiomas pode ser causa de hipotireoidismo subclínico (86). Dessa forma, uma alta suspeição para hipotireoidismo deve-se ter em crianças e adultos com grandes tumores vasculares.

Na busca de um maior entendimento do papel da D3 na regulação dos hormônios tireoidianos, alguns estudos têm avaliado a expressão dessa enzima em diferentes linhagens celulares humanas. A atividade e o RNA mensageiro da D3 estão presentes e fortemente correlacionados nas células de carcinoma de endométrio (ECC-1), carcinoma de mama (MCF-7) e de neuroblastoma (SH-SY5Y) (83). A presença da atividade da D3 nas células MCF-7, segundo os autores, pode indicar que essa enzima pode estar expressa no tecido mamário somente em certas situações fisiológicas, tais como no período de lactação. Os estudos regulatórios demonstraram que o estradiol aumentou a atividade da D3 somente nas células ECC-1, sugerindo uma contribuição desse hormônio na indução da D3 no útero gravídico. Além disso, a incubação com ácido retinóico determinou o aumento em 2 a 3 vezes na atividade da D3 nos tipos ECC-1 e MCF-7, mas redução nas células SH-SY5Y, demonstrando com esses resultados uma regulação específica conforme o tipo celular. A expressão da D3 não foi afetada pelos hormônios tireoidianos ou pelo AMPc em nenhum tipo celular (83). Esses resultados caracterizam a perda do estímulo fisiológico dos hormônios tireoidianos em decorrência do processo neoplásico. A tabela 2 sumariza os principais achados sobre a expressão da D3 nas neoplasias humanas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em tumores humanos de origem epitelial provenientes de tecidos que normalmente expressam a D1, geralmente ocorre uma redução na expressão dessa enzima no tecido neoplásico. No entanto, a expressão da D2 encontra-se inalterada ou mesmo aumentada, com exceção do carcinoma papilar da tireóide. Uma possível explicação, embora especulativa, é que a redução da expressão da D1 nos tumores possa decorrer da perda da resposta fisiológica ao T3. Já o mecanismo para as alterações na expressão da D2 parece ser mais complexo, em função de essa enzima apresentar regulação pré e pós-transcricional. De qualquer modo, é necessário determinar se as anormalidades na expressão das desiodases, principalmente da D2, são simplesmente uma consequência da transformação celular ou parte do processo de patogênese tumoral. Futuros estudos funcionais dessas enzimas em células tumorais auxiliarão no entendimento dessa questão. Até o momento, as repercussões da expressão anormal das desiodases nos tumores humanos são evidentes em metástases de carcinoma folicular da tireóide e em tumores de origem vascular.

REFERÊNCIAS

1. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. **Endocr Rev** 2002;23:38-89.
2. Borek C, Guernsey DL, Ong A, Edelman IS. Critical role played by thyroid hormone in induction of neoplastic transformation by chemical carcinogens in tissue culture. **Proc Natl Acad Sci USA** 1983;80:5749-52.
3. Guernsey DL, Borek C, Edelman IS. Crucial role of thyroid hormone in X-ray-induced neoplastic transformation in cell culture. **Proc Natl Acad Sci USA** 1981;78:5708-11.
4. Lemaire M, Bayens W, de Saint-Georges L, Baugnet-Mahieu L. Thyroid hormone influence on the growth of hepatoma HW-165 in Wistar rats. **Biomedicine** 1981;34:133-9.
5. Leuthauser SWC, Guernsey DL. Thyroid hormone affects the expression of neoplastic transformation induced by DNA-transfection. **Cancer Lett** 1987;35:321-6.
6. Garcia-Silva S, Aranda A. The thyroid hormone receptor is a suppressor of ras-mediated transcription, proliferation and transformation. **Mol Cell Biol** 2004;24:7514-23.
7. Kato Y, Ying H, Willingham MC, Cheng S-Y. A tumor suppressor role for thyroid hormone β receptor in a mouse model of thyroid carcinogenesis. **Endocrinology** 2004;145:4430-8.
8. Lin KH, Shieh HY, Chen SL, Hsu HC. Expression of mutant thyroid hormone nuclear receptors in human hepatocellular carcinoma cells. **Mol Carcinog** 1999;26:53-61.
9. Kamiya Y, Puzianowska-Kuznicka M, McPhie P, Nauman J, Cheng SY, Nauman A. Expression of mutant thyroid hormone nuclear receptors is associated with renal cell carcinoma. **Carcinogenesis** 2002;23:25-33.
10. Puzianowska-Kuznicka M, Krystyniak A, Madej A, Cheng SY, Nauman J. Functionally impaired TR mutants are present in thyroid papillary cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1120-8.
11. Cheng SY. Thyroid hormone receptor mutations in cancer. **Mol Cell Endocrinol** 2003;213:23-30.
12. Schlumberger M, Pacini F. **Thyroid tumors**. Paris: Éditions Nucléon, 2003.
13. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. **International histological classification of tumors**. World Health Organization, vol. 11, Second Edition, Springer-Verlag, Berlin, 1988.
14. Tanaka K, Otsuki T, Sonoo H, Yamamoto Y, Udagawa K, Kunisue H, et al. Semi-quantitative comparison of the differentiation markers and sodium iodide symporter messenger ribonucleic acids in papillary thyroid carcinomas using RT-PCR. **Eur J Endocrinol** 2000;142:340-6.
15. Arturi F, Russo D, Bidart JM, Scarpelli D, Schlumberger M, Filetti S. Expression pattern of the pndrin and sodium/iodide symporter genes in human thyroid carcinoma cell lines and human thyroid tumors. **Eur J Endocrinol** 2001;145:129-35.
16. Gerard AC, Daumerie C, Mestdagh C, Gohy S, De Burbure C, Costagliola S, et al. Correlation between the loss of thyroglobulin iodination and the expression of thyroid-specific proteins involved in iodine metabolism in thyroid carcinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:4977-83.
17. Savin S, Cvejic D, Isic T, Petrovic I, Paunovic I, Tatic S, et al. Thyroid peroxidase immunohistochemistry in differential diagnosis of thyroid tumors. **Endocr Pathol** 2006;17:53-60.
18. Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. **Clin Endocrinol** 2002;57:559-74.
19. Mirebeau-Prunier D, Guyetant S, Rodien P, Franc B, Baris O, Rohmer V, et al. Decreased expression of thyrotropin receptor gene suggests a high-risk subgroup for oncogenic adenoma. **Eur J Endocrinol** 2004;150:269-76.
20. Khörle J, Oertel M, Hoang-Vu C, Schnieders F, Brabant G. Type I 5'-deiodinase — a marker for differentiated thyroid carcinoma? **Exp Clin Endocrinol** 1993;101:60-72.
21. Khörle J. Thyroid carcinoma: interrelationships between local thyroid metabolism by the type I 5'-deiodinase and the expression of thyroid hormone receptors and other thyroid specific (de)differentiation markers. **Curr Top Pathol** 1997;91:83-116.
22. Huang Y, Prasad M, Lemon WJ, Hampel H, Wright FA, Kornacker K, et al. Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001;98:15004-49.
23. Murakami M, Araki O, Hosoi Y, Kamiya Y, Morimura T, Ogiwara T, et al. Expression and regulation of type II iodothyronine deiodinase in human thyroid gland. **Endocrinology** 2001;142:2961-7.
24. Souza Meyer EL, Dora JM, Wagner MS, Maia AL. Decreased type 1 iodothyronine deiodinase expression might be an early and discrete event in thyroid cell dedifferentiation towards papillary carcinoma. **Clin Endocrinol** 2005;62:672-8.
25. Arnaldi LAT, Borra RC, Maciel RMB, Cerutti JM. Gene expression profiles reveal that *DCN*, *DIO1*, and *DIO2* are underexpressed in benign and malignant thyroid tumors. **Thyroid** 2005;15:210-21.
26. Khörle J. Guard your master: thyroid hormones receptors protect their gland of origin from thyroid cancer. **Endocrinology** 2004;145:4427-9.
27. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Hermans J, Rocmans J, Van Vliet G, et al. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and *Gs α* genes as a cause of toxic thyroid adenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2695-701.
28. Paschke R, Krohn K. Clinical review 133 — Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3336-45.
29. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. **Cancer Res** 2003;63:1454-7.
30. Fagin JA. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetic-role of *RET/PTC* and *BRAF* in tumor initiation. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:4264-6.
31. Santoro M, Melillo M, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A. Minireview: *RET*: normal and abnormal functions. **Endocrinology** 2004;145:5448-51.
32. Cheung L, Messina M, Gill A, Clarkson A, Learoyd D, Delbridge L, et al. Detection of the PAX8-PPAR γ fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:354-7.
33. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EA, Dorn GW, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:2318-26.
34. Suarez HG. Genetic alterations in human epithelial tumors. **Clin Endocrinol** 1998;48:531-46.
35. Maciel RMB, Kimura ET, Cerutti JM. Patogênese dos tumores diferenciados da tireóide. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49:691-700.
36. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. **Thyroid** 1995;5:481-92.
37. St. Germain DL. Development effects of thyroid hormone: the role of deiodinases in regulatory control. **Biochem Society Transactions** 1999;27:83-8.
38. Wu Y, Koening RJ. Gene regulation by thyroid hormone. **Trends Endocrinol Metab** 2000;11:207-11.
39. St. Germain DL, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. **Thyroid** 1997;7:655-68.
40. Kuiper GG, Kester MH, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. **Thyroid** 2005;15:787-98.
41. Salvatore D, Tu H, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in human thyroid. **J Clin Invest** 1996;98:962-8.
42. Ishii H, Inada M, Tanaka K, Mashio Y, Naito K, Nishikawa M, et al. Triiodothyronine generation from thyroxine in human thyroid: enhanced conversion in Graves' thyroid tissue. **J Clin Endocrinol Metab** 1981;52:1211-7.

43. Köhrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. **Mol Cell Endocrinol** **1999**;151:103-19.
44. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. **J Clin Invest** **2005**;115:2524-33.
45. Visser TJ. Role of sulfation in thyroid hormone metabolism. **Chem Biol Interact** **1994**;92:293-303.
46. Maia AL, Kieffer JD, Harney JW, Larsen PR. Effect of 3,5,3'-triiodothyronine (T3) administration on *dio1* gene expression and T₃ metabolism in normal and type 1 deiodinase-deficient mice. **Endocrinology** **1995**;136:4842-9.
47. Jakobs TC, Schmutzler C, Meissner J, Köhrle J. The promoter of the human type I 5'-deiodinase gene-mapping of the transcription start site and identification of a DR+4 thyroid hormone-responsive element. **Eur J Biochem** **1997**;247:88-97.
48. Zhang C, Kim S, Harney JW, Larsen PR. Further characterization of thyroid hormone response elements in the human type 1 iodothyronine deiodinase gene. **Endocrinology** **1998**;247:288-97.
49. Ishii H, Inada M, Tanaka K, Mashio Y, Naito K, Nishikawa M, et al. Induction of outer and inner ring monodeiodinases in human thyroid gland by thyrotropin. **J Clin Endocrinol Metab** **1983**;57:500-5.
50. Toyoda N, Nishikawa M, Mori Y, Yoshimura M, Masaki H, Gondou A, et al. Identification of a 27-kilodalton protein with the properties of type I iodothyronine 5'-deiodinase in human thyroid gland. **J Clin Endocrinol Metab** **1992**;74:533-8.
51. Schrek R, Schnieders F, Schmutzler C, Köhrle J. Retinoids stimulate type I iodothyronine 5'-deiodinase activity in human follicular thyroid carcinoma cell lines. **J Clin Endocrinol Metab** **1994**;79:791-8.
52. Fagin JA. Molecular pathogenesis of tumors of thyroid follicular cells. In: Fagin JA (ed). **Thyroid cancer**. Boston: Kluwer Academic Publishers, **1998**. pp. 59-83.
53. Pachucki J, Ambroziak M, Tanski J, Luczak J, Nauman J, Nauman A. Type I 5'-iodothyronine deiodinase activity and mRNA are remarkably reduced in renal clear cell carcinoma. **J Endocrinol Invest** **2001**;24:253-61.
54. Sabatino L, Iervasi G, Ferrazzi P, Francesconi D, Chopra IJ. A study of iodothyronine 5'-monodeiodinase activities in normal and pathological tissues in man and their comparison with activities in rat tissues. **Life Sci** **2000**;68:191-202.
55. Wawrzynska L, Sakowicz A, Rudzinski P, Langfort R, Kurzyna M. The conversion of thyroxine to triiodothyronine in the lung: comparison of activity of type I iodothyronine 5' deiodinase in lung cancer with peripheral lung tissues. **Monaldi Arch Chest Dis** **2003**;59:140-5.
56. Dutkiewicz S, Witeska A, Nauman A. The deiodination of thyroxine to triiodothyronine in the testes of patients with prostate cancer. **Int Urol Nephrol** **1995**;27:81-5.
57. Macejova D, Liska J, Brtko J. Mammary gland carcinoma-related increase of type I iodothyronine 5'-deiodinase activity in Sprague-Dawley rats. **Gen Physiol Biophys** **2001**;20:293-302.
58. Aceves C, Gopainathrao G, Rajkumar L, Guzman R, Yang J, Nandi S, et al. **Deiodinase type I (D1) in N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary carcinomas: differential expression in early and late arising tumors**. The Endocrine Society 84th Annual Meeting, San Francisco, CA, **2002**, p. 299 (Abstract).
59. Aceves C, Rojas-Huidobro R. Effect of suckling and adrenergic stimulation on peripheral deiodination in lactating rats: differential expression of type 1 deiodinases mRNA forms. **J Endocrinol** **2001**;171:533-40.
60. García-Solís P, Aceves C. 5'-deiodinase in two breast cancer cell lines: effect of triiodothyronine, isoproterenol and retinoids. **Mol Cell Endocrinol** **2003**;201:25-31.
61. Campos-Barros A, Hoell T, Musa A, Sampaolo S, Stoltenburg G, Pinna G, et al. Phenolic and tyrosil ring iodothyronine deiodination and thyroid hormone concentrations in the human central nervous system. **J Clin Endocrinol Metab** **1996**;81:2179-85.
62. Tannahill LA, Visser TJ, McCabe CJ, Kachilele S, Boelaert K, Sheppard Mc, et al. Dysregulation of iodothyronine deiodinase enzyme expression and function in human pituitary tumours. **Clin Endocrinol** **2002**;56:735-43.
63. Baur A, Buchfelder M, Köhrle J. Expression of 5'-deiodinase enzymes in normal pituitaries and in various human pituitary adenomas. **Eur J Endocrinol** **2002**;147:263-8.
64. Silva JE, Larsen PR. Comparison of iodothyronine 5'-deiodinase and other thyroid-hormone-dependent enzyme activities in the cerebral cortex of hypothyroid neonatal rat. Evidence for adaptation to hypothyroidism. **J Clin Invest** **1982**;70:1110-23.
65. Burmeister LA, Pachucki J, St. Germain DL. Thyroid hormones inhibit type 2 iodothyronine deiodinase in the rat cerebral cortex by both pre-and posttranslational mechanisms. **Endocrinology** **1997**;138:5231-7.
66. Gereben B, Salvatore D. Pretranslational regulation of type 2 deiodinase. **Thyroid** **2005**;15:855-64.
67. Kim BW, Daniels GH, Harrison BJ, Price A, Harney JW, Larsen PR, et al. Overexpression of type 2 iodothyronine deiodinase in follicular carcinoma as cause of low circulating free thyroxine levels. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:594-8.
68. Takano T, Miyauchi A, Ito Y, Amino N. Thyroxine to triiodothyronine hyperconversion thyrotoxicosis in patients with large metastases of follicular thyroid carcinoma. **Thyroid** **2006**;16:615-8.
69. Magrassi L, Butti G, Silini E, Bono F, Paoletti P, Milanese G. The expression of genes of the steroid-thyroid hormone receptor superfamily in central nervous system tumors. **Anticancer Res** **1993**;13:859-66.
70. Toms SA, Hercbergs A, Liu J, Kondo S, Barnett GH, Casey G, et al. Thyroid hormone depletion inhibits astrocytoma proliferation via a p53-independent induction of p21 (WAF1/CIP1). **Anticancer Res** **1998**;18:289-94.
71. Murakami M, Araki O, Morimura T, Hosoi Y, Mizuma H, Yamada M, et al. Expression of type II iodothyronine deiodinase in brain tumors. **J Clin Endocrinol Metab** **2000**;85:4403-6.
72. Nauman P, Bonicki W, Michalik R, Warzecha A, Czernicki Z. The concentration of thyroid hormones and activities of iodothyronine deiodinases are altered in human brain gliomas. **Folia Neuropathol** **2004**;42:67-73.
73. Mori K, Yoshida K, Kayama T, Kaise N, Fukazama H, Kiso Y, et al. Thyroxine 5-deiodinase in human brain tumors. **J Clin Endocrinol Metab** **1993**;77:1198-202.
74. Barrera-Hernandez G, Park KS, Dace A, Zhan Q, Cheng SY. Thyroid hormone-induced cell proliferation in GC cells is mediated by changes in G1 cyclin/cyclin-dependent kinase levels and activity. **Endocrinology** **1999**;140:5267-74.
75. Stahl JH, Kendall SK, Brinkmeier ML, Greco TL, Watkins-Chow DE, Campos-Barros A, et al. Thyroid hormone is essential for pituitary somatotropes and lactotropes. **Endocrinology** **1999**;140:1884-92.
76. Canettieri G, Franchi A, Sibilla R, Guzman E, Centanni M. Functional characterization of the CRE/TATA box unit of type 2 deiodinase gene promoter in a human choriocarcinoma cell line. **J Mol Endocrinol** **2004**;33:51-8.
77. Rihn B, Mohr S, McDowell SA, Binet S, Loubinoux J, Galateau F, et al. Differential gene expression in mesothelioma. **FEBS Lett** **2000**;480:95-100.
78. Curcio C, Baqui MM, Salvatore D, Rihn BH, Mohr S, Harney JW, et al. The human type 2 iodothyronine deiodinase is a selenoprotein highly expressed in a mesothelioma cell line. **J Biol Biochem** **2001**;276:30183-7.
79. Morimura T, Tsunekawa K, Kasahara T, Seki K, Ogiwara T, Mori M, et al. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in human osteoblast is stimulated by thyrotropin. **Endocrinology** **2005**;146:2077-84.
80. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. **J Clin Endocrinol** **2003**;88:1384-8.
81. Bates JM, St. Germain DL, Galton VA. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in developing rat. **Endocrinology** **1999**;140:844-51.

82. Slominski A, Wortsman J, Khon L, Ain KB, Venkataraman GM, Pisarchik A, et al. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. **J Invest Dermatol** **2002**;119:1449-55.
83. Kester MHA, Kuiper GGJM, Versteeg R, Visser T. Regulation of type III iodothyronine deiodinase expression in human cell lines. **Endocrinology** **2006**;147:5845-54.
84. Baur A, Khorle J. Type 1 deiodinase is stimulated by iodothyronines and involved in thyroid hormone metabolism in human somatomammotroph GX cells. **Eur J Endocrinol** **1999**;140:367-70.
85. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HPW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. **N Eng J Med** **2000**;343:185-9.
86. Huang SA, Fish SA, Dorfman DM, Salvatore D, Kozakewich HP, Mandel SJ, et al. A 21-year-old Woman with consumptive hypothyroidism due to a vascular tumor expressing type 3 iodothyronine deiodinase. **J Clin Endocrinol Metab** **2002**;87:4457-46.
87. Huang A. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. **Thyroid** **2005**;15:875-81.

Endereço para correspondência:

Ana Luiza Maia
Setor de Tireóide, Serviço de Endocrinologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350
90035-003 Porto Alegre, RS
Fax: (51) 3332-5188
E-mail: almaia@ufrgs.br