

O PAPEL DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS NA FUNÇÃO TESTICULAR

THYROID HORMONES AND TESTICULAR FUNCTION

Simone Magagnin Wajner, Márcia dos Santos Wagner, Natália Sonego Fernandes, Ana Luiza Maia

RESUMO

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o crescimento, desenvolvimento e metabolismo. O pró-hormônio tiroxina (T₄) é sintetizado e secretado pela glândula tireóide junto com uma pequena quantidade do hormônio ativo, a triiodotironina (T₃). A conversão de T₄ em T₃ ocorre na periferia através da atividade das iodotironinas desidases tipo 1 e tipo 2. Os efeitos biológicos dos hormônios tireoidianos são mediados pela interação do hormônio metabolicamente ativo (T₃) com transportadores de membrana e receptores nucleares, resultando em ativação da transcrição gênica. Classicamente as gônadas eram consideradas refratárias aos hormônios tireoidianos. Estudos recentes, no entanto, têm demonstrado que o hormônio da tireóide desempenha um papel crítico no aparelho reprodutor, não somente durante o período de desenvolvimento, mas também na vida adulta. Neste artigo apresentamos uma revisão sobre o papel desempenhado pelos hormônios tireoidianos sobre a função testicular.

Unitermos: Hormônio tireoidiano, tireóide, testículo, roedores, humanos.

ABSTRACT

Thyroid hormones play an important role in the growth, development, and metabolism of mammalian tissues. The pro-hormone thyroxine (T₄) is synthesized and secreted by the thyroid gland together with a small amount of the active hormone, triiodothyronine (T₃). The iodothyronine deiodinases types 1 and 2 catalyze the peripheral T₄ to T₃ conversion. To exert its biological effects T₃ interact with specific membrane transporters and nuclear receptors, thus activating gene transcription. Classically, male gonads were considered to be unresponsive to thyroid hormones. Recent studies, however, have shown that thyroid hormones have a critical role in the male reproductive system, not only during development, but also in adult life. Hence, we review and discuss the most recent advances in our understanding of thyroid hormone effects in male gonadal function.

Keywords: Thyroid hormone, thyroid, testis, rodents, humans.

Rev HCPA 2008;28(1):41-8

Os hormônios tireoidianos são produzidos na glândula tireóide em um processo que envolve o transporte ativo do iodo para dentro do folículo através do transportador transmembrana específico (NIS), sua oxidação e incorporação em resíduos tirosina na molécula de tireoglobulina (1). Esta iodinação de tirosinas resulta em resíduos moniodinados (MIT) e diiodinados (DIT) que são enzimaticamente ligados para formar tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃). A tireoglobulina iodinada que contém MIT, DIT, T₄ e T₃ é armazenada como polipeptídeo extracelular no colóide, próximo ao lúmen das células foliculares da tireóide. A liberação dos hormônios é feita através da endocitose e digestão lisossomal da tireoglobulina na célula folicular. Embora a tireóide produza preferencialmente T₄, o principal hormônio tireoidiano circulante, é o T₃ a forma biologicamente ativa (1,2).

A síntese e secreção dos hormônios tireoidianos é regulada pelo TSH através de um sistema de retroalimentação negativo que envolve o hipotálamo, hipófise e a glândula tireóide. O hormônio liberador de tireotrofina (TRH) é um hormônio secretado pelo hipotálamo e estimula os tireotrofos da hipófise a secretarem TSH (hormônio tireotrófico). Tanto a secreção do TRH quanto do TSH são reguladas pelos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos, secretados pela tireóide em resposta ao estímulo do TSH (1).

A transformação metabólica do hormônio tireoidiano nos tecidos periféricos envolve uma série de reações enzimáticas complexas, dentre as quais a desiodação é o mecanismo para a ativação hormonal. As iodotironinas desidases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2) catalizam esta

reação. A iodotironina desidase tipo I (D1) cataliza a desiodação tanto do anel fenólico quanto do anel tirosínico convertendo T₄ a T₃, T₄ a rT₃ e T₃ e rT₃ a T₂, enquanto a desidase tipo 2 (D2) atua exclusivamente no anel fenólico das iodotironinas, convertendo T₄ a T₃ e rT₃ a T₂ (3). Apesar de compartilharem grande homologia, essas enzimas, que são proteínas integrais da membrana e possuem o raro aminoácido selenocisteína no seu sítio catalítico, são distintas com relação às suas propriedades cinéticas, especificidade pelo substrato, inibição por drogas tireostáticas, distribuição tecidual e resposta ao status tireoidiano (4,5) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características bioquímicas e fisiológicas das iodotironinas desidases

	D1	D2
Localização	Fígado, rim, tireóide, hipófise	Hipófise, cérebro, BAT, placenta, tireóide, coração, musc. esquelético
Papel Fisiológico	Fornece T ₃ p/ o plasma	Fornece T ₃ intracelular em tecidos específicos
Preferência pelo substrato	rT ₃ >> T ₄ > T ₃	T ₄ > rT ₃
Sítio de desiodação	Anel interno e externo	Anel externo
Sensibilidade ao PTU	Sensível	Resistente

Do ponto de vista fisiológico, o papel atribuído à D1 é fornecer T3 para a circulação periférica, enquanto a função da D2 é regular a concentração intracelular do T3 nos tecidos em que a presença desse hormônio é crítica, tais como cérebro e hipófise. Além disso, estudos recentes demonstraram que a D2 seria a principal fonte de T3 plasmático no ser humano (6).

A atividade das desidases é regulada por um processo complexo, e várias situações fisiopatológicas podem alterar a desidatase em um determinado tecido, tais como a variação do status dos hormônios tireoidianos circulantes (4). Deste modo, no hipotireoidismo, a atividade da D1 está diminuída, enquanto a atividade da D2 está aumentada, preservando os níveis teciduais de T3 apesar da hipotiroxinemia. Alterações opostas são observadas no hipertireoidismo. Essas mudanças parecem ser coordenadas de forma a manter os níveis circulantes e intracelulares de T3 dentro da faixa de normalidade.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Os primeiros estudos sobre captação dos hormônios tireoidianos em diferentes tecidos e células surgiram na década de 50, nos quais a translocação desses hormônios através da membrana plasmática se daria através de um processo de difusão simples (7). Trinta anos mais tarde surgiram estudos sobre especificidade de ligação dos hormônios tireoidianos na membrana plasmática de células-alvo e também sobre um processo de transporte saturável e dependente de energia para T₄ e T₃ (8-10). Desde então, diversos laboratórios têm confirmado a

existência de sistemas transportadores específicos para os hormônios tireoidianos em diversos tecidos e diferentes espécies (11).

A captação celular de T₄ e T₃ através de sítios de alta afinidade depende de energia, temperatura e gradiente de Na⁺, com resultante translocação do hormônio pela membrana. Em sítios de baixa afinidade, no entanto, o transporte hormonal é feito através da ligação do hormônio a proteínas carreadoras específicas da membrana, independente de gradiente, temperatura ou energia (11). Os dois tipos principais de transportadores tecido-específicos para os hormônios tireoidianos são: transportadores de ânions orgânicos e transportadores de aminoácidos tipo L (11). Estudos recentes identificaram uma classe de transportadores aniônicos de alta afinidade para T₄ e T₃ (GSTs) na membrana plasmática das células dos ovários e também do testículo em diferentes espécies animais e em humanos, durante o desenvolvimento e também na fase adulta (12). Em animais, a expressão destes transportadores parece ser mais intensa durante a fase adulta do que com três semanas de vida (12).

Os efeitos biológicos do T₃ que resultam em estimulação da transcrição gênica são mediados por receptores nucleares do hormônio tireoidiano, membros da superfamília de receptores esteróides. Esses receptores encontram-se ligados aos genes-alvo em regiões específicas do DNA chamadas ERTs (elementos responsivos do hormônio tireoidiano). Quando o ligante (T₃) une-se ao receptor nuclear, ocorre uma modificação conformacional, remoção de co-repressores, recrutamento de co-ativadores e proteínas acessórias e indução da transcrição gênica (1,13) (Figura 1).

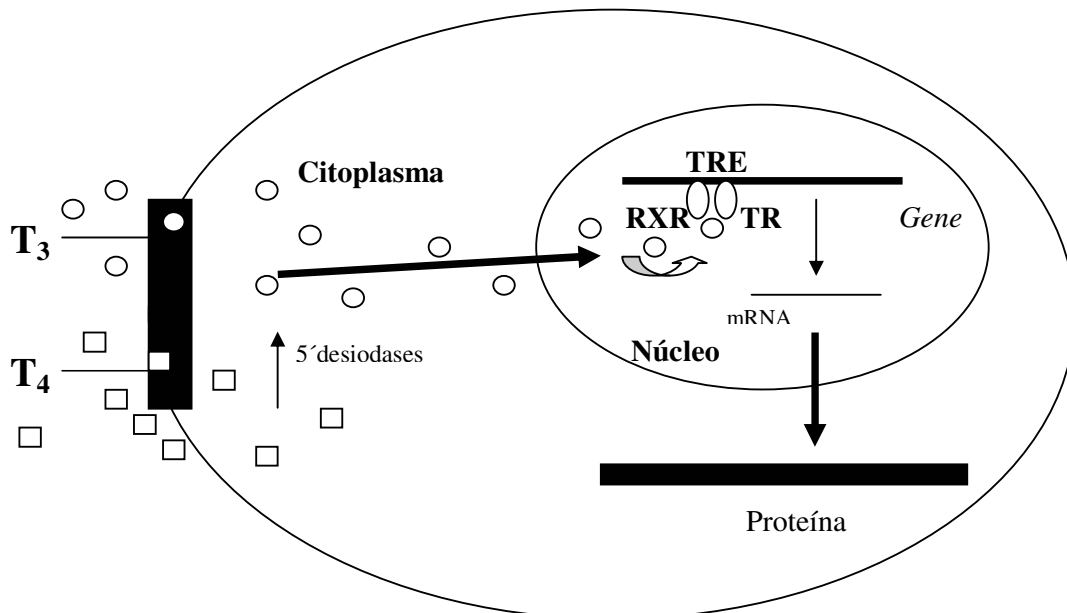


Figura 1 - Representação esquemática da ação dos hormônios tireoidianos. Na presença de T₃, o receptor para o hormônio tireoidiano (TR) forma um heterodímero com o receptor para o ácido retinóico (RXR) e se liga a seqüências específicas do DNA (TREs). O complexo formado por TR-RXR-TRE interage com proteínas coativadoras e correpressoras modificando a expressão gênica.

Os receptores nucleares são compostos por duas isoformas principais: TR α e TR β , codificados por dois genes distintos (c-erbA α e c-erbA β , respectivamente) (1,14). Como resultado de splicing alternativo existe uma heterogeneidade adicional do transcrito de mRNA que leva à codificação de nove isoformas diferentes do peptídeo (TR α 1, α 2, α 3, Δ α 1, Δ α 2, β 1, β 2, β 3 e Δ β 3) sendo que, dessas, apenas três contêm tanto a porção funcional do ligante quanto o domínio de ligação do DNA. As três isoformas funcionais foram identificadas como TR α 1, TR β 1 e TR β 2 e são os receptores nucleares verdadeiros que induzem a transcrição gênica (15). As isoformas não funcionantes do receptor podem atuar como antagonistas dominantes dos receptores verdadeiros de T3, mas seu papel fisiológico ainda não foi totalmente definido (16). A regulação de cada um dos receptores varia conforme a isoforma, o tecido e o estágio de desenvolvimento (17). Cada uma das isoformas do receptor do hormônio tireoidiano é expressa não somente em humanos, mas também em diferentes espécies animais, observando-se grande homologia da sequência de aminoácidos entre as espécies.

Os efeitos genômicos dos hormônios tireoidianos têm uma latência de horas a dias. Entretanto, alguns efeitos fisiológicos do T3 ocorrem rapidamente, o que seria incompatível com a transcrição gênica. Esses efeitos não-clássicos estão associados, por exemplo, à ação direta do hormônio sobre segundos mensageiros. Essa ação pode levar à ativação de múltiplas cascatas de sinalização, tais como a ativação de quinases, o influxo de cálcio nas sinapses, efluxo nos cardiomiócitos, e polimerização da actina, o que regularia diversos processos fisiológicos, entre eles, a termogênese, a resistência vascular periférica, o inotropismo cardíaco, entre outros (18). Na membrana plasmática, foi descrito que o hormônio tireoidiano pode ligar-se a sítios específicos, alterando o tráfego intracelular de proteínas, a atividade das quinases, a troca de íons e estrutura do citoesqueleto (19).

HORMÔNIOS TIREOIDIANOS E FUNÇÃO TESTICULAR

O papel dos hormônios tireoidianos na morfologia e função testicular tem sido discutido na literatura desde que estudos iniciais sugeriram que os testículos de animais adultos eram metabolicamente refratários aos hormônios da tireóide (20). Estudos das últimas décadas, porém, demonstraram que a disfunção da tireóide está associada não somente com anormalidades da morfologia e função testicular, mas também com diminuição da fertilidade e alterações da atividade sexual em homens (21-23).

A falência tireoidiana pré-puberal em homens pode ocorrer em associação com aumento do volume testicular e alterações nos hormônios sexuais (24). Indivíduos hipotireoideos na infância e no período pré-puberal apresentam atraso na maturação sexual e macroorquídia sem

virilização. Essas alterações podem ser revertidas com a reposição hormonal. O atraso na maturação sexual e desenvolvimento parecem mais graves quanto menor for a idade da falência tireoidiana (24).

Alterações morfológicas são observadas nos testículos de homens com hipotireoidismo crônico, observando-se redução do número de células de Sertoli e Leydig, redução no diâmetro tubular, edema intersticial e espessamento da membrana basal dos túbulos seminíferos (15).

Os efeitos do *status* tireoidiano sobre a qualidade do sêmen tem sido objeto de alguns estudos. Observações clínicas iniciais descreveram oligospermia e diminuição da mobilidade dos espermatozoides em homens hipertireoideos (25). Estudos mais recentes realizados em paciente hipertireoideos também descreveram alterações significativas na densidade do esperma, acompanhadas de uma redução na mobilidade dos espermatozoides quando comparado a controles, achados que poderiam comprometer a fertilidade (21,22). Após a restauração do eutireoidismo, a mobilidade e densidade foram reconstituídas, mas a morfologia dos espermatozoides permaneceu afetada (22).

Jannini e colaboradores, conduzindo estudo clínico que avaliou 34 pacientes com hipertireoidismo e 14 com hipotireoidismo, ambos de início na fase adulta, demonstrou que 12,8% desses homens apresentavam deterioração da função sexual (23). O sintoma mais referido por pacientes hipertireoideos foi ejaculação precoce, enquanto os pacientes hipotireoideos relatavam um maior número de queixas clínicas como disfunção erétil, atraso na ejaculação, perda de libido e impotência. As alterações na função sexual foram corrigidas com a restauração da função tireoidiana (23).

Modificações no *status* tireoidiano, quando ocorrem muito cedo no desenvolvimento do animal, podem afetar o funcionamento testicular (17,26,27). Foi demonstrado que ratos imaturos que entravam em hipotireoidismo apresentavam um aumento relativo no peso do testículo e cauda do epidídimo, sem apresentarem alterações dos níveis séricos de testosterona e FSH (26). Estudo mais recente confirma os achados anteriores mostrando que ratos com hipotireoidismo desde o período pós-natal apresentam não somente um declínio na capacidade de locomoção dos espermatozoides, mas também anormalidades na maturação das células germinativas no período da espermatogênese (28). Essas alterações são corrigidas com a restauração da função tireoidiana (29). Quanto maior o tempo de duração do hipotireoidismo no período de desenvolvimento, no qual as células testiculares mostram uma dependência maior aos hormônios tireoidianos, maior parece ser o grau de dano testicular (30). Contudo, nenhuma alteração foi encontrada quando o hipotireoidismo foi induzido em animais adultos, o que corrobora a idéia de que possa existir uma janela específica durante o período de desenvolvimento em que a falta do hormônio é mais nociva (26,29) (Figura 2).

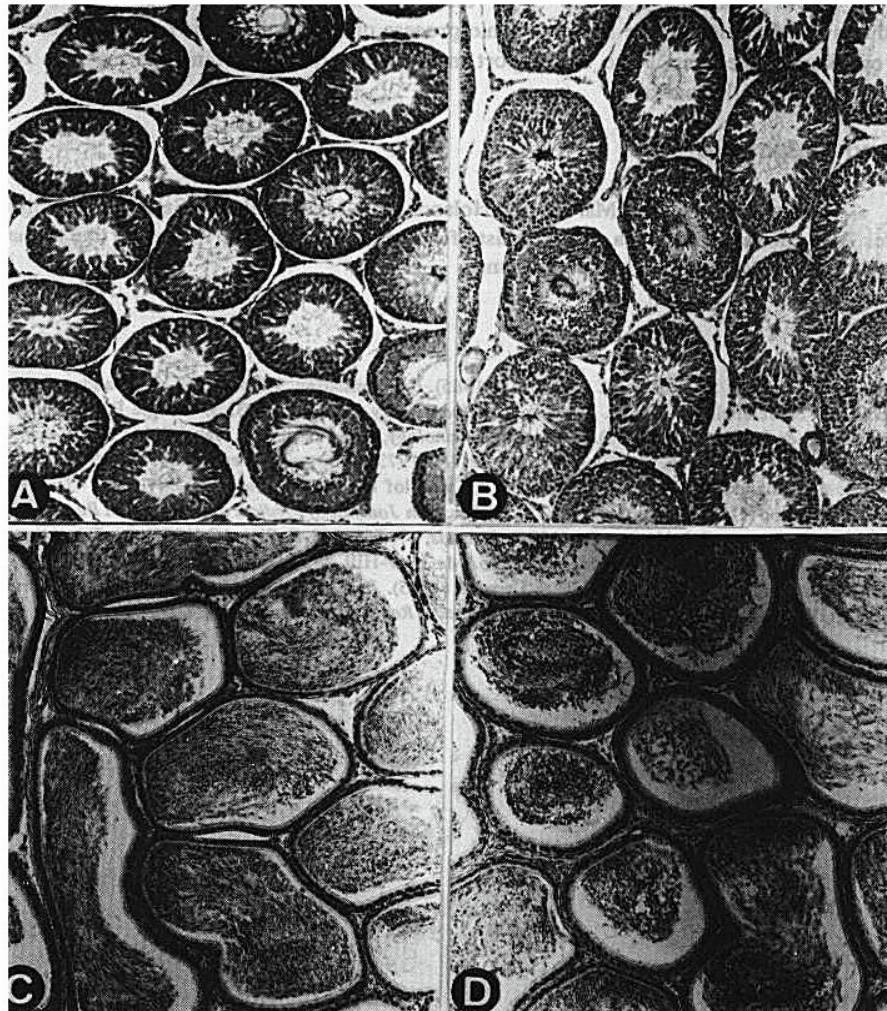


Figura 2 - Efeito do hipotireoidismo sobre o testículo de ratos púberes. Testículo (A) e cauda do epidídimo (C) de animais controle. Testículo (B) e cauda do epidídimo (D) de ratos hipotireoideos. Aumento 20x [27].

Recentemente foi demonstrado, em animais com hipotireoidismo congênito secundário a uma mutação no gene da tireoglobulina, que apesar do desenvolvimento testicular completo, que ocorreu com atraso significativo em relação aos controles, as estruturas testiculares recém-formadas entravam em rápido processo de degeneração estrutural (31). Esses resultados sugerem que o hormônio tireoidiano parece ser essencial não somente para o desenvolvimento e maturação das células de Sertoli e células germinativas, mas também para a manutenção das estruturas testiculares durante a vida adulta do animal (31).

REGULAÇÃO DAS CÉLULAS DE SERTOLI PELO HORMÔNIO TIREOIDIANO

O número total de células de Sertoli no testículo estabelece o limite de produção de células germinativas,

uma vez que é o componente somático do túbulo seminífero que proporciona estrutura e um microambiente adequado para o desenvolvimento e maturação das células germinativas. Foi descrito em roedores que as células de Sertoli possuem um período de proliferação e maturação que é fixo, não ocorrendo mais mitose ou diferenciação após esta janela de desenvolvimento (14).

Mais de uma década de pesquisas tem evidenciado o papel regulador dos hormônios tireoidianos sobre as células de Sertoli em animais (32-36). Estudos moleculares demonstraram que o T_3 liga-se com alta afinidade e baixa capacidade no núcleo de células de Sertoli em células cultivadas de ratos imaturos. Uma observação interessante é que a concentração de sítios de ligação nuclear para o hormônio da tireóide modifica-se durante o desenvolvimento gonadal: é máxima na vida fetal e diminui de forma gradual até virtualmente desaparecer na fase adulta (37).

O T₃ diminui a proliferação das células de Sertoli e promove sua diferenciação funcional (24,38,39), o que parece indicar um efeito direto do T₃ em proteínas-chave que regulam o ciclo celular nessas células [14]. Dessa forma, a atividade metabólica induzida pelo T₄ e T₃ nas células de Sertoli parece ser pré-requisito para a expansão da espermatogênese, em que o T₃ compartilharia com o FSH o papel de principal regulador das primeiras fases de desenvolvimento tubular, assim como no epidídimo (40,41).

Animais hipotireoideos apresentam um aumento do período de proliferação das células de Sertoli (8). Após a normalização dos níveis de hormônio tireoídiano esses animais permanecem com a população final de células de Sertoli aumentada, o que resulta em um aumento subsequente da quantidade de células germinativas e dos espermatozoides produzidos. Assim, o hipotireoidismo neonatal transitório resulta em um aumento irreversível do volume testicular no animal adulto (27,42). De forma inversa, o que se observa no hipertireoidismo é o encurtamento do período de divisão mitótica e a aceleração da diferenciação das células de Sertoli. O tamanho testicular diminui em função da redução no número de células de Sertoli e de células germinativas, levando a uma redução na produção de espermatozoides (14).

A patogênese das alterações observadas no aparelho reprodutor masculino em pacientes com disfunção tireoídiana permanece incerta. Infere-se, porém, que o mesmo fenômeno discutido anteriormente, observado em animais, possa ocorrer com o testículo humano em desenvolvimento, quando os efeitos do hipotireoidismo pré-puberal podem afetar a diferenciação e o desenvolvimento tubular levando a uma proliferação demasiada das células de Sertoli e células germinativas, ocasionando acúmulo das mesmas nos túbulos seminíferos. Esse processo resultaria em macroorquidia sem virilização, uma vez que os hormônios sexuais não estão alterados (24).

ESTEROIDOGÊNESE TESTICULAR E HORMÔNIO TIREOÍDIANO

As células de Leydig se diferenciam no período pré-puberal. Suas precursoras são as células mesenquimais da região peritubular. O regulador primário da estrutura e função das células de Leydig no testículo pós-natal é o hormônio luteinizante (LH), produzido pelos gonadotrofos da porção anterior da hipófise (15). À medida que as células se diferenciam, movem-se da região peritubular para o interstício central (15).

Alterações no status tireoídiano também parecem afetar o desenvolvimento e diferenciação das células mesenquimais em células de Leydig. O processo de diferenciação está interrompido no testículo pré-púbere em animais com hipotireoidismo, enquanto sua maturação está acelerada no hipertireoidismo. No hipotireoidismo observa-se um aumento do número de células precursoras que se acumulam no interstício testicular e estarão aptas para diferenciação após a restauração do eutireoidismo (43). Desse fenômeno resulta um número aumentado de células de Leydig que são, porém, menores em tamanho quando comparadas a células de animais-controle. Já no hipertireoidismo ocorre proliferação das

células precursoras e aceleração da sua diferenciação em células de Leydig. Esses achados sugerem um efeito direto dos hormônios tireoídianos também sobre o desenvolvimento das células intersticiais de Leydig, possivelmente através da inibição do fator anti-mulleriano, que permite a diferenciação destas células (44).

Animais tireoidectomizados ou hipotireoideos podem apresentar níveis basais circulantes de testosterona inalterados (45) ou baixos (46), bem como uma diminuição significativa tanto dos níveis basais quanto do número de pulsos e secreção total de LH e FSH (47). A administração do hormônio tireoídiano restabelece os níveis hormonais de testosterona (48, 49). Alguns estudos, no entanto, mostram que, apesar da normalização dos níveis testiculares de testosterona, os níveis circulantes de LH e FSH não retornam aos níveis basais de animais controle mesmo após o restabelecimento do eutireoidismo (40). Este efeito poderia ser secundário a um aumento relativo da quantidade de células de Leydig observado nos animais hipotireoideos durante o período da janela de desenvolvimento e diferenciação dessas células.

Alterações no status dos hormônios tireoídianos também parecem afetar a produção de testosterona pelas células de Leydig no testículo de ratos adultos, uma vez que o T₃ parece atuar diretamente ao nível do gonadotrofo hipofisário, alterando a secreção dos hormônios gonadotróficos (15). No hipotireoidismo, além do efeito direto sobre a liberação dos hormônios sexuais, foi descrito que a queda da produção de testosterona pelo testículo poderia ser resultante de uma diminuição da resposta das células intersticiais às gonadotrofinas (49). No hipertireoidismo, parece haver uma diminuição dos receptores de LH nas células intersticiais (50).

Estudos realizados em seres humanos demonstraram que um aumento do nível circulante de T₄ gera um aumento de testosterona no testículo, enquanto os níveis séricos da testosterona livre permanecem normais (50). A conversão periférica de andrógenos em estrógenos, bem como os níveis de progesterona, estão aumentados no hipertireoidismo, enquanto a biodisponibilidade da testosterona está diminuída nesses pacientes quando comparados a controles (50). Homens hipotireoideos, por sua vez, apresentam níveis circulantes diminuídos de testosterona, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona e sulfato de pregnenolona, enquanto os níveis de gonadotrofinas não estão elevados, o que é compatível com um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico (51). Todas as alterações hormonais se normalizam com a restauração dos níveis de hormônios tireoídianos (50).

TRANSPORTADORES E RECEPTORES PARA HORMÔNIO TIREOÍDIANO NO TESTÍCULO

O transporte dos hormônios tireoídianos para dentro da célula se faz através de transportadores tecido-específicos. No testículo, estão presentes transportadores da família dos transportadores para ânions orgânicos (OATPs em humanos e oatps em animais). Nas células de Leydig do testículo humano adulto foram identificados OATPs para T₄ e T₃ reverso (52). No entanto, a presença dos receptores tireoídianos nessas células ou em seus precursores não foi totalmente estabelecida. Alguns

estudos demonstraram a presença da proteína do receptor tireoidiano no interstício testicular (53). Estes resultados, porém, não foram confirmados em estudos posteriores onde apenas o transcrito de mRNA e não a proteína dos receptores foram identificados em animais adultos nestas células (54). Outro estudo realizado em humanos e também em roedores identificou a presença de transportadores aniônicos específicos (GSTs) no testículo (12). Em animais, esses transportadores para T4 e T3 estavam presentes nas células de Sertoli, nas espermatogônias e espermatócitos e nas células de Leydig durante o período de desenvolvimento e também na vida adulta, onde sua expressão parecia mais intensa (12).

Isoformas dos TR estão presentes no testículo humano e de ratos nos diferentes estágios de desenvolvimento: fetal, neonatal e adulto (17,37). O TR α parece ser a isoforma mais abundante no testículo durante o período de desenvolvimento. Estudos realizados com animais transgênicos apresentando ausência do receptor TR α (animais TR α KO) ou do TR β (animais TR β KO) demonstraram a interrupção precoce da proliferação das células de Sertoli e a indução da canalização dos túbulos seminíferos, mimetizando os efeitos do hipertireoidismo em animais normais enquanto animais TR β KO não apresentavam quaisquer alterações no desenvolvimento durante alteração no status tireoidiano (14). Esses resultados demonstram que o TR β parece não ser necessário para o desenvolvimento das células testiculares, ao mesmo tempo que confirma a importância da sinalização do receptor TR α para proliferação e maturação celular desse órgão.

Em adição aos efeitos genômicos dos hormônios tireoidianos sobre as células testiculares, esses hormônios também parecem atuar como moduladores da transdução de sinal nas células de Sertoli de animais imaturos através de mecanismos não-genômicos (19, 55).

EXPRESSÃO DAS IODOTIRONINAS DESIODASES NO TESTÍCULO

As duas iodotironinas desiodases (D1 e D2) responsáveis pela ativação hormonal já foram identificadas em órgãos do aparelho reprodutor de roedores (56). Este estudo mostrou que ambas enzimas estavam presentes durante o período de desenvolvimento e na fase adulta, sendo que o nível de expressão da cada uma variou significativamente conforme a fase da vida do animal (56).

Recentemente, estudos realizados pelo nosso grupo demonstraram transcritos da D2 no testículo de camundongos adultos (57). Mais importante, no entanto, foi a observação de que, apesar dos baixos níveis de transcrito da D2 no animal controle, a indução do hipotireoidismo, ainda que leve, provocou aumento significativo da atividade dessa enzima, indicando um mecanismo até então desconhecido de controle dos níveis intracelulares de T3 no testículo em estados de deficiência do hormônio tireoidiano (57).

A presença das desiodases também foi identificada em todos os lobos da próstata de animais em desenvolvimento, onde a D1 estava expressa em grande quantidade, enquanto a atividade da D2 era praticamente indetectável (58). A atividade da D1 aumentou significa-

tivamente nos animais com hipertireoidismo e hiperprolactinemia e naqueles tratados com finasterida. Em contraste, a atividade desta enzima mostrou-se diminuída em animais castrados, mesmo com reposição hormonal de testosterona. Esses resultados sugerem que a atividade da D1 pode estar associada com a maturação/funcionamento normal da próstata em animais.

CONCLUSÕES

O hormônio tireoidiano parece ser importante para o testículo não somente durante o período de desenvolvimento, mas também na fase adulta. Pesquisas experimentais e em seres humanos identificaram a presença de transportadores e receptores para hormônios tireoidianos no testículo, e também da desiodase tipo 2, enzima que regula localmente a quantidade de T₃ intracelular. Alterações no *status* tireoidiano parecem afetar diretamente a função testicular tanto em humanos como em animais. Este conjunto de observações sugere que os hormônios tireoidianos tenham um efeito direto não somente no desenvolvimento estrutural, mas também na manutenção da função testicular normal.

REFERÊNCIAS

1. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001; 81:1097-142.
2. Friesema EC, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transporters. *Biochem Soc Trans.* 2005;33:228-32.
3. Larsen PR, Berry MJ. Type I iodothyronine deiodinase: unexpected complexities in a simple deiodination reaction. *Thyroid.* 1994; 4:357-62.
4. 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.
5. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2571-2579.
6. 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.
7. Robbins J, Rall JE. The interaction of thyroid hormones and protein in biological fluids. *Recent Prog Horm Res.* 1957; 13:161-202.
8. Tata JR. How specific are nuclear "receptors" for thyroid hormones? *Nature* 1975. 257:18-23.
9. Rao GS, Eckel J, Rao ML, Breuer H. Uptake of thyroid hormone by isolated rat liver cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1976;73:98-104.
10. Krenning EP, Docter R, Bernard HF, Visser TJ, Hennemann G. Active transport of triiodothyronine (T₃) into isolated rat liver cells. *FEBS Lett.* 1978;91:113-6.
11. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev.* 2001;22:451-76.

12. Suzuki T, Onogawa T, Asano N, Mizutamari H, Mikkaichi T, Tanemoto M, Abe M, Satoh F, Unno M, Nunoki K, Suzuki M, Hishinuma T, Goto J, Shimosegawa T, Matsuno S, Ito S, Abe T. Identification and characterization of novel rat and human gonad-specific organic anion transporters. *Mol Endocrinol.* 2003;17:1203-15.
13. Flamant F, Gauthier K, Samarut J. Thyroid hormones signaling is getting more complex: STORMs are coming. *Mol Endocrinol.* 2007;21(2):321-33.
14. Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. *Cell Tissue Res.* 2005;322 (1):133-40.
15. Mendis-Handagama SM, Siril Ariyaratne HB. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Indian J Exp Biol.* 2005;43:939-62.
16. O'Shea PJ, Williams GR. Insight into the physiological actions of thyroid hormone receptors from genetically modified mice. *J Endocrinol.* 2002;175:553-70.
17. Jannini EA, Carosa E, Rucci N, Screponi E, D'Armiento M. Ontogeny and regulation of variant thyroid hormone receptor isoforms in developing rat testis. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:843-8.
18. Tsai SC, Chiao YC, Lu CC, Wang PS. Stimulation of the secretion of luteinizing hormone by ginsenoside-Rb1 in male rats. *Chin J Physiol.* 2003;46:1-7.
19. Zamoner A, Corbelini PF, Funchal C, Menegaz D, Silva FR, Pessoa-Pureur R. Involvement of calcium-dependent mechanisms in T3-induced phosphorylation of vimentin of immature rat testis. *Life Sci.* 2005;77:3321-35.
20. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Surks MI. Tissue differences in the concentration of triiodothyronine nuclear binding sites in the rat: liver, kidney, pituitary, heart, brain, spleen, and testis. *Endocrinology.* 1974;95:897-903.
21. Krassas GE, Perros P. Thyroid disease and male reproductive function. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:372-80.
22. Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, Miras K. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3667-71.
23. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6472-9.
24. Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev.* 1995;16:443-59.
25. Clyde HR, Walsh PC, English RW. Elevated plasma testosterone and gonadotropin levels in infertile males with hyperthyroidism. *Fertil Steril.* 1976;27:662-6.
26. Maia AL, Favaretto AL, Antunes-Rodrigues J, Iazigi N, Lamano-Carvalho TL. Spermatogenic and steroidogenic testicular function in hypothyroid pubertal rats. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23:625-8.
27. Palmero S, de Marchis M, Gallo G, Fugassa E. Thyroid hormone affects the development of Sertoli cell function in the rat. *J Endocrinol.* 1989;123:105-11.
28. Weiss SR, Burns JM. The effect of acute treatment with two goitrogens on plasma thyroid hormones, testosterone and testicular morphology in adult male rats. *Comp Biochem Physiol A.* 1988;90:449-52.
29. Jannini EA, Olivieri M, Francavilla S, Gulino A, Ziparo E, D'Armiento M. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the rat testis. *Endocrinology.* 1990;126:2521-6.
30. Chowdhury AR, Gautam AK, Chatterjee BB. Thyroid-testis interrelationship during the development and sexual maturity of the rat. *Arch Androl.* 1984; 13:233-9.
31. Sakai Y, Yamashina S, Furudate S. Developmental delay and unstable state of the testes in the rdw rat with congenital hypothyroidism. *Dev Growth Differ.* 2004;46:327-34.
32. Orth JM. Proliferation of Sertoli cells in fetal and postnatal rats: a quantitative autoradiographic study. *Anat Rec.* 1982; 203:485-92.
33. Cortes D, Muller J, Skakkebaek NE. Proliferation of Sertoli cells during development of the human testis assessed by stereological methods. *Int J Androl.* 1987;10:589-96.
34. Joyce KL, Porcelli J, Cooke PS. Neonatal goitrogen treatment increases adult testis size and sperm production in the mouse. *J Androl.* 1993;14:448-55.
35. Winters SJ, Pohl CR, Adedoyin A, Marshall GR. Effects of continuous inhibin administration on gonadotropin secretion and subunit gene expression in immature and adult male rats. *Biol Reprod.* 1996;55:1377-82.
36. Sharpe RM, Walker M, Millar MR, Atanassova N, Morris K, McKinnell C, Saunders PT, Fraser HM. Effect of neonatal gonadotropin-releasing hormone antagonist administration on sertoli cell number and testicular development in the marmoset: comparison with the rat. *Biol Reprod.* 2000;62:1685-93.
37. Buzzard JJ, Morrison JR, O'Bryan MK, Song Q, Wreford NG. Developmental expression of thyroid hormone receptors in the rat testis. *Biol Reprod.* 2000;62:664-9.
38. Cooke PS, Zhao YD, Bunick D. Triiodothyronine inhibits proliferation and stimulates differentiation of cultured neonatal Sertoli cells: possible mechanism for increased adult testis weight and sperm production induced by neonatal goitrogen treatment. *Biol Reprod.* 1994;51:1000-1005.
39. Arambepola NK, Bunick D, Cooke PS. Thyroid hormone and follicle-stimulating hormone regulate Mullerian-inhibiting substance messenger ribonucleic acid expression in cultured neonatal rat Sertoli cells. *Endocrinology.* 1998;139:4489-95.
40. El Shennawy A, Gates RJ, Russell LD. Hormonal regulation of spermatogenesis in the hypophysectomized rat: cell viability after hormonal replacement in adults after intermediate periods of hypophysectomy. *J Androl.* 1998;19:320-34.
41. Del Rio AG, Blanco AM, Pignataro O, Niepomniszcze H, Juvenal G, Pisarev MA. High-affinity binding of T3 to epididymis nuclei. *Arch Androl.* 2000;44:187-91.
42. Maran RR, Ravichandran K, Arunakaran J, Aruldas MM. Impact of neonatal hypothyroidism on Leydig cell number, plasma, and testicular interstitial fluid sex steroids concentration. *Endocr Res.* 2001;27:119-41.
43. Mendis-Handagama C, Ariyaratne S. Prolonged and transient neonatal hypothyroidism on Leydig cell differentiation in the postnatal rat testis. *Arch Androl.* 2004;50:347-57.
44. Mendis-Handagama SM, Ariyaratne HB. Effects of thyroid hormones on Leydig cells in the postnatal testis. *Histol*

- Histopathol. 2004;19:985-97.
45. Cooke PS, Porcelli J, Hess RA. Induction of increased testis growth and sperm production in adult rats by neonatal administration of the goitrogen propylthiouracil (PTU): the critical period. *Biol Reprod.* 1992;46:146-54.
 46. Antony FF, Aruldas MM, Udhayakumar RC, Maran RR, Govindarajulu P. Inhibition of Leydig cell activity in vivo and in vitro in hypothyroid rats. *J Endocrinol.* 1995;144:293-300.
 47. Maia AL, Favaretto AL, Carvahó TL, Rodrigues JA, Iazigi N. Hypothyroidism affects pulsatile LH secretion in pubertal orchietomized rats. *Arch Physiol Biochem.* 1995;103:516-20.
 48. Buzzard JJ, Wreford NG, Morrison JR. Thyroid hormone, retinoic acid, and testosterone suppress proliferation and induce markers of differentiation in cultured rat sertoli cells. *Endocrinology.* 2003;144:3722-31.
 49. Chiao YC, Lee HY, Wang SW, Hwang JJ, Chien CH, Huang SW, Lu CC, Chen JJ, Tsai SC, Wang PS. Regulation of thyroid hormones on the production of testosterone in rats. *J Cell Biochem.* 1999;73:554-62.
 50. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:183-95.
 51. Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52:197-201.
 52. Pizzagalli F, Hagenbuch B, Stieger B, Klenk U, Folkers G, Meier PJ. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Mol Endocrinol.* 2002;16:2283-96.
 53. Tagami T, Nakamura H, Sasaki S, Mori T, Yoshioka H, Yoshida H, Imura H. Immunohistochemical localization of nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor proteins in rat tissues studied with antiserum against C-ERB A/T3 receptor. *Endocrinology.* 1990;127:1727-34.
 54. Hardy MP, Sharma RS, Arambepola NK, Sottas CM, Russell LD, Bunick D, Hess RA, Cooke PS. Increased proliferation of Leydig cells induced by neonatal hypothyroidism in the rat. *J Androl.* 1996;17:231-8.
 55. Menegaz D, Zamoner A, Royer C, Leite LD, Bortolotto ZA, Silva FR. Rapid responses to thyroxine in the testis: active protein synthesis-independent pathway. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;246:128-34.
 56. Bates JM, St Germain DL, Galton VA. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat. *Endocrinology.* 1999;140:844-51.
 57. Wagner MS, Morimoto R, Dora JM, Benneman A, Pavan R, Maia AL. Hypothyroidism induces type 2 iodothyronine deiodinase expression in mouse heart and testis. *J Mol Endocrinol.* 2003;31:541-50.
 58. Anguiano B, Lopez A, Delgado G, Romero C, Aceves C. Deiodinase type 1 activity is expressed in the prostate of pubescent rats and is modulated by thyroid hormones, prolactin and sex hormones. *J Endocrinol.* 2006;190:363-71.