

ACCION COMPARADA DE LOS DERIVADOS DE LA TIROSINA EN LA HIPERTIREOSIS EXPERIMENTAL

POR EL

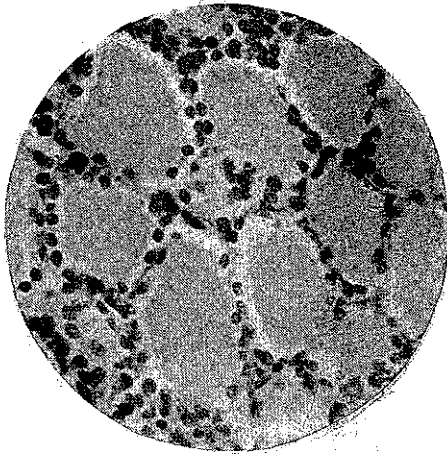
Dr. Alberto Marsal

(Cátedra de Química Biológica. — Facultad de Medicina de Córdoba). — Sociedad de Biología de Córdoba. Reunión científica del 7 de mayo de 1936

I. Abelin y colaboradores, en una serie de trabajos, estudiaron la acción de la 3-5 diyodotirosina en la hipertireosis experimental del cobayo, comprobando que la acción tirotrópica de los extractos de hipófisis podía ser evitada mediante la ingestión de tal producto. Estos resultados fueron corroborados por numerosos autores (Kommerell, 1931; Schürmeyer y Wissmann, 1932; etc.) y con fines terapéuticos ha sido ampliamente usada esta droga.

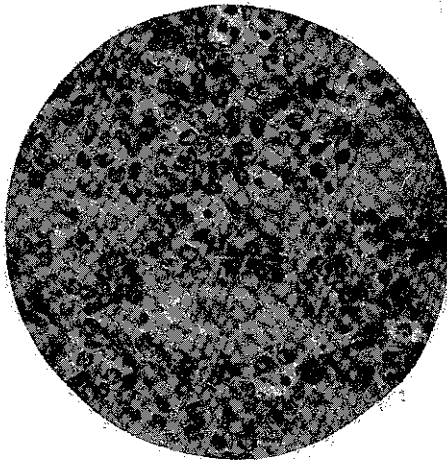
Al estudiar la 3-5 diyodotironina (Marsal, 1935), comprobamos un efecto sobre la hipertireosis similar al obtenido con diyodotirosina. En vista de tal resultado, decidimos investigar la acción de varios derivados de la tirosina y comparar su acción frente a la hipertireosis experimental del cobayo.

La técnica usada fué la siguiente: cobayos jóvenes de 100 gramos de peso, recibieron con su alimentación a base de alfalfa (*Medicago sativa*), cantidades variables del producto tirosínico en estudio, repitiéndose durante tres días este tratamiento; luego a los animales se les inyectó por vía intraperitoneal 1 c. c., correspondiente a 30 unidades de la fracción tirotrópica del extracto hipofisiario preparada por la técnica de Loeser (1932); las inyecciones se repitieron durante tres días seguidos y durante ese tiempo, los animales ingirieron la droga estudiada. En el 6° día de la experiencia el animal sólo recibía la droga y en el 7° era sacrificado mediante cloroformo.



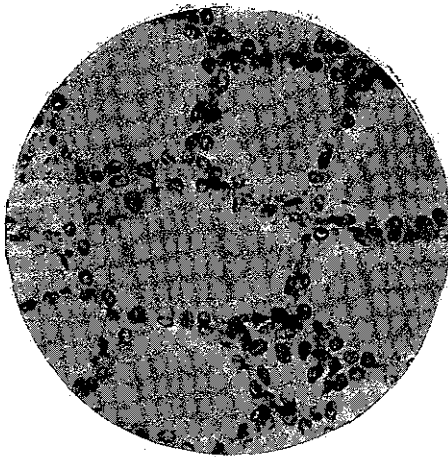
Fotomicrografía N° 1

Tiroides de cobayo normal. Testigo



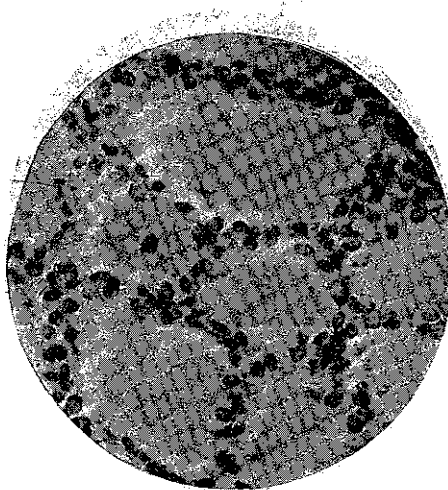
Fotomicrografía N° 2

Tiroides de cobayo tratado con hormona tirotrópica. Nótese el epitelio alto; coloide escaso y vacuolado. Células epiteliales con mitosis. Cuadro de hiperfunción manifiesta.



Fotomicrografia N° 3

Tiroides de cobayo, tratado con hormona tirotrópica y 3-5 diyodotirosina. Falta el cuadro de hiperfunción. Comparar con la fotomicrografia N° 1.



Fotomicrografia N° 4

Tiroides de cobayo tratado con hormona tirotrópica y 3-5 diyotironina. Falta el cuadro de hiperfunción. Comparar con la fotomicrografia N° 1

Los tiroides fueron fijados en el líquido de Bouin y los cortes mitosis y aumento de la irrigación sanguínea (fotomicrografía N°. 1 representa el tiroides de un cobayo normal. Los animales testigos sometidos a la inyección de hormona tirotrópica presentaron una imagen típica de hiperfunción tiroidea, con coloide casi ausente, gran proliferación epitelial que llena los folículos, y epitelio cilíndrico alto en los que todavía conservan su luz, abundantes mitosis y aumento de la irrigación sanguínea (fotomicrografía N°. 2).

Como testigo de la acción protectora frente a la hormona tirotrópica usamos la 3-5 diyotirosina Roche, que el animal ingería a la dosis de 101 miligramos diarios; obteníamos así una imagen histológica muy diferente: el coloide se conservaba con su afinidad eosinófila, no existían mitosis, el epitelio era cúbico y monoestratificado, poca vascularización (fotomicrografía N°. 3), imagen muy semejante a las obtenidas por Abelin.

Estudiamos el efecto de la administración de una serie de derivados tirosínicos, no yodados (tirosina, tironina y dipéptido de la tirosina), no logrando con ellos evitar la producción de la imagen histológica de la hipertireosis, después de inyectar hormona tirotrópica.

En otra serie de experiencias estudiamos los derivados yodados de los mismos cuerpos. La 3-5 diyotironina fué administrada a la dosis de 124 miligramos por día, consiguiéndose un efecto protector de la hipertireosis muy semejante al obtenido con la diyodotirosina (microfotografía N°. 4). Para estudiar la 3-5 diyodotirosil, 3-5 diyodotirosina, sintetizamos este producto de acuerdo a las instrucciones que nos envió el Prof. Dakin usando un método similar al de Fischer y Schrauth (1907) para la síntesis del dipéptido de la tirosina. La 3-5 diyodotirosil 3-5 diyodotirosina administrada a la dosis de 100 mgrs. diarios, tiene una acción anti-tirotrópica semejante a la obtenida con diyodotirosina.

Experimentamos también con tiroxina administrada por vía bucal a la dosis de 92 mgrs. durante cuatro días, se obtuvo también con esta substancia un efecto semejante protector de la hipertireo-

sis. El uso de compuestos yodados diversos (diyosalicilato sódico o yoduro potásico), en proporción equivalente a su contenido en yodo, nos permitió proteger al cobayo eficazmente.

La acción protectora de las sustancias estudiadas sólo era posible cuando se mantenía la proporción entre las drogas y la hormona tirotrópica; cuando se disminuía a la mitad la dosis de las primeras, o se triplicaba la de hormona, aparecían los síntomas histológicos de la hipertireosis.

COMENTARIO

Hemos comprobado que todas las combinaciones tirosínicas no yodadas que estudiamos (tirocina, tironina, tirosil-tirocina) son inactivas frente a las modificaciones del cuadro histológico del cobayo sometido a inyecciones de hormona tirotrópica.

Si a los mismos productos mencionados se los halogena, introduciendo en su molécula dos o cuatro átomos de yodo, aparece el efecto protector ante la hipertireosis; puede suponerse entonces que el yodo juega el principal rol cualitativo en esta función.

Con las sustancias empleadas, se puede observar que a pesar de haber cambiado notablemente la constitución de las moléculas orgánicas, agregando grupos funcionales (Diyodotironina), bloqueándolos (Diyodotirosil-diyodotirosina) o separándolos (diyodosalicílico), siempre la acción protectora se mantuvo constante; de lo que parece desprenderse que ninguno de los grupos funcionales orgánicos contenidos en la diyodotirosina, es específico de esta acción anti-tirotrópica.

El estudio comparativo de los resultados similares obtenidos con diferentes sustancias, con las cuales las dosis equivalentes a 59,7 mgrs. de yodo protegían eficazmente al cobayo contra la hipertireosis, mientras que las dosis equivalentes a 29,7 mgrs. de yodo eran insuficientes en todos los casos, nos lleva a pensar que el efecto anti-tirotrópico de todas estas sustancias es directamente proporcional a sus contenidos en yodo, cualquiera que sea su constitución molecular.

CONCLUSIONES

1°. Los derivados no yodados de la tirosina (tirosina, tironina y tirosil-tirosina) no protegen al cobayo contra las alteraciones histológicas del tiroides en la hipertireosis. 2°. La introducción de dos o cuatro átomos de yodo en la molécula, hace aparecer la propiedad protectora y ésta es proporcional a su contenido en yodo. 3°. No se han descubierto funciones químicas orgánicas que posean una acción específica antitropica.

BIBLIOGRAFIA

Abelin I.: Klin. Wschr. 1931, X, 2201. — *Abelin y Wegelm.*: Klin. Wschr. 1932, XI 2103. — *Abelin y Parhon*: Klin. Wschr. 1933, XII, 1167. — *Abelin y Schöneberg*: Zeits. f. d. exp. Medizin, 1933, XC, 498. — *Abelin*: Klin. Wschr. 1935, XIV, 1777. — *Fischer y Schrauth*: Annalen der Chemie und Pharmazie, 1907, CCCLV, 21. — *Kommerell*: Münch. Med. Wschr. 1931, 1386. — *Loeser*: Klin. Wschr. 1932, XI, 1271. — *Marsal*: Tesis de doctorado, Córdoba, 1935. — *Schürmeyer y Wismann*: Klin. Wschr. 1932, XI, 673.
