

**ipotiroidismo**: primario 95%, ipotalamo-ipofisario 1%;  
**cretinismo**: danno cerebrale (fetale/neonatale) da ipotiroxemia, arresto irreversibile maturazione encefalo, ritardo mentale (30 mln bambini), sordomutismo, paralisi spastica.

**epidemiologia**: subclinico 5%, donne post-menopausa 15%;  
ipotiroidismo manifesto D/U ~ 5-8; 1/3000 (neonato),

Fabbisogno iodio ~150  $\mu$ G/die



Il Mahatma Gandhi compie un atto di estrema disobbedienza civile: la cosiddetta “marcia del sale”. Dopo 240 miglia raggiunge Dandi, in mezzo ad una folla che lo acclama, per raccogliere qualche grammo di sale infrangendo un divieto imposto dal monopolio degli inglesi. La risposta inglese non si fa attendere: vengono arrestati centinaia di dimostranti, tra cui Gandhi e la moglie. Nel 1931 si giunge finalmente a un accordo, con la firma del Patto Irwin-Gandhi, con cui il Governo britannico modifica le leggi sul monopolio del sale e libera i detenuti politici.

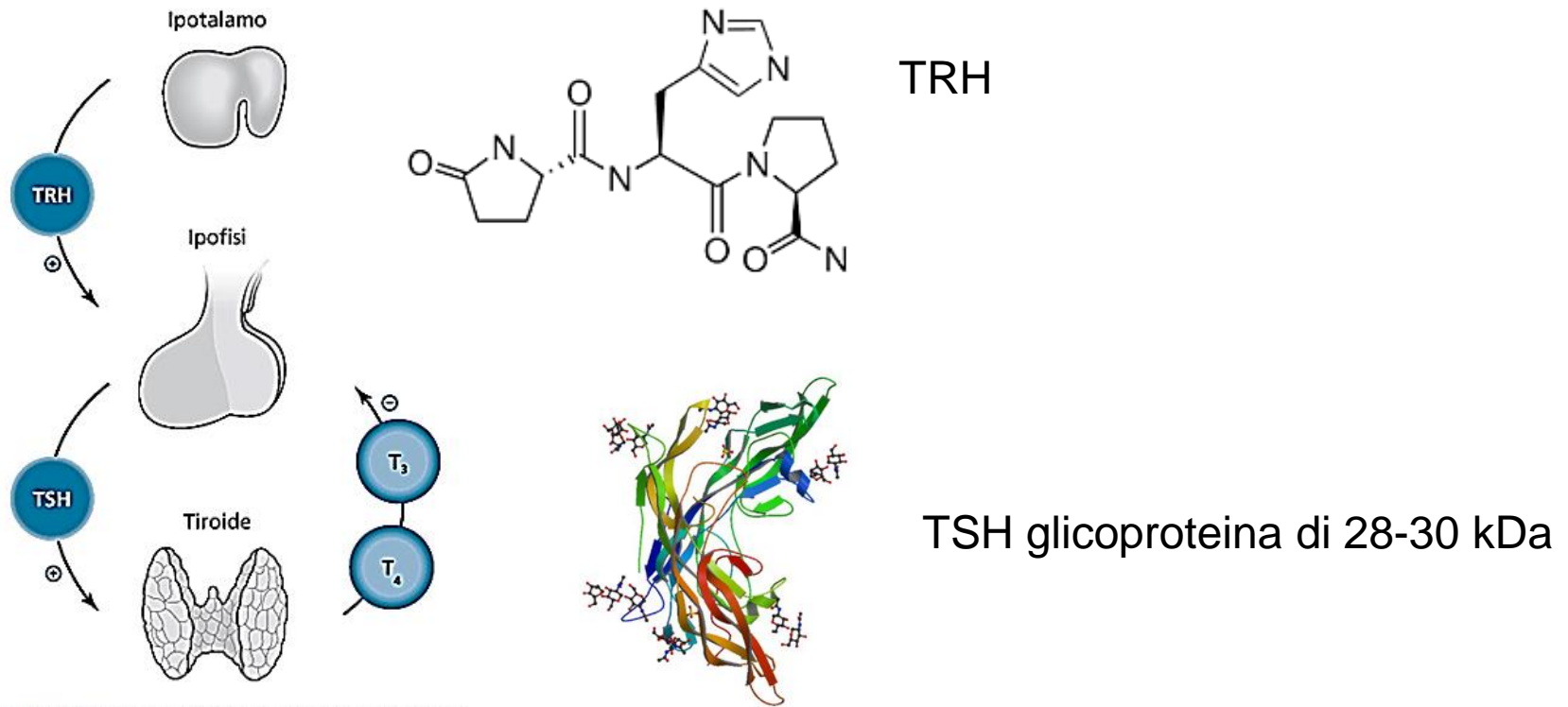
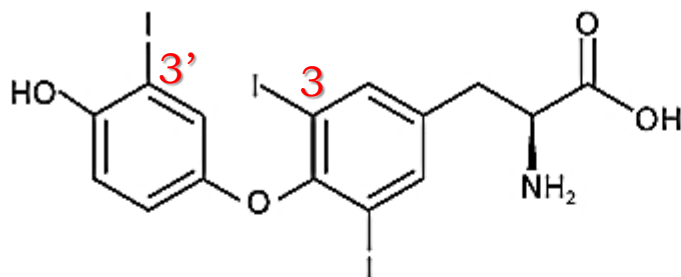
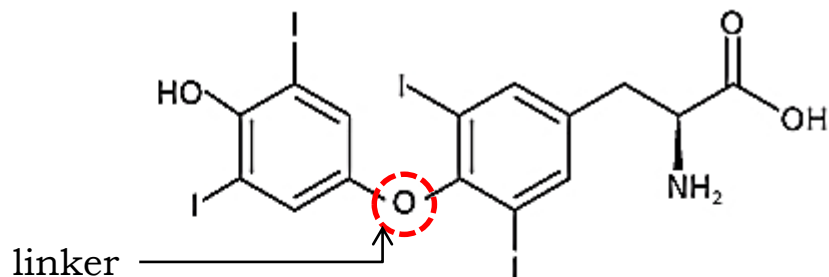


FIGURA 37.4 Meccanismo di controllo a feedback della sintesi degli ormoni tiroidei.

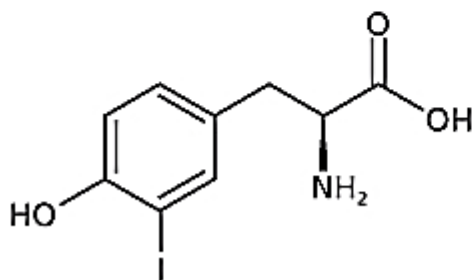
- TSH-R** principalmente espressi nella tiroide ma anche in altri tessuti (adipociti);
- $\uparrow$  c-AMP (tirociti)  $\rightarrow$  protein kinasi A (PKA);
  - regolazione genica determinata dall'attivazione di PKA richiede minuti o ore;
  - $\uparrow$  PKC (protein-chinasi C, serina/treonina chinasi )  $\rightarrow$  inositolo fosfato e  $\text{Ca}^{++}$  (intr)
  - $\uparrow$  uptake di iodio nei tireociti;
  - $\uparrow$  tiroperossidasi (TPO) biosintesi ormonale (organizzazione dello iodio);
  - TSH incrementa anche la trascrizione genica della **tireoglobulina**, substrato per la produzione di T4 e T3. TSH è sotto controllo feedback



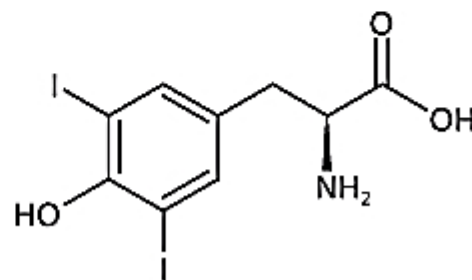
3,3',5-triiodo-L-tironina; 4-(4-idrossi-3-iodofenossi)-3,5-diiodo-L-fenilalanina; Liotironina; L-T3; **T3**



3,3',5,5'-Tetraiodo-L-tironina; 4-(4-idrossi-3,5-diiodofenossi)-3,5-diiodo-L-fenilalanina; Levothyroxine; L-T4; **T4**

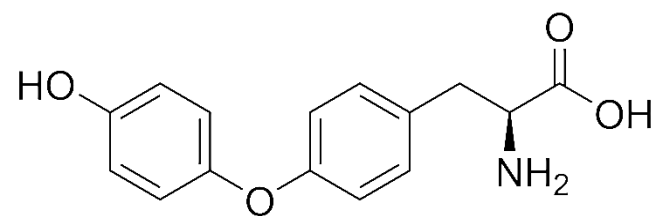


3-Moniodotirosina (MIT)

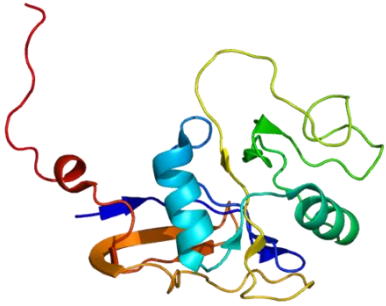


3,5-Diiodotirosina (DIT)

- Fine 1800: ipo- ed ipertiroidismo appaiono riconducibili a disfunzioni della tiroide;
- 1914: Kendall isola (25 dic) la sostanza attiva in forma cristallina e la chiama "tiroxin" (tiroxindole);
- 1926: Harington formula la struttura corretta ed individua 4 atomi di I ed un amminoacido "tiroxina" ;
- 1949: Sintesi della tiroxina (T4);
- 1952: Identificazione e sintesi della tironina (T3) > T4



tironina



**Tireoglobulina (TG):** glicoproteina dimerica (**660kD**) prodotta ed usata interamente all'interno della tiroide (cellule follicolari); tirosina 2-3% degli a.a. totali e solo il 25% è iodato.

TG legata a T3 e T4, è definita anche colloide. TG non deve essere confusa con la Thyroxine-binding globulin (TBG), proteina carrier responsabile del trasporto degli ormoni.

**Tireotropina (TSH):** glicoproteina di **28-30 kDa** sintetizzata e secreta dalle cellule basofile dell'adenoipofisi. Stessa famiglia di FSH, LH e hGC (gonadotropina corionica umana) glicoproteine eterodimeriche costituite da due subunità di cui una comune ( $\alpha$ ) e l'altra ( $\beta$ ) specifica di ogni ormone.

**Tiroide perossidasi (TPO):** eme proteina di membrana, glicosilata, situata nella membrana apicale delle cellule follicolari. Catalizza reazioni chiave nella biosintesi di T3 e T4: **1)** ossidazione dello ioduro ( $H_2O_2$ ), **2)** binding ai residui di tirosina della TG per formare iodotirosine (iodio organificazione), **3)** coupling dei residui di monoiodotirosina (MIT) e didiotirosina (DIT) per formare T3 e T4.

<https://www.youtube.com/watch?v=uCjpGlnCjeA>



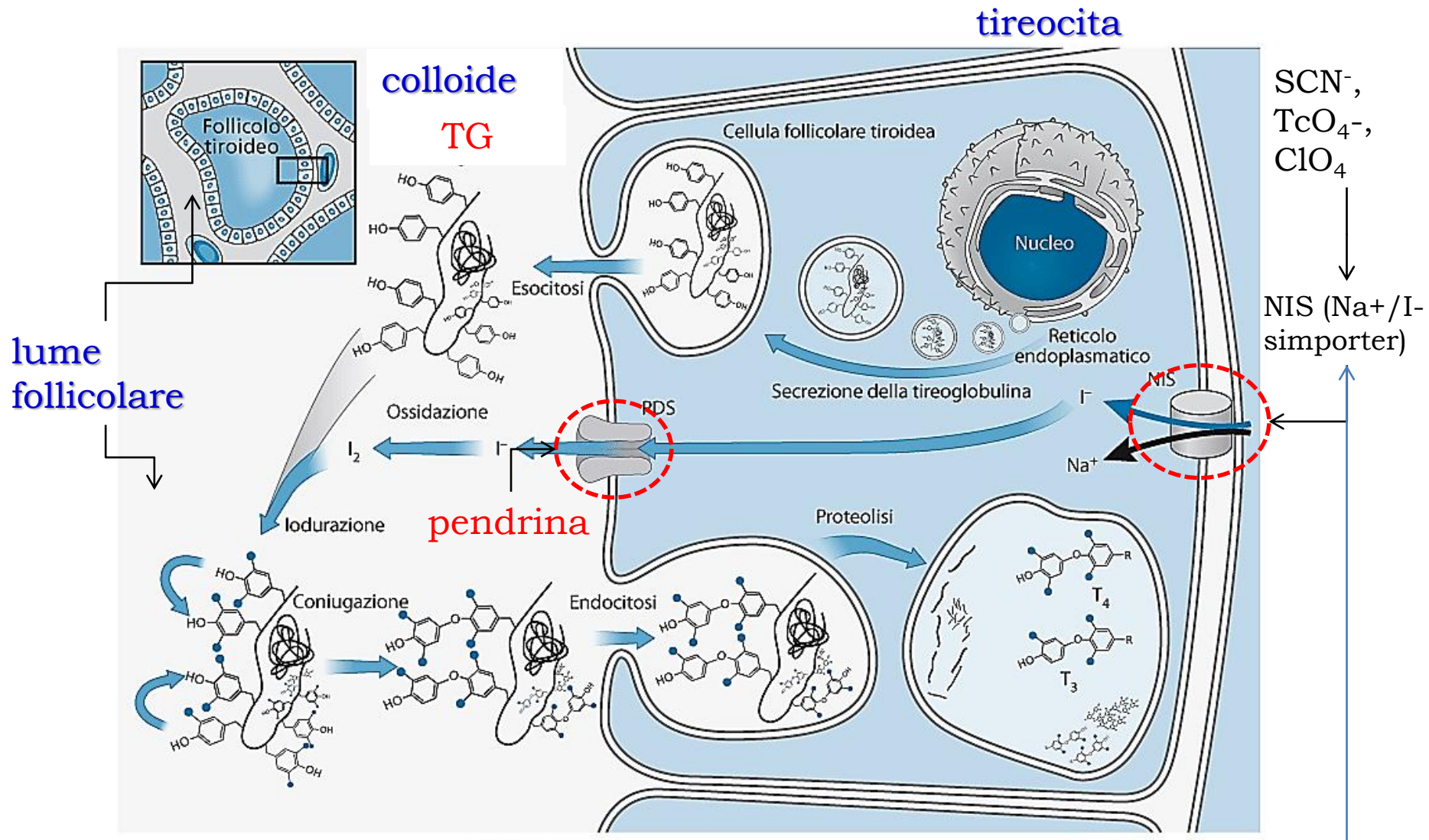
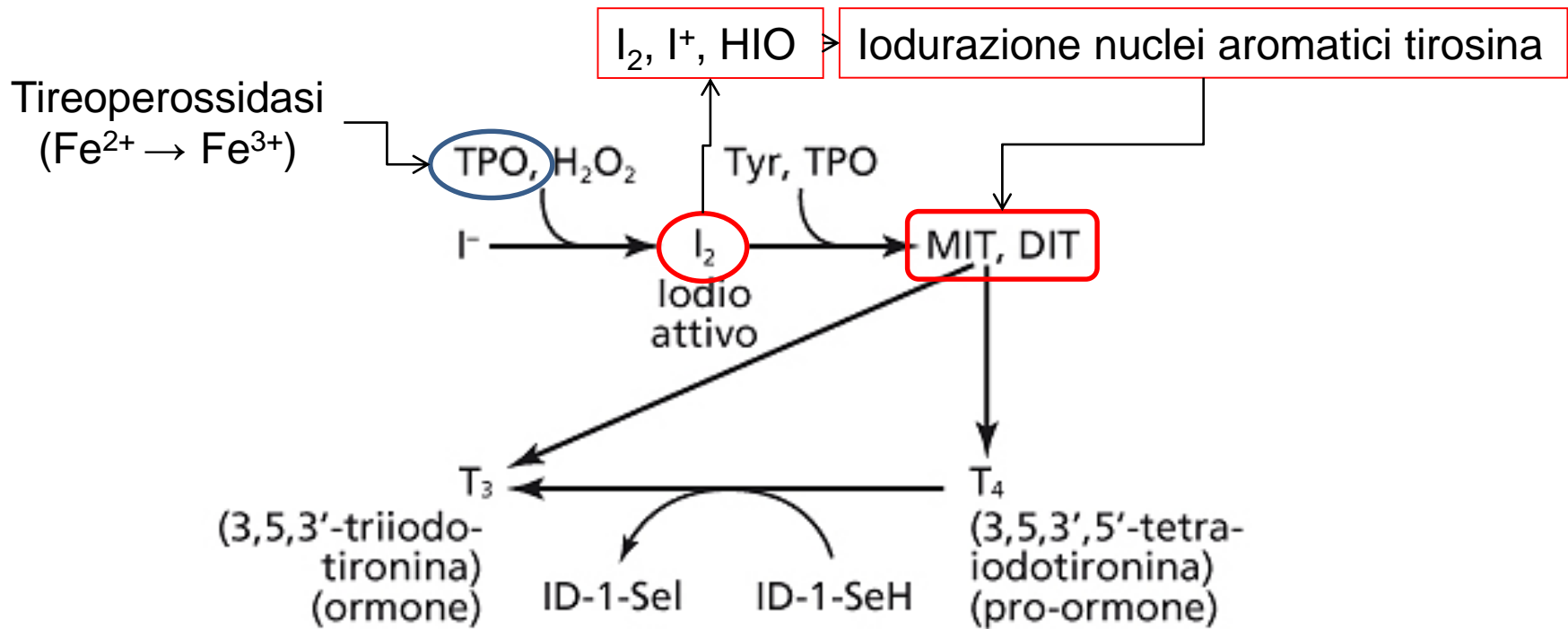


FIGURA 37.2 Biosintesi degli ormoni tiroidei.

$$I^-_{\text{tir}} / I^-_{\text{plasm}} \sim 20/1$$



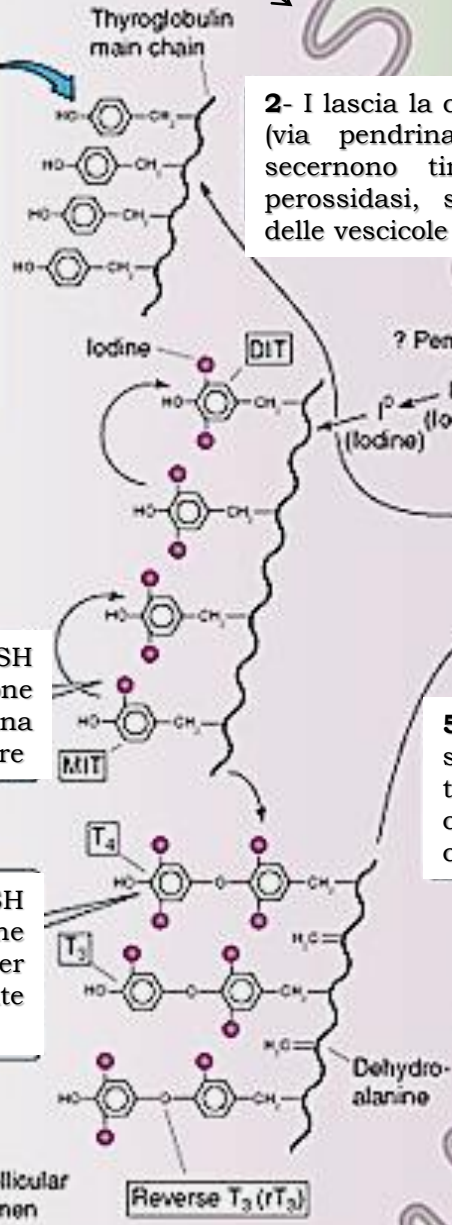
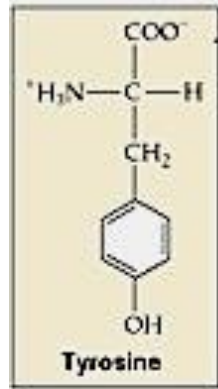
**FIGURA 37.3** Schematizzazione dell'attività di TPO e ID-1 nella sintesi degli ormoni tiroidei.



G. L. Patrick  
 Chimica Farmaceutica III Ed.  
 EdiSES

# Membrana luminale

**1-TSH** aumenta l'attività dei cotrasportatori Na/I (NIS) presenti sulla membrana basolaterale delle cellule tiroidee follicolari → aumenta la captazione di I<sup>-</sup> (trapping): il rapporto tra Ifoll/Ipl (T/S) aumenta in condizioni di >TSH



**2- I** lascia la cellula ed entra nel lumen (via pendrina). Le cellule follicolari secernono tireoglobulina. La tireo perossidasi, sulla superficie luminale delle vescicole secretorie, ossida I<sup>-</sup> a I<sup>0</sup>.

# Membrana basolaterale

**3-Iodinazione:** TSH stimola iodinazione della tireoglobulina nel lumen follicolare

**5-Endocitosi:** TSH stimola l'endocitosi della tireoglobulina iodata dal colloide tiroideo nelle cellule follicolari.

**7-Sекреzione:** TSH stimola la secrezione di T4 e T3 nella circolazione

**4-Coniugazione:** TSH stimola la coniugazione delle tirosine iodate per formare T4 e T3 legate alla tireoglobulina

**6-Proteolisi:** TSH stimola la proteolisi della tireoglobulina iodata per formare T4 e T3 nel lumen del lisoendosoma

**Iperplasia:** TSH esercita un effetto iperplastico all'interno della ghiandola

1

Follicular lumen

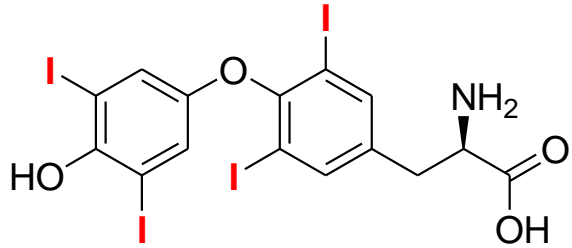
Reverse T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>)

Dehydro-alanine

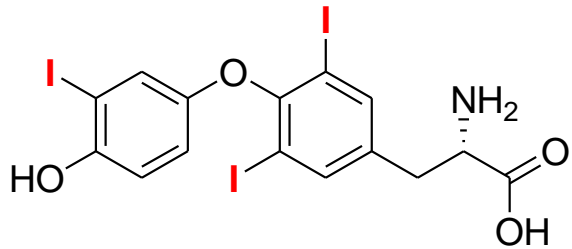
Follicle cell

Interstitial space

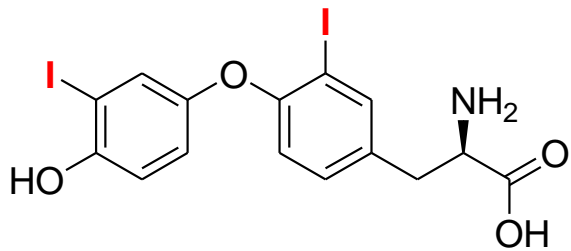
Blood



**T4:** Levotiroxina  
attività<sup>§</sup> **18**

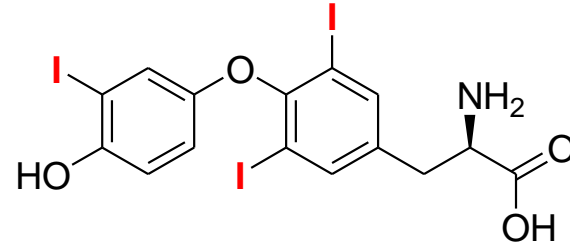


**D-T3:**  
attività<sup>§</sup> **7.5**

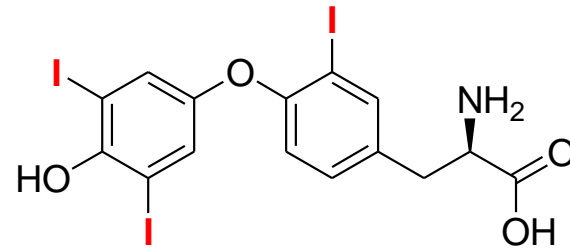


**T2:**  
inattiva

**T3:** Liotironina  
attività<sup>§</sup> **100**

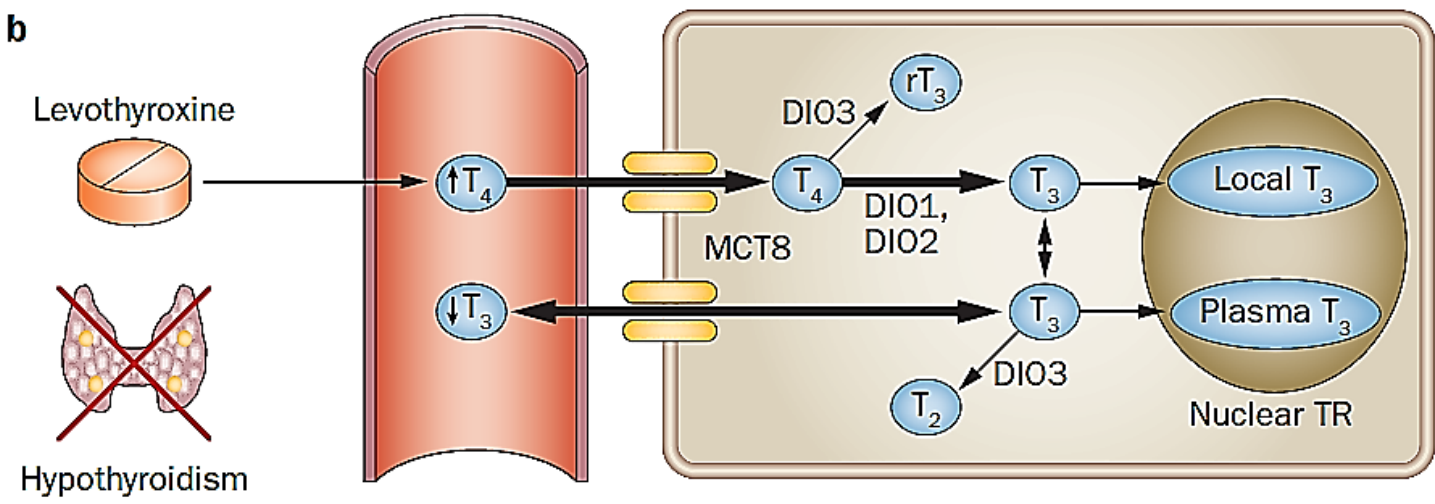
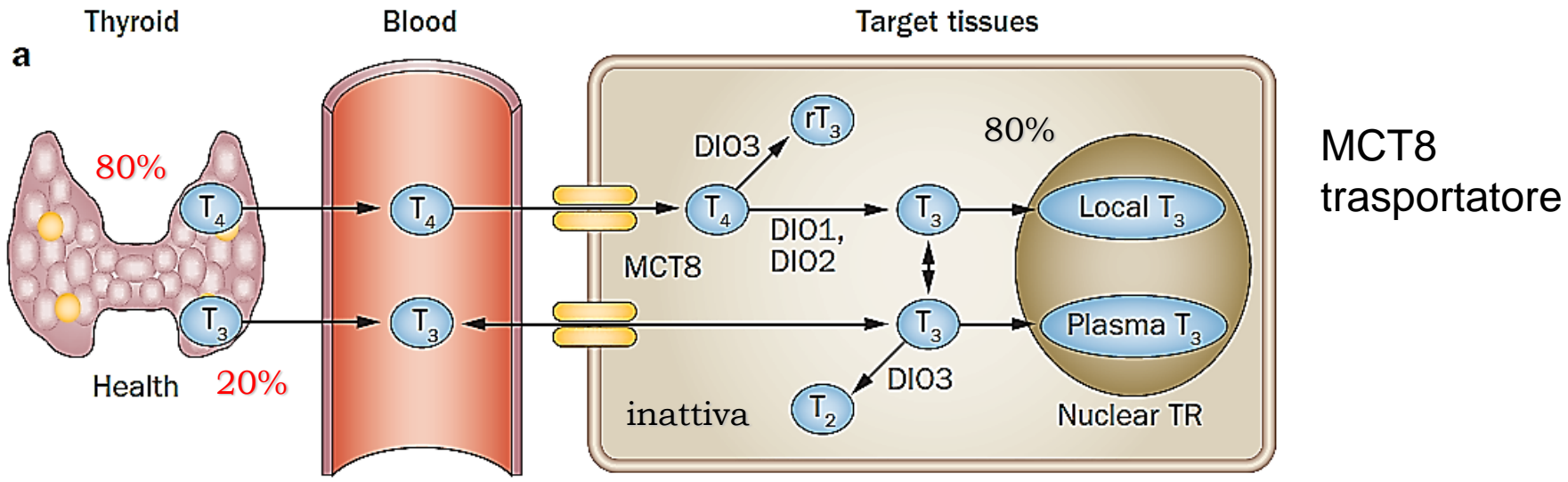


**reverseT3:**  
0.9% T3



**§** attività relativa  
antigottosa in vivo

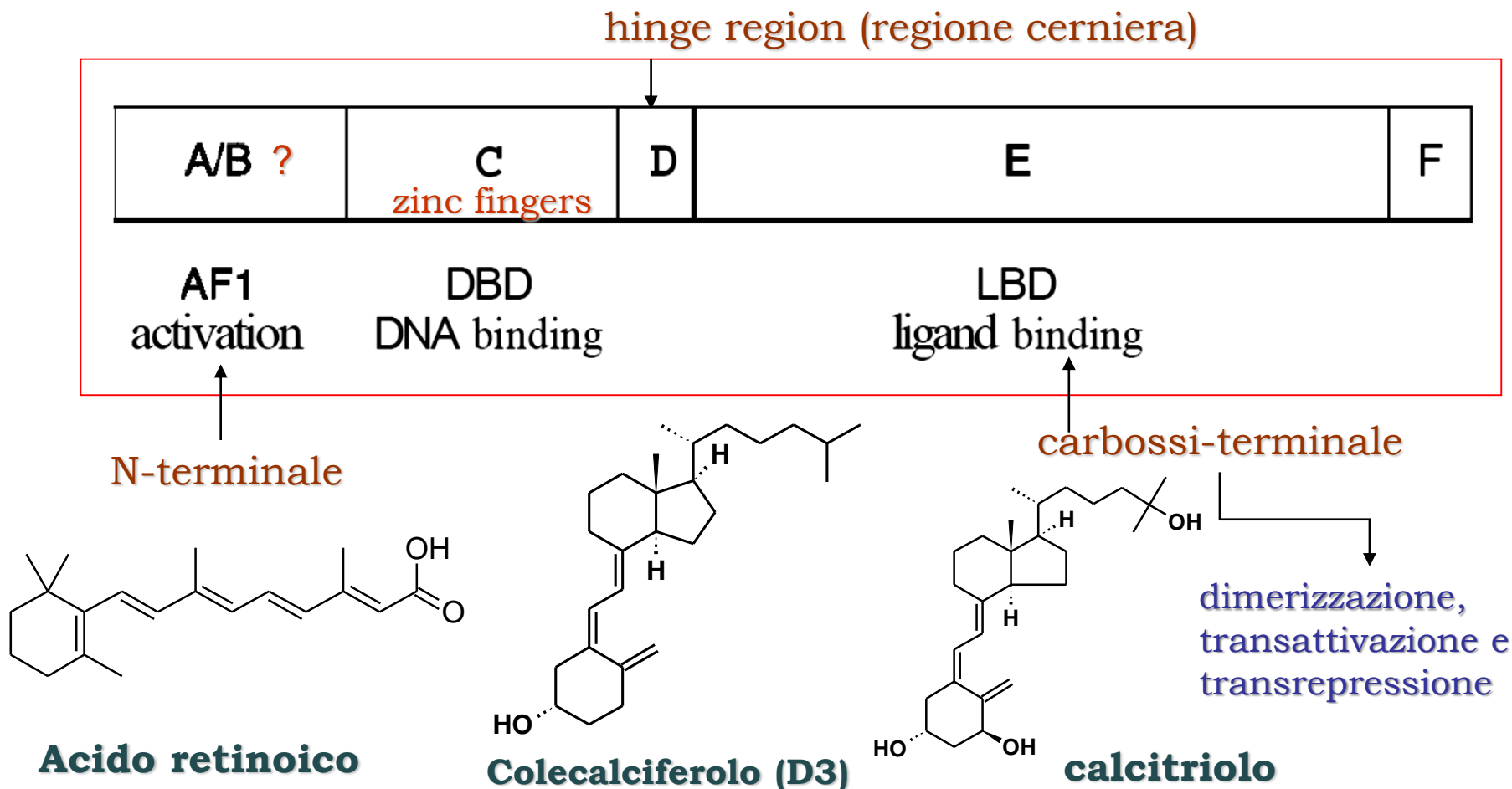




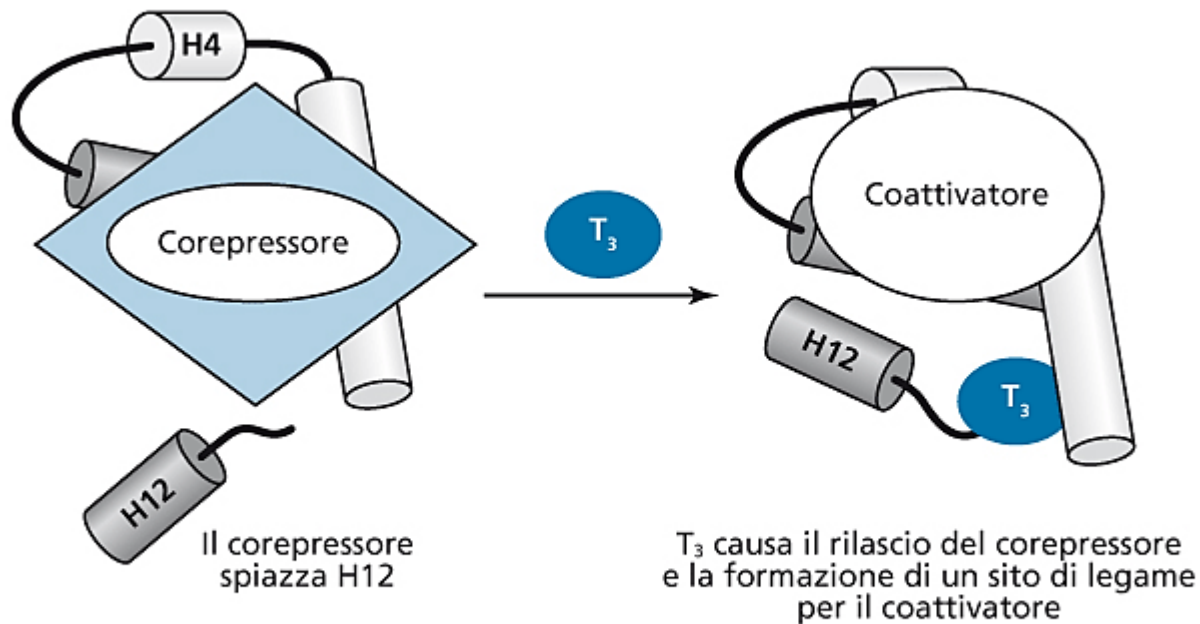
## Meccanismo molecolare d'azione dell'ormone tiroideo.

Recettori degli ormoni tiroidei:

- codificati (più isoforme) da due geni *TRα* (*TRα1*, *TRα2*) e *TRβ* (*TRβ1*, *TRβ2*, *TRβ3*)
- fattori di trascrizione dipendenti da ligando;
- recettori nucleari (superfamiglia che include recettori di ormoni steroidei, acido retinoico (RAR), vitamina D (VDR), recettori orfani);
- **TRs inducono rapido incremento della sintesi di RNA** cui segue sintesi proteica *de novo* (T3 marcato);



Il dominio per il ligando (LBD) è composto da 12 alfa eliche alcune delle quali sono deputate all'interazione con coattivatori e corepressori



**FIGURA 37.5** Attivazione del recettore TR in seguito al legame con  $T_3$ .  
(Tratta da: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076005000233#ref\\_fig3](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076005000233#ref_fig3)).

## Proteine plasmatiche di trasporto

Proteine	Conc. mg/dL	Binding $T_4$		Binding $T_3$	
		$K_a$	% Legato	$K_a$	% Legato
<b>TBG</b>	1.5	$10^{10}$	75	$10^9$	70
<b>TTR</b>	25	$10^7$	15	$10^6$	
<b>Albumina</b>	4000	$10^6$	10	$10^5$	30

**TBG = Thyroxine-binding globulin; TTR = Transtiretina**

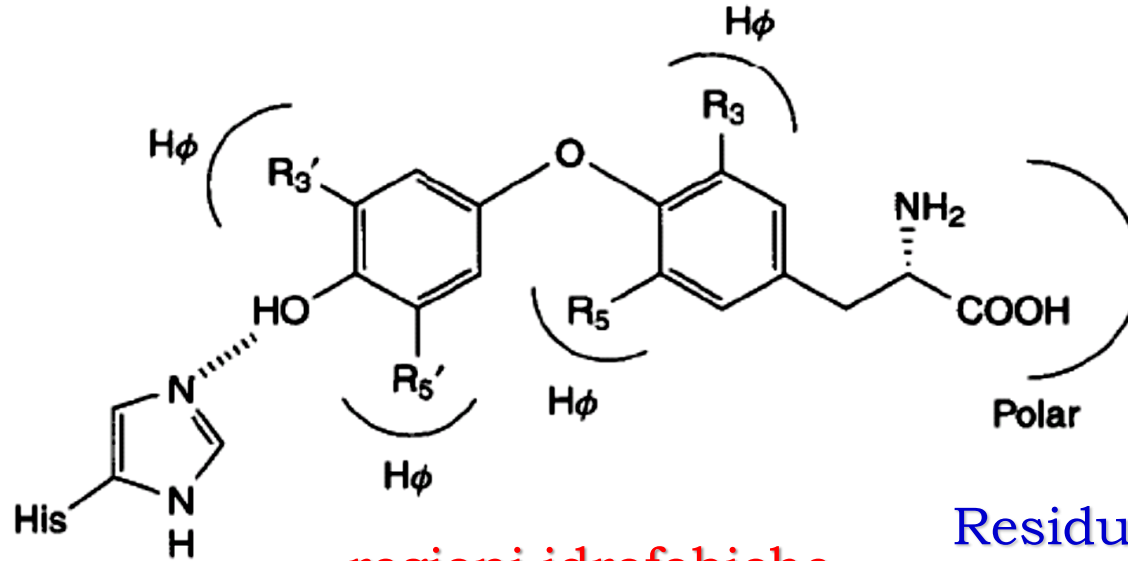
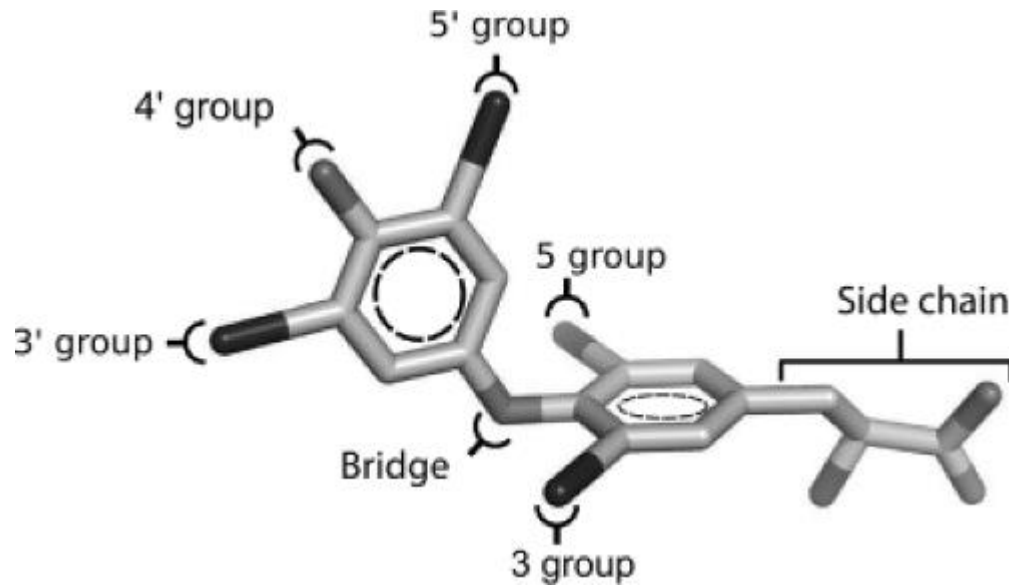
Il trasporto di  $T_4$  e  $T_3$  è principalmente affidato a proteine seriche con diverse affinità. Una percentuale elevata (99%) di  $T_4$  è legata alle proteine da cui può essere rilasciata per entrare in cellula. Circa il 70% di  $T_4$  e  $T_3$  circolante è legato ad alta affinità alla TBG, un polipeptide a singola catena membro della famiglia di inibitori delle serin proteasi (serpine).

La TTR è la principale proteina di trasporto di  $T_4/T_3$  nel fluido cerebrospinale.

TBG e TTR agiscono come sistemi buffer dai quali rilasciare gli ormoni se necessario.



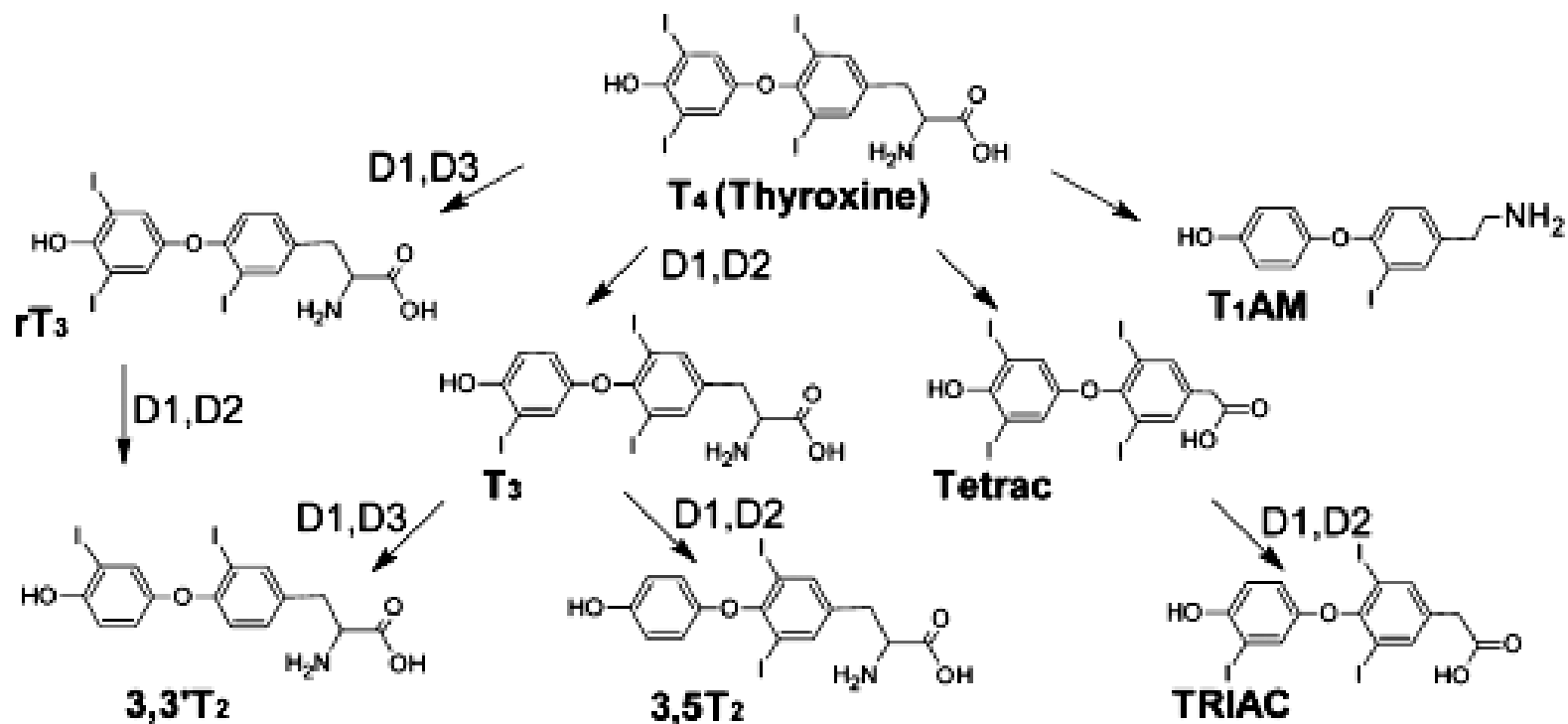
## Relazioni Struttura-Attività

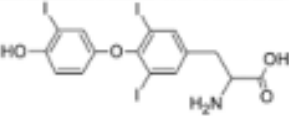
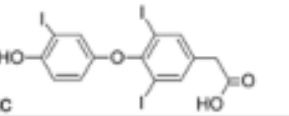
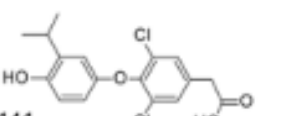
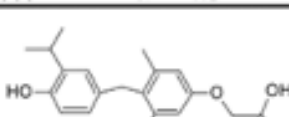
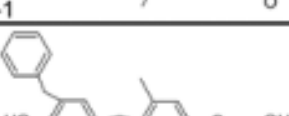
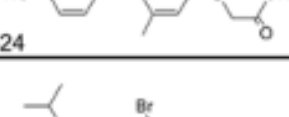
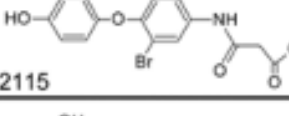


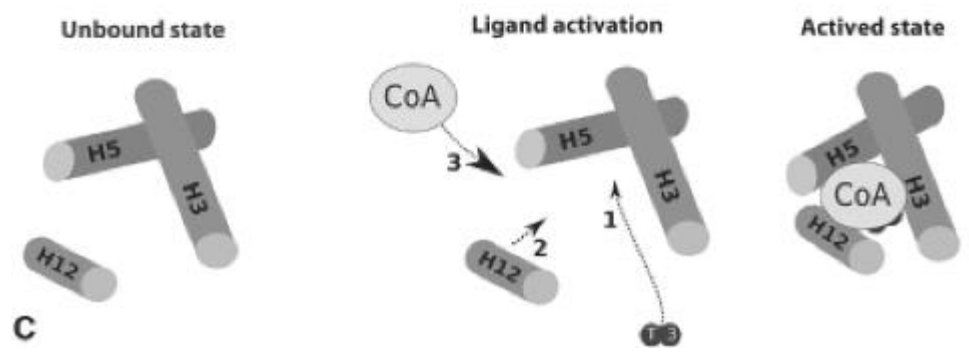
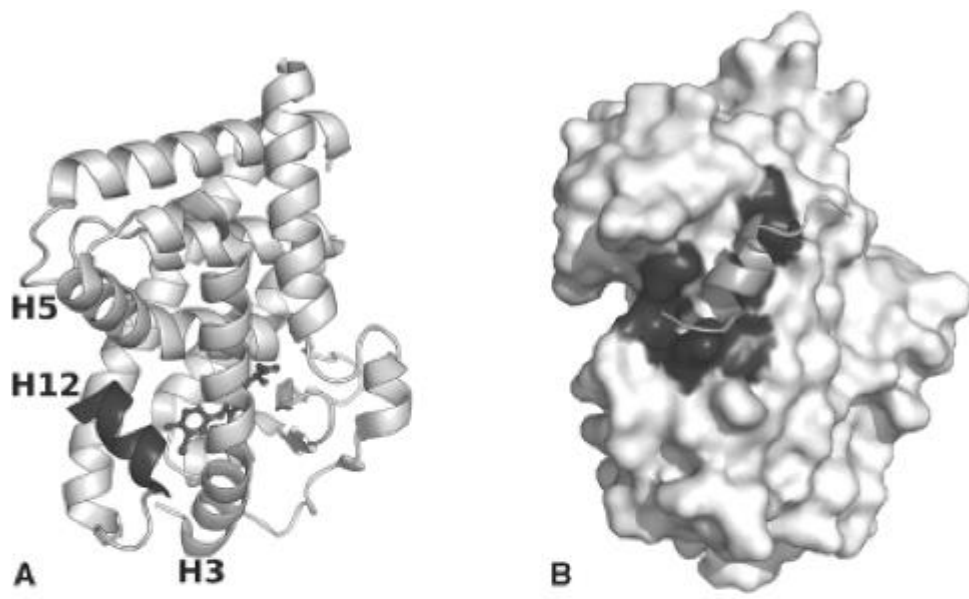
TR-alfa

regioni idrofobiche

Residui di Arg  
comuni alle isoforme  
dei recettori.

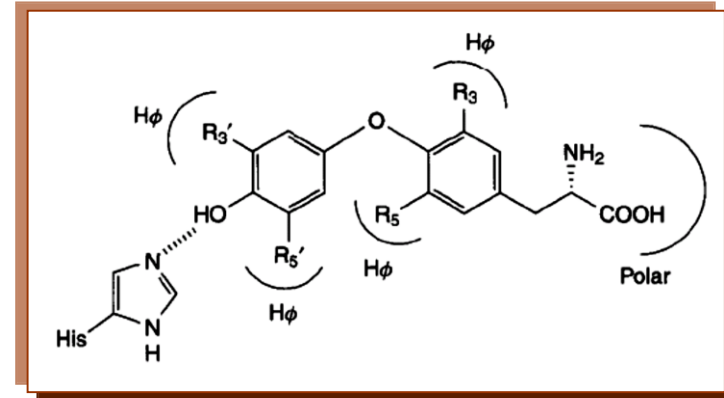
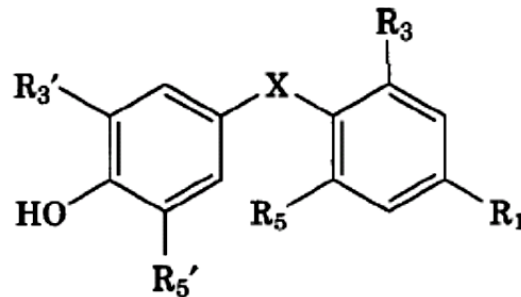


Compound	Category	Therapeutic Target
<p>T<sub>3</sub></p> 	Endogenous hormone	Hypothyroidism
<p>Triac</p> 	THRβ-selective	
<p>KB-141</p> 	THRβ-selective	Dyslipidemias High cholesterol
<p>GC-1</p> 	THRβ-selective Liver-selective	Dyslipidemias High cholesterol
<p>GC-24</p> 	Highly THRβ-selective Tissue selectivity unknown	Preclinical
<p>KB-2115</p> 	THRβ-selective Liver-selective	Dyslipidemias High cholesterol
<p>T0681</p> 	THRβ-selective Liver-selective	Dyslipidemias High cholesterol Atherosclerosis





# tireomimetici

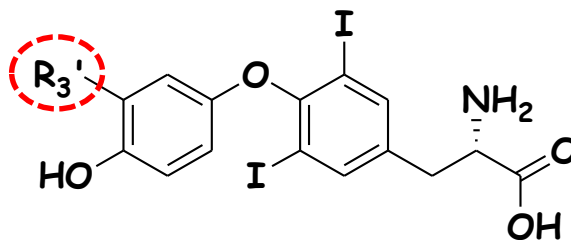


Compound	R4'	R3'	R5'	X	R3, R5	R1	<i>In Vitro</i> <sup>a</sup> (binding)	<i>In Vivo</i> <sup>b</sup> (antigoiter)
(1) L-T3	OH	I	H	O	I, I	L-Ala	100	100
(2) L-T4	OH	I	I	O	I, I	L-Ala	14	18
(3) D-T3	OH	I	H	O	I, I	D-Ala	63	7.5
(4)	H	I	H	O	I, I	DL-Ala	4.6	>27
(5)	OCH <sub>3</sub>	I	H	O	I, I	L-Ala	1.3	11
(6)	OH	<i>i</i> -Pr	H	O	I, I	L-Ala	92	142
(7)	OH	H	H	O	I, I	L-Ala	0.012	0.8
(8) rT3	OH	I	I	O	I	DL-Ala	0.75	0.06
(9)	OH	I	H	O	I, I	CO <sub>2</sub> H	85	0.05
(10) Triac	OH	I	H	O	I, I	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	282	6.5
(11)	OH	I	H	O	I, I	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	234	4.5
(12)	OH	I	H	O	I, I	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	14	1
(13)	OH	I	H	CH <sub>2</sub>	I, I	DL-Ala	183	54
(14)	OH	I	H	S	I, I	L-Ala	185	14
(15)	OH	<i>i</i> -Pr	H	O	Br, Br	DL-Ala	36	30
(16)	OH	<i>i</i> -Pr	H	O	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	L-Ala	0.4	3.6
(17)	OH	<i>i</i> -Pr	H	O	<i>i</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	DL-Ala	0.2	

Sobetrome

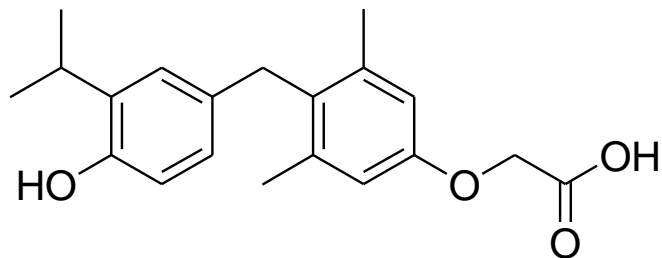


# tireomimetici



<i>Compound</i>	<i>R3'</i>	<i>In Vitro Binding*</i>	<i>Compound</i>	<i>R3'</i>	<i>In Vitro Binding"</i>
(6)	<i>H</i>	0.08	(30)	<i>F</i>	0.76
(18)	<i>Methyl</i>	0.6	(31)	<i>Cl</i>	5.1
(19)	<i>Ethyl</i>	56	(32)	<i>Br</i>	13
(20)	<i>n-Propyl</i>	45	(1)L-T3	<i>I</i>	100 ←
(21)	<i>n-Butyl</i>	44	(33)	<i>OH</i>	0.04
(22)	<i>n-Pentyl</i>	32	(34)	<i>CH<sub>2</sub>OH</i>	0.39
(23)	<i>n-Hexyl</i>	60	(35)	<i>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH</i>	0.45
(7) →	<i>i-Propyl</i>	87	(36)	<i>COOH</i>	0.004
(24)	<i>t-Butyl</i>	25	(37)	<i>CH<sub>2</sub>COOH</i>	0.03
(25)	<i>Cyclohexyl</i>	9.8	(38)	<i>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></i>	0.01
(26)	<i>CH<sub>2</sub>-Cyclohexyl</i>	36	(39)	<i>CHO</i>	0.18
(27)	<i>Phenyl</i>	7.3	(40)	<i>CO-CH<sub>3</sub></i>	0.37
(28)	<i>CH<sub>2</sub>-phenyl</i>	22	(41)	<i>CO-Ph</i>	0.37
(29)	<i>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-phenyl</i>	1.8	(42)	<i>NO<sub>2</sub></i>	0.13

\*Binding to intact rat liver nuclei, relative to T3 = 100%.



## Sobetirome

TR $\beta$ 1 agonista

Expert Opin Ther Targets. 2016;20(2):145-9.

**Table 1** Characteristics of thyromimetics sobetirome, eprotirome and MGL-3196

Compound	Company	Chemical characteristics	Stage of clinical development	Effect on lipid profile	Side effects
Sobetirome (GC-1)	QuatRx	3'-Isopropyl substitution at the distal phenyl ring of the molecule (instead of iodine in T <sub>3</sub> ) At least ~3–18-fold selectivity for TR $\beta$ over TR $\alpha$	Terminated after phase I due to serious effects in a similar but not identical compound (eprotirome)	↓ LDL-C up to 41 % [23]	NA, generally well tolerated
Eprotirome (KB2115)	Karo Bio	Modestly higher affinity for TR $\beta$ compared to TR $\alpha$ Minimal uptake in non-hepatic tissues compared with T <sub>3</sub>	Terminated during phase III clinical study in patients with familial hypercholesterolaemia	↓ TC by 17–27 % ↓ LDL-C by 22–32 % ↓ TG by 16–33 % ↓ Lp(a) by 27–43 % ↓ ApoB by 21–31 % [24, 25]	Significant increases in transaminase levels in phase III Deleterious effects on cartilage in canines
MGL-3196	Madrigal Pharmaceuticals	Pyridazinone analogue with ~28-fold TR $\beta$ selectivity over TR $\alpha$	Phase I; results of dose interaction study (NCT02542969) are awaited	↓ TC up to 23 % ↓ LDL-C up to 30 % ↓ TG up to 24 % ↓ ApoB up to 60 % [26**]	No evidence for any deleterious effects on the heart and liver, to date

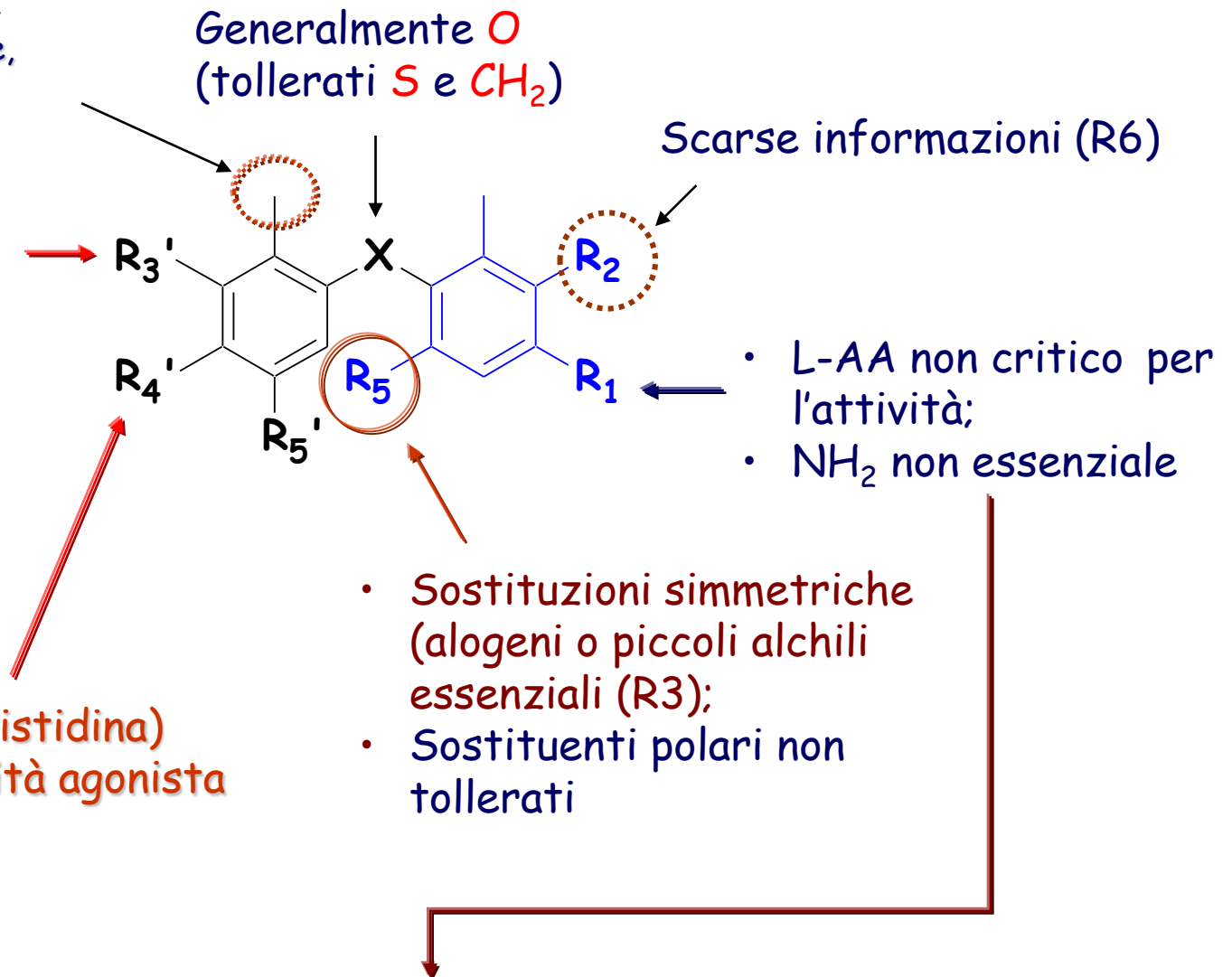
↓ = lowering

TC total cholesterol, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol, TG triglycerides, Lp(a) lipoprotein (a), ApoB apolipoprotein B, NA not available

(R<sub>2</sub>'-R<sub>6</sub>') Sostituzioni raramente esplorate (R<sub>2</sub>'-R<sub>3</sub>' tetraidronaftile, naftile)

- I o iPr ottimali;
- Alchili, arilalchili o arili (minore affinità);
- Gruppi polari riducono affinità;
- Sostituzioni simultanee R<sub>3</sub>'-R<sub>5</sub>' (T3 vs T4)

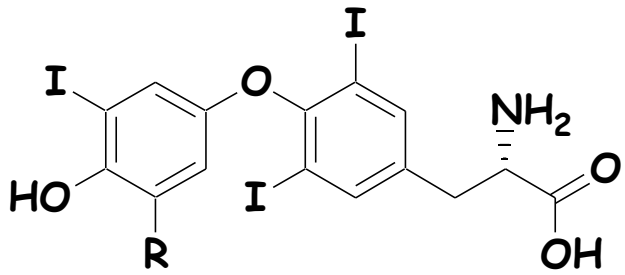
Fenolo critico (HB istidina) per binding e attività agonista



Divergenze di SAR si rilevano nel caso di tireomimetici con sostituenti in R<sub>1</sub> differenti dall'aminoacido della T3.

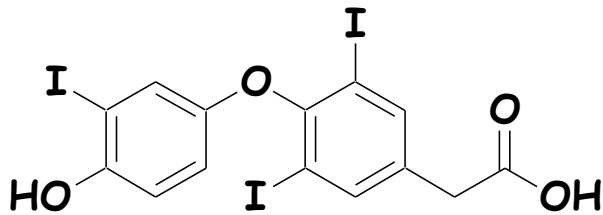


## Terapia ormonale integrativa (ipotiroidismo)



R = H, Liotironina (L-T<sub>3</sub>)

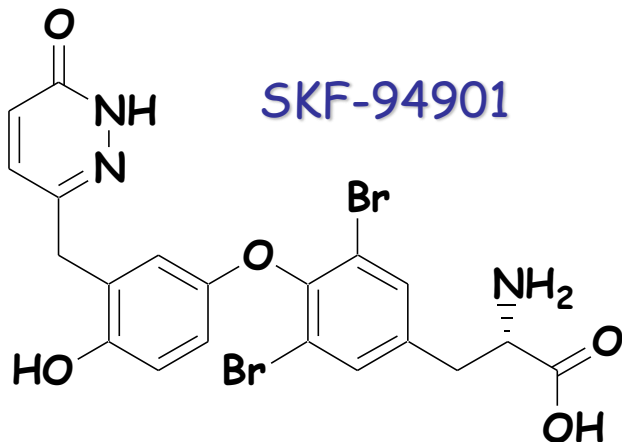
R = I, Levotiroxina (L-T<sub>4</sub>), *Eutirox*<sup>®</sup> (sale Na, assorbito GI e metabolizzato deiodinazione, coniugazione)



Triac (Acido triiodotiroacetico, metabolita T4)

Terapia ormonale in casi di RTH  
(resistenza all'ormone tiroideo)

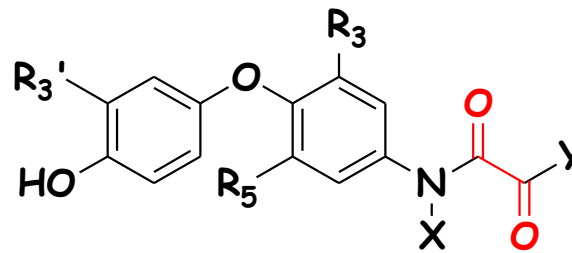
[disfunzione genetica caratterizzata da diminuita risposta agli ormoni tiroidei]



SKF-94901

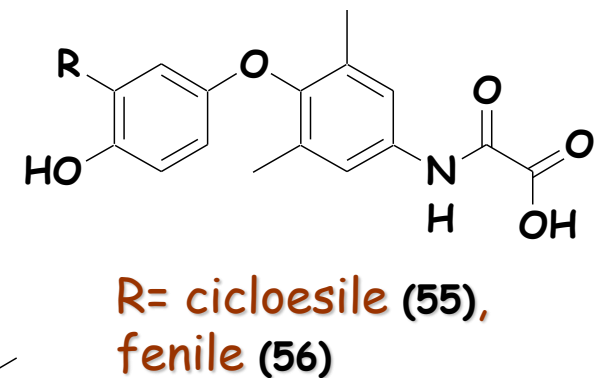
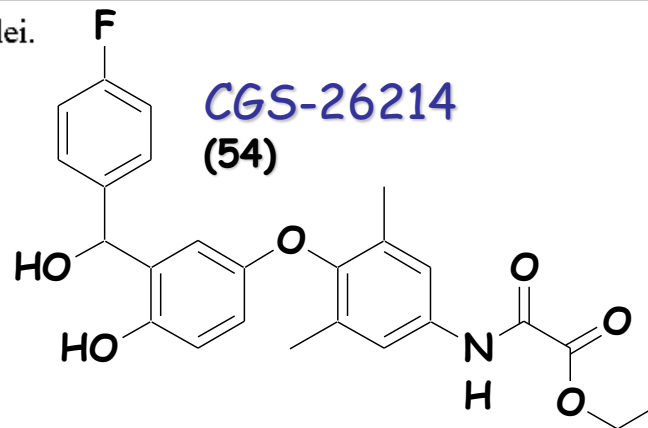
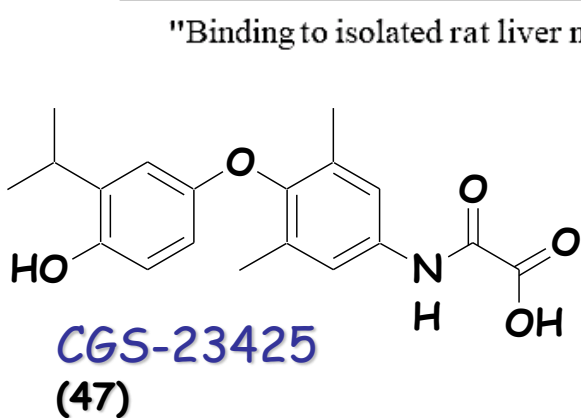
Minore affinità di T<sub>3</sub>; ipocolesterolemico efficace in modello animale; incremento metabolico e riduzione TSH; I due atomi di Br (R3 e R5) bloccano la deattivazione per meccanismo deiodinasi-simile; minore coniugazione (ingombro sterico piridazinone?); non selettivo in vivo. **Sviluppo sospeso per formazioni fibrose peritoneali e femorali nonostante l'assenza di danni miocardici.**

# Acidi Oxamici



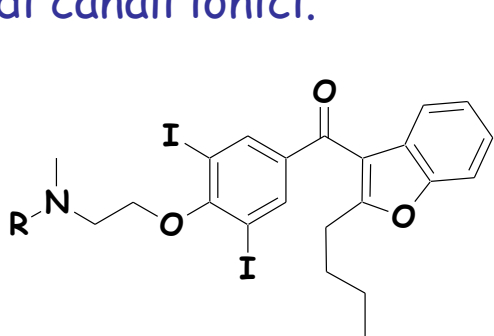
Compound	R3'	R3, R5	X	Y	<i>in vitro</i> (IC <sub>50</sub> nM)
(1)L-T3					1.1
(44)	Isopropyl	H, H	H	OH	48
(45)	Isopropyl	I, I	H	OH	0.10
(46)	Isopropyl	Br, Br	H	OH	6.0
II → (47) CGS-23425	Isopropyl	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	OH	0.19 ←
(48)	Isopropyl	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> ←	OH	120
(49)	Isopropyl	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	0.95
(50)	Isopropyl	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	OEt	0.23
(51)	-CH <sub>2</sub> -p-Cl-phenyl	Cl, Cl	H	OH	0.27
(52)	-CHOH-p-Cl-phenyl	Cl, Cl	H	OH	1.5
(53)	-CHOH-p-F-phenyl	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	OH	0.8
I → (54) CGS-26214	-CHOH-p-F-phenyl	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	OEt	0.16 ←
(55)	Cyclohexyl <b>Cardiotossico</b>	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	OH	2.2
(56)	Phenyl <b>No-cardiotossico</b>	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	OH	1.9

"Binding to isolated rat liver nuclei.



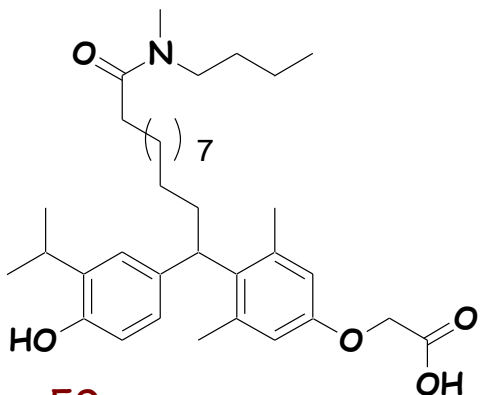
## Recenti sviluppi - Prospettive

**Antagonisti:** potenziali inibitori di aritmie generate da anomale attivazioni dei recettori tiroidei, in pazienti ipertiroidici, associate ad alterazioni conduttanza di canali ionici.



R=Etile: **Amiodarone**

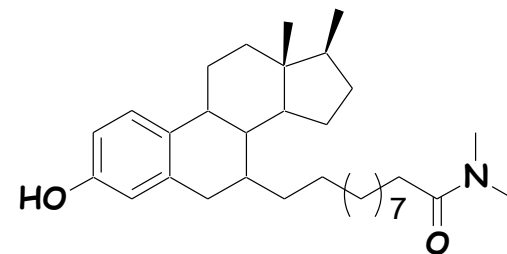
R=H: **Desetilamiodarone**



**59**

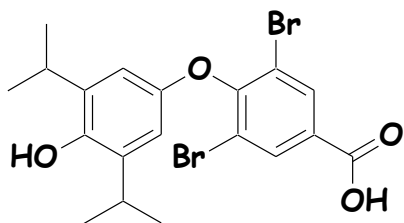
TR $\alpha$ :  $K_D = 112$  nM

TR $\beta$ :  $K_D = 148$  nM



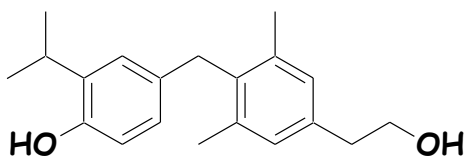
**ICI 164,384**

ER antagonista



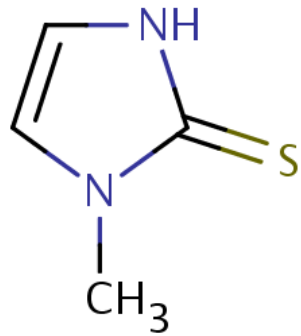
**DIBRT**

IC<sub>50</sub> = 1  $\mu$ M



**HY1**

# Ipertiroidismo (tireotossicosi)



**Metimazolo** (*Tapazole*)  
(1-Methylimidazole-2(3H)-thione)

Un tioureilene antirioidico che inibisce la formazione degli ormoni tiroidei interferendo con l'incorporazione di iodio nei residui tirosilici della tireoglobulina.

Metimazolo si lega alla TPO inibendo la conversione dello ioduro a iodio.