

## Artículo de revisión

## Las neuronas TRHérgicas como reguladores de la homeostasis energética

Patricia de Gortari,\* Patricia Joseph-Bravo\*\*

### RESUMEN

Las neuronas que sintetizan TRH en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo reciben proyecciones aferentes de regiones cerebrales intra y extra hipotalámicas, algunas de las cuales se activan en respuesta a señales periféricas que informan al cerebro sobre el tamaño y volumen de las reservas energéticas. Decodificando e integrando estos mensajes, las neuronas de TRH responden diferencialmente a los estímulos ambientales: el frío activa la síntesis y liberación del péptido, que cumpliendo con su función neuroendocrina es liberado desde la eminencia media hacia la circulación portal acelerando el funcionamiento del eje tiroideo y la termogénesis; en cambio, la disminuida concentración de hormonas tiroideas asociada con ayuno y desnutrición, no logra activar a las neuronas TRHérgicas y disminuye la tasa del metabolismo frente a una escasa disponibilidad de alimentos. La adaptación del eje tiroideo a diferentes demandas energéticas depende de la edad, del sexo de los animales y puede presentar una regulación paradójica como en el modelo de anorexia por deshidratación. La identificación de diversos puntos de control del funcionamiento del eje tiroideo pone en evidencia una regulación fina del sistema que permite mantener la homeostasis energética.

### ABSTRACT.

TRHergic neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) receive afferent projections from different intra and extra hypothalamic brain regions, some of them are activated as a response to peripheral signals that may inform the brain about the size and volume of the energy reserves. TRHergic neurons are able to differentially decode and integrate these messages to the environmental stimuli; cold, for example activates synthesis and release of the peptide, which, as a neuroendocrine factor, is released from the median eminence (terminal ends of the PVN) through the portal blood, accelerating the function of the thyroid axis. In contrast, in thermogenesis the diminished concentration of thyroid hormones that is associated to fasting and malnutrition is not able to activate TRHergic cells of the PVN and metabolic rate is decreased upon a low availability of food. Adaptation of the thyroid axis to different energy demands is dependent on age and sex of the animals. Also, it may present a paradoxical regulation in some aberrant behaviors such as the presented by dehydrated-induced anorexic animals. The identification of diverse control parameters of the thyroid axis function is evidence of the fine regulation of the system that allows animals to maintain the energy homeostasis.

**E**l control de la disponibilidad de energía es fundamental para responder a los retos ambientales o fisiológicos, puesto que las demandas energéticas de los organismos varían a lo largo

del día, con las estaciones del año, las etapas fisiológicas, la edad y también con diferentes estímulos negativos, como el estrés.

Los sistemas neuroendocrinos son los responsables de favorecer la disponibilidad de energía en casos de alta demanda, ya sea degradando las reservas energéticas o, bien, sintetizándolas cuando no es indispensable utilizarlas.

Los cambios en la disponibilidad de alimentos inducen la activación y la liberación de diferentes hormonas hacia el torrente circulatorio, las cuales constituyen señales periféricas cuyas concentraciones séricas pueden interpretarse como indicadores de hambre (aumento de la concentración de cortisol y disminución de la de insulina y leptina); al mismo tiempo, se modifica la síntesis de diferentes péptidos hipotalámicos que están relacionados con el control de la conducta de gestión de alimentos.

Las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) son las que en última instancia reciben e integran

\* Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría RFM, México, DF.

\*\* Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular, Instituto de Biotecnología, UNAM, Cuernavaca, Morelos, México.

Correspondencia: Dra. Patricia de Gortari. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría RFM. Calzada México-Xochimilco 101, colonia San Lorenzo Huipulco, CP 14370, México, DF.

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Gortari P, Joseph-Bravo P. Las neuronas TRHérgicas como reguladores de la homeostasis energética. Medicina Universitaria 2009;11(42):36-43.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx), [www.meduconuanl.com.mx](http://www.meduconuanl.com.mx)

las diferentes señales periféricas y centrales para responder y adaptarse a los cambios en las demandas energéticas, y es desde donde se regulan los ejes neuroendocrinos. El núcleo paraventricular del hipotálamo está formado por diferentes subnúcleos que se encuentran interconectados, pero se clasifican o dividen en regiones magno y parvocelulares. Las neuronas magnocelulares proyectan sus axones hacia la neurohipófisis, controlando la síntesis y liberación de hormonas como oxitocina y vasopresina; en cambio, la región ventral del área parvocelular proyecta hacia los centros autonómicos y sólo la parte medial parvocelular incluye las neuronas que sintetizan a los péptidos: hormona liberadora de corticotropina (CRH) y liberadora de tirotropina (TRH), ambas con funciones hipofisiotrópicas. Es decir, sólo estas neuronas son las responsables de dirigir y controlar el funcionamiento de los ejes neuroendocrinos.

La hormona liberadora de tirotropina es un tripéptido (piroGlu-His-Prolinamida) sintetizado en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que dirige el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides;<sup>1,2</sup> su síntesis se efectúa en forma de un precursor de 26,000 daltones que contiene seis secuencias repetidas (en humanos, cinco en las ratas) de gln-his-pro-gli (QHPG) flanqueado por residuos de aminoácidos básicos<sup>3</sup> que se digieren secuencialmente por una convertasa y una carboxipeptidasa para originar al péptido QHPG; posteriormente, la glutaminil ciclasa convierte la glutamina en piroGlu, y la peptidilglicina- $\alpha$ -amidante mono-oxigenasa (PAM) forma la hormona liberadora de tirotropina.<sup>4</sup> Ésta controla la tasa de metabolismo y adapta al organismo a las diversas demandas energéticas y retos metabólicos. La hormona liberadora de tirotropina es liberada de las terminales nerviosas del núcleo paraventricular del hipotálamo, la eminencia media, hacia el sistema porta-hipofisario donde, a través de sus receptores membranales TRH-R1, induce en la adenohipófisis la síntesis y la liberación de prolactina<sup>5</sup> o de tirotropina.<sup>6</sup> Una vez que ésta se encuentra en la sangre, favorece la secreción de las hormonas tiroideas triyodotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ) de la glándula tiroides. Las hormonas tiroideas, entonces, aceleran la degradación de las reservas energéticas y la gluconeogénesis en sus diferentes órganos blanco (músculo, tejido adiposo).

La regulación del eje tiroideo ocurre por retroalimentación negativa: en condiciones de hipertiroidismo, las hormonas tiroideas provocan disminución de la expresión

de tirotropina en la adenohipófisis y de la de hormona liberadora de tirotropina en el núcleo paraventricular del hipotálamo;<sup>7</sup> Por el contrario, la baja concentración de  $T_3$  y  $T_4$  activa la síntesis y liberación de tirotropina y de hormona liberadora de tirotropina.<sup>8</sup>

Cuando hay un equilibrio de energía negativo, como desnutrición, ayuno durante 72 horas y diabetes mellitus, disminuye la tasa del metabolismo basal y el gasto de las reservas energéticas, lo que coincide con contenidos menores de hormonas tiroideas en suero<sup>9-11</sup> y con el estrés que representa el menor consumo de alimentos. La elevación de la liberación y contenido en el suero de glucocorticoides, considerada la respuesta fisiológica al estrés, afecta la expresión de la hormona liberadora de tirotropina, disminuyendo su contenido de ARNm,<sup>12</sup> lo que podría contribuir al efecto de las hormonas tiroideas sobre el eje tiroideo en esas condiciones. Además, puesto que la homeostasis energética depende del equilibrio entre la utilización del combustible almacenado y el consumo de nutrimentos, se activa la síntesis de los péptidos hipotalámicos que inducen la búsqueda e ingestión de comida.

La activación de la conducta de búsqueda de alimentos se relaciona con señales que provienen del sistema digestivo y que informan al cerebro de la distensión, del volumen y de los movimientos intestinales ocasionados por la presencia de alimentos. Entre estas señales se encuentra la colecistoquinina liberada del duodeno y yeyuno superior una vez que se absorben los nutrimentos. La colecistoquinina actúa localmente disminuyendo el vaciamiento gástrico; además, induce la secreción de enzimas pancreáticas e informa al cerebro, vía proyecciones aferentes del nervio vago al núcleo dorsomedial de éste y al núcleo del tracto solitario. Provoca, en última instancia, la reducción de tamaño de las comidas, la inhibición del consumo de alimentos y favorece la sensación de saciedad.<sup>13</sup> La grelina es otro péptido gastrointestinal, pero con efecto orexigénico; se sintetiza por las glándulas oxínticas (*oxyntic glands*) del estómago, en menor medida en el páncreas, riñón, hipotálamo (núcleo arqueado) y en la hipófisis.<sup>13</sup> En la periferia, afecta la función pancreática, el metabolismo de la glucosa y la motilidad gástrica, así como la secreción de ácidos gástricos. Su secreción se inhibe con el consumo de alimentos y en casos de obesidad, mientras que aumenta en el ayuno o en anorexia; a través de su acción sobre las vías neuronales que predicen señales hipotalámicas, facilita el depósito de grasas y el aumento de peso corporal.<sup>13</sup>

En respuesta al incremento de la concentración de glucosa posprandial, las células  $\beta$  del páncreas liberan insulina, que en su órgano blanco, los hepatocitos y adipocitos, transmite la señal intracelular que lleva a la inhibición de la concentración de cAMP; esto induce la activación de las vías anabólicas y, en consecuencia, el aumento de volumen de los depósitos energéticos en forma de glucógeno y lípidos. Sus receptores cerebrales, en cambio, se encuentran en el núcleo arqueado situado en la parte ventral del hipotálamo, fuera de la barrera hematoencefálica y, por tanto, son capaces de censar los cambios en las concentraciones hormonales séricas. El mensaje de la insulina en estas neuronas de primer orden es catabólico: inhibe la síntesis de los péptidos del núcleo arqueado que activan la conducta alimentaria: el neuropeptido Y y el AgRP (péptido relacionado con agouti), e induce la expresión y liberación de los anorexígenos: la hormona estimuladora de los melanocitos ( $\alpha$ -msh) que proviene del procesamiento de la pro-opiomelanocortina y el transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas (CART).<sup>14</sup> La leptina, hormona de 16 kDa,<sup>15</sup> sintetizada de manera directamente proporcional al tamaño y al número de los adipocitos, y que al igual que la insulina aumenta su concentración en la sangre después de la ingestión de alimentos, tiene receptores en las mismas células del núcleo arqueado que la insulina, y efectúa las mismas modificaciones en la expresión de los péptidos implicados en el control de la conducta alimentaria. El equilibrio de energía, entonces, se mantiene por la coordinación de las vías anabólicas y catabólicas. Así, la liberación de estas señales sigue un ritmo circadiano que favorece la formación de reservas energéticas en los adipocitos (triacilglicéridos), el hígado y el músculo (glucógeno) durante el día (en animales diurnos), mientras que durante la noche se activan las señales catabólicas. Esto, además, está sincronizado con los periodos de vigilia (síntesis) y sueño (degradación), de modo que la desregulación puede dar lugar a periodos de falta de sueño que están vinculados con aumento de peso.

La presencia de receptores membranales de leptina en células del núcleo arqueado indica que también es una señal periférica que informa al cerebro del tamaño de las reservas lipídicas; sus efectos sobre la expresión de los péptidos reguladores de la conducta alimentaria son similares a los de la insulina; sin embargo, además de los receptores del núcleo arqueado, se ha propuesto

que la leptina actúa directamente sobre las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo,<sup>16,17</sup> hacia donde también proyectan los axones de las células peptidérgicas reguladoras de la ingestión de alimentos desde el núcleo arqueado. De modo que las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo se consideran células de segundo orden, integradoras de las señales que vienen del núcleo arqueado con otras del sistema nervioso central y del núcleo del tracto solitario. Entre las células que reciben estas aferencias, se encuentran las neuronas TRHérgicas. Las células del núcleo paraventricular del hipotálamo proyectan hacia núcleos celulares que controlan funciones autonómicas, muchas de las cuales se han atribuido a la hormona liberadora de tirotropina, como la regulación de la termogénesis en el tejido adiposo pardo, de la tasa respiratoria, del ritmo cardíaco y de los movimientos gastrointestinales;<sup>18</sup> además, las proyecciones aferentes a neuronas simpáticas y parasimpáticas que envía el núcleo paraventricular del hipotálamo inervan el páncreas, cerrando así el circuito de comunicación intercelular del sistema nervioso con el endocrino.

Además de los núcleos arqueado y paraventricular del hipotálamo implicados en el control del peso corporal y la ingestión de alimentos, también se consideran el hipotálamo lateral, el ventromedial y el dorsomedial. El núcleo supraquiasmático percibe los cambios de los periodos de luz y puede regular el almacenamiento de energía a través de sus conexiones con otros núcleos, como el mismo núcleo paraventricular del hipotálamo. Entre los péptidos implicados en el control de la conducta alimentaria del hipotálamo lateral están las orexinas, hormona concentradora de los melanocitos<sup>19</sup> y la hormona liberadora de corticotropina que tienen receptores en el núcleo paraventricular del hipotálamo.<sup>20</sup>

Las neuronas TRHérgicas del núcleo paraventricular del hipotálamo coexpresan receptores también para los péptidos reguladores de la ingestión de alimentos y del peso corporal sintetizados en el núcleo arqueado: los del neuropeptido Y (Y1, Y5),<sup>21</sup> los de AgRP<sup>22</sup> y  $\alpha$ -msh (MC4-R),<sup>23</sup> de modo que la combinación de estas señales tiene como resultado cambios en la síntesis y liberación de hormona liberadora de tirotropina y, en consecuencia, en la función del eje tiroideo y la tasa metabólica.

Los animales con equilibrio negativo de energía, como los que sufren desnutrición severa, ayuno de más de 48 horas, que se encuentran en la etapa de lactancia o pade-

cen diabetes mellitus, experimentan sensación de hambre reconocida por el aumento en la síntesis y liberación de los péptidos orexigénicos neuropéptido Y y AgRP del núcleo arqueado, inhibición de la de los anorexigénicos transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas (CART) y  $\alpha$ -msh, que va acompañada con reducción de la termogénesis, y disminución sérica de la concentración de insulina y leptina. Estas alteraciones repercuten sobre las neuronas TRHérgicas del núcleo paraventricular del hipotálamo; el neuropéptido Y y el AgRP regulan negativamente la expresión de la hormona liberadora de tirotropina, por lo que el aumento de aquéllos induce una inhibición de éste.<sup>22,24</sup> Ya que al mismo tiempo CART y  $\alpha$ -msh reducen la síntesis de la hormona liberadora de tirotropina,<sup>25,26</sup> el resultado es una disminución del funcionamiento del eje tiroideo. Esto puede representar una ventaja adaptativa para los individuos ante una baja disponibilidad de nutrientes, ya que minimiza la degradación de las reservas energéticas. Aún más, frente a una condición de equilibrio negativo de energía, la concentración de las hormonas tiroideas se encuentra disminuida;<sup>9</sup> sin embargo, la expresión de la hormona liberadora de tirotropina en el núcleo paraventricular del hipotálamo no se regula positivamente, tal como se esperaría en el hipotiroidismo. De esta manera, se bloquea la regulación por retroalimentación negativa del eje tiroideo cuando hay baja disponibilidad de alimentos, lo que evita que se reactive la degradación de lípidos almacenados. Esto se ha demostrado sometiendo a ratas a un ayuno de 72 horas. La realimentación provoca que estos cambios se reviertan.<sup>27</sup> La inyección intraperitoneal de leptina en estos animales (cuya concentración plasmática es prácticamente indetectable) produce un aumento en la expresión de la hormona liberadora de tirotropina (medido por hibridación *in situ*)<sup>28</sup> y reestablece el funcionamiento del eje tiroideo y su regulación.

La capacidad de adaptación del eje tiroideo a la disponibilidad de nutrientes depende de la edad de los animales: mientras que las ratas adultas después de un ayuno de 48 horas experimentan disminución de la liberación de la hormona liberadora de tirotropina de la eminencia media (contenido elevado), así como de tirotropina en suero, en los animales recién destetados (21 días de nacidos) no se observa la acumulación de hormona liberadora de tirotropina en las terminales nerviosas del núcleo paraventricular del hipotálamo (mayor liberación), pero sí aumenta el contenido de tirotropina que los lleva a perder 30% de su

peso *versus* 10% en el caso de los adultos, al comparar contra los respectivos animales control.<sup>29</sup> Esto sugiere que interactúan diferentes factores externos e internos, y que las neuronas de la hormona liberadora de tirotropina del núcleo paraventricular del hipotálamo los integran para responder a la restricción de alimentos.

Otros parámetros que contribuyen al control del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides también están diferencialmente alterados en el ayuno.<sup>29</sup> La enzima adenohipofisaria piroglutamil aminopeptidasa II (PPII) es una metaloproteasa membranal dependiente de cinc que contiene el sitio activo en la parte extracelular y es capaz de degradar a hormona liberadora de tirotropina, una vez que éste es liberado, con alta afinidad ( $K_m$  es de 40  $\mu M$ ) y especificidad.<sup>30</sup> De hecho, no se ha reconocido otro sustrato para esta enzima. En células de adenohipófisis en cultivo, la adición de hormona liberadora de tirotropina provoca una regulación negativa de la actividad y de la expresión de la enzima;<sup>31</sup> así, un indicador de la velocidad del funcionamiento del eje tiroideo es la actividad de PPII, que disminuye cuando el péptido se libera.

Los animales adultos en ayuno por 48 horas, además de mostrar una desaceleración de la tasa metabólica por el bajo contenido de hormonas tiroideas y tirotropina, no tienen alteraciones en la actividad de PPII hipofisaria, lo que contrasta con los resultados obtenidos después del destete, cuando el incremento en la concentración de tirotropina se ve acompañado de una disminución de la actividad de PPII.<sup>29</sup> La isoforma soluble de la PPII, la tiroliberinasa, se ha relacionado también con los cambios en la disponibilidad de energía: su actividad aumenta en obesos humanos, lo que se correlaciona con su índice de masa corporal.<sup>32</sup> Estos datos sugieren que la actividad de la enzima es regulable y participa en la adaptación del eje tiroideo en el equilibrio energético.

Se ha propuesto que la desyodasa 2 del núcleo paraventricular del hipotálamo es otro factor implicado en el bloqueo de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides característico de la restricción de alimentos. Esta enzima es responsable de la desyodación de  $T_4$  en  $T_3$ , que se considera la hormona activa.  $T_4$  es captada por las células epiteliales especializadas, los taniocitos, del tercer ventrículo (alrededor del cual se ubica el núcleo paraventricular del hipotálamo) a través del transportador membranal de  $T_4$ , donde la desyodasa 2 efectúa la activación de  $T_4$ .<sup>33</sup> Así, el ayuno induce un aumento en

la actividad de desyodasa 2, lo que puede ser responsable del incremento en la concentración de  $T_3$  en el núcleo paraventricular del hipotálamo y llevar a la disminución de la expresión de hormona liberadora de tirotrópina.<sup>34</sup> Esto implica que la concentración de  $T_3$  sérica no necesariamente tiene relación con la cerebral.

El género de los animales también afecta la respuesta del eje tiroideo frente a demandas energéticas diferentes. Las ratas hembras de entre cinco y seis semanas de edad son más resistentes a los cambios de peso debidos a la baja disponibilidad de alimentos, en función de que la tasa de su metabolismo se reduce más que la de los machos. Así, las hembras tienen menos tirotrópina y hormonas tiroideas después de cuatro días de desnutrición que los machos de la misma edad.<sup>11</sup>

Esto guarda relación con el hecho de que el eje gonadal (HPG) minimiza su actividad en respuesta a la baja disponibilidad de energía. La concentración de estrógenos y la secreción de la hormona luteinizante de la hipófisis decrece probablemente a consecuencia de la disminución de la concentración de leptina, manteniéndose la expresión del factor hipotalámico: la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). El ciclo estral y la pubertad están asociados también con los cambios en el gasto de energía, y guardan relación con el funcionamiento del eje tiroideo: los estrógenos estimulan la liberación de tirotrópina desde la adenohipófisis, así como de  $T_3$ , al mismo tiempo que inhiben la actividad de PPII.<sup>35</sup> Esta interacción entre los dos ejes neuroendocrinos explica la desaceleración del funcionamiento del eje tiroideo durante la menstruación, así como las diferencias en el peso corporal y el apetito durante las distintas fases del ciclo estral o menopausia.<sup>36</sup>

Los individuos con padecimientos metabólicos, como la diabetes mellitus, sufren hiperfagia. En estas condiciones, existe un aumento considerable de la expresión de neuropéptido Y en el núcleo dorsomedial del hipotálamo y de su liberación hacia el núcleo paraventricular del hipotálamo; además, el contenido de hormona liberadora de tirotrópina en la eminencia media se encuentra elevado, lo que indicaría disminución de la liberación, y coincidiría con el decremento de la concentración sérica de tirotrópina y hormonas tiroideas en humanos con este padecimiento, o en un modelo animal.<sup>37,38</sup>

Las neuronas neuropéptido Y del núcleo dorsomedial del hipotálamo también se activan durante el ejercicio y la lactancia.<sup>39</sup> Puesto que las lesiones del núcleo dorso-

medial del hipotálamo reducen el peso corporal en ratas lactantes, y las neuronas de este núcleo sintetizan prolactina y receptores a estrógenos, se sugiere que participan en la conducta hiperfágica característica de esta etapa.<sup>40</sup> La expresión de hormona liberadora de tirotrópina en el núcleo paraventricular del hipotálamo durante la lactancia permanece disminuida.<sup>41</sup>

Estos hallazgos han apoyado la intervención de la hormona liberadora de tirotrópina como una señal anorexigénica: por un lado, en la regulación negativa de su expresión en el núcleo paraventricular del hipotálamo en condiciones fisiológicas o patológicas de hiperfagia y, por otro, en estudios farmacológicos donde la inyección del péptido intracerebroventricular en ratas provoca la disminución en el consumo de alimentos.<sup>42</sup>

Los ejes neuroendocrinos también responden ante situaciones estresantes, lo que permite aumentar la posibilidad de supervivencia de los organismos. Frente a un estímulo amenazante se activan diferentes sistemas en los organismos, que incluyen al hipotálamo-hipófisis suprarrenal y que interactúa con el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas; así, en una situación de estrés, aumenta la disponibilidad de energía del individuo para huir o enfrentar al agresor. Estos cambios están en concierto con otros de las vías peptidérgicas del sistema nervioso central, las cuales están implicadas en conductas también importantes para la respuesta al reto estresante, como aumento de la atención y procesos cognitivos superiores de planeación y resolución del problema; al mismo tiempo, se jerarquiza la utilización de la energía para enfrentar el reto amenazante, disminuyéndose otras funciones, como las reproductivas cuando el estrés se convierte en crónico.

La respuesta de los ejes neuroendocrinos al estrés es diferencial, dependiendo de la naturaleza del estímulo amenazante (psicológico, físico o metabólico), de su cronicidad e intensidad. Puede considerarse psicológico cuando se separan físicamente las crías (antes del destete) de sus madres o, bien, cuando se enfrentan a un individuo agresor o son sometidos socialmente.<sup>43</sup> Los estímulos estresantes físicos están relacionados con la pérdida de sangre, la restricción de movimiento, la inmovilidad, una infección o el frío; y los metabólicos son: una disminución o desequilibrio de los nutrientes en la dieta, como en situaciones ya descritas de desnutrición o ayuno.

En el núcleo paraventricular del hipotálamo también convergen diferentes señales tanto periféricas como cen-

trales que se integran para dar respuestas a los cambios ambientales estresantes o amenazantes. Así, las células especializadas en la síntesis de hormona liberadora de corticotropina se activan y excretan el péptido que en la adenohipófisis induce la síntesis de corticotropina (ACTH); ésta actúa sobre la médula y la corteza suprarrenales para liberar adrenalina o noradrenalina si el estímulo es agudo, o corticosterona (en animales, o cortisol en humanos) si es crónico.

En conjunto con los cambios en el eje suprarrenal, el eje tiroideo responde según el tipo de estrés. El gen de la hormona liberadora de tiotropina contiene en su promotor una región consenso para los receptores a glucocorticoides; la adrenalectomía induce el incremento del contenido de hormona liberadora de tiotropina en el núcleo paraventricular del hipotálamo, mientras que la inyección de dexametasona revierte el efecto.<sup>12</sup> Así, los animales que han ayunado durante 48 horas experimentan una elevación en la concentración sérica de corticosterona, a la que se le han atribuido los cambios sobre la expresión de la hormona liberadora de tiotropina a través de los receptores a glucocorticoides, colocalizados en neuronas TRHérgicas del núcleo paraventricular del hipotálamo.<sup>44</sup> Los animales recién destetados en ayuno, sin embargo, sufren un incremento dos veces mayor en el contenido sérico de corticosterona que los adultos, y no muestran la disminución esperada de la función del eje tiroideo.<sup>29</sup>

El estímulo del frío también es un evento estresante que produce una activación de las neuronas TRHérgicas del núcleo paraventricular del hipotálamo de una manera rápida pero pasajera. Una hora a 4 °C genera en los animales un incremento del ARNm de hormona liberadora de tiotropina<sup>45</sup> y de la liberación del péptido inducidos por una activación de las vías adrenérgicas;<sup>46</sup> así, el contenido de tiotropina y de las hormonas tiroideas también se eleva,<sup>47</sup> lo que acelera la termogénesis del tejido adiposo pardo, sobre todo.

Otros paradigmas activan también el eje tiroideo. Los animales en un modelo experimental de anorexia por deshidratación, a los que se les ofrece agua para beber en solución al 2.5% de sal, desde el primer día minimizan su consumo de alimentos hasta llegar a una reducción de 90% el séptimo día con respecto a los controles que toman agua sola a libre demanda. A un tercer grupo experimental se le ofrece únicamente la cantidad exacta que consumen

los deshidratados a lo largo del experimento (pareado P); cuando se analizan los cambios metabólicos de ambos grupos, no se observa diferencia: presentan incrementos en la concentración de corticosterona, lo que revela la naturaleza estresante del estímulo, y disminuyen las de insulina y leptina. No obstante, el grupo pareado (P) manifiesta una actitud de búsqueda de alimentos, ya que si se incrementa la cantidad, lo consumen, mientras que los anoréxicos por deshidratación rehúsan comer aun teniendo el alimento en la caja. Esta condición de falta de apetito y la consecuente e importante pérdida de peso son las características de la conducta de anorexia. Al evaluarse la expresión del neuropéptido Y y de pro-opiomelanocortina del núcleo arqueado en ambos grupos, no se encuentra diferencia, por lo que la anorexia no parece deberse a la respuesta a estos factores, ni a la leptina, la insulina o la corticosterona.<sup>48</sup> En cambio, la expresión de la hormona liberadora de tiotropina del núcleo paraventricular del hipotálamo se encuentra elevada, de modo que los animales muestran hipertiroidismo terciario, con aumento en la concentración sérica de tiotropina, aunque las de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> están igualmente reducidas a las del grupo de restricción alimentaria (P).<sup>49</sup> Esta expresión diferencial de la hormona liberadora de tiotropina parece ser el resultado de un incremento en la liberación de hormona liberadora de corticotropina proveniente del hipotálamo lateral que activa a sus receptores CRH-R2, cuya expresión colocaliza con la de la hormona liberadora de tiotropina en el núcleo paraventricular del hipotálamo.<sup>50</sup> Esto ha sido sustentado porque la inyección de antagonistas a CRH-R2 directamente en el núcleo paraventricular del hipotálamo de animales anoréxicos por deshidratación atenúa el aumento en la expresión de hormona liberadora de tiotropina y el incremento de tiotropina.<sup>51</sup>

Es evidente que la respuesta de las neuronas TRHérgicas ante los diferentes estímulos estresantes es diferencial: en la anorexia inducida por inyección de lipopolisacáridos la expresión de la hormona liberadora de tiotropina está reducida de forma similar a la del ayuno o desnutrición.<sup>52</sup>

Esto sugiere que las neuronas TRHérgicas de otros subnúcleos diferentes a la parte medial parvocelular (hipofisiotrópicas) del núcleo paraventricular del hipotálamo pudieran estar participando en el control de la conducta alimentaria, además, de que también pudieran cambiar las que controlan la tasa metabólica y la termogénesis; sin embargo, esto no se ha definido.

De esta manera, se reconoce el núcleo paraventricular del hipotálamo como el blanco de proyecciones aferentes y eferentes de las neuronas hacia y desde diferentes regiones cerebrales intra y extra hipotálamicas implicadas en el control del peso corporal, en la percepción de características sensoriales de los alimentos, en las tareas de planeación y ejecución de búsqueda y en los mecanismos de recompensa que están relacionados con la motivación a la ingestión de alimentos. Dentro de este núcleo, las neuronas de la hormona liberadora de tirotrópina, por contener receptores a diferentes péptidos que participan en estos procesos, por su interrelación con los otros sistemas neuroendocrinos y por estar a cargo del funcionamiento del eje tiroideo –regulador de la disponibilidad energética–, son las integradoras de estímulos ambientales, centrales y periféricos, de cuya regulación depende la supervivencia de los animales.

### Agradecimientos

Agradecemos la colaboración técnica de Ma. Isabel Amaña, y de las estudiantes de pregrado y posgrado: MC Elena Álvarez, Karen Mancera, Cinthia B García Luna. Este trabajo fue apoyado por el CONACYT (61410).

### REFERENCIAS

- Burgus R, Dunn TF, Desiderio D, Guillemin R. Molecular structure of the hypothalamic hypophysiotropic TRF factor of ovine origin: mass spectrometry demonstration of the PCA-His-Pro-NH<sub>2</sub> sequence. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1969;269:1870-3.
- Boler J, Enzmann F, Folkers K, Bowers CY, Schally AV. The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;37:705-10.
- Lechan RM, Wu P, Jackson IM. Immunolocalization of the thyrotropin-releasing hormone prohormone in the rat central nervous system. *Endocrinology* 1986;119:1210-6.
- Joseph-Bravo P, Uribe RM, Vargas MA y col. Multifactorial modulation of TRH metabolism. *Cell Mol Neurobiol* 1998;18:231-47.
- Grosvenor CE, Mena F. Evidence that thyrotropin-releasing hormone and a hypothalamic prolactin-releasing factor may function in the release of prolactin in the lactating rat. *Endocrinology* 1980;107:863-8.
- Haisenleder DJ, Ortolano GA, Dalkin AC, Yasin M, Marshall JC. Differential actions of thyrotropin (TSH)-releasing hormone pulses in the expression of prolactin and TSH subunit messenger ribonucleic acid in rat pituitary cells *in vitro*. *Endocrinology* 1992;130:2917-23.
- Koller KJ, Wolff RS, Warden MK, Zoeller RT. Thyroid hormones regulate levels of thyrotropin-releasing-hormone mRNA in the paraventricular nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7329-33.
- Segerson TP, Kauer J, Wolfe HC. Thyroid hormone regulates TRH biosynthesis in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Science* 1987;238:78-80.
- Blake NG, Eckland DJ, Foster OJ, Lightman SL. Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation. *Endocrinology* 1991;129:2714-8.
- van Haasteren GA, Linkels E, Klootwijk W. Starvation-induced changes in the hypothalamic content of prothyrotrophin-releasing hormone (proTRH) mRNA and the hypothalamic release of proTRH-derived peptides: role of the adrenal gland. *J Endocrinol* 1995;145:143-53.
- van Haasteren GA, Linkels E, van Toor H. Effects of long-term food reduction on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in male and female rats. *J Endocrinol* 1996;150:169-78.
- Kakucska I, Qi Y, Lechan RM. Changes in adrenal status affect hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in parallel with corticotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 1995;136:2795-802.
- Hillebrand JJ, de Wied D, Adan RA. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 2002;23:2283-306.
- Leibowitz SF, Wortley KE. Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. *Peptides* 2004;25:473-504.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-6.
- Nilni EA, Vaslit C, Harris M. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000;275:36124-33.
- Harris M, Aschkenasi C, Elias CF, Nilni EA, et al. Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melanocortin signaling. *J Clin Invest* 2001;107:111-20.
- Gary KA, Sevarino KA, Yarbrough GG, Prange AJ, Winokur A. The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:410-6.
- Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002;36:199-211.
- Hisano S, Fukui Y, Chikamori-Aoyama M, Aizawa T, Shibasaki T. Reciprocal synaptic relations between CRF-immunoreactive- and TRH-immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Brain Res* 1993;620:343-6.
- Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Emerson AC, et al. Neuropeptide Y1 and Y5 receptors mediate the effects of neuropeptide Y on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2002;143:4513-9.
- Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Marks S, et al. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002;143:3846-53.
- Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, Simerly RB, Cone RD. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol* 1994;8:1298-308.

24. Fekete C, Kelly J, Mihaly G, Sarkar S, et al. Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2001;142:2606-13.
25. Broberger C. Hypothalamic cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) neurons: histochemical relationship to thyrotropin-releasing hormone, melanin-concentrating hormone, orexin/hypocretin and neuropeptide Y. *Brain Res* 1999;848:101-13.
26. Mihaly E, Fekete C, Tatro JB, Rand WM, et al. Hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the human hypothalamus are innervated by neuropeptide Y, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;85:2596-603.
27. Rondeel JM, Heide R, de Greef WJ. Effect of starvation and subsequent refeeding on thyroid function and release of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone. *Neuroendocrinology* 1992;56:348-53.
28. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997;138:2569-76.
29. de Gortari P, Gonzalez-Alzati ME, Cisneros M, Joseph-Bravo P. Effect of fasting on the content of thyrotropin-releasing hormone and its mRNA in the central nervous system and pyroglutamil peptidase II activity in the anterior pituitary of postweaned and adult rats. *Nutritional Neuroscience* 2000;337:255-65.
30. Charli JL, Vargas MA, Cisneros M. TRH inactivation in the extracellular compartment: role of pyroglutamyl peptidase II. *Neurobiology (Bp)* 1998;6:45-57.
31. Vargas MA, Joseph-Bravo P, Charli JL. Thyrotropin-releasing hormone downregulates pyroglutamyl peptidase II activity in adenohypophyseal cells. *Neuroendocrinology* 1994;60:323-30.
32. Friedman TC, Janovsky JA, Jayasvasti V. Pyroglutamyl peptidase-II (thyroliberinase) activity in human serum: influence of weight and thyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1086-9.
33. Coppola A, Liu ZW, Andrews ZB. A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2. *Cell Metab* 2007;5:21-33.
34. Diano S, Naftolin F, Goglia F, Horvath TL. Fasting-induced increase in type II iodothyronine deiodinase activity and messenger ribonucleic acid levels is not reversed by thyroxine in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1998;139:2879-84.
35. Bauer K. Degradation and biological inactivation of thyrotropin releasing hormone (TRH): regulation of the membrane-bound TRH-degrading enzyme from rat anterior pituitary by estrogens and thyroid hormones. *Biochimie* 1988;70:69-74.
36. de Gortari P, Joseph-Bravo P. Neuroendocrine regulation of energy homeostasis. *Molecular Endocrinology*. Kerala, India: Research Signpost, 2006;pp:65-85.
37. Mitsuma T, Nogimori T. Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats. *Endocrinol Jpn* 1982;29:695-700.
38. Wilber JF, Banerji A, Prasad C, Mori M. Alterations in hypothalamic-pituitary-thyroid regulation produced by diabetes mellitus. *Life Sci* 1981;28:1757-63.
39. Li C, Chen P, Smith MS. Neuropeptide Y (NPY) neurons in the arcuate nucleus (ARH) and dorsomedial nucleus (DMH), areas activated during lactation, project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVH). *Regul Pept* 1998;75:93-100.
40. Smith MS, Grove KL. Integration of the regulation of reproductive function and energy balance: lactation as a model. *Front Neuroendocrinol* 2002;23:225-56.
41. Uribe RM, Joseph-Bravo P, Pasten J. Some events of thyrotropin-releasing hormone metabolism are regulated in lactating and cycling rats. *Neuroendocrinology* 1991;54:493-8.
42. Choi YH, Hartzell D, Azain MJ, Baile CA. TRH decreases food intake and increases water intake and body temperature in rats. *Physiol Behav* 2002;77:1-4.
43. Connan F, Campbell IC, Katzman M, Lightman SL, Treasure J. A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. *Physiol Behav* 2003;79:13-24.
44. Ceccatelli S, Cintra A, Hokfelt T. Coexistence of glucocorticoid receptor-like immunoreactivity with neuropeptides in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Exp Brain Res* 1989;78:33-42.
45. Uribe RM, Redondo JL, Charli JL, Joseph-Bravo P. Suckling and cold stress rapidly and transiently increase TRH mRNA in the paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology* 1993;58:140-5.
46. Arancibia S, Tapia-Arancibia L, Astier H, Assenmacher I. Physiological evidence for alpha 1-adrenergic facilitatory control of the cold-induced TRH release in the rat, obtained by push-pull cannulation of the median eminence. *Neurosci Lett* 1989;100:169-74.
47. Arancibia S, Tapia-Arancibia L, Assenmacher I, Astier H. Direct evidence of short-term cold-induced TRH release in the median eminence of unanesthetized rats. *Neuroendocrinology* 1983;37:225-8.
48. Watts AG, Sanchez-Watts G, Kelly AB. Distinct patterns of neuropeptide gene expression in the lateral hypothalamic area and arcuate nucleus are associated with dehydration-induced anorexia. *J Neurosci* 1999;19:6111-21.
49. Jaimes-Hoy L, Joseph-Bravo P, de Gortari P. Differential response of TRHergic neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) in female animals submitted to food-restriction or dehydration-induced anorexia and cold exposure. *Horm Behav* 2008;53:366-77.
50. de Gortari P, Mancera K, Cote-Vélez A. Involvement of CRH-R2 receptor in eating behavior and in the response of the HPT axis in rats subjected to dehydration-induced anorexia. *Psychoneuroendocrinology* 2008;in press.
51. Lechan RM, Fekete C. Feedback regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH): mechanisms for the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004;27:105-19.