

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### El simportador de yodo, desde su fisiología hasta su uso diagnóstico y terapéutico

**Pilar Santisteban**

**Dpto. de Fisiopatología Endocrina y del Sistema Nervioso, Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM**

#### **Biografía**      **Resumen**

*Pilar Santisteban es Profesora de Investigación del CSIC en el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) de Madrid. Licenciada en Biología por la Universidad Complutense de Madrid y Doctora por la Universidad Autónoma (1980). Realizó su estancia postdoctoral en NIH, Bethesda (USA) (2003-2007) donde describió la regulación de la función tiroidea por IGF1 y participó en la clonación de antígenos tiroideos. Actualmente dirige un grupo de investigación en el que se estudian aspectos básicos de la función tiroidea y translacionales aplicados al cáncer de tiroides. Su trabajo ha dado lugar a importantes contribuciones científicas, por las que ha recibido diversas distinciones, como la Medalla Lilly de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), en 2011. Compagina su trabajo con el cargo de Coordinadora Científica del Programa Consolider-Ingenio y con el de Gestora del Plan Nacional de Biología Molecular y Celular (2005-2009). Ha sido vocal de las Juntas Directivas de distintas sociedades científicas, destacando la de vicepresidenta de la SEEN.*

**La entrada de yodo en el tiroide a través del simportador de yodo NIS ha sido la base diagnóstica y terapéutica del tratamiento con radioyodo del cáncer diferenciado de tiroides y sus metástasis. Entender la regulación de NIS es crucial para desarrollar nuevas estrategias que mejoren el tratamiento de los pacientes con tumores tiroideos refractarios al radioyodo.**

#### **Summary**

**The uptake of iodide through the iodide symporter NIS has long provided the basis for diagnosis and therapeutic management of thyroid cancer with radioactive iodide. Understanding NIS regulation will help to develop new strategies to improve the treatment of thyroid cancer patients with refractory metastatic disease.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

La función principal del tiroides es producir las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tetrayodotironina o tiroxina (T4), las cuales son las únicas hormonas que contienen yodo en los vertebrados. El yodo es por tanto el componente esencial de estas hormonas, por lo que la función tiroidea depende de su adecuado aporte a la glándula. Además esta propiedad de acumular yodo ha sido la base del diagnóstico y el tratamiento del hipertiroidismo y del cáncer diferenciado de tiroides y sus metástasis. El yodo entra en el tiroides a través del simportador NIS ( $\text{Na}^+/\text{I}^-$  Symporter) (1), una proteína que atraviesa 13 veces la membrana basal de la célula folicular tiroidea y que transporta el yodo hacia la membrana apical por donde sale al coloide (Fig1, izq) La función de NIS está regulada positivamente por la hormona hipofisaria TSH, vía cAMP, y negativamente por IGF1/PI3K/Akt y TGF $\beta$ /Smads (2).

**Oncogenes en cáncer de tiroides.**- La célula folicular tiroidea diferenciada puede dar lugar a tumores benignos y malignos y estos últimos se clasifican en bien diferenciados, pobremente diferenciados e indiferenciados. El bien diferenciado se clasifica a su vez en dos sub-tipos, folicular y papilar, siendo ésta la neoplasia tiroidea más frecuente. El tratamiento con radioyodo, es el método diagnóstico y terapéutico del cáncer diferenciado de tiroides obteniéndose muy buenos resultados. Por ello, y a pesar de ser el tumor endocrino de mayor incidencia, estos tumores tienen buen pronóstico. Sin embargo algunos carcinomas diferenciados pierden la capacidad de captar yodo dando metástasis refractarias al yodo radioactivo, lo cual empeora considerablemente su pronóstico. Finalmente, los carcinomas indiferenciados o anaplásicos son tumores muy raros aunque altamente malignos y en los que no se encuentra ningún rastro de diferenciación tiroidea (Fig. 1).

La mutación V<sup>600E</sup> de BRAF, los reordenamientos de RET/PTC y las mutaciones en RAS, se han relacionado con la génesis de los carcinomas papilares. Su expresión es mutuamente excluyente y los tres activan un programa común de expresión génica dependiente de la vía MEK-ERK, que es esencial para la proliferación y la capacidad

invasiva de estos tumores. De manera similar, las mutaciones en genes de la vía de la PI3K, mutaciones puntuales en AKT, mutaciones y amplificaciones en PI3KCA y mutaciones inactivadoras en el gen supresor PTEN, están implicadas en la génesis de los carcinomas foliculares. Otras mutaciones en el gen de la  $\beta$ catenina (CTNNB1) y de P53 se han identificado en los carcinomas más indiferenciados (3); (Fig.1).

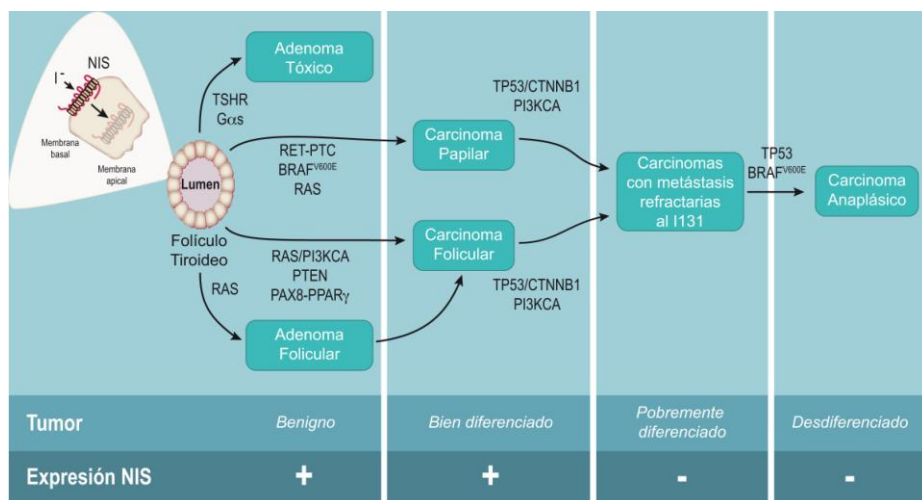
En nuestro grupo hemos estudiado el mecanismo subyacente a la pérdida de la capacidad de captar radioyodo de algunos tumores tiroideos diferenciados y que dan lugar a metástasis. Hemos demostrado que el oncogén BRAF-V<sup>600E</sup> se asocia a metástasis refractarias al radioyodo porque reprime la expresión de NIS tanto a nivel transcripcional como postranscripcional, siendo este efecto MEK-ERK independiente (4). Así, BRAF induce la secreción de TGF $\beta$ , citoquina que a través de un bucle autocrino reprime la función de NIS y promueve la transición epitelio mesénquima y la capacidad invasiva de las células. Además hemos observado que existe una alta actividad de la vía TGF $\beta$ /Smads en las muestras humanas de cáncer de tiroides que se asocian con invasión extratiroidea, metástasis ganglionares, presencia del oncogén BRAF y la pérdida de expresión de NIS (5). Actualmente un tema de estudio con gran proyección translacional es el inhibir la actividad BRAF, la actividad MEK-ERK y la vía de TGF $\beta$ , con idea de reinducir la captación de radioyodo e inhibir las metástasis de este tipo de tumores. Existen ya compuestos comerciales y ensayos clínicos en fase avanzada de estudio.

**NIS y terapia génica.**- Dada la alta eficacia y los pocos efectos secundarios del tratamiento con yodo radioactivo en el cáncer diferenciado de tiroides sería deseable poder aplicar este tratamiento a otros cánceres. Esto es posible gracias a la terapia génica, es decir, la transferencia mediante un vector viral de un gen ectópico al tejido tumoral, para que de forma directa o indirecta induzca destrucción tumoral. El gen NIS es un excelente candidato para terapia génica porque tiene la virtud única de poder ser utilizado como un gen reportero y terapéutico a la vez. Aunque el camino que hay que recorrer para aplicar la terapia génica en humanos es todavía grande, debido al problema no resuelto de la toxicidad viral en tejidos no tumorales, existen múltiples estudios *in vivo* muy prometedores usando este transportador. La utilización de promotores específicos de tejido ha supuesto un avance en terapia génica ya que permite una expresión selectiva del gen en la célula maligna del tejido en cuestión, minimizando los efectos secundarios en las células no malignas. En nuestro grupo hemos inducido la expresión de NIS bajo el control de los promotores de la telomerasa, una aproximación que permite una captación eficiente y selectiva de yodo radioactivo en una amplia variedad de células de cáncer humano así como un marcado efecto

terapéutico del <sup>131</sup>I mediado por NIS en ratones desnudos inoculados con dichas células tumorales (6).

## Referencias

- 1.- Dai, G., Levy, O and Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature*. 379:458-60 (1996)
- 2.- Riesco-Eizaguirre, G., and P. Santisteban. 2006. A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications. *Eur J Endocrinol* 155:495-512 (2006)
- 3.- Riesco-Eizaguirre G and Santisteban P. New insights in thyroid follicular cell biology and its impact in thyroid cancer therapy. *Endocrine Related Cancer* 14: 957-977 (2007)
- 4.- Riesco-Eizaguirre G, García-Cabezas M.A., Nistal, M., Gutierrez-Martínez, P. Santisteban, P. The oncogene BRAFV600E is associated with high risk of recurrences and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of NIS targeting to membrane. *Endocrine-Related Cancer* 13: 257-269 (2006)
- 5.- Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N Nistal M and Santisteban P. The BRAFV600E oncogene induces TGFbeta secretion leading to Sodium Iodide Symporter (NIS) repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Research* 69: 8317-8325 (2009)
- 6.- Riesco-Eizaguirre G, De la Vieja A, Rodríguez I, Miranda S, Martín-Duque P, Vassaux G and Santisteban P. Telomerase-driven Expression of the Sodium Iodide Symporter (NIS) for In vivo Radioiodide Treatment of Cancer: A New Broad-spectrum NIS-mediated Antitumour Approach. *J Clinical Endocrinology & Metabolism* 96: E1435-1443 (2011)



**Figura. Modelo de carcinogénesis tiroidea.** El modelo se basa en los datos publicados sobre las características clínicas, histológicas y el grado de diferenciación de los tumores tiroideos. A la izquierda se representa una célula epitelial tiroidea diferenciada, señalando la membrana basal donde se localiza el simportador de I<sup>-</sup> (NIS) y la membrana apical que se orienta hacia el lumen del folículo tiroideo. La célula tiroidea diferenciada puede dar lugar tanto a tumores benignos como malignos, dependiendo de los genes (oncogenes y/o supresores tumorales) que se activen y que se señalan en la figura en los distintos pasos de la carcinogénesis. Así mismo se indica la expresión de NIS. Ello es fundamental para el tratamiento del cáncer de tiroides con radioyodo. Las dos entidades malignas vienen representadas por los tumores pobremente diferenciados que cursan con metástasis refractarias al I131 y por los tumores totalmente desdiferenciados.