

# LA TIROIDES Y YO

**Palabras clave:** tiroides, cáncer, bocio, radiación, regulación, biología molecular.  
**Key words:** thyroid, cancer, goiter, radiation, regulation, molecular biology.

## ■ Mario Albero Pisarev

CNEA, CONICET, UNSAM, UBA

mpisarev@yahoo.com.ar

En Marzo de 1957, con 16 años, ingresé a la Facultad de Medicina de la UBA. Si bien mi fantasía me orientaba a la psiquiatría o neurología, mi primer contacto con los Dres. De Robertis y Mancini, me permitió entrar en el mundo de la microscopía electrónica y de la histoquímica, respectivamente.

Ya en segundo año, las clases de los Dres. Braun Menéndez y Foglia me despertaron el interés en la cardiología y en la endocrinología. Durante mi tercer año de la carrera de Medicina, cursando Semiología, uno de los docentes organizó un cursillo de endocrinología fuera de programa. El mismo se realizó en el Instituto-Centro de Endocrinología, siendo esto definitorio en la elección de la especialidad a la cual me dedicaría en el futuro. Completado el curso, solicité la autorización para seguir concurriendo al Director del Centro, Dr. Alberto B. Houssay, quien me presentó al que sería mi maestro de endocrinología clínica y amigo de toda la vida, el Dr. Osvaldo J. Degrossi, endocrinólogo y médico nuclear. Fue un auspicioso comienzo en la clínica. Pero al poco tiempo solicité al Dr. Houssay ser incluido en un equipo de investigación. En esos años había comenzado la carrera espacial, entre los EE.UU. y la URSS, y Houssay consideró que podíamos investigar la influencia de la hipobaría y de la hipoxia transitoria sobre la función

tiroidea. Con la ayuda del Servicio Meteorológico, analizamos el efecto de la hipobaría e hipoxia, sobre la captación de radioyodo por la tiroides de ratas, tratando de imitar las condiciones que sucedían en el espacio. De este modo, demostramos que la depresión de la función tiroidea era transitoria y que, una vez en condiciones atmosféricas normales, todo se normalizaba.

El Dr. Houssay me designó ayudante de laboratorio en el Centro y, poco después, ayudante de segunda en su cátedra de Fisiología, Bioquímica y Física Biológica de la Facultad de Odontología de la UBA. Mis compañeros de cátedra fueron los Dres. Eduardo Charreau y Alberto Baldi. Y así comencé mi carrera docente, siendo invitado por mi profesor de Cirugía, Dr. Schiepati, y el de Clínica Médica, Dr. Cahn, para dar la clase de tiroides, bocio y cáncer, para mis compañeros. Asimismo, el Dr. Argüelles, médico del Centro y primer profesor de Endocrinología en la flamante Universidad del Salvador, me pidió algo similar para sus alumnos, entre los cuales se encontraba el que sería colega y amigo, Daniel Cardinali.

En esos años regresó al país desde EE.UU., el Dr. Noé Altschuler quien me aceptó en su laboratorio en el Centro, enseñándome bioquímica y metodología de la investigación científica. De este modo crea-

mos el laboratorio de Bioquímica Tiroidea.

Mis primeros trabajos versaron acerca de la fisiopatología del exoftalmos, que frecuentemente acompaña al hipertiroidismo. Vale recordar que la autoinmunidad era uno de los temas en auge en esa época. Decidí, entonces, analizar si se podía generar exoftalmos en forma experimental por un mecanismo autoinmune. Inmunicé cobayos con extracto de tejido retro ocular, y un estimulante del sistema inmunológico. Los animales desarrollaron un significativo exoftalmos, completando los estudios mediante examen histológico del tejido retro-ocular y determinación del título de autoanticuerpos. Este trabajo fue el primero en demostrar la posibilidad de que un mecanismo autoinmune fuera el responsable del desarrollo del exoftalmos<sup>1</sup>. Poco después, estos estudios fueron reproducidos en ratones por el grupo de la Universidad de Montreal, quienes además demostraron que el LATS era una inmunoglobulina G.

Para mejorar mis conocimientos sobre autoinmunidad, realicé el curso del Dr. Mancini, seguido de otro curso de trasplantes con un argentino radicado en los EE.UU. que vino como visitante, el Dr. Carlos Martínez. A continuación concurrí al Instituto de Investigaciones Médicas, dirigido por el Dr. Alfredo Lanari,

donde aprendí otras técnicas inmunológicas con el Dr. Salvador Zingale. Ya egresado como médico, en Marzo de 1963, realicé el curso de Radioisótopos en la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), obteniendo la habilitación para trabajar con material radiactivo.

En 1964 obtuve la beca de iniciación del CONICET. Esto permitió casarme con mi amor de juventud, Diana Kleiman, quien sería mi compañera de vida.

Para no descuidar mi formación clínica, además de atender consultorio en el Centro de Endocrinología, concurría a los ateneos clínicos dirigidos por los doctores Reforzo Membrives, César Bergadá y, algo más tarde, los del servicio dirigido por el Dr. Roberto Soto.

En 1965 el ministro de Salud Pública, Dr. Arturo Oñativia, un salteño que había emprendido una campaña para erradicar el bocio endémico de su provincia, coincidiendo con los objetivos del Dr. Héctor Perinetti en Mendoza, consideró necesario extender esto a todo el país. Participé en este proyecto, revisando a jóvenes que se debían incorporar al servicio militar, así como niños de escuelas de Neuquén y de La Pampa. De este modo, se promulgó la ley que obliga a yodar la sal de consumo, que en pocos años logró erradicar el bocio endémico de nuestro país. Pero además, pude obtener muestras de sangre de los jóvenes conscriptos para evaluar los niveles séricos de TSH y de tiroxina. Esto era de interés, pues a nivel mundial se discutía si el bocio endémico era o no causado por un aumento de la TSH, con una disminución de la tiroxina. En 1950 el Dr. Perinetti había invitado al grupo del MIT, dirigido por el Dr. John B. Stanbury, a realizar el primer estudio mundial apli-

cando radioyodo en Mendoza, para determinar si la endemia bociosa se asociaba con una carencia nutricional de yodo, lo que fue confirmado.

En 1966 se produjo el golpe militar de Onganía y, en diciembre, las nuevas autoridades decidieron cerrar el Centro de Endocrinología. Nuestro grupo se reubicó en la CNEA. Se vivía en ese momento un gran entusiasmo, ya que se planeaba la construcción del primer reactor nuclear de producción eléctrica: Atucha.

Con el apoyo de la CNEA, participé en la organización del Primer Coloquio Argentino de Hormonas Tiroideas, junto con los Dres. Altschuler, Degrossi, Sporn, y Niemponnische, el cual se realizó en el Salón de Actos de CNEA, en la Sede Central. Tuvimos como invitado extranjero al Dr. Leslie J. De Groot, miembro del grupo del *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), quien quedó impresionado por nuestros trabajos, ofreciéndose a llevar las más de 100 muestras de suero de los habitantes de Neuquén, con diferentes grados de bocio, para determinar TSH y tiroxina en el laboratorio del Dr. Robert Utiger; el único lugar en el mundo donde se realizaban estas determinaciones. Y así pudimos ser los primeros en demostrar que no había aumento de la TSH en esos sueros, desechando la hipótesis que ese posible aumento jugaba un papel desencadenante del bocio<sup>2</sup>. Entonces, nos planteamos la siguiente pregunta: ¿cómo es el mecanismo de esta hipersensibilidad tiroidea a niveles normales de TSH? La respuesta la dio un grupo de Boston quienes demostraron que ratas con dieta pobre en yodo tiene una hiper respuesta a la TSH.

El Dr. De Groot me ofreció la posibilidad de ir a trabajar a su labora-

torio y, para ello, obtuve la beca del *National Institutes of Health* (NIH), de los EE.UU.

Unos meses antes de nuestra partida nació nuestra primera hija Daniela. Dado que el Dr. De Groot, a la sazón Profesor Asociado de Harvard fue nombrado *Full Professor* de Medicina de la Universidad de Chicago, nos mudamos posteriormente a esa ciudad.

En 1968, fui designado *Research Associate* del *Clinical Research Center* del MIT, y luego *Research Associate* de la *Thyroid Study Unit* de la Universidad de Chicago.

Fuimos los primeros en demostrar el rol de un mediador de la acción hormonal, el AMP cíclico, recientemente descubierto, sobre la biosíntesis de proteínas y la producción experimental de bocio<sup>3</sup>.

Por otra parte, nuestra demostración de que en zonas de endemia bociosa los niveles de TSH no guardaban relación con el desarrollo y tamaño del bocio, nos llevaron a estudiar el papel del exceso de yodo sobre la regulación tiroidea. Demostramos su papel inhibitorio del crecimiento y de la función tiroidea<sup>4</sup>.

Ese año se realizó el Congreso de la *American Thyroid Association* (ATA) en Chicago, y para mi sorpresa, fui invitado a dar una conferencia en el simposio de Fisiopatología del Hipertirodismo, sobre mi tema de trabajo: patogénesis del exoftalmos. Me parecía un sueño, ya que los otros oradores eran los líderes del tema. Por suerte mi primera conferencia en inglés salió bien y, además me nombraron Miembro Correspondiente de la ATA. Durante mi estadía en EE.UU. hice contactos con numerosos colegas norteamericanos y europeos, que serían de

gran utilidad en el futuro. Al final de la estadía me ofrecieron radicarnos allí, cosa que nos halagó pero que no aceptamos, y regresamos a casa.

En los últimos meses en Chicago comencé un estudio acerca de la secreción y captación de yodo. Diseñé un estudio utilizando dos isótopos de yodo:  $^{131}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , administrados a diferentes tiempos, demostrando que el último yodo que entra es el primero que sale: *last in, first out* (LIFO)<sup>5</sup>.

Ya de regreso en la Argentina, la familia se agrandó con el nacimiento de nuestra segunda hija, Andrea. Continué los estudios acerca del papel del yodo en la regulación tiroidea (autorregulación). Si bien anteriormente otros investigadores se habían ocupado del tema, sus conclusiones no habían sido profundizadas. Un colega de Bruselas había demostrado que la tiroides de algunos animales era capaz de sintetizar, además de las hormonas tiroideas, un lípido yodado. Con la ayuda del Dr. Gerardo Burton, químico orgánico de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, se puso a punto un método para sintetizar este yodo compuesto y otro derivado, y durante los siguientes años, fuimos pioneros en el tema. Demostramos que había una vía bioquímica para la síntesis de estos compuestos en tiroides bovina, separada de la que sintetiza las hormonas. Este yodolípido, era capaz de inhibir funciones fisiológicas tiroideas, como la captación de yodo, la biosíntesis hormonal, la generación de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , la captación de glucosa y de aminoácidos, la síntesis de tiroglobulina y de tiroperoxidasa, y la proliferación tiroidea en cultivos<sup>6</sup>. Además demostramos su acción inhibitoria sobre la proliferación y generación de bocio en ratas. Este yodolípido no afectaba la secreción de TSH por

la hipófisis pero inhibía sus efectos sobre la tiroides. Era eficaz por vía oral en ratas, careciendo de efectos adversos<sup>7</sup>. Posteriormente pasamos a estudios a nivel molecular, analizando la expresión de genes vinculados a la fisiología tiroidea, tales como los de la Tg, TPO, NIS y su relación con el papel regulatorio de la familia de factores de crecimiento como TGF-beta, insulina y EGF<sup>8</sup>.

En 1972 organizamos el segundo coloquio de hormonas tiroideas, invitando esta vez al director del *Institute de Recherche, Interdisciplinaire and Biologie Humaine et Nucleaire* de la *Université Libre de Bruxelles* (ULB), Prof. Jacques E. Dumont. Recibí entonces su invitación para ir a trabajar a Bruselas, siendo nombrado *Professeur Visiteur* de la *Faculté de Médecine et Pharmacie*. Fue un año muy productivo y además pleno de invitaciones para dar conferencias, entre otros lugares en ULB, *Université Catholique de Louvain*, *London Medical College*, y *Université de París*. Nuevamente recibí la oferta de radicarnos en Bruselas pero no aceptamos.

En 1975 se produjo el derrumbe económico en la Argentina, el llamado "Rodrigazo". Como consecuencia del mismo, mi sueldo como miembro de la Carrera del Investigador del CONICET no llegaba a 60 dólares. Comencé a buscar lugar de trabajo en el exterior. Tuve dos ofertas firmes, una como Profesor Adjunto de Medicina en la Universidad de Harvard, la otra como *Research Assistant Professor of Medicine* de la *State University of New York* en Buffalo (SUNY). La diferencia de sueldos era importante, razón por la que elegí SUNY. Estuvimos allí del 1977 a 1979.

Era el auge de la biología molecular y fuimos los primeros en demostrar la acción de la TSH sobre la

transcripción del ARNm tiroideo<sup>9</sup>. En ocasión del congreso Panamericano de Bioquímica, celebrado en Caracas, recibí la invitación para ser Profesor de Fisiopatología de la Universidad Central de Caracas. Fue mi primer contacto con Venezuela. También me ofrecieron apoyo para revalidar mi título de médico y radicarme en los EE.UU., lo que no acepté. En diciembre del '79 regresamos a la Argentina.

A mi regreso a Buenos Aires se realizó un congreso panamericano de endocrinología y, junto con un grupo de colegas de diferentes países, fundamos la Sociedad Latinoamericana de Tiroides o SLAT-LATS. Organizamos el primer congreso de la SLAT en Mar del Plata, del que fui Vice-presidente y *Chairman* del comité científico. Fue un éxito de público, e invitamos a figuras relevantes de Bruselas, Chicago, Pisa, Madrid, Boston y Buffalo.

Mis inquietudes clínicas continuaron. Entre 1970 y 1976, concurrí *ad honorem* a los consultorios de endocrinología del hospital Ramos Mejía, y luego fui médico consultor honorario del hospital Francés. Allí tuve oportunidad de dirigir varios trabajos de investigación clínica. Por un lado, demostramos que el tratamiento con un derivado de hormonas tiroideas, el triiodotiroacético (TRIAC) es tan eficaz como la tiroxina para reducir el tamaño de bocios nodulares benignos, con mucho menos efectos colaterales<sup>10</sup>. Estos estudios fueron la continuación de nuestra demostración *in vitro* de las acciones de una serie de derivados de las hormonas tiroideas con efecto directo sobre la tiroides. Un colega francés, el Dr. Claude Jaffiol, entusiasmado por nuestros logros, me propuso como miembro de la *Academie Nationale de Médecine* de Francia, distinción que me fue otorgada poco después, con el título de

Miembro Asociado, la máxima categoría para un extranjero. Y la Sociedad Franco-Argentina de Medicina de la AMA, me otorgó el título de Miembro de Honor.

En 1981 fui designado Profesor Adjunto Interino de Bioquímica de la Facultad de Odontología de la UBA.

Continuamos con los estudios acerca de la autorregulación tiroidea y del papel de las isoformas de TGF-beta. En 1982 fui designado nuevamente, *Professeur Visiteur* de la ULB, donde realicé una estadía de varios meses. Mi trabajo contó con una becaria inglesa, y pudimos publicar un trabajo acerca del papel de la ADP-ribosilación de proteínas en la regulación tiroidea<sup>11</sup>.

En 1984 fui designado responsable del Programa de Farmacología de la SECyT, con el objetivo de relacionar a los científicos con la industria farmacéutica. Puse como condición que el cargo fuese honorario, para no abandonar la investigación. Fueron años de intensivo aprendizaje. Simultáneamente, formé parte de la Comisión Asesora de Ciencias Médicas del CONICET.

Durante siete años formé parte del Comité de Licenciamiento de la Actividad Regulatoria Nuclear (ARN), organismo encargado de habilitar y renovar permisos de uso de material radiactivo en medicina nuclear.

Durante algo más de dos años fui, además de Jefe del Departamento de Radiobiología, jefe del Departamento de Aplicaciones Médicas de CNEA, a cargo de la supervisión de los tres centros de Medicina Nuclear de la CNEA: Hospital de Clínicas e Instituto Roffo, de la UBA, y del Centro de CNEA-Universidad de Cuyo.

En 1986 fui designado *Fellow* de la *John S. Guggenheim Foundation* de los EE.UU., y pasé 5 meses en el laboratorio del Dr. Len Kohn en el NIH de Bethesda, Md. Entonces incursionamos en el campo de la radiobiología, demostrando que la nicotinamida tiene un efecto radiosensibilizador, con dosis terapéuticas de radioyodo en tiroides de rata<sup>12</sup>.

Por esos años fui designado miembro del comité editorial de la revista *Thyroid* de la ATA, cargo que aún conservo. Asimismo fui miembro del comité internacional de programa del siguiente congreso internacional de tiroides, que se realizó en Jerusalén en 1990. La segunda reunión fue en Copenhague, en ocasión del congreso de la *European Thyroid Association*, de la cual yo era también miembro.

En esos años, nuestro grupo organizó el curso de Aplicaciones de los Radioisótopos a problemas de patología regional: bocio, que tuvieron lugar en Mendoza, Corrientes y Salta.

En 1989, el Dr. Roland Gartner de Munich, me propuso trabajar conjuntamente en el tema de la autorregulación tiroidea. Fue así como al año siguiente llegué a Munich como Investigador Invitado de la *Ludwig Maximilian Universitat*. De este modo, fuimos los primeros en demostrar la síntesis del yodolípido en piezas operatorias de tiroides humanas en cultivos celulares<sup>13</sup>. En ese período di seminarios en Berna, y en el *Commissariat de l'Energie Atomique* en Saclay, cerca de París.

En Enero de 1991, en ocasión del Congreso Internacional de Tiroides, que tuvo lugar en La Haya, fui distinguido por "mis contribuciones al avance del conocimiento científico de la glándula tiroides" con el premio de la SLAT, que incluía una

conferencia que resumía nuestros trabajos.

Dado que en esa época, había muy pocos fondos para investigación científica, resolvimos aunar esfuerzos con otros investigadores, con los que demostramos el papel del sistema simpático en la regulación de la función y del crecimiento tiroideo<sup>14</sup>.

En 1990, junto con el Dr. Ricardo Calandra, creamos la Maestría en Endocrinología en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de La Plata, siendo los coordinadores los Dres. Guillermo Juvenal y Olga Suescum. Años más tarde, fuimos invitados por el Prof. Dr. César Bergadá a pasar la Maestría a la Universidad Austral.

En cuanto a mi actividad docente, obtuve por concurso el cargo de Profesor Titular Regular de Bioquímica Humana en la Facultad de Medicina de la UBA, y durante 7 años fui jefe de ese Departamento. Cuando me jubilé en el 2011, fui designado Profesor Titular Consulto cargo que desempeño hasta la fecha. Finalicé mi carrera científica, como Investigador Superior del CONICET, desempeñándome actualmente como Investigador Superior Jubilado.

En 1994, fui invitado por el Prof. Dr. Gerard N. Burrow, decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, a trabajar en el servicio de endocrinología dirigido por el Prof. Andrew Stewart.

En el año 2000 también fui invitado a dar una conferencia en el Congreso Internacional de Endocrinología, celebrado en Lisboa.

A fines del mismo año, tomamos conocimiento del desarrollo de un nuevo tratamiento para ciertos tipos de cáncer: la captura neutró-



nica en boro o BNCT, comenzando así una nueva línea de trabajo. El grupo del reactor nuclear del Centro Atómico Bariloche logró generar un haz de neutrones adecuados para esta terapia. Desarrollamos un modelo experimental en ratones nude, transplantados con una línea celular de cáncer tiroideo, obteniéndose la cura del 100% de los animales<sup>15</sup>.

Continuamos esta línea de trabajo, extendiendo los estudios a líneas celulares de melanoma<sup>16</sup>. También junto con el grupo de la Facultad de Veterinaria de la UBA, dirigido por el Dr. Víctor Castillo, demostramos que perros con cáncer espontáneo de tiroides, tienen una captación selectiva de BPA<sup>17</sup> (17). En relación a este tema, organizamos el congreso internacional de BNCT en Buenos Aires, y participamos como coautores, en dos libros sobre BNCT editados por los colegas de Essen en Alemania.

En el 2005 organizamos el Congreso Internacional de Tiroides en Buenos Aires, del cual fui *Chairman* del Comité Internacional de Programa Científico.

Llegado el momento de mi jubilación, fui designado Investigador Emérito de la CNEA, y Director del Doctorado en Tecnología Nuclear, en conjunción con la Universidad Nacional de San Martín, actividad en la cual continúo.

Finalmente, la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología me distinguió con el título de "Maestro de la Endocrinología 2011".

En resumen: dirigí 20 becas, de las que surgieron 14 tesis doctorales aprobadas en la UBA. Publicamos unos 150 trabajos científicos en revistas internacionales con referato, y

participé como co-autor de 20 libros de la especialidad. Fui Presidente de la SAEM, de la FASEN, y de la SLAT, y Vice-Presidente de la Sociedad Argentina de Biología.

#### ■ NOTAS

- 1 Altschuler N., Davison T.A, Pisarev M.A.(1968). *Immune exophthalmos due to Harderian gland antigen. Endocrinology* 83;903.
- 2 Altschuler N., De Groot LJ, Pisarev M.A., Salvaneschi J.P., Utiger R.D., (1970).. *Serum TSH and thyroxine in goitrous subjects in Argentina. J. Clin. Endocr. Metab.* 30; 680
- 3 De Groot L.J., Pisarev M.A., Wilber J.F. (1968), *Cyclic AMP, production of goiter. Endocrinology* 83; 339.
- 4 DeGroot L.J., Hati R., Pisarev M.A. (1971) *KI and imidazole inhibition of TSH and cyclic AMP-induced thyroidal iodine secretion. Endocrinology* 88; 1217.
- 5 Altschuler N., DeGroot L.J., Pisarev M.A. (1972) *Studies on thyroidal colloid pinocytosis using a double isotope technique. Acta Endocrinol. (Copenhagen)* 7; 48.
- 6 Pisarev M.A.(1985) *Thyroid auto-regulation. J. Endocrinol. Invest.* 8; 475.
- 7 A.A.V.V. (1988) *Thyroid auto-regulation. Inhibition of goiter growth and of cyclic AMP formation in rats by iodinated derivatives of arachidonic acid. J. Endocrinol. Invest.* 11; 669.
- 8 Juvenal GJ, Pisarev MA, Thomasz L. (2009), *Role of TGF-beta in the regulation of thyroid function*

*and growth. Thyroid* 19; 881.

- 9 Kleiman de Pisarev D.L., Pisarev M.A., Spaulding S.W. (1979), *Early effects of TSH on RNA polymerase activity in the dog thyroid. Endocrinology* 104; 634.
- 10 A.A.V.V. (2003), *Comparative effects of L-thyroxine and 3,5,3' triiodothyroacetic acid (TRIAC) on euthyroid goiter and peripheral parameters. J. Clinical Endocrinol & Metab,* 88; 5287.
- 11 Dumont J.E., Hepburn A., Pisarev M.A. (1985) *Action of TSH on ADP-ribosylation in thyroid nuclei. Experientia* 41; 1453.
- 12 A.A.V.V. (2006), *Nicotinamide increases thyroid radiosensitivity by stimulating nitric oxide synthase expression and the generation of organic peroxides. Horm. & Metab. Res* 38; 12.
- 13 Bechtner G., Dugrillon A., Gartner R. Pisarev M.A., Uedelhoven W.M. (1994), *Identification of d-iodolactone in the extract of iodide treated Graves goiter and its inhibitory effect on the proliferation of isolated human thyroid follicles. Horm.& Metab.Res.* 26; 465.
- 14 A.A.V.V. (1981), *The role of sympathetic nervous system in the control of the goitrogenic response in the rat. Endocrinology* 109; 2202.
- 15 A.A.V.V. (2003), *Treatment of undifferentiated thyroid carcinoma by boron neutron capture therapy. Internatl. Journal Radiation Oncology, Biology & Physics,* 57; 1084.
- 16 A.A.V.V. (2015), *Assessment of biological effectiveness of boron*

neutron capture therapy in primary and metastatic melanoma cell lines. *Int J Radiat Biol.*; Jan; 91(1); 81-9.

17 A.A.V.V. (2004), *Biodistribution of p-borophenylalanine (BPA) in dogs with spontaneous undi-*

*fferentiated thyroid carcinoma (UTC). Appl. Radiat. & Isotopes*, 61; 911.