

ARTICOL DE SINTEZĂ

## Mecanismele etiopatogenetice implicate în dezvoltarea tiroiditei autoimune: sinteză narativă de literatură

Stela Vudu<sup>2†</sup>, Carolina Pitterschi<sup>2†</sup>, Lorina Vudu<sup>1,2†</sup>, Larisa Zota<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Laboratorul de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 02.05.2018  
Data acceptării spre publicare: 26.09.2018

### Autor corespondent:

Stela Vudu, doctorand  
Laboratorul de endocrinologie  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: stella.vudu@gmail.com

REVIEW ARTICLE

## Current etiopathogenetic mechanisms involved in the development of autoimmune thyroiditis: narrative review

Stela Vudu<sup>2†</sup>, Carolina Pitterschi<sup>2†</sup>, Lorina Vudu<sup>1,2†</sup>, Larisa Zota<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Chair of endocrinology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Laboratory of endocrinology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 02.05.2018  
Accepted for publication on: 26.09.2018

### Corresponding author:

Stela Vudu, PhD fellow  
Laboratory of endocrinology  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova  
e-mail: stella.vudu@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În ultimii ani, datorită cercetărilor în domeniu, au apărut noi date despre etiopatogenia tiroiditei autoimune, astfel lăsând loc pentru o nouă abordare diagnostică și terapeutică a pacientului cu tiroidită Hashimoto.

#### Ipoteza de cercetare

Prezentarea mecanismelor etiopatogenetice contemporane ale tiroiditei autoimune.

#### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuată sistematizarea informației referitoare la etiopatogenia tiroiditei autoimune. O atenție deosebită a fost acordată datelor recente despre rolul TLR și a microbiotei. Un număr limitat de studii sunt disponibile, actualmente, la acest subiect, de aceea acest articol de sinteză prezintă ultimele date, care pot servi drept imbold pentru noi cercetări în domeniu.

### Rezumat

**Introducere.** Tiroidita autoimună are o prevalență înaltă. Manifestările clinice ale hipotiroidiei de origine autoimună nu întotdeauna sunt ameliorate de tratamentul cu levotiroxină, lăsând, astfel, loc de dezbateri în ceea ce privește abordarea clinică a acestor pacienți. În ultimul timp, se vorbește tot mai mult despre influența receptorilor TLR, a microbiotei asupra mecanismelor etiopatogenetice din tiroidita autoimună. Ast-

### What is not known yet, about the topic

New data have recently emerged about the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis, thus leading to a new diagnostic and therapeutic approach of the patient with Hashimoto's thyroiditis.

#### Research hypothesis

Presentation of the contemporary etiopathogenetic mechanisms of autoimmune thyroiditis.

#### Article's added novelty on this scientific topic

The systematization of information on the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis has been carried out, with particular attention given to recent data on the role of TLRs and microbiota. A limited number of studies are currently available on this subject, so a review article presents the latest data, which can serve as an impulse for new research in the field.

### Abstract

**Introduction.** Autoimmune thyroiditis has a high prevalence. Clinical manifestations of hypothyroidism due to Hashimoto thyroiditis are not always improved by levothyroxine treatment, thus causing debate on the clinical approach of these patients. Lately, researches in the field suggest Toll-like receptors, the microbiota influence the etiopathogenetic mechanisms of autoimmune thyroiditis. Thus, recent data

fel, datele recente ar putea, în viitorul apropiat, schimba modul de abordare a pacientului cu tiroidită autoimună – de la testele diagnostice până la principiile de tratament. În această lucrare, ne-am propus să facem review-ul datelor din literatură referitoare la mecanismele de dezvoltare ale tiroiditei autoimune.

**Material și metode.** Pentru a selecta datele din literatură, am folosit baza de date PubMed, utilizând cuvintele cheie „*autoimmune thyroiditis*”, „*TLR*”, „*microbiota*”. Astfel, a fost sintetizată informația despre etiopatogenia tiroiditei autoimune.

**Rezultate.** Mecanismele patogenetice contemporane din tiroidita autoimună sunt mimicria moleculară, activarea matorului, apoptoza celulelor tiroidiene. Studiile recente evidențiază rolul microbiotei și al activării aberante a sistemului imun înăscut în patogenia tiroiditei autoimune.

**Concluzii.** Cunoașterea noilor mecanisme etiopatogenetice în tiroidita autoimună va oferi, în viitor, posibilitatea unei noi abordări diagnostice și terapeutice a pacientului cu hipotiroidie.

**Cuvinte cheie:** tiroidită autoimună, TLR, microbiotă.

## Introducere

Tiroidita autoimună (TA) este cea mai frecvent întâlnită patologie autoimună a tiroidei, caracterizată prin infiltrarea limfocitară a țesutului tiroidian [1]. Indicatorii biochimici ai maladiei sunt anticorpii împotriva tireoperoxidazei și tiroglobulinei. TA poate evolua spre hipotiroidie, necesitând tratament de substituție cu levotiroxină. Conform datelor Vudu L. (2014), 2-6% din populație suferă de hipotiroidie [2], ajungând până la 9,5% din populația adultă, conform datelor lui Hollowell J. ș. a. [3]. Tiroidita autoimună se întâlnește, mai frecvent, la femei decât la bărbați, iar raportul este de 7:3 [4].

Sunt câteva mecanisme etiopatogenetice recunoscute în dezvoltarea TA, care implică atât limfocitele B, cât și T. Limfocitele B ale celulelor tiroidiene sunt activate și secretă anticorpi tiroidieni, iar limfocitele T secretă citokine, joacă un rol în formarea de anticorpi, în apoptoza celulelor tiroidiene și în reglarea răspunsului imun local [5].

Obiectivul acestui articol a fost prezentarea mecanismelor patogenetice contemporane ale tiroiditei autoimune.

## Material și metode

Sursa de căutare a fost baza de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; *US National Library of Medicine, National Institute of Health*) [6]. Articolele au fost selectate în baza cuvintelor cheie „*autoimmune thyroiditis*”, „*TLR*”, „*microbiota*”, publicate în perioada anilor 2000-2017. De asemenea, am căutat sursele bibliografice ale articolelor identificate prin această căutare și le-am selectat pe cele considerate relevante. Au fost reținute titlurile ce puteau conține informație despre patogenia tiroiditei autoimune, rolul microbiotei și inflamației subclinice în dezvoltarea tiroiditei autoimune. Datele obținute au fost sistematizate, analizate și prezentate sub forma unei sinteze narrative.

could in the near future change the approaches to proper diagnostic tests and treatment principles of the patient with autoimmune thyroiditis. In this paper we intend to review the literature in terms of mechanisms of development of autoimmune thyroiditis.

**Material and methods.** The PubMed database was used in order to select the data from the literature, using the keywords “*autoimmune thyroiditis*”, “*TLR*”, “*microbiota*”. Thus, the information containing the data on the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis was retained.

**Results.** Contemporary pathogenetic mechanisms of autoimmune thyroiditis are molecular mimicry, bystander activation, and thyroid cell apoptosis. Recent studies highlight the role of microbiota and aberrant activation of the innate immune system in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis.

**Conclusions.** Knowing the new etiopathogenetic mechanisms in autoimmune thyroiditis will in the future provide the possibility of a new diagnostic and therapeutic approach of the patient with hypothyroidism.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, TLR, microbiota.

## Introduction

Autoimmune thyroiditis (AT) is the most common autoimmune pathology of the thyroid, characterized by lymphocytic infiltration of thyroid tissue [1]. Biochemical indicators of the disease are antibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin. AT may evolve to hypothyroidism, requiring levothyroxine substitution treatment. According to Vudu L. (2014), 2-6% of the population suffer from hypothyroidism [2], reaching up to 9.5% of the adult population, according to Hollowell J. *et al.* [3]. Autoimmune thyroiditis occurs more frequently in women than in men, and the ratio is 7: 3 [4].

There are several etiopathogenetic mechanisms recognized in AT development, involving both B and T lymphocytes. Thyroid cells B lymphocytes are activated and secrete thyroid antibodies. Cytokine-secreting T lymphocytes play a role in antibody formation, in thyroid cell apoptosis and in regulating local immune response [5].

The purpose of this article is to present the contemporary pathogenetic mechanisms of autoimmune thyroiditis.

## Material and methods

The search source was the PubMed online database (National Medicine Library of the United States National Institutes of Health) [6]. The articles were selected based on the keywords “*autoimmune thyroiditis*”, “*TLR*”, “*microbiota*”, published during the period 2000-2017. We have also searched for the bibliographic sources of articles identified by this search and selected those that were considered relevant. The titles that could contain information about autoimmune thyroid disease pathogenesis, the role of microbiota and subclinical inflammation in the development of autoimmune thyroiditis were retained. The data obtained were systematized and analyzed.

## Rezultate

### Prelucrarea informației

În baza de date PubMed au fost găsite 312 articole care au corespuns criteriilor de căutare, publicate între anii 2000 – 2017. După analiza titlurilor, 123 de articole au fost considerate ca fiind probabil relevante temei acestui review. Au fost selectate articolele în limba engleză. A fost obținut accesul la textul integral al tuturor articolelor. De asemenea, am consultat sursele bibliografice ale articolelor identificate prin căutarea respectivă și le-am selectat pe cele considerate pertinente.

Tiroidita autoimună este una din cele mai frecvente cauze ale hipotiroidiei primare [7]. Ea se caracterizează clinic prin eu-, hiper- sau hipotiroidie, cu sau fără gușă. Histologic, se descrie infiltrația limfoidă a tiroidei, care include celule B și T, și distrugere foliculară. Majoritatea pacienților au un titru crescut de anticorpi împotriva antigenilor tiroidieni.

Câteva mecanisme patogenetice au fost descrise în patogeneza TA. Mimicria moleculară implică răspunsul imun la un antigen străin care, structural, este asemănător cu substanța endogenă. În timpul unei infecții bacteriene, se provoacă răspunsul anticorpilor și celulelor T ale gazdei și poate avea loc o reacție încrucișată cu proteina de șoc termic a gazdei [8]. Dacă proteina mimată este un antigen tiroidian, poate apărea tiroidita.

Activarea matorului este detectarea unui virus în celulele tiroidiene, care poate provoca eliberarea locală de citokine și activarea celulelor T tiroidiene specifice [9].

Antigenele HLA clasa II sunt prezente pe celulele tiroidiene foliculare ale pacienților cu TA, dar nu și ale celor fără TA, și au rolul de celule prezentatoare de antigen [10]. Câteva constatări susțin această ipoteză:

- interferonul gamma poate induce moleculele MHC clasa II pe celulele foliculare tiroidiene [11];
- celulele foliculare tiroidiene, care exprimă molecule MHC de clasa II, pot prezenta antigenele peptidice virale celulelor T umane clonate [12].

Apoptoza celulelor tiroidiene este fenomenul patologic principal din TA.

Celulele epiteliale tiroidiene normale exprimă receptorul apoptozei Fas, activarea căruia ar putea contribui la distrugerea celulelor foliculare caracteristice TA [13]. IL-1, produsă de celulele T, induce exprimarea ligandului Fas și, astfel, provoacă auto-apoptoza [14].

Triggerii TA sunt aportul excesiv de iod [15], unele medicamente și infecții [16], microchimerismul fetal [17], sarcina și sexul feminin [18], stresul, susceptibilitatea genetică [19].

În pofida prevalenței înalte, mecanismele etiopatogenetice ale maladiei nu sunt pe deplin elucidate.

În ultimii ani, apar tot mai multe date despre noi mecanisme implicate în patogeneza TA, cum ar fi rolul microbiotei și rolul TLR. Studiile recente au demonstrat rolul activării aberante a sistemului imun în născut în patogeneza TA. TLR este o familie de 10 receptori ai suprafeței celulare, care, împreună cu receptorii IL-1, formează superfamilia „*interleukin-1 receptor / toll-like receptor*” [20]. TLR sunt numiți astfel pentru similitudinea lor cu Toll, un receptor al *Drosophila*, care

## Results

### Information processing

A number of 312 articles matching the search criteria were found in the PubMed database and published between 2000 and 2017. A number of 123 articles were considered likely to be relevant to this review, after the titles analysis. The articles in English have been selected. Access to the full text of all articles has been obtained. We also looked at the bibliographic sources of the articles identified by this search and selected those that were considered pertinent.

Autoimmune thyroiditis is one of the most common causes of primary hypothyroidism [7]. It is characterized clinically by eu-, hyper- or hypothyroidism, with or without goiter. The histology describes lymphoid infiltration of the thyroid, which includes B and T cells and follicular destruction. Most patients have high antibody titers against thyroid antigens.

Several pathogenetic mechanisms have been described in the pathogenesis of AT. Molecular mimicry involves the immune response to a foreign antigen that is structurally similar to the endogenous substance. During a bacterial infection, the response of the host include antibodies and T cells response and a cross reaction with the host's thermal shock protein may occur [8]. If the mimic protein is a thyroid antigen, thyroiditis may occur.

Bystander activation is the detection of a virus in thyroid cells, which may cause local cytokine release and activation of specific thyroid T cells [9].

Class II HLA antigens are present on follicular thyroid cells of patients with AT, but not healthy people, and play the role of antigen presenting cells [10]. Several findings support this hypothesis:

- interferon gamma can induce MHC class II molecules on thyroid follicular cells [11];
- thyroid follicular cells expressing MHC class II molecules may present the viral peptide viruses to cloned human T cells [12].

Apoptosis of thyroid cells is the primary pathological phenomenon of AT. Normal thyroid epithelial cells express the Fas apoptosis receptor, activation of which could contribute to the destruction of AT characteristic follicular cells [13]. IL-1 produced by T cells induces expression of the Fas ligand and thus causes auto-apoptosis [14].

AT triggers are excessive iodine intake [15], some drugs and infections [16], fetal microchimerism [17], pregnancy and female sex [18], stress, genetic susceptibility [19].

Despite the high prevalence, the etiopathogenetic mechanisms of the disease are not fully elucidated. In recent years, there is growing evidence of new mechanisms involved in AT pathogenesis, such as the role of the microbiota and the role of TLRs. Recent studies have demonstrated the role of aberrant activation of the innate immune system in the pathogenesis of AT. TLR is a family of 10 cell surface receptors, which together with IL-1 receptors form the superfamily of the *interleukin-1 receptor / toll-like receptor* [20]. TLRs are so named for their similarity to Toll, a *Drosophila* receptor that is crucial in protecting against fungal infection [21]. These receptors protect

este crucial în protecția împotriva infecției fungice [21]. Acești receptori protejează mamiferele de microorganisme, provocând răspunsul sistemului imun înăscut [22]. Răspunsul imun înăscut activează genele pentru câteva citokine inflamatorii și este esențial pentru dezvoltarea imunității adaptive antigen-specifice, atât umorale, cât și celulare [23]. TLR sunt prezente în monocite, macrofagi, celule imune. TLR3, care mediază răspunsul antiviral [24], este prezent, preponderent, în celulele dendritice – celule prezentatoare de antigen, care procesează, apoi prezintă peptidele antigenice celulelor limfoide din organele limfoide [25]. Recent, TLR3 au fost descrise pe celulele nonimune, în asociere cu maladiile autoimune. TLR3 din celulele beta ale pancreasului sunt implicate în patogeniza insulinitei și diabetului de tip 1 [26] și, mai nou, în tiroidita autoimună [27].

Un număr tot mai mare de dovezi sugerează implicarea microorganismelor comensale nepatogene în dezvoltarea tiroiditei Hashimoto, prin inducerea răspunsurilor imune proinflamatorii la gazdă. Studiile arată rolul critic al microbiotei intestinale comensale în dezvoltarea bolilor autoimune. Microbiota intestinală este compusă din peste 1200 de specii de bacterii anaerobe și aerobe, bacteriofagi, viruși și fungi [28]. Această populație de bacterii este reprezentată, preponderent, de speciile *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* și *Verrucomicrobia*. Un studiu, publicat recent în *Thyroid*, arată că pacienții cu HT au o microbiotă intestinală mai variată și mai bogată ( $\alpha$ -diversitate) decât persoanele sănătoase [29]. Specia *Firmicutes* era mai abundentă, iar *Bacteroidetes* mai puțin abundentă, ceea ce este caracteristic microbiotei gazdei sănătoase, dar se întâlnește și în obezitate, și la subiecții cu sindromul colonului iritabil [30]. Conform rezultatelor aceluiași studiu, *Parabacteroides* și *Paraprevotella* au fost scăzute la pacienții cu TA. În studiile anterioare, s-a constatat că aceste specii au un rol important în menținerea sănătății umane. Prin urmare, la pacienții cu TA, nivelurile scăzute ale acestora pot conduce la distrugerea barierei mucoase intestinale, ducând la translocarea bacteriilor și a produselor acestora prin bariera mucoasei și, prin urmare, la activarea răspunsului imun [31]. Alte specii au fost, de asemenea, crescute la pacienții cu TA: *Blautia*, *Dorea*, *Clostridium sensu stricto 1*, *Haemophilus*, *Eubacterium hallii group*, *Eubacterium ruminantium group*, *Roseburia*, *Butyricoccus*, *Streptococcus*, *Fusicatenibacter*, *Anaerostipes*, *Romboutsia*, *Coprococcus 2* și *Subdoligranulum* [29]. În studiile anterioare, abundența crescută a acestor specii s-a dovedit a fi legată de bolile autoimune sau inflamatorii. În scleroza multiplă [32, 33], diabetul de tip 1 [34, 35, 36], bolile reumatice [37, 38], precum și în obezitate [39, 40, 41] și diabetul de tip 2 [42, 43], se remarcă disbioză intestinală.

Este interesant că modificările microbiotei intestinale sunt asemănătoare la pacienții cu SCI și TA. Câteva studii recente privind microbiota la pacienții cu SCI au raportat creșteri ale abundenței *Firmicutes*, *Ruminococcus torques*, *Streptococcus* și *Lachnospiraceae*, iar nivelul de abundență a corelat pozitiv cu simptomele intestinale [44, 45].

Homeostazia intratiroidiană și a iodtironinelor periferice depinde, în mare măsură, de funcția enzimelor, pompelor ionice, transportatorilor, ale căror activitate este modulată de iod-

mammalian microorganisms, causing innate immune system response [22]. Immune innate response activates genes for several inflammatory cytokines and is essential for the development of antigen-specific adaptive immunity, humoral, as well as cellular [23]. TLRs are present in monocytes, macrophages, immune cells. TLR3, mediating the antiviral response [24], are present predominantly in dendritic cells – antigen presenting cells that process, then present antigenic peptides to lymphoid cells from lymphoid organs [25]. Recently, TLR3 have been described on non-immune cells in association with autoimmune diseases. TLR3 in pancreatic beta cells are involved in the pathogenesis of insulinitis and type 1 diabetes [26] and, more recently, in autoimmune thyroiditis [27].

A growing body of evidence suggests the involvement of non-pathogenic commensal microorganisms in the development of Hashimoto thyroiditis by inducing pro-inflammatory immune responses in the host. Studies show the critical role of commensal intestinal microbiota in the development of autoimmune diseases. The intestinal microbiota is composed of over 1200 species of anaerobic and aerobic bacteriophages, viruses and fungi [28]. This bacterial population is predominantly represented by the species *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* and *Verrucomicrobia*. A recent study in *Thyroid* shows that HT patients have a more diverse and richer intestinal microbiota ( $\alpha$ -diversity) than healthy individuals [29]. *Firmicutes* was more abundant and *Bacteroidetes* less abundant, which is characteristic for healthy host's microbiota, but also occurs in obesity and in subjects with irritable bowel syndrome [30]. According to the results of the same study, *Parabacteroides* and *Paraprevotella* were low in patients with AT. In previous studies, it has been found out that these species play an important role in maintaining human health. Therefore, in patients with AT, their low levels can lead to the destruction of the intestinal mucosa barrier, leading to the translocation of bacteria and their products via the mucosal barrier and, consequently, to the activation of the immune response [31]. Other species were also higher in patients with AT: *Blautia*, *Dorea*, *Clostridium sensu stricto 1*, *Haemophilus*, *Eubacterium hallii group*, *Eubacterium ruminantium group*, *Roseburia*, *Butyricoccus*, *Streptococcus*, *Fusicatenibacter*, *Anaerostipes*, *Romboutsia*, *Coprococcus 2* and *Subdoligranulum* [29]. In previous studies, the high abundance of these species has been shown to be linked to autoimmune or inflammatory diseases. Intestinal dysbiosis is noted in multiple sclerosis [32, 33], type 1 diabetes [34, 35, 36], rheumatic diseases [37, 38] and obesity [39, 40, 41].

Interestingly, changes in intestinal microbiota are similar in patients with IBS and AT. Several recent microbiota studies in IBS patients reported increases in the abundance of *Firmicutes*, *Ruminococcus torques*, *Streptococcus* and *Lachnospiraceae*, and abundance was positively correlated with intestinal symptoms [44, 45].

Intra-thyroid homeostasis and peripheral iodothyronines depend to a large extent on the function of enzymes, ion pumps, transporters whose activity is modulated by iodothyronine themselves, and the availability of two micronutrients: iodine and selenium.

tironine însele, dar și de disponibilitatea a doi micronutrienți: iod și seleniu.

Seleniul este un constituent obligatoriu al selenoproteinelor [46], printre care, sunt deiodinazele, care reglează homeostazia tiroidiană periferică [47]. Absorbția de seleniu are loc în duoden și la nivelul cecului și poate varia în funcție de forma sa chimică [48]. Tiroida are cel mai mare conținut de seleniu pe gram de țesut din întregul corp [49]. S-a determinat că unele bacterii intestinale, cum ar fi *Escherichia coli*, *Clostridia* și *Enterobacteria* sunt purtătoare de gene care codifică selenoproteine [50].

Într-un studiu recent [51], s-a dovedit că seleniul, care nu este absorbit în intestinul subțire, poate fi preluat în mod activ în colon și metabolizat de microbiotă, reprezentând o concurență pentru substrat, ceea ce determină o reducere a bioaccesibilității seleniului, așa cum este demonstrat de efectul invers, exercitat de prezența unei microbiote inactivă [51]. Astfel, bacteriile pot concura cu gazda, în special, în prezența unei cantități limitate de seleniu, iar creșterea absorbției de seleniu de către bacteriile intestinale poate influența negativ expresia selenoproteinelor la gazdă [52].

### Discuții

Tiroidita autoimună este cea mai răspândită boală autoimună [53] și cea mai frecventă cauză de hipotiroidie [54]. Ea este diagnosticată în baza datelor clinice, ultrasonografice și prezența anticorpilor împotriva antigenilor tiroidieni. Majoritatea pacienților au un titru crescut de anticorpi împotriva tiroperoxidazei. Tratamentul actual al hipotiroidiei de origine autoimună se bazează pe administrarea hormonilor tiroidieni sintetici, care nu întotdeauna ameliorează simptomele pacientului. În etiopatogenia tiroiditei autoimune sunt implicați atât factori genetici, cât și non-genetici. Mimicria moleculară, activarea martorului, apoptoza celulelor tiroidiene sunt mecanisme cu rol în apariția și dezvoltarea tiroiditei Hashimoto. Studiile recente au demonstrat rolul activării aberante a sistemului imun înnăscut în patogeneza TA [31]. Microbiota intestinală și microorganismele comensale nepatogene sunt implicate în dezvoltarea TA, prin provocarea răspunsurilor imune proinflamatorii la gazdă [31]. Noile mecanisme etiopatogenetice cercetate în ultimii ani, cu implicarea microbiotei intestinale și a TLR, vor permite elaborarea unor noi tratamente, bazate, mai curând, pe mecanisme, decât pe manifestări clinice.

### Concluzii

Studiile recente sugerează că microbiota și activarea aberantă a sistemului imun înnăscut joacă un rol aparte în patogeneza tiroiditei autoimune la subiecții cu predispoziție genetică. Un număr limitat de studii a abordat aceste interrelații și este nevoie de mai multe cercetări pentru a confirma sau infirma ipotezele respective, pentru ca noi strategii de diagnostic și tratament să fie implementate.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Selenium is a mandatory constituent of selenoproteins [46], among which deiodinases, which regulate peripheral thyroid homeostasis [47]. Absorption of selenium occurs in the duodenum and at the level of the cecum and may vary depending on its chemical form [48]. The thyroid has the highest selenium content per gram of whole body tissue [49]. It has been determined that some intestinal bacteria, such as *Escherichia coli*, *Clostridia* and *Enterobacteria*, are carriers of genes encoding selenoproteins [50].

In a recent study [51], it has been shown that selenium, which is not absorbed in the small intestine, can be actively taken up in the colon and metabolized by the microbiota, representing a competition for the substrate, which results in a reduction in bioavailability of selenium, as evidenced by the inverse effect of an inactive microbiota [51]. Thus, bacteria can compete with the host, especially in the presence of a limited amount of selenium, and the increase in selenium uptake by intestinal bacteria can negatively influence the expression of selenoproteins in the host [52].

### Discussion

Autoimmune thyroiditis is the most prevalent autoimmune disease [53] and the most common cause of hypothyroidism [54]. It is diagnosed based on clinical, ultrasonographic data and the presence of antibodies against thyroid antigens. Most patients have increased antibody titers against thyroid peroxidase. Current treatment of hypothyroidism due to Hashimoto thyroiditis is based on the administration of synthetic thyroid hormones, which does not always alleviate the symptoms of the patient. In the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis, both genetic and non-genetic factors are involved. Molecular mimicry, bystander activation, thyroid cell apoptosis are mechanisms that play a role in the development of Hashimoto's thyroiditis. Recent studies have demonstrated the role of aberrant activation of the innate immune system in AT pathogenesis [31]. The intestinal microbiota and non-pathogenic commensal microorganisms are involved in the development of AT by causing pro-inflammatory immune responses in the host [31]. The new etiopathogenetic mechanisms researched in recent years, involving intestinal microbiota and TLRs, will allow the development of new treatments based on mechanisms rather than clinical manifestations.

### Conclusions

Recent studies suggest that microbiota and aberrant activation of the innate immune system play a special role in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis in subjects with genetic predisposition. A limited number of studies have approached these interrelations, and more research is needed to confirm or refute these hypotheses in order for new diagnostic and treatment strategies to be implemented.

### Declaration of conflicting interests

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului. Versiunea finală a fost citită și aprobată în către toți autorii.

## Referințe / references

- Zaletel K., Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr. Genomics*, 2011; 12 (8): 576-588.
- Vudu L. Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticul și terapiei hipotiroidiei (revista literaturii). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2014; 4 (45): 197.
- Hollowell J., Staehling N., Flanders W., Hannon W., Gunter E., Spencer C., Braverman L. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 489-499.
- Whitacre C. Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology*, 2001; 2 (9): 777-780.
- Liblau R., Singer S., McDevitt H. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol. Today*, 1995; 16 (1): 34.
- PubMed [Internet]. Bethesda (MD): US National Library of Medicine. „PubMed.gov”. Disponibil la adresa: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/]. Accesat pe: 13.03.2018.
- Tunbridge W., Evered D., Hall R., Appleton D., Brewis M., Clark F., Evans J., Young E., Bird T., Smith P. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1977; 7 (6): 481.
- Heufelder A., Wenzel B., Gorman C., Bahn R. Detection, cellular localization, and modulation of heat shock proteins in cultured fibroblasts from patients with extrathyroidal manifestations of Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 73 (4): 739.
- Arata N., Ando T., Unger P., Davies T. By-stander activation in autoimmune thyroiditis: studies on experimental autoimmune thyroiditis in the GFP+ fluorescent mouse. *Clin. Immunol*, 2006; 121 (1): 108.
- Khoury E., Pereira L., Greenspan F. Induction of HLA-DR expression on thyroid follicular cells by cytomegalovirus infection *in vitro*. Evidence for a dual mechanism of induction. *Am. J. Pathol.*, 1991; 138 (5): 1209.
- Davies T. The role of human thyroid cell Ia (DR) antigen in thyroid autoimmunity (p. 51). In: *Autoimmunity and the thyroid*, Walfish P., Wall J., Volpe R. (Eds), Academic Press, New York, 1985.
- Londei M., Bottazzo G., Feldmann M. Human T-cell clones from autoimmune thyroid glands: specific recognition of autologous thyroid cells. *Science*, 1985; 228 (4695): 85.
- Giordano C., Stassi G., De Maria R., Todaro M., Richiusa P., Papoff G., Ruberti G., Bagnasco M., Testi R., Galluzzo A. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*, 1997; 275 (5302): 960.
- Stassi G., Di Liberto D., Todaro M., Zeuner A., Riccio-Vitiani L., Stoppaciaro A., Ruco L., Farina F., Zummo G., De Maria R. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat. Immunol*, 2000; 1(6): 483.
- Rose N., Bonita R., Burek C. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun. Rev.*, 2002; 1 (1-2): 97-103.
- Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*, 2010; 20 (7): 763-70.
- Bianchi D., Zickwolf G., Weil G., Sylvester S., DeMaria M. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93(2): 705-8.
- Brix T., Hansen P., Kyvik K., Hegedüs L. Preliminary evidence of a noncausal association between the X-chromosome inactivation pattern and thyroid autoimmunity: a twin study. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010; 18 (2): 254-7.
- Hansen P., Brix T., Iachine I., Kyvik K., Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006; 154 (1): 29-38.
- Wikipedia [internet]. Disponibil la adresa: [https://en.wikipedia.org/wiki/Toll-like\_receptor]. Accesat pe 13.03.18.
- Kawashima A., Yamazaki K., Hara T., Akama T., Yoshihara A., Sue M. *et al.* Demonstration of innate immune responses in the thyroid gland: potential to sense danger and a possible trigger for autoimmune reactions. *Thyroid*, 2013; 23 (4): 477-87.
- Michelsen K., Doherty T., Shah P., Arditi M. TLR signaling: an emerging bridge from innate immunity to atherogenesis. *J. Immunol.*, 2004; 173: 5901-5907.23. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 2003; 21: 335-376.
- Doyle S., O'Connell R., Vaidya S., Chow E., Yee K., Cheng G. Toll-like receptor 3 mediates a more potent antiviral response than Toll-like receptor 4. *J. Immunol*, 2003; 170 (7): 3565-71.
- Muzio M., Bosisio D., Polentarutti N. *et al.* Differential expression and regulation of toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *J. Immunol.*, 2000; 164 (11): 5998-6004.
- Wen L., Peng J., Li Z., Wong F. The effect of innate immunity on autoimmune diabetes and the expression of Toll-like receptors on pancreatic islets. *J. Immunol.*, 2004; 172 (5): 3173-80.
- Norikazu H., Lewis C., Kelly V. *et al.* Thyrocytes express a functional Toll-like receptor 3: overexpression can be induced by viral infection and reversed by phenylmethimazole and is associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Molecular Endocrinology*, 2005; 19 (5): 1231-1250.
- Schroeder B., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.*, 2016; 22: 1079-1089.
- Zhao F., Feng J., Li J. *et al.* Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients. *Thyroid*, 2018; 28 (2): 175-186.
- Jeffery I., O'Toole P., Öhman L., Claesson M., Deane J., Quigley E., Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*, 2012; 61: 997.
- Virili C., Centanni M. The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2017; 458 (15): 39-43.
- Miyake S., Kim S., Suda W. *et al.* Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS One*, 2015;10 (9): e0137429.
- Glenn J., Mowry E. Emerging concepts on the gut microbiome and multiple sclerosis. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2016; 36 (6): 347-57.

## Authors' contribution

The authors contributed equally to writing the article. The final manuscript was read and approved by all authors.

34. Hu C., Wong F., Wen L. Type 1 diabetes and gut microbiota: Friend or foe? *Pharmacol. Res.*, 2015; 98: 9-15.
35. Güllden E., Wong F., Wen L. The gut microbiota and type 1 diabetes. *Clin. Immunol.*, 2015; 159 (2):143-53.
36. Vaarala O. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Rev. Diabet. Stud.*, 2012; 9 (4): 251-9.
37. Asquith M., Elewaut D., Lin P., Rosenbaum J. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2014; 28 (5): 687-702.
38. Stoll M., Cron R. The microbiota in pediatric rheumatic disease: epiphenomenon or therapeutic target? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2016; 28 (5): 537-43.
39. Karlsson F., Tremaroli V., Nielsen J. *et al.* Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*, 2013; 62: 3341-9.
40. Ley R., Turnbaugh P., Hamady M., Yatsunenko T. *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009; 457: 480-4.
41. Turnbaugh P., Klein S. *et al.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444: 1022-3.
42. Tilg H., Moschen A. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, 2014; 63 (9): 1513-21.
43. Lassenius M., Pietilainen K., Kaartinen K. *et al.* Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1809-15.
44. Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H., Kajander K., Kekkonen R., Tims S., de Vos W. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2011; 141: 1792-1801.
45. Jeffery I., O'Toole P., Öhman L., Claesson M., Deane J., Quigley E., Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*, 2012; 61: 997.
46. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2015; 22 (5): 392-401.
47. Köhrle J. Thyroid hormone deiodinases – a selenoenzyme family acting as gate keepers to thyroid hormone action. *Acta. Med. Austriaca*, 1996; 23: 17-30.
48. Mehdi Y., Hornick I., Istasse L., Dufresne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 2013; 18: 3292-3311.
49. Duntas L. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm. Metab. Res.*, 2015; 47: 721-726.
50. Hrdina J., Banning A., Kipp A. *et al.* The gastrointestinal microbiota affects the selenium status and selenoprotein expression in mice. *J. Nutr. Biochem.*, 2009; 20: 638-648.
51. Lavu R., van de Wiele T., Pratti V., Tack F., Du Laing G. Selenium bioaccessibility in stomach, small intestine and colon: comparison between pure Se compounds, Se-enriched food crops and food supplements. *Food Chem.*, 2016; 197: 382-387.
52. Kasaikina M., Kravtsova M., Lee B. *et al.* Dietary selenium affects host selenoproteome expression by influencing the gut microbiota. *FASEB J.*, 2011; 25: 2492-2499.
53. Cooper G., Stroehla B. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2003; 2: 119-125.
54. Vanderpump M. The epidemiology of thyroid disease. *Br. Med. Bull.*, 2011; 99: 39-51.