

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Νόσοι του θυρεοειδούς και μικροβίωμα του εντέρου

Το ανθρώπινο μικροβίωμα συνιστά αναπόσπαστο συστατικό του μηχανισμού ανάπτυξης, διαφοροποίησης και ωρίμανσης του ανοσοποιητικού συστήματος, που σημειώτεον ότι κατά 70% βρίσκεται στον εντερικό βλεννογόνο. Είναι γνωστό επίσης ότι ποσοτική και ποιοτική διαταραχή της ποιοτικής και της ποσοτικής σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου έχουν συνδεθεί με πολλές νοσηρές καταστάσεις του ανθρώπου, μεταξύ των οποίων τα αυτοάνοσα νοσήματα κατέχουν σημαντική θέση. Οι αυτοάνοσες νόσοι του θυρεοειδούς είναι από τις πλέον οργανοειδικές αυτοάνοσες νόσους με παγκόσμια επίπτωση >5%. Μεταξύ των αυτοάνοσων νόσων του θυρεοειδούς οι πλέον συνήθεις είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και η νόσος Graves. Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για τη δημιουργία των αυτοάνοσων θυρεοειδικών νόσων, όπως γενετικοί και περιβαλλοντικοί, αλλά η ακριβής αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Μέχρι σήμερα δεν είναι σαφές εάν τα βακτήρια του ανθρώπινου μικροβιώματος μπορούν να διεγείρουν, να τροποποιήσουν, να προβλέψουν ή και να αποτελέσουν μέρος της θεραπείας. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση τυχόν διαταραχών της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας (δυσβίωσης) που σχετίζονται με τις αυτοάνοσες θυρεοειδικές νόσους. Τέλος, σημειώνεται η διερεύνηση της σχέσης της δυσβίωσης του εντέρου με τους καλοήθεις όζους και το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία έτη πληθώρα δημοσιεύσεων αναφέρονται στο ανθρώπινο μικροβίωμα και στη βιολογική του σημασία για τον οργανισμό. Ο όρος «μικροβίωμα» περιγράφει το σύνολο της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας μαζί με το γενετικό της υλικό.^{1,2}

Η μικροβιακή χλωρίδα του ανθρώπου περιλαμβάνει όλες τις μεγάλες ομάδες μικροβίων (βακτήρια, ιούς, μύκητες και πρωτόζωα), με τα βακτήρια και τους ιούς να συνιστούν τις πολυπληθέστερες ομάδες.³ Τα δεδομένα που υπάρχουν αφορούν στα βακτήρια, καθ' όσον σχεδόν οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται σε αυτή την ομάδα μικροβίων. Ειδικότερα, τέσσερις κυρίως φυλές κυριαρχούν στη χλωρίδα του εντέρου: *Firmicutes* (περιλαμβάνουν τους Gram θετικούς κόκκους, τους βάκιλλους, τα κλωστηρίδια), *Bacteroidetes* (περιλαμβάνουν τα *Bacteroides*, τις πορφυρομονάδες), *Actinobacteria* (περιλαμβάνουν τα μυκοβακτηρίδια, τις νοκάρδιες, τα κορυνοβακτηρίδια) και

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(4):439-445
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(4):439-445

Ι. Λεγάκης,¹
Γ. Χρούσος,²
Σ. Χατζηπαναγιώτου³

¹Όμιλος ΙΑΣΩ και European University of Cyprus, Λευκωσία, Κύπρος

²Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³Βιοπαθολογικό Εργαστήριο, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Gut microbiome
and thyroid diseases

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αυτοανοσία
Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς
Μικροβίωμα
Νόσοι θυρεοειδούς

Υποβλήθηκε 1.6.2022

Εγκρίθηκε 11.6.2022

Proteobacteria (περιλαμβάνουν τα εντεροβακτηριακά, τα δονάκια, τα ελικοβακτηρίδια).^{4,5} Η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα βρίσκεται σε διαφορετικούς αριθμούς και σύνθεση στον γαστρεντερικό σωλήνα (η πλέον αποικισμένη περιοχή του ανθρώπινου σώματος), στο δέρμα, στη στοματική κοιλότητα, στο αναπνευστικό σύστημα (άνωτερο και κατώτερο), στον κόλπο, στον πλακούντα και στη μήτρα των γυναικών. Με βάση σχετικά πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε ότι μικρόβια εντοπίζονται ακόμη σε περιοχές που θεωρούνταν μέχρι πρότινος στείρες μικροβίων, όπως η αμνιακή κοιλότητα στο έμβρυο, οι μαστοί, το κεντρικό νευρικό σύστημα κ.ά.⁶

Σημειώνεται ότι η φυσιολογική χλωρίδα περιλαμβάνει περίπου 10-100 τρισεκατομμύρια μικρόβια που ανήκουν σε 35.000 περίπου διαφορετικά είδη⁷ και σε 2,5-3 εκατομμύρια εκφραζόμενα γονίδια.^{8,9} Αντίστοιχα, το σύνολο των ανθρώπινων κυττάρων υπολογίζεται σε 10 τρισεκατομμύρια, ενώ η γενετική έκφρασή τους αναφέρεται σε 20.000-30.000 γονίδια.¹⁰ Η διαφορά αυτή προκύπτει από το γεγονός ότι

μόνο το 2–3% του γονιδιώματος των ανθρώπινων κυττάρων εκφράζεται, σε αντίθεση με τα βακτήρια όπου η γενετική έκφρασή τους ανέρχεται σε 95–98%. Το εν λόγω δεδομένο υποστηρίζει την άποψη ότι το 99% των εκφραζόμενων γονιδίων στον άνθρωπο είναι μικροβιακής προέλευσης.^{11,12}

Σύμφωνα με τα στοιχεία αυτά, είναι ακριβής ο ορισμός ότι ο άνθρωπος θεωρείται υπεροργανισμός^{13–15} και δεν φαίνεται να ισχύει η παλαιά δοξασία ότι «είσαι ό,τι τα γονίδια σου καθορίζουν». Επίσης, κατέστη σαφέστατο ότι τα γονίδια των μικροβίων της φυσιολογικής χλωρίδας μας μπορεί να μεταβάλλουν την έκφραση των δικών μας γονιδίων, ενώ διαταραχές της μικροβιακής χλωρίδας σε μια περιοχή (έντερο) επηρεάζουν ανθρώπινες λειτουργίες ακόμη και σε απομακρυσμένες ανατομικές περιοχές (π.χ. εγκέφαλος, πνεύμονες, λιπώδης ιστός, ενδοκρινικό σύστημα κ.ά.). Τελικά, είναι αλήθεια ότι ο άνθρωπος είναι φιλοξενούμενος στο σύμπαν των μικροβίων, και στη ρήση του Ιπποκράτη «ουκ ενί Ιατρικήν ειδέναι, όστις μη είδεν ότι εστίν άνθρωπος» θα πρέπει να προστεθεί και «ότι εστίν μικρόβια». Όμως θα πρέπει να αναφερθεί ότι και η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα (π.χ. εντέρου) επηρεάζεται κατά τη σύνθεση και τη λειτουργία της από άλλα όργανα (π.χ. εγκέφαλος).^{14,16}

Η επικοινωνία-συνομιλία μεταξύ της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας και των διαφόρων οργάνων είναι αμφίδρομη, χυμική και γίνεται μέσα από ανταλλαγή χημικών μηνυματικών ουσιών.^{14,17} Αναφέρεται, σε πλήθος μελετών, ότι η συνομιλία της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου με τον εγκέφαλο γίνεται σε τέτοιο βαθμό που δικαιολογείται η διατύπωση του όρου «άξονας εντέρου-εγκεφάλου».¹⁶ Τελευταία, με αφορμή μελέτες σχετικές με την COVID-19, μεγάλη συζήτηση γίνεται για τη συνομιλία εντέρου-πνεύμονα, γεγονός που επέτρεψε την καθιέρωση του όρου «άξονας εντέρου-πνευμόνων».¹⁸

Το ανθρώπινο μικροβίωμα έχει ιδιαίτερη σημασία όχι μόνο για τη φυσιολογία του ανθρώπου αλλά και για διάφορες παθολογικές καταστάσεις.^{19,20} Ειδικότερα, θεωρείται απαραίτητο για τη σύνθεση βιταμινών (Κ, Β₁₂ και φυλλικού οξέος), ενώ συμβάλλει στον μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπών, πρωτεϊνών, χολικών οξέων και μη διαλυτών φυτικών ινών. Με βάση αυτή την πολύπλοκη δραστηριότητά της, η φυσιολογική χλωρίδα χαρακτηρίζεται από μεταβολική άποψη ως ένα όργανο ισοδύναμο του ήπατος.²¹ Επίσης, είναι καθοριστική ή συμβολή της στην ανάπτυξη, στην ωρίμανση, και στην εκπαίδευση της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας (το 70–80% του στερεού ανοσοποιητικού συστήματος βρίσκεται στον εντερικό βλεννογόνο),⁹ ενώ είναι αναγκαία για την αποτροπή εγκατάστασης παθογόνων μικροοργανισμών και τη ρύθμιση της κινητικότητας του εντέρου. Είναι ενδια-

φέρον να τονιστεί ότι κλινικές παρατηρήσεις, πειραματικά δεδομένα και κλινικές μελέτες συγκλίνουν στην άποψη ότι διαταραχές του ανθρώπινου μικροβιώματος σχετίζονται με πολλές νοσηρές οντότητες, όπως κακοήθειες (π.χ. καρκίνος στομάχου, καρκίνος τραχήλου μήτρας, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα κ.ά.), χρόνιες λοιμώξεις (έλκος στομάχου, αθηρωμάτωση), καρδιαγγειακά νοσήματα, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ευερέθιστο έντερο, ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn), διαβήτη τύπου 2, μη αλκοολική λιπώδη ηπατίτιδα, νευρολογικές διαταραχές (π.χ. νόσος Parkinson, αυτισμός, σκλήρυνση κατά πλάκας), ψυχικές διαταραχές (π.χ. κατάθλιψη, αλλαγή συμπεριφοράς).²²

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν πρόσφατες σχετικά μελέτες που αναφέρονται στη σχέση του ενδοκρινικού συστήματος με τη φυσιολογική χλωρίδα του ανθρώπου. Το 1992 διατυπώθηκε ο όρος «μικροβιακή ενδοκρινολογία»²³ με αφορμή τη θετική επίδραση των κατεχολαμινών στην ανάπτυξη του κολοβακτηριδίου. Περαιτέρω έρευνα αποκάλυψε την ύπαρξη ορμονικών υποδοχέων στους μικροοργανισμούς και ότι το εν λόγω γεγονός συνιστά τη βάση επικοινωνίας μεταξύ δομών διαφορετικών βασιλείων (π.χ. μικροβίων-μεγαλοοργανισμού).²⁴ Όπως περιγράφεται στη συνέχεια, η μικροβιακή χλωρίδα φαίνεται να συμβάλλει σε αυτοάνοσες καταστάσεις και, ιδιαίτερα, σε αυτοάνοσες νόσους, καθώς και σε μορφολογικές μεταβολές του θυρεοειδούς αδένου.

2. ΝΟΣΟΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

2.1. Αυτοάνοσες νόσοι του θυρεοειδούς

Οι αυτοάνοσες νόσοι του θυρεοειδούς είναι από τις πλέον συνήθεις οργανοειδικές αυτοάνοσες νόσους. Από αυτές η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (ΘΗ) και η νόσος Graves (NG) θεωρούνται οι πλέον συχνές. Ο εντερικός σωλήνας, θεωρούμενος ως το μεγαλύτερο ενδοκρινικό όργανο, δραματίζει συχνά παραμελημένο αλλά ωστόσο σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των αυτοάνοσων νόσων του θυρεοειδούς. Ιδιαίτερα σημειώνεται η διασταυρούμενη αντίδραση διαφόρων μικροβιακών αντιγόνων με τα αυτοαντιγόνα του θυρεοειδούς.²⁵ Αν και δεν υπάρχει άμεση απόδειξη για τη σχέση της φυσιολογικής εντερικής μικροβιακής χλωρίδας με τις αυτοάνοσες νόσους του θυρεοειδούς, ορισμένες μελέτες παρέχουν ενδείξεις ότι ο άξονας «θυρεοειδής-έντερο» επηρεάζει τη θυρεοειδική λειτουργία, ενώ και το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζεται από τη θυρεοειδική λειτουργία.^{26,27}

2.1.1. Νόσος Hashimoto

Η νόσος Hashimoto (ΘΗ) είναι από τις πλέον συνήθεις νόσους σε παγκόσμιο επίπεδο. Πρόκειται για οργανοειδική αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς με συχνότητα που κυμαίνεται στις διάφορες χώρες από 5–20%.²⁸ Επίσης, έχει ηλικιακή και φυλετική κατανομή, με τη μεγαλύτερη επίπτωση στις διάφορες ηλικίες να σημειώνεται στις μεγάλες ηλικίες και στον γυναικείο πληθυσμό.²⁹ Χαρακτηρίζεται ως χρόνια λεμφοκυτταρική διήθηση με μεγάλη συγκέντρωση αυτοαντισωμάτων έναντι της υπεροξειδάσης (αντι-ΤΡΟ) και της θυρεοσφαιρίνης (αντι-Τg).³⁰ Η λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς συνεπάγεται διόγκωση του αδένου με αντικατάσταση του παρεγχύματος από ινώδη ιστό και σταδιακή καταστροφή της αρχιτεκτονικής του αδένου. Η εν λόγω κατάσταση καταλήγει σε κλινικό υποθυρεοειδισμό. Η έκπτωση της δομής και της λειτουργικής κατάστασης, εάν δεν γίνει ορμονική υποκατάσταση της λειτουργίας με χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών, οδηγεί σε ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων όπως καρδιαγγειακές διαταραχές, ελάττωση της γονιμότητας, άνοια, μυοσκελετικές και ψυχοκοινωνικές μεταβολές, καθώς και διαταραχή της κινητικότητας του εντέρου, με αύξηση του χρόνου διάβασης του περιεχομένου του.³¹ Σημειώνεται ότι η ΘΗ προδιαθέτει επίσης σε καρκίνο του θυρεοειδούς.³¹ Ο ακριβής μηχανισμός της ΘΗ παραμένει άγνωστος. Ωστόσο, αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι προκαλείται από αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.³² Η γενετική προδιάθεση αναφέρεται στην απώλεια της ανοχής στα ίδια αντιγόνα (αντιγόνα εαυτού) που συνδέεται με τα ανοσοτροποποιητικά γονίδια (HLA αντιγόνα τάξης I και II) και την πρωτεΐνη-4 των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων (CTLA-4).³³ Ως περιβαλλοντικοί παράγοντες αναφέρονται η ανεπάρκεια σεληνίου, σιδήρου, ψευδαργύρου, βιταμίνης D, και η υπερβολική πρόσληψη ιωδίου. Επίσης, ενοχοποιούνται ποικίλες λοιμώξεις όπως βακτηριακές (π.χ. *Helicobacter pylori*, *Yersinia enterocolitica*), ιογενείς (ιός ηπατίτιδας C, ιός Epstein-Barr, εντεροϊοί), καθώς και παράγοντες όπως το stress, το κάπνισμα, το κλίμα, το φύλο, η ηλικία και παράγοντες που αναφέρονται στη μόλυνση της ατμόσφαιρας.³⁴ Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι τα τελευταία έτη γίνεται λόγος για παθογενετική σύνδεση της ΘΗ με διαταραχή της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου.³⁵

2.1.2. Επίδραση της διαταραχής της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Πολλές ενδείξεις έχουν συσσωρευτεί, οι οποίες υποστηρίζουν ότι οι μεταβολές της χλωρίδας του εντέρου

και η αύξηση διαπερατότητάς του (leaky gut) συνδέονται με αύξηση της συχνότητας της ΘΗ, ενώ διατυπώθηκε ο ορισμός του άξονα «θυρεοειδής-έντερο».³⁰

Η επίδραση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου στη ΘΗ, η οποία στα πειραματόζωα είχε προταθεί από το 1970, υποστηρίζεται από τα ακόλουθα δεδομένα: (α) Μπορεί να τροποποιήσει τις θυρεοειδικές ορμόνες επηρεάζοντας την αποικοδόμηση και την εντεροηπατική κυκλοφορία, καθώς και την πρόσληψη ιωδίου,²⁹ (β) επιφέρει διαταραχή της κυκλοφορίας των νευροδιαβιβαστών και της λειτουργίας του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής», (γ) με τη μεταβολική της δράση στα χολικά οξέα υπεισέρχεται στην έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH)³⁶ και στη ρύθμιση της αποϊωδινάσης τύπου 2 (D2) της ιωδοθυρονίνης²⁹ και (δ) μεταβάλλει τη φυσιολογική χλωρίδα (δυσβίωση) του εντέρου σε ασθενείς με ΘΗ. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΘΗ παρατηρήθηκε αύξηση βακτηρίων τα οποία ανήκουν στα γένη *Bacteroides*, *Parasutterella* και εκείνων που ανήκουν στην ομάδα *Escherichia-Shigella*, με παράλληλη μείωση αυτών τα οποία ανήκουν στα γένη *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella* και *Dialister*.³⁷ Με τα εν λόγω δεδομένα συμφωνούν τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης ασθενών με ΘΗ από τη Βραζιλία,²⁹ όπου παρατηρήθηκε αύξηση των βακτηρίων τα οποία ανήκουν στο γένος *Bacteroides* με σύγχρονη ελάττωση βακτηρίων που ανήκουν στο γένος *Bifidobacterium*. Όμως, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα, καθ' όσον σε προηγούμενη μελέτη είχαν δημοσιευτεί διαφορετικά αποτελέσματα.³⁸ Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ΘΗ σημειώθηκε αύξηση των βακτηρίων που ανήκουν στα γένη *Blautia*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Rombutsia*, *Dorea*, *Fusicatenibacter*, *Eubacterium* με σύγχρονη ελάττωση των βακτηρίων τα οποία ανήκουν στα γένη *Bacteroides*, *Faecalibacterium* και *Prevotella*. Σε μια ενδιαφέρουσα έρευνα³⁹ μελετήθηκε η σχέση μεταξύ του *Helicobacter pylori* και της ΘΗ. Διαπιστώθηκε ότι ενεργοποιείται το σύστημα φλεγμονής NLRP3, της κασπάσης-1 και της έκκρισης της IL-1β μέσω των διαδικασιών TLR-4, MyD88 και NF-kB.⁴⁰

2.1.3. Νόσος του Graves (υπερθυρεοειδισμός)

Η NG θεωρείται η πλέον συχνή αιτία του υπερθυρεοειδισμού. Το κύριο ανοσολογικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι τα αυτοαντισώματα έναντι των υποδοχέων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), με αποτέλεσμα υπερπαραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών. Η κατάσταση αυτή κλινικά εκδηλώνεται με υπερθυρεοειδισμό, βρογχική και εξώφθαλμο. Αν και η αιτιολογία και η παθογένεια της νόσου δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, πιστεύεται ότι έχουν σημασία γενετικοί, ανοσολογικοί, καθώς και περι-

βαλλοντικοί παράγοντες.⁴¹ Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων μελετάται τελευταία η μικροβιακή χλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος.

2.1.3.1. Επίδραση της διαταραχής της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου στη νόσο Graves

Τα τελευταία μόλις έτη άρχισε η μελέτη των μεταβολών του μικροβιώματος του εντέρου σε ασθενείς με NG, με σκοπό να προσφέρουν στη διάγνωση και στη θεραπεία. Με εφαρμογή των νεότερων μεθόδων μοριακής βιολογίας (χαρακτηρισμός της αλληλουχίας του 16S RNA) μελετήθηκε η μικροβιακή χλωρίδα ασθενών με NG σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία και μορφολογία. Διαπιστώθηκε ελάττωση των βακτηρίων που ανήκουν στη φυλή *Firmicutes* και αύξηση των βακτηρίων τα οποία ανήκουν στη φυλή *Bacteroidetes*.⁴² Στο επίπεδο του γένους οι ασθενείς με NG είχαν αυξημένο αριθμό βακτηρίων που ανήκουν στα γένη *Bacteroides* και *Lactobacillus*, ενώ παρατηρήθηκε ελάττωση των βακτηρίων τα οποία ανήκουν στα γένη *Blautia*, *Anaerostipes*, *Collinsella* και *Dorea*. Ως γνωστό, τα βακτήρια του γένους *Bacteroides* κατά τον μεταβολισμό τους παράγουν κατώτερα λιπαρά οξέα (ηλεκτρικό, προπιονικό και οξεϊκό οξύ),⁴³ τα οποία όμως δεν επάγουν τη σύνθεση και την έκκριση βλεννίνης, ουσίας που ισχυροποιεί τη σύνδεση των επιθηλιακών κυττάρων τα οποία επαλείφουν τον γαστρεντερικό βλεννογόνο. Η συγκεκριμένη ανεπάρκεια συνεπάγεται αυξημένη διαβατότητα του εντερικού βλεννογόνου, που έχει ως άμεση συνέπεια την είσοδο μεγάλης ποσότητας μεταβολικών-προφλεγμονωδών προϊόντων τα οποία προκαλούν δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.⁴⁴ Με την εν λόγω διαδικασία πιστεύεται ότι τα *Bacteroides* διαδραματίζουν έναν τουλάχιστον βοηθητικό ρόλο στην παθογένεια της NG. Στα βακτήρια που ανήκουν στο γένος *Blautia* και των οποίων ο αριθμός βρέθηκε ελαττωμένος σε άτομα με NG⁴² αποδίδονται προβιοτικές ιδιότητες, με την έννοια ότι ρυθμίζουν γενικότερα την υγεία του μεγαλοοργανισμού.^{46,47} Μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα των βακτηρίων του γένους *Blautia* είναι ότι έχουν ως τελικό μεταβολικό προϊόν το βουτυρικό οξύ.⁴⁸ Το ίδιο κατώτερο λιπαρό οξύ παράγουν επίσης τα βακτήρια που ανήκουν στο γένος *Anaerostipes*, τα οποία χρησιμοποιούν το γαλακτικό οξύ (μεταβολικό προϊόν των γαλακτοβάκιλλων) για να παράγουν, τελικά, βουτυρικό οξύ. Η ουσία αυτή, ως γνωστό αποκαλούμενη τροφή του εντερικού βλεννογόνου, σταθεροποιεί την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου με την ενεργοποίηση της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων και την αναστολή της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου μέσω του συστήματος μεταβίβασης σήματος (PPAR-γ), καθώς και με τη δράση του στη διαφοροποίηση

των T-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων, παρεμποδίζοντας την είσοδο προφλεγμονωδών παραγόντων στη γενική κυκλοφορία.^{49,50} Επίσης, διαπιστώθηκε ότι το βουτυρικό οξύ επιφέρει ελάττωση των επιπέδων του TNF-α, της IL-6 και καταστολή του συστήματος φλεγμονής του NLRP-3 μέσω της έκφρασης του γονιδίου *hGPR109*.⁵¹ Στην παθογένεια της NG ιδιαίτερα θα πρέπει να τονιστεί η αύξηση των βακτηρίων του γένους *Lactobacillus*, με την έννοια ότι τα εν λόγω βακτήρια μπορεί να ενεργοποιήσουν τον NF-κΒ μηχανισμό μεταβίβασης σήματος και με αυτόν τον τρόπο να ενοχοποιηθούν στην εμφάνιση της NG. Ενδιαφέρον είναι ότι μερικοί ασθενείς με NG παρουσιάζουν αυξημένο τίτλο αντισωμάτων έναντι της υπεροξειδάσης (TPO), προφανώς λόγω μοριακής μίμησης, καθ' όσον ορισμένες αλληλουχίες αμινοξέων στις πρωτεΐνες μερικών γαλακτοβάκιλλων είναι ομόλογες με αλληλουχίες αμινοξέων της TPO και της θυρεοσφαιρίνης. Με βάση το σχετικό εύρημα υποστηρίζεται ότι οι γαλακτοβάκιλλοι ενεργοποιούν προφλεγμονώδεις μεταβολικές διαδρομές μεταβίβασης σήματος, διαδικασία που επιτείνει περαιτέρω την υπάρχουσα δυσβίωση της εντερικής χλωρίδας, αποτελώντας μέρος ενός φαύλου κύκλου θυρεοειδικής δυσλειτουργίας και δυσβίωσης του μικροβιώματος του εντέρου.

Στην παθογένεια της NG πιθανολογείται ότι συμβάλλει η αύξηση των βακτηρίων που ανήκουν στο γένος *Fusobacterium*, *Suterella* και *Prevotella*, ενώ στα βακτήρια τα οποία ανήκουν στα γένη *Suterella* και *Prevotella* αποδίδονται ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες.⁵²

2.2. Όζοι και καρκίνος του θυρεοειδούς

Από μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2007⁵³ προκύπτει ότι η συχνότητα όζων του θυρεοειδούς στον ενήλικα πληθυσμό κυμαίνεται παγκοσμίως από 20–76%, με το 10% περίπου αυτών να είναι κακοήθεις. Μεταξύ των προδιαθεσικών παραγόντων περιλαμβάνονται η ηλικία, το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ φαίνεται ότι έχουν ιδιαίτερη σημασία ορισμένα γονίδια όπως τα *TRPM3*, *EPB41L3* και το *AP005059*.⁵⁴ Επίσης μεγάλη σημασία έχει και η ποσότητα του προσλαμβανόμενου ιωδίου, καθ' όσον άτομα που διαμένουν σε ιωδιοπενικές περιοχές έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης όζων.²⁶ Το εν λόγω φαινόμενο εξηγείται, τουλάχιστον μερικώς, με βάση το δεδομένο ότι το ιώδιο έχει αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες (αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και γενικά είναι κυτταροτοξικό για τον καρκίνο).^{55,56}

Ενώ έχει γίνει αποδεκτό από πολλά έτη ότι η θυρεοειδική λειτουργία έχει βασική σημασία για τη ρύθμιση του μεταβολισμού, ο ακριβής μηχανισμός παθογένεσης

των θυρεοειδικών όζων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.⁴⁷ Την τελευταία διαετία άρχισε να διερευνάται η σχέση της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας με τους όζους και τον καρκίνο του θυρεοειδούς.

2.2.1. Επίδραση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου στη δημιουργία των όζων του θυρεοειδούς

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι πολύ πτωχή. Μόνο τελευταία δημοσιεύτηκε μελέτη⁴⁷ που αφορά στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου σε ασθενείς οι οποίοι είχαν θυρεοειδικούς όζους. Η έρευνα βασίστηκε στη μελέτη της αλληλουχίας των βάσεων ολόκληρου του γονιδιώματος (genome-wide association study) των μικροβίων του εντέρου, ενώ πραγματοποιήθηκε και προσδιορισμός των θυρεοειδικών ορμονών, όπως της ελεύθερης τριιωδοθυρονίνης (FT3), της ελεύθερης θυροξίνης (FT4) και της TSH. Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι στα άτομα με όζους του θυρεοειδούς παρατηρήθηκε ελάττωση των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ ως το κύριο μεταβολικό προϊόν της ζύμωσης των υδατανθράκων (*Butyrivibrio*, *Roseburia hominis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium eligens*). Το κατώτερο αυτό λιπαρό οξύ, εκτός των ιδιοτήτων που αναφέρθηκαν προηγουμένως (βλ. 2.1.2.1.), ως αναστολέας της αποακετυλάσης των ιστονών επιφέρει αναστολή του

πολλαπλασιασμού των κυττάρων και αυξάνει την πρόσληψη ιωδίου από τα θυλακίωδη κύτταρα του θυρεοειδούς.⁵⁷

2.2.2. Επίδραση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου στη δημιουργία θυρεοειδικού καρκίνου

Σε πρόσφατες μελέτες^{27,58} βρέθηκε μεγάλη ποσοτική και ποιοτική μεταβολή στη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου σε άτομα με καρκίνο του θυρεοειδούς. Ειδικότερα, σε άτομα με θυρεοειδικό καρκίνο παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση των βακτηρίων που ανήκουν στις ομάδες *Clostridiaceae*, *Neisseria* και *Streptococcus*, ενώ με ενδιαφέρον σημειώνεται η ελάττωση των βακτηρίων τα οποία ανήκουν στο γένος των γαλακτοβάκιλλων. Σημειώνεται ότι τα μεταβολικά προϊόντα των βακτηρίων που ανήκουν στις ομάδες *Clostridiaceae* και *Streptococcus* έχουν καρκινική δράση.^{59,60} Τα βακτήρια του γένους *Neisseria* έχουν συσχετιστεί με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και παγκρεατικές νόσους.⁶¹ Η ελάττωση των γαλακτοβάκιλλων έχει σημασία για την πρόσληψη των ιχνοστοιχείων, όπως σεληνίου το οποίο έχει αντιοξειδωτική και προστατευτική δράση στον θυρεοειδή αδένα.⁵⁸ Με βάση τα παραπάνω στοιχεία διατυπώθηκε η υπόθεση ότι οι μεταβολές του μικροβιώματος του εντέρου συμβάλλουν στην εμφάνιση του καρκίνου του θυρεοειδούς.²⁷

ABSTRACT

Gut microbiome and thyroid diseases

I. LEGAKIS,¹ G. CHROUSOS,² S. CHATZIPANAGIOTOU³

¹Iaso Group Hospitals, Athens, Greece; ²European University of Cyprus, Nicosia, Cyprus, ³First Department of Pediatrics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ³Department of Clinical Microbiology, School of Medicine, "Eginitio" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(4):439–445

The human microbiome constitutes an integral part of health. In particular, it is quite necessary for the development, differentiation and maturation of the immune system, 70% of which resides in the intestinal mucosa. Microbiome studies until now revealed an association between disturbance of microbiota (dysbiosis) and various pathological disorders including changes in host immune status. Autoimmune thyroid diseases are one of the most common organ-specific autoimmune disorders with a worldwide prevalence higher than 5%. Among the latter, those that predominate are Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. Several factors have been studied such as genetic and environmental ones. According to recent studies, it is assumed that gut microbiome might play a significant role in triggering autoimmune diseases of the thyroid gland. However, the exact etiology has not been elucidated yet. The present review aims to describe the work done so far regarding the role of gut microflora in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and its involvement in the appearance of benign nodules and papillary thyroid cancer. It appears that future work is needed to elucidate more precisely the mechanism of involvement of gut microbiota to the development of autoimmune thyroid diseases.

Key words: Autoimmunity, Microbiome, Papillary thyroid cancer, Thyroid diseases

Βιβλιογραφία

1. LEY RE, PETERSON DA, GORDON JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006, 124:837–848
2. ΛΕΓΑΚΗΣ ΝΙ. *Μικρόβια και άνθρωπος*. Τιμητικός τόμος Δ.Φ. Κόκκινου, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Ιατρικές Εκδόσεις Γ.Β. Παρισιάνου, Αθήνα, 2012:711–720
3. BÄCKEHEF F, LEY RE, SONNENBURG JL, PETERSON DA, GORDON JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005, 307:1915–1920
4. ARUMUGAM M, RAES J, PELLETIER E, LE PASLIER D, YAMADA T, MENDE DR ET AL. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011, 473:174–180
5. SEKIROV I, RUSSEL SL, ANTUNES LC, FINLAY BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010, 90:859–904
6. POTGIETER M, BESTER J, KELL DB, PRETORIUS E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol Rev* 2015, 39:567–591
7. FRANK DN, ST AMAND AL, FELDMAN RA, BOEDEKER EC, HARPAZ N, PACE NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104:13780–13785
8. QIN J, LI R, RAES J, ARUMUGAM M, BURGDORF KS, MANICHANH C ET AL. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010, 464:59–65
9. DOCIMO G, CANGIANO A, ROMANO RM, PIGNATELLI MF, OFFI C, PAGLIONICO VA ET AL. The human microbiota in endocrinology: Implications for pathophysiology, treatment and prognosis in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020, 11:586529
10. ROUSHANT T, AHMED D, ALI MR. Human genome project – a review. *Medicine Today* 2014, 26:53–55
11. GREEN ED, WATSON JD, COLLINS FS. Human genome project: Twenty-five years of big biology. *Nature* 2015, 526:29–31
12. SUZUKI TA, LEY RE. The role of the microbiota in human genetic adaptation. *Science* 2020, 370:eaaz6827
13. SLEATOR RD. The human superorganism – of microbes and men. *Med Hypotheses* 2010, 74:214–215
14. SALVUCCI E. The human-microbiome superorganism and its modulation to restore health. *Int J Food Sci Nutr* 2019, 70:781–795
15. WHITMONT RD. The human microbiome, conventional medicine, and homeopathy. *Homeopathy* 2020, 109:248–255
16. TASCHÉ Y, SAAVEDRA JM. Introduction to the special issue “The brain-gut axis”. *Cell Mol Neurobiol* 2022, 42:311–313
17. FAIRBRASS KM, LOVATT J, BARBERIO B, YUAN Y, GRACIE DJ, FORD AC. Bidirectional brain-gut axis effects influence mood and prognosis in IBD: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2021, gutjnl-2021-325985.doi: 10.1136/gutjnl-2021-325985
18. ZHOU D, WANG Q, LIU H. Coronavirus disease 2019 and the gut-lung axis. *J Infect Dis* 2021, 113:300–307
19. MAGNE F, GOTTELAND M, GAUTHIER R, ZAZUETA A, PESOA S, NAVARETTE P ET AL. The firmicutes/bacteroides ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients* 2020, 12:1474
20. MARTÍNEZ JE, VARGAS A, PÉREZ-SÁNCHEZ T, ENCÍO IJ, CABELLO-OLMO M, BARAJAS M. Human microbiota network: Unveiling potential crosstalk between the different microbiota ecosystems and their role in health and disease. *Nutrients* 2021, 13:2905
21. WILLING BP, GILL N, FINLAY BB. The role of the immune system in regulating the microbiota. *Gut Microbes* 2010, 1:213–223
22. JANDHYALA SM, TALUKDAR R, SUBRAMANYAM C, VUYYURU H, SASIKALA M, REDDY DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015, 21:8787–8803
23. LYTE M. The role of microbial endocrinology in infectious disease. *J Endocrinol* 1993, 137:343–345
24. HUGHES DT, SPERANDIO V. Inter-kingdom signalling: Communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol* 2008, 6:111–120
25. BENVENGA S, GUARNERI F. Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2016, 17:485–498
26. BARGIEL P, SZCZUKO M, STACHOWSKA L, PROWANS P, CZAPLA N, MARKOWSKA M ET AL. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. *J Clin Med* 2021, 10:3609
27. KNEZEVIC J, STARCHL C, TMAVA BERISHA A, AMREIN K. Thyroid-gut axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients* 2020, 12:1769
28. CATUREGLI P, DE REMIGIS A, ROSE NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014, 13:391–397
29. CAYRES LCF, DE SALIS LVV, RODRIGUES GSP, LENGERT AH, BIONDI APC, SARGENTINI LDB ET AL. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto thyroiditis. *Front Immunol* 2021, 12:579140
30. FRÖLICH E, WAHL R. Microbiota and thyroid interaction in health and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2019, 34:479–490
31. CHIOVATO L, MAGRI F, CARLÉ A. Hypothyroidism in context: Where we’ve been and where we’re going. *Adv Ther* 2019, 36(Suppl 2):S47–S58
32. TAYLOR PN, ALBRECHT D, SCHOLZ A, GUTIERREZ-BUEY G, LAZARUS JH, DAYAN CM ET AL. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018, 14:301–316
33. AJJAN RA, WEETMAN AP. The pathogenesis of Hashimoto’s thyroiditis: Further developments in our understanding. *Horm Metab Res* 2015, 47:702–710
34. LIONTIRIS MI, MAZOKOPAKIS EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that they need more investigation. *Hell J Nucl Med* 2017, 20:51–56
35. KÖHLING HL, PLUMMER SF, MARCHESI JR, DAVIDGE KS, LUDGATE M. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2017, 183:63–74
36. SONG Y, ZHAO M, ZHANG H, ZHANG X, ZHAO J, XU J ET AL. Thyroid-stimulating hormone levels are inversely associated with serum total bile acids levels: A cross-sectional study. *Endocr Pract* 2016, 22:420–426
37. ISHAQ HM, MOHAMMAD IS, GUO H, SHAHZAD M, HOU YJ, MA C ET AL. Molecular estimation of alteration in intestinal composition in Hashimoto’s thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother* 2017, 95:865–874
38. ZHAO F, FENG J, LI J, ZHAO L, LIU Y, CHEN H ET AL. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto’s thyroiditis patients. *Thy-*

- roid 2018, 28:175–186
39. KOCH KN, MÜLLER A. *Helicobacter pylori* activates the TLR2/NLRP3/caspase-1/IL-18 axis to induce regulatory T-cells, establishes persistent infection and promotes tolerance to allergens. *Gut Microbes* 2015, 6:382–387
 40. SEO SU, KAMADA N, MUÑOZ-PLANILLO R, KIM YG, KIM D, KOIZUMI Y ET AL. Distinct commensals induce interleukin-1 β via NLRP-3 inflammasome in inflammatory monocytes to promote intestinal inflammation in response to injury. *Immunity* 2015, 42:744–755
 41. MASETTI G, MOSHKELGOSHA S, KÖHLING HL, COVELLI D, BANGA JP, BERCHNER-PFANNNSCHMIDT U ET AL. Gut microbiota in experimental murine model of Graves' orbitopathy established in different environments may modulate clinical presentation of disease. *Microbiome* 2018, 6:97
 42. ISHAQ HM, MOHAMMAD IS, SHAHZAD M, MA C, RAZA MA, WU X ET AL. Molecular alteration analysis of human gut microbial composition in Graves' disease patients. *Int J Biol Sci* 2018, 14:1558–1570
 43. ΛΕΓΑΚΗΣ ΝΙ, ΧΡΙΣΤΑΚΗΣ ΓΒ. *Αναερόβιες λοιμώξεις και αναερόβια μικρόβια*. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1997
 44. BROWN DG, ROUND JL. Friends in low places: Intestinal commensals limit colitis through molecular mimicry. *Cell* 2017, 171:503–505
 45. JIANG W, YU X, KOSIK RO, SONG Y, QIAO T, TONG J ET AL. Gut microbiota may play a significant role in the pathogenesis of Graves' disease. *Thyroid* 2021, 31:810–820
 46. JENQ RR, TAUR Y, DEVLIN SM, PONCE DM, GOLDBERG JD, AHR KF ET AL. Intestinal *Blautia* is associated with reduced death from graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015, 21:1373–1383
 47. LI A, LI T, GAO X, YAN H, CHEN J, HUANG M ETAL. Gut microbiome alterations in patients with thyroid nodules. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11:643968
 48. DUNCAN SH, LOUIS P, FLINT HJ. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl Environ Microbiol* 2004, 70:5810–5817
 49. MIETTINEN M, LEHTONEN A, JULKUNEN I, MATIKAINEN S. *Lactobacilli* and *Streptococci* activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages. *J Immunol* 2000, 164:3733–3740
 50. BYNDLOSS MX, OLSAN EE, RIVERA-CHÁVEZ F, TIFFANY CR, CEVALLOS SA, LOKKEN KL ET AL. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic *Enterobacteriaceae* expansion. *Science* 2017, 357:570–575
 51. PAN X, FANG X, WANG F, LI H, NIU W, LIANG W ET AL. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms. *Br J Pharmacol* 2019, 176:4446–4461
 52. CORNEJO-PAREJO I, RUIZ-LIMÓN P, GÓMEZ-PÉREZ AM, MOLINA-VEGA M, MORENO-INDIAS I, TINAHONES FJ. Differential microbial pattern description in subjects with autoimmune-based thyroid diseases. A pilot study. *J Pers Med* 2020, 10:192
 53. HOANG JK, LEE WK, LEE M, JOHNSON D, FARRELL S. US features of thyroid malignancy: Pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007, 27:847–860
 54. HWANGBO Y, LEE EK, SON HY, IM SW, KWAK SJ, YOON JW ET AL. Genome-wide association study reveals distinct genetic susceptibility of thyroid nodules from thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103:4384–4394
 55. SORIANO O, DELGADO G, ANGUIANO B, PETROSYAN P, MOLINA-SERVÍN ED, GONSEBATT ME ET AL. Antineoplastic effect of iodine and iodide in dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors: Association between lactoperoxidase and estrogen-adduct production. *Endocr Relat Cancer* 2011, 18:529–539
 56. DE LA VIEJA A, SANTISTEBAN P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018, 25:R225–R245
 57. PROVENZANO MJ, FITZGERALD MP, KRAGER K, DOHMANN FE. Increased iodine uptake in thyroid carcinoma after treatment with sodium butyrate and decitabine (5-Aza-dC). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007, 137:722–728
 58. ZHANG J, ZHANG F, ZHAO C, XU Q, LIANG C, YANG Y ET AL. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function. *Endocrine* 2019, 64:564–574
 59. TRAPANI KM, BOGHOSSIAN LJ, CASKEY E. *Clostridium subterminale* septicemia in a patient with metastatic gastrointestinal adenocarcinoma. *Case Rep Infect Dis* 2018, 2018:6031510
 60. DAHMUS JD, KOTLER DL, KASTENBERG DM, KISTLER CA. The gut microbiome and colorectal cancer: A review of bacterial pathogenesis. *J Gastrointest Oncol* 2018, 9:769–777
 61. BENITEZ AJ, HOFFMANN C, MUIR AB, DODS KK, SPERGEL JM, BUSHMAN FD ET AL. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome* 2015, 3:23
- Corresponding author:*
- I. Legakis, 47–49 Mpoumpoulinas street, 153 41 Agia Paraskevi, Attica, Greece
e-mail: ilegak@med.uoa.gr