

Rola *Helicobacter pylori* w regulowaniu aktywności hormonów przewodu pokarmowego

The role of *Helicobacter pylori* in the regulation of gastrointestinal hormones activity

Paweł Krzyżek

Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Słowa kluczowe

Helicobacter pylori, hormony, neuropeptydy, żołądek

Key words

Helicobacter pylori, hormones, neuropeptides, stomach

Streszczenie

Helicobacter pylori jest spiralną, Gram-ujemną bakterią kolonizującą śluzówkę żołądka. Zakażenie tym drobnoustrojem przyczynia się do zmian morfologicznych i fizjologicznych tego organu, związanych z ekspresją szeregu czynników wirulencji. Ich produkcja umożliwia *H. pylori* unikanie odpowiedzi ze strony układu odpornościowego gospodarza i na przewlekłe infekowanie śluzówki. Co więcej, czynniki zjadliwości wywierają destrukcyjny wpływ na komórki eukariotyczne i zwiększają ilość cytokin prozapalnych. Przewlekłe utrzymywanie się stanu zapalnego może wpływać na funkcje wydzielnicze żołądka przez zmiany w stężeniu hormonów, ilości komórek produkujących neuropeptydy oraz receptorów tych związków. Sugeruje się także możliwość modulowania działania układu endokrynnego w procesie mimikry molekularnej *H. pylori*. Podobieństwo strukturalne między antygenami tej bakterii i neuropeptydami przyczynia się do powstania autoprzeciwciał, będących w stanie wyciszać aktywność hormonów. Na podstawie danych literaturowych wnioskuje się, że *H. pylori* może wpływać nie tylko na morfologię i funkcjonowanie żołądka, ale również na pracę innych układów organizmu człowieka, w tym układ endokrynną.

Abstract

Helicobacter pylori is a spiral, Gram-negative bacterium colonizing the gastric mucosa. Infection with this microorganism contributes to the morphological and physiological changes of stomach what is associated with the expression of numerous virulence factors. Their production allows *H. pylori* to avoid a response from the host immune system and facilitates chronic mucosal infection. Moreover, virulence factors have a destructive impact on eukaryotic cells and increase the amount of proinflammatory cytokines. Chronic inflammation may affect gastric secretion abilities by alterations in hormone levels, the amount of neuropeptide producing cells and the number of receptors for these compounds. It is also suggested that *H. pylori* can modulate activity of the endocrine system via molecular mimicry mechanism. The structural homology between antigens of this bacterium and neuropeptides contributes to the development of autoantibodies capable of suppressing the activity of hormones. Based on literature data, *H. pylori* is believed to affect not only the morphology and function of the stomach but also the physiology of human extragastric systems, including the endocrine system.

Endokrynol. Ped. 2017.16.3.60.235-242.
© Copyright by PTEIDD 2017

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.3.60.235-242.
© Copyright by PTEIDD 2017

Wstęp

W klasycznym ujęciu żołądek pojmowany był jako gruby, mięśniony organ związany jedynie z funkcją trawienną oraz inaktywacją mikroorganizmów (bakterii, wirusów, grzybów i pasożytów) przed dotarciem do dalszych odcinków przewodu pokarmowego [1,2]. Natomiast obecnie powszechnie wiadomo, że organy obwodowe stanowią bogate źródło hormonów i układ pokarmowy, w tym również żołądek, posiada zdolność do sekrecji związków endokrynnych [3]. Żołądek zbudowany jest z trzech regionów: części wpustowej, trzonu oraz antrum (jama odźwiernikowa) [2,3]. Obszar wpustowy stanowi ok. 1,5–2 cm początkowego odcinka żołądka i składa się z rozproszonych komórek okładzinowych [3]. Trzon zajmuje blisko 80% powierzchni śluzówki organu, w której zlokalizowane są głównie dwa typy komórek, tj. związane z sekrecją kwasu solnego oraz wydzielające pepsynogen komórki główne (*chief cells*). Antrum zbudowane jest przede wszystkim z komórek wydzielniczych, w tym komórek G produkujących gastrynę [2,3]. Tworzące śluz, powierzchniowe komórki śluzówki (SMC, *surface mucus cells*) pokrywają powierzchnię całego żołądka [2].

Hormony wydzielane w obrębie żołądka umożliwiają fizjologiczną pracę tego organu [1]. Oprócz tego endokrynną regulacją łaknienia odbywa się poprzez działanie szeregu związków o antagonistycznych funkcjach, tzn. zwiększających spożycie pokarmu: greliny, neuropeptydu Y (NPY, *neuropeptide Y*) oraz oreksyny A i B, a także tych związanych z obniżeniem łaknienia, jak leptyna, cholecystokinina, peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) oraz peptydy trzustkowe PYY (*peptide YY*) i PP (*pancreatic polypeptide*) [4,5]. Grelina i leptyna są dwoma najważniejszymi związkami o przeciwstawnej aktywności względem bilansu energetycznego i regulacji apetytu [3].

Hormony układu pokarmowego

Grelina jest 28 aminokwasowym polipeptydem produkowanym przez neuroendokrynnne komórki P/D₁ w trzonie żołądka (homologiczne względem komórek X/A szczurów). Związek ten powstaje w wyniku obróbki proteolitycznej progreliny i modyfikacji przez acetylotransferazę greliny (GOAT, *ghrelin-O-acyltransferase*) [3,6]. Enzym przyłącza hydrofobową resztę średniołańcuchowego

kwasu tłuszczowego do trzeciej reszty serynowej w cząsteczce greliny. Skład kwasów tłuszczowych w pożywieniu, będących substratem dla GOAT, może wpływać na aktywność tego enzymu i powstałe produkty. GOAT preferencyjnie przeprowadza proces acetylacji z kwasem oktanowym (C8), a dołączenie innych kwasów tłuszczowych również jest możliwe, np. kwasu heptanowego (C7) lub dekanowego (C10) [3,6,7]. Proces przyłączenia reszty tłuszczowej jest kluczowy dla pełnienia funkcji biologicznych przez ten neuropeptyd i zdolności do wiązania się z receptorami hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHS-R, *growth hormone secretagogue receptor*) [3,5]. Acylowana forma greliny inicjuje przyjmowanie posiłków, stymuluje apetyt i warunkuje gromadzenie tkanki tłuszczowej, a oprócz tego zwiększa miejscowy przepływ krwi oraz pełni funkcję przeciwzapalną i gastroochronną. Desacetylowana forma stanowi blisko 80% całkowitej greliny krążącej w osoczu. Nie posiada zdolności do łączenia się z receptorami GHS-R i pełni najprawdopodobniej odmienne funkcje w organizmie, tj. jako czynnik wazoaktywny i odtwarzający połączenia nerwowe, obniżający przyjmowanie pokarmów oraz zaangażowany w aktywność antyproliferacyjną względem komórek nowotworowych [3,4,6].

Leptyna jest białkiem zbudowanym ze 167 aminokwasów, syntezowanym w głównej mierze w adipocytach. Stąd też stężenie tego hormonu liniowo koreluje z ilością tkanki tłuszczowej organizmu [4,8]. W żołądku produkcja tego związku ma miejsce w komórkach głównych, w dolnej połowie trzonu [8,9]. Leptyna wpływa na ilość przyjmowanych posiłków poprzez obniżenie wydzielania gastryny i soku żołądkowego, redukcję apetytu i wzrost uczucia sytości. Białko to bierze też udział w wielu ważnych procesach fizjologicznych, w tym w szybkości proliferacji komórek żołądka, insulinowrażliwości czy procesach krwiotwórczych (hemato- i limfopoezie) [4,8]. Co więcej, leptyna promuje również zaostrzenie reakcji zapalnej przez wpływ na syntezę cytokin prozapalnych, tj. interleukin IL-1 β , IL-6 oraz czynnika martwicy nowotworowej (TNF- α , *tumor necrosis factor-alpha*) [10].

Wśród innych hormonów regulujących bezpośrednio lub pośrednio pracę żołądka wymienia się: gastrynę, cholecystokininę (CCK, *cholecystokinin*), GLP-1, oksymodulinę, oreksynę A i B, peptydy trzustkowe (PP, PYY i NPY) oraz somatostatynę [4]. Gastryna wydzielana jest w komórkach G śluzówki antrum, skąd wędruje wraz z krwią do trzonu żo-

ładka. W tym miejscu dochodzi do stymulowania komórek enterochromafinowych produkujących histaminę, która zwrótnie pobudza komórki okładzinowe do wydzielania soku żołądkowego [3]. Cholecystokinina zmniejsza ilość przyjmowanych posiłków, działa żółciotwórczo oraz spowalnia motorykę żołądka. Podobną funkcję, tj. redukującą perystaltykę i szybkość przesuwania treści pokarmowej, wykazano dla peptydu GLP-1. Jednak głównym zadaniem tej cząsteczki jest stymulacja wydzielania insuliny. Oksyntomodulina oraz peptydy trzustkowe PYY i PP zmniejszają poziom greliny w osoczu, przyczyniając się do wzrostu zużycia energii i zmniejszenia apetytu. Oreksyna A i B oraz NPY pełnią antagonistyczną funkcję względem wcześniej wspomnianych hormonów i odpowiadają za przyrost masy ciała i zwiększoną potrzebę przyjmowania posiłków [4,5]. Somatostatyna produkowana jest przez komórki D przewodu pokarmowego, znajdujące się w bliskim sąsiedztwie względem innych komórek wydzielniczych. W ten sposób somatostatyna wycisza aktywność komórek neuroendokrynych i hamuje sekrecję innych hormonów, jak grelina, gastryna, cholecystokinina, sekretyna, pepsyna, GLP-1, glukagon oraz insulina [11].

Chorobotwórczość *H. pylori*

Helicobacter pylori jest spiralną, Gram-ujemną bakterią należącą do klasy *Epsilonproteobacteria* [2]. Drobnoustrój ten zdolny jest do przeżycia i kolonizacji śluzówki żołądka, czemu sprzyjają zdolność aktywnego ruchu oraz wydzielanie ureazy. Przez aktywność ureazy dochodzi do hydrolizy mocznika do amoniaku i CO₂ oraz zubożenia lokalnego środowiska wokół bakterii. Wyczuwanie gradientu chemicznego substancji odżywczych i ujemna chemotaksja względem protonów warunkują sprawną kolonizację śluzówki żołądka przez *H. pylori*. Ruch kierunkowy oraz spiralny kształt umożliwiają skuteczną penetrację warstwy śluzu i namnażanie w głębokich warstwach gruczołów wydzielniczych tego organu [2,12].

Infekcje *H. pylori* w znaczny sposób przyczyniają się do zmian fizjologicznych i morfologicznych żołądka. Bakteria w wyniku indukcji przewlekłego stanu zapalnego śluzówki może wzbudzić rozwój choroby wrzodowej, raka żołądka lub chłoniaka typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*) [13]. Wywoływaniu tych jednostek chorobowych sprzyja ekspresja

szeregu czynników wirulencji. Toksyna wakuolizująca (VacA, *vacuolating cytotoxin A*) obecna jest u wszystkich szczepów *H. pylori*. Umożliwia przewlekłe infekowanie śluzówki żołądka, ponieważ wpływa na supresję aktywności limfocytów T. Co więcej, poprzez formowanie aniono-selektywnych porów w błonach komórek gospodarza przyczynia się do ich apoptozy i uwolnienia substancji odżywczych wykorzystywanych przez ten mikroorganizm [13,14]. Gen kodujący informację o produkcji onkoproteiny CagA (*cytotoxin-associated gene A*) znajduje się w obrębie wyspy patogenności (PAI, *pathogenicity island*), obejmującej 40 kbp. Wyspa ta koduje dodatkowo informacje o IV systemie sekrecji (T4SS, *type IV secretion system*), który warunkuje przenoszenie CagA do komórek eukariotycznych. Czynnikiem ten stymuluje wzmożoną odpowiedź układu immunologicznego, przyczynia się do zmian morfologicznych komórek gospodarza, niszczenia połączeń ścisłych i rozwoju procesu karcynogenezy [13–15]. *H. pylori* posiada na swojej powierzchni białka błony zewnętrznej (OMP, *outer membrane proteins*), umożliwiające sprawną adhezję do epitelium żołądka, a wśród najważniejszych wymienia się BabA (*blood group antigen binding adhesin A*), SabA (*sialic acid-binding adhesin A*), AlpA (*adherence-associated lipoprotein A*), AlpB (*adherence-associated lipoprotein B*), OipA (*outer inflammatory protein A*) oraz HopZ (*H. pylori outer membrane protein Z*) [16]. Dodatkowo OipA wraz z innymi czynnikami wirulencji indukuje wydzielanie cytokin prozapalnych IL-8. Jest supresorem dojrzewania komórek dendrytycznych oraz regulatorem morfologii komórek eukariotycznych, wpływającym na tworzenie szkieletu aktynowego i połączeń ścisłych [13,14]. Produkcja białka DupA silnie koreluje z promowaniem stanów zapalnych zależnych od wydzielania IL-8 i IL-12 oraz rozwojem choroby wrzodowej [13,15]. -glukozylotransferaza cholesterolowa (CG, *cholesterol-alpha-glucosyltransferase*) jest produktem genu *capJ/Hp0421* i pełni ważną rolę ochronną, umożliwiającą unikanie odpowiedzi układu odpornościowego. Chroni przed fagocytozą przez komórki prezentujące (APC, *antigen presenting cells*), hamując dojrzewanie fagosomu [17].

Organizm gospodarza nie jest bierny wobec zakażenia przez *H. pylori*. Ochrona ze strony śluzówki żołądka polega na tworzeniu bariery mechanicznej, wzmacnianej grubą warstwą śluzu oraz obecnością połączeń ścisłych między komórkami epitelium. Dodatkowo infekcja tym drobnoustrojem stymuluje odpowiedź humoralną zależną od

limfocytów B. Podstawowym mechanizmem aktywności przeciwdrobnoustrojowej względem patogenów zasiedlających błony śluzowe jest zwiększona produkcja przeciwciał IgA. W żołądku natomiast dochodzi do bardzo niskiej ekspresji receptora transportującego IgA, tj. pIgR (*polymeric immunoglobulin receptor*). Stąd też przeciwciała tej klasy nie pełnią istotnej roli ochronnej w środowisku żołądka. W przebiegu infekcji *H. pylori* wzrasta poziom IgG, warunkujących opsonizację i progresję procesu zapalnego. Wykazano, że ten rodzaj odpowiedzi również jest nieskuteczny w eradykacji owego patogenu [16]. Z drugiej strony ekspresja czynników wirulencji (VacA, CagA, OipA czy CG) wpływa także na redukcję komórkowej odpowiedzi odpornościowej przez supresję fagocytozy, proliferacji limfocytów T i komórek APC oraz prezentacji antygenów [13–15,17].

Aktywacji sygnałów tolerogennych w zainfekowanej tkance żołądka towarzyszy jednocześnie przeciwstawny proces promowania stanów zapalnych. Zakażenie *H. pylori* wpływa na wzrost stężenia wielu cytokin prozapalnych, w tym IFN- γ (*interferon-gamma*), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 i IL-18 [10,16,18]. Uwolnienie chemotatraktantów przyczynia się do infiltracji komórek odpornościowych, zwłaszcza neutrofilii, co sprzyja zaostrzeniu procesów zapalnych i niszczeniu komórek przez wolne rodniki tlenowe [3,16,18,19].

Regulacja układu endokrynnego przez *H. pylori*

Atrofia śluzówki oraz przewlekły stan zapalny wpływają na fizjologię i funkcje wydzielnicze żołądka, natomiast ich efekt zależny jest od lokalizacji infekcji *H. pylori*. W przeważającej większości mikroorganizm kolonizuje obszar części przedodźwiernikowej żołądka (antrum). Takiemu umiejscowieniu sprzyja obniżenie aktywności komórek D produkujących somatostatynę, a w konsekwencji wzrost sekrecji gastryny i kwasu żołądkowego. Mechanizm ten korelowany jest z możliwością rozwoju choroby wrzodowej [3,8,18,19]. W doświadczeniu Sokic-Milutinovic i wsp. określano długoterminowy efekt eradykacji *H. pylori*, biorąc pod uwagę liczbę i funkcje komórek G pacjentów z przewlekłym zapaleniem śluzówki żołądka (*gastritis*) lub z chorobą wrzodową. Dostrzeżono podwyższony poziom gastryny u pacjentów zainfekowanych *H. pylori* (Hp+), zarówno z *gastritis* ($74,95 \pm 15,63$ pg/ml), jak i chorobą wrzodową ($106,78 \pm 22,72$ pg/ml), względem osób niezainfe-

kowanych ($39,24 \pm 5,59$ pg/ml). Oprócz tego ilość komórek G u osób Hp+ z chorobą wrzodową była znacznie niższa niż w grupie osób niezakażonych. Po antybiotykoterapii uzyskano normalizację wszystkich parametrów [20]. U części osób dochodziło kolonizacji śluzówki trzonu żołądka. W ten sposób bakterie oddziałują z podjednostkami pompy protonowej (H⁺/Na⁺-ATPazy) oraz obniżają ilość komórek P/D₁ produkujących grelinę. Przyczynia się to do redukcji wydzielania kwasu żołądkowego, podwyższenia pH w świetle żołądka oraz promowania rozwoju nowotworów tego organu [3,8,18,19]. W badaniach Dixit i wsp. zaobserwowano, że limfocyty T i monocyty posiadają zdolność ekspresji receptorów GHS-R, które łączą się specyficznie z greliną. Interakcja greliny z tymi receptorami obniżała zależną od leptyny sekrecję cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-6, TNF- α) w sposób zależny od dawki [10]. Z tego powodu zmniejszenie poziomu greliny może pogłębiać atrofię śluzówki i progresję procesu karcynogenezy.

Najwięcej danych literatury na temat wpływu *H. pylori* na układ endokrynnego układu pokarmowego dotyczy dwóch antagonistycznych hormonów zaangażowanych w modulowanie apetytu i bilansu energetycznego, tj. leptyny i greliny. Często dostrzega się ambiwalentny wpływ mikroorganizmu na produkcję tych neuropeptydów, polegający na obniżeniu stężenia jednego z tych związków przy jednoczesnym wzroście drugiego. Grupa badaczy Konturek i wsp. oceniała stężenia trzech hormonów, gastryny, greliny i leptyny, u pacjentów Hp+ i Hp-. Zarówno u dzieci, jak i dorosłych stwierdzono prawie dwukrotny spadek poziomu greliny oraz proporcjonalny wzrost stężeń leptyny i gastryny [21]. Obserwacji odwrotnej korelacji dokonali Pacifico i wsp., którzy badali wpływ długotrwałej eradykacji *H. pylori* na poziom hormonów w organizmie dzieci. Zauważono postępujące obniżenie stężenia greliny, odpowiednio -147 pg/ml w 6 miesiącu oraz -213 pg/ml w 12 miesiącu, a także przyrost leptyny: 1,7 ng/ml w 6 miesiącu i 3,3 ng/ml w 12 miesiącu. Autorzy uzyskane wyniki tłumaczyli prawdopodobną długoterminową dysfunkcją komórek produkujących grelinę jako rezultat przewlekłego stanu zapalnego i sekrecji cytokin prozapalnych, stymulowanych przez *H. pylori*. Alternatywną hipotezą był zależny od eradykacji tego patogenu wzrost liczby komórek D i aktywne obniżenie stężenia greliny przez somatostatynę [8]. Jeszcze innym wyjaśnieniem uzyskanych wyników jest możliwość indukowania przez *H. pylori* atrofię śluzówki układu pokarmowego

izaburzonego wchłaniania substancji odżywczych, w tym kwasów tłuszczowych. Proces ten sprzyja obniżeniu aktywności katalitycznej GOAT oraz ilości powstającej acylowanej greliny [3]. Z drugiej strony istnieją doniesienia, w których nie korelowano statusu zakażenia *H. pylori* z poziomem leptyny i greliny lub notowano zmianę stężenia tylko jednego z nich [9,22,23].

Odmienne podejście w badaniach nad wpływem *H. pylori* na funkcjonowanie układu endokrynnego polega na określeniu oddziaływania tego drobnoustroju na stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko endogennym hormonom. Udowodniono, że w ludzkim osoczu poziom autoprzeciwciał, aktywnych względem hormonów regulujących apetyt, zawiera się w zakresie 100–900 ng/ml. W analizie homologii sekwencji między neuropeptydami a antygenami *H. pylori* podobieństwo (≥ 5 aminokwasów sekwencji) uzyskano dla leptyny, insuliny, hormonu stymulującego melanocyty (α -MSH, *alpha-melanocyte-stimulating hormone*) oraz kortykotropiny. Wyniki te sugerują, że mimikra molekularna między mikroorganizmami a neuropeptydami gospodarza może stanowić ważny element regulacji apetytu i homeostazy energetycznej [24]. W badaniach Stawerskiej i wsp., przeprowadzonych u dzieci z idiopatycznym niedoborem wzrostu (ISS, *idiopathic short stature*) i zakażeniem *H. pylori*, oceniano poziom przeciwciał skierowanych przeciw hormonom związanym z łaknieniem. Ustalono, że stężenie autoprzeciwciał IgG anty-grelina i anty-leptyna jest znamienne wyższe w grupie ISS niż w kontroli. Nie uzyskano istotnych różnic w poziomie przeciwciał anty- α -MSH i anty-oreksyna A. Zaproponowano, że wyższe miano immunoglobulin skierowanych przeciwko leptynie i grelinie może wpływać na wyciszenie aktywności tych neurohormonów. To z kolei determinuje najprawdopodobniej osiąganie mniejszych wymiarów ciała i zaburzenia w rozwoju dzieci z ISS [25].

Niektórzy autorzy podają, że zakażenie *H. pylori* nie wpływa w znaczący sposób na poziom hormonów wydzielanych w środowisku żołądka, ale oddziałuje na produkcję związków endokrynnych w innych częściach układu pokarmowego. Khosravi i wsp. określali korelację między infekcją *H. pylori* a funkcjonowaniem układu endokrynnego na podstawie analizy czterech typów myszy, tj. gnotobiotycznych (GF, *germ-free*) oraz skolonizowanych wyłącznie przez *H. pylori* (GFH, *germ-free+H. pylori*), a także posiadających normalną florę Hp- (SPF, *specific pathogen free*) i Hp+ (SPFH,

specific pathogen free+H. pylori). Zaobserwowano, że kolonizacja myszy przez drobnoustroje (*H. pylori* lub/ i naturalną mikroflorą) zmniejsza ekspresję lub zwiększa degradację inkretyn, GLP-1 i polipeptydu hamującego wydzielanie żołądkowe (GIP, *gastric inhibitory polypeptide*). Co więcej, infekcja *H. pylori* stymuluje produkcję PYY, który spowalnia motorykę żołądka oraz inicjuje zwiększony poziom metabolizmu i wydatkowanie energii. Dokładniejszy obraz wpływu *H. pylori* na wydzielanie anoreksogennych hormonów uzyskano przez analizę myszy SPF i SPFH. U osobników zakażonych tym patogenem dostrzeżono wzrost stężenia leptyny oraz insuliny, która dodatkowo posiada stymulujący wpływ na leptynę. Na podstawie uzyskanych wyników sugerowano zaangażowanie *H. pylori* w promowanie zachowań związanych z obniżonym spożywaniem pokarmów oraz zwiększonym uczuciem sytości [26]. W badaniach przeprowadzonych przez Yap i wsp. również zauważono zdolność *H. pylori* do zwiększania poziomu hormonów anoreksogennych, czego nie powiązano natomiast ze zmianami w wymiarach antropometrycznych i przyrostem masy ciała. Analizy dokonano u zdrowych, młodych Malezyjczyków obarczonych niskim ryzykiem chorób. Zaobserwowano 2–5-krotny wzrost przedposiłkowych stężeń amyliny, PYY i PP po roku od eradykacji tego drobnoustroju, bez zmian w 6 miesiącu odczytu, a także 1,5–2,5-krotne zwiększenie poposiłowego poziomu tych trzech neuropeptydów oraz GLP-1 w 12 miesiącu badania [27].

Bakterie *H. pylori* posiadają zdolność do modulowania aktywnością hormonów steroidowych. Enzymy zaangażowane w biosyntezę i indukcję tych związków ulegają ekspresji nie tylko w gonadach, ale również w tkance żołądka [28]. α -glukozylotransferaza cholesterolowa, umożliwiającą *H. pylori* uniknięcie odpowiedzi komórkowej organizmu gospodarza, determinuje również przyswajanie cholesterolu z otoczenia bakterii [17]. Oprócz tego absorpcja cholesterolu ze środowiska umożliwia tym drobnoustrojom pobieranie analogów tego związku, tj. hormonów steroidowych. W doświadczeniu Hosoda i wsp. wykazano, że *H. pylori* jest zdolny do selektywnej absorpcji i glikozylacji hormonów posiadających wiązanie 3β -OH (pregnenolonu, epiandrosteronu i dehydroksyepiandrosteronu) oraz 3-OH (estrogenu i estriadolu) [28]. Sakata i wsp., na podstawie badań na komórkach izolowanych z żołądków szczurów, wskazał potencjał tych komórek do ekspresji aromatazy, enzymu warunkującego produkcję

estrogenów. Co więcej, udowodniono że komórki wydzielające estrogeny znajdują się w bliskim sąsiedztwie komórek produkujących grelinę (P/D₁) i mają zdolność do indukcji ekspresji mRNA tego neuropeptydu [29]. Z tego względu *H. pylori* limitujący ilość estrogenów w żołądku może pośrednio przyczyniać się do obniżenia ilości przeciwzapalnej, gastrochronnej greliny i prowadzić do progresji stanów zapalnych śluzówki.

Podsumowanie

Pomimo wielu badań koncentrujących się na określeniu potencjalnego wpływu *H. pylori* na funkcjonowanie układu endokrynnego wciąż nie udało się go jednoznacznie ustalić. W wyniku zakażenia organizmu przez *H. pylori* może dojść do zmian w stężeniach hormonów nadzorujących pracę układu pokarmowego lub ilości receptorów

tych związków i komórek produkujących neurohormony. Ponadto poprzez proces mimikry molekularnej patogen ten posiada zdolność do regulowania poziomu autoprzeciwciał, te natomiast mogą wpływać na wyciszenie aktywności neuropeptydów. Istnieje duża rozbieżność uzyskanych wyników, w których część autorów sugeruje silne powiązanie między statusem zakażenia *H. pylori* a aktywnością hormonalną. Inni zaś zaprzeczają występowaniu takiej korelacji. Dysproporcje w obserwacjach mogą być zależne od wielu czynników, w tym wieku, płci, pochodzenia, statusu socjoekonomicznego, diety czy ogólnego stylu życia badanej populacji. Również wirulencja infekujących szczepów *H. pylori* oraz długość kolonizacji żołądka nie są obojętne dla chorobotwórczości bakterii. Dostępne wyniki badań wskazują, że *H. pylori* może wpływać nie tylko na morfologię i funkcjonowanie żołądka, ale również na inne układy organizmu człowieka, w tym także układ endokrynną.

Piśmiennictwo / References

1. Hunt R.H., Camilleri M., Crowe S.E. et al.: *The stomach in health and disease*. Gut, 2015;64(10), 1650-1668.
2. Yang L., Nell S., Suerbaum S.: *Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach*. FEMS Microbiol Rev., 2013;37(5), 736-761.
3. Jeffery P.L., McGuckin M.A., Linden S.K.: *Endocrine impact of Helicobacter pylori: Focus on ghrelin and ghrelin o-acyltransferase*. World J. Gastroenterol., 2011;17(10), 1249.
4. Korek E., Krauss H., Piątek J., Chęcińska Z.: *Regulacja hormonalna łaknienia*. MONZ, 2013;19(2), 211-217.
5. Dytfeld J., Pupek-Musialik D.: *Hormony przewodu pokarmowego regulujące łaknienie: oś jelito – mózg*. Endokr., Otyłość i Zab. Przem. Mat., 2005;1(2), 24-30.
6. Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemona H.: *The role of ghrelin in the organism*. Post. Hig. Med. Dosw., 2011;65, 1-7.
7. Kirchner H., Gutierrez J.A., Solenberg P.J. et al.: *GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance*. Nat. Med., 2009;15(7), 741-745.
8. Pacifico L., Anania C., Osborn J.F. et al.: *Long-term effects of Helicobacter pylori eradication on circulating ghrelin and leptin concentrations and body composition in prepubertal children*. Eur. J. Endocrinol., 2008;158(3), 323-332.
9. Roper J., Francois F., Shue P.L. et al.: *Leptin and ghrelin in relation to Helicobacter pylori status in adult males*. J. Clin. Endocrinol. Metab.: 2008;93(6), 2350-2357.
10. Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al.: *Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells*. J. Clin. Invest., 2004;114(1), 57-66.
11. Mani B.K., Zigman J.M.: *A strong stomach for somatostatin*. Endocrinology, 2015;156(11), 3876-3879.
12. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J.: *Pathogenesis of Helicobacter pylori infection*. Clin. Microbiol. Rev., 2006;19(3), 449-490.
13. Yamaoka Y.: *Pathogenesis of Helicobacter pylori-related gastroduodenal diseases from molecular epidemiological studies*. Gastroenterol. Res. Pract., 2012;2012, 1-9.
14. Sgouras D.N., Trang T.T.H., Yamaoka Y.: *Pathogenesis of Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 2015;20, 8-16.
15. Kalali B., Mejias-Luque R., Javaheri A. et al.: *H. pylori virulence factors: influence on immune system and pathology*. Mediators Inflamm., 2014;2014, 426309.
16. Moyat M., Velin D.: *Immune responses to Helicobacter pylori infection*. World J. Gastroenterol., 2014;20(19), 5583-5593.
17. Wunder C., Churin Y., Winau F. et al.: *Cholesterol glucosylation promotes immune evasion by Helicobacter pylori*. Nat. Med., 2006;12(9), 1030-1038.
18. Konturek S.J., Konturek P.C., Konturek J.W. et al.: *Helicobacter pylori and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation*. J. Physiol. Pharmacol., 2006;57 Suppl 3, 29-50.
19. Liew P.L., Lee W.J., Lee Y.C., Chen W.Y.: *Gastric ghrelin expression associated with Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in obese patients*. Obes. Surg., 2006;16(5), 612-619.
20. Sokic-Milutinovic A., Todorovic V., Milosavljevic T. et al.: *Gastrin and antral G cells in course of Helicobacter pylori eradication: six months follow up study*. World J. Gastroenterol., 2005;11(27), 4140-4147.
21. Konturek P., Cześniakiewicz M., Bielancki W., Konturek S.: *Involvement of Helicobacter pylori infection in neuro-hormonal control of food intake*. J. Physiol. Pharmacol., 2006;57(5), 67-81.
22. Nwokolo C.U., Freshwater D.A., O'Hare P., Randeva H.S.: *Plasma ghrelin following cure of Helicobacter pylori*. Gut, 2003;52(5), 637-640.
23. Cindoruk M., Yetkin I., Deger S.M. et al.: *Influence of H. pylori on plasma ghrelin in patients without atrophic gastritis*. World J. Gastroenterol., 2007;13(10), 1595-1598.

24. Fetissov S.O., HamzeSinno M., Coëffier M. et al.: *Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: Putative modulation by gut microflora*. Nutrition, 2008:24(4), 348-359.
25. Stawerska R., Czkwianianc E., Matusiak A. et al.: *Assessment of ghrelin, leptin, orexin A and alpha-MSH serum concentrations and the levels of the autoantibodies against the aforementioned peptides in relation to Helicobacter pylori infections and Candida albicans colonization in children with short stature*. Pediatr. Endocrinol. Diabetes. Metab., 2015:21(3), 102-110.
26. Khosravi Y., Seow S.W., Amoyo A.A. et al.: *Helicobacter pylori infection can affect energy modulating hormones and body weight in germ free mice*. Sci. Rep., 2015:5, 8731.
27. Yap T.W.-C., Leow A.H.-R., Azmi A.N. et al.: *Changes in metabolic hormones in Malaysian young adults following Helicobacter pylori eradication*. PLoS One, 2015:10(8), e0135771.
28. Hosoda K., Shimomura H., Hayashi S. et al.: *Anabolic utilization of steroid hormones in Helicobacter pylori*. FEMS Microbiol. Lett., 2009:297(2), 173-179.
29. Sakata I., Tanaka T., Yamazaki M. et al.: *Gastric estrogen directly induces ghrelin expression and production in the rat stomach*. J. Endocrinol., 2006:190(3), 749-757.