
Μοριακοί μηχανισμοί καρκινογένεσης και Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Διονύσιος Σγούρας

Εισαγωγή

Παρόλο που η ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος σχετίζεται με την παρουσία του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*H. pylori*) στο γαστρικό βλεννογόνο, μόλις ένα μικρό μέρος του πληθυσμού των ασθενών με λοίμωξη αναπτύσσουν κακοήθεια. Παράγοντες που ενδεχομένως συμβάλλουν σε αυτό είναι (α) η γενετική ποικιλομορφία των στελεχών όσον αφορά την ύπαρξη και τη συμβολή παραγόντων παθογένειας, (β) η γενετική προδιάθεση του ξενιστή όσον αφορά γονίδια που ελέγχουν την ανοσολογική αντίδραση φλεγμονής στη λοίμωξη και τη φυσιολογία του επιθηλίου και τέλος (γ) περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφή ή τις συνήθειες π.χ. κάπνισμα. Είναι σίγουρο ότι, η κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τις αλληλεπιδράσεις μικροβίου-ξενιστή ανοίγει νέους δρόμους στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου και αναδεικνύει μηχανισμούς που συνδέουν τη χρόνια φλεγμονή με την ανάπτυξη κακοήθειας.

Συσχέτιση λοίμωξης με *H. pylori* και γαστρικού καρκίνου – Επιδημιολογικά στοιχεία

Το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα αποτελεί τη δεύτερη πλέον συχνή μορφή καρκίνου παγκοσμίως (στοιχεία WHO 2003). Βάσει μελετών επιδημιολογικού αλλά και

επεμβατικού χαρακτήρα, καθώς και ευρημάτων από πειραματική πρόκληση προνεοπλασματικών αλλοιώσεων σε ζωικά μοντέλα, καταδεικνύεται η σχέση μεταξύ της *H. pylori* λοίμωξης και της δημιουργίας πεπτικού έλκους, non-Hodgkin's γαστρικού λεμφώματος, ατροφίας και γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την *H. pylori* λοίμωξη με την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου μη καρδιακής εντόπισης και η συνεχής μείωση του επιπολασμού του βακτηρίου στις αναπτυσσόμενες χώρες σαφώς αντικατοπτρίζεται με μείωση στα επίπεδα εμφάνισης αυτού του τύπου γαστρικού καρκίνου. Ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* στον ορό ασθενών καταδεικνύει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου κατά 2,1 έως 16,7 φορές, ο οποίος ειδικότερα στις ανεπτυγμένες χώρες είναι κατά 6 φορές μεγαλύτερος. Δεδομένης δε της δυσκολίας ανίχνευσης του βακτηρίου σε περιστατικά εκτεταμένης γαστρικής ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας ο πραγματικός κίνδυνος μπορεί να είναι ακόμα μεγαλύτερος. Σημαντικότερο ίσως είναι το γεγονός ότι προοπτικές μελέτες καταδεικνύουν πως ο κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου αυξάνει αναλογικά με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της ανίχνευσης του βακτηρίου και της διάγνωσης της γαστρικής νεοπλασίας. Παρόλα αυτά μόλις ένα μικρό ποσοστό των φορέων της λοίμωξης (ίσως και κάτω από 3% παγκοσμίως) παρουσιάζουν νεοπλασίες που συνδέονται με το βακτήριο, γεγονός που υποδηλώνει τη συμμετοχή και άλλων παραγόντων στη διαδικασία εξαλλαγής. Παρατηρήσεις αυτού του είδους καθώς και ενδείξεις ότι η παρουσία συγκεκριμένων στελεχών *H. pylori* μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΓΟΠΝ και αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου, τονίζουν την ανάγκη για την κατανόηση των μηχανισμών αλληλεπίδρασης του βακτηρίου με τον ξενιστή.

Ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων σε ζωικά μοντέλα λοίμωξης *H. pylori*

Χορήγηση *H. pylori* σε ζωικά πειραματικά μοντέλα απουσία άλλων καρκινογόνων ουσιών, έχει δείχθει ότι μπορεί να προκαλέσει γαστρικό καρκίνο σε τρωκτικά, όπως οι γερβίλλοι Μογγολίας, με αρχική εμφάνιση παν-γαστρίτιδας η οποία μετά παρέλευση 1 έως 2 ετών οδηγεί στην εμφάνιση γαστρικής ατροφίας, εντερικής μεταπλασίας και γαστρικού αδενοκαρκινώματος εντερικού τύπου στο ένα τρίτο των πειραματοζώων.

Τύποι γαστρικού καρκίνου

Δύο ιστολογικά διακριτές μορφές γαστρικού αδενοκαρκινώματος έχουν περιγραφεί, η κάθε μία από τις οποίες χαρακτηρίζεται από διαφορετικά επιδημιολογικά και παθοφυσιολογικά στοιχεία. Το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα διάχυτου τύπου απαντάται συνηθέστερα σε άτομα νεαρής ηλικίας, ανεξαρτήτως φύλου και χαρακτηρίζεται από διήθηση νεοπλασματικών κυττάρων που δεν συσχετίζονται με εντερική μεταπλασία και

δημιουργία αδενίων. Αντίθετα, το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα εντερικού τύπου συχνά εκδηλώνεται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, κυρίως σε άνδρες και εξελίσσεται προοδευτικά μέσω διακριτών ιστολογικών σταδίων από επιφανειακή χρόνια γαστρίτιδα του σώματος με εμφάνιση ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας, σε δυσπλασία και αδενοκαρκίνωμα. Η ανάπτυξη ατροφίας φαίνεται να αποτελεί κομβικό σημείο στην πορεία για την ανάπτυξη εντερικού τύπου γαστρικού αδενοκαρκινώματος, καθώς νεότερα δεδομένα επισημαίνουν ότι η ατροφία μάλλον και όχι η εντερική μεταπλασία είναι πλέον στενότερα συνδεδεμένη με αυτή τη μορφή γαστρικού καρκίνου. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου αυξάνεται με εκθετικούς ρυθμούς με την έκταση της ατροφίας, καθώς ασθενείς με πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα παρουσιάζουν 90 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αδενοκαρκινώματος έναντι ασθενών με φυσιολογικό βλεννογόνο. Επιπλέον, στο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα εντερικού τύπου δεν έχει παρατηρηθεί συστηματική προοδευτική συσσώρευση γενετικών μεταλλάξεων όπως στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Είτε λοιπόν η παρουσία του *H. pylori* η οποία προκαλεί επιφανειακή γαστρίτιδα είτε η ανοσολογική φλεγμονώδης απόκριση του ξενιστή έναντι του βακτηρίου, συντελούν καταλυτικά στην έναρξη και την εξέλιξη της γαστρικής νεοπλασίας.

Ποικιλομορφία των στελεχών *H. pylori* και η συμβολή παραγόντων παθογένειας

Παράγοντες προσκόλλησης (BabA2, SabA)

Αν και η πλειονότητα των *H. pylori* εντοπίζονται στη βλέννα, ένας μικρός αριθμός βακτηρίων προσκολλάται στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα μέσω των αντιγόνων των ομάδων αίματος που εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα. Τα πλέον σημαντικά από αυτά τα αντιγόνα είναι τα Lewis^b και τα Lewis^x των οποίων η έκφραση στο στομάχι συνδέεται με αυξημένο αποικισμό από *H. pylori* και αναγνωρίζονται αντίστοιχα από τις βακτηριακές πρωτεΐνες BabA και SabA. Η μεγάλη σημασία των Lewis^b αντιγόνων στη βακτηριακή προσκόλληση τεκμηριώνεται από το γεγονός ότι διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν ανθρώπινα Lewis^b αντιγόνα αναπτύσσουν βαριά γαστρίτιδα και γαστρικά έλκη. Κλινικά στελέχη *H. pylori* που φέρουν το *babA2* γονίδιο και εκφράζουν λειτουργική πρωτεΐνη BabA, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων καθώς και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δωδεκαδακτυλικού έλκους, γαστρικής ατροφίας, εντερικής μεταπλασίας και γαστρικού αδενοκαρκινώματος.

Σύστημα έκκρισης τύπου IV (νησίδιο παθογένειας cag)

Το νησίδιο παθογένειας *cag* αποτελείται από περίπου 31 γονίδια τα οποία κωδικοποιούν την κυτταροτοξίνη CagA και τις δομικές πρωτεΐνες για τη δημιουργία

ενός συστήματος έκκρισης τύπου IV, κυρίως υπεύθυνου για τη μεταφορά της CagA μέσα στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα. Εκτός της CagA, το σύστημα έκκρισης τύπου IV μεταφέρει στα κύτταρα του ξενιστή και πεπτιδογλυκάνες του κυτταρικού τοιχώματος του *H. pylori*, οι οποίες μετά την αναγνώρισή τους από το ενδοκυττάριο σύστημα επιτήρησης των NOD πρωτεϊνών, ενεργοποιούν μέσω του συστήματος του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB την έκκριση χημειοτακτικών παραγόντων, κυρίως ιντερλευκίνης-8 (IL-8) από τα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα. Τέτοιοι παράγοντες κατευθύνουν την κυτταρική απόκριση έναντι της λοίμωξης ελέγχοντας τη χημειοταξία λεμφοκυττάρων και ουδετεροφίλων στο χόριο. Επιδημιολογικά, η παρουσία του νησιδίου παθογένειας *cag* σε κλινικά στελέχη *H. pylori* έχει συσχετισθεί με περιστατικά βαρύτερης γαστρικής φλεγμονής, αυξημένης έκκρισης χημειοτακτικών κυτοκινών και γαστρικής καρκινογένεσης. Ανεξαρτήτως της δράσης του νησιδίου παθογένειας στην ενεργοποίηση των μηχανισμών φλεγμονής, ισχυρή χημειοτακτική δράση στα ουδετερόφιλα ασκεί και ένας επιπλέον παράγοντας του *H. pylori* η HP-NAP (*H. pylori* neutrophil activating protein), η οποία μεταφέρεται παρακυτταρικά στο χόριο.

Κυτταροτοξίνες CagA και VacA

Επιδημιολογικά στοιχεία, δείχνουν ότι η παρουσία κυτταροτοξινών σε κλινικά στελέχη, όπως η CagA και συγκεκριμένων υποτύπων της VacA, συνδέεται με αυξημένες αλλοιώσεις του γαστρικού επιθηλίου. Η μελέτη για τη διαλεύκανση του μηχανισμού δράσης παραγόντων παθογένειας του *H. pylori* όπως οι πρωτεΐνες CagA και VacA γίνεται κυρίως με χρήση *in vitro* κυτταρικών συστημάτων πειραματικής λοίμωξης. Η φαινοτυπική αλλαγή τύπου αυξητικού παράγοντα που παρατηρείται στη μορφολογία και στην κινητικότητα των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων μετά από *in vitro* επιμόλυνση με *H. pylori*, γνωστή και σαν ραμφοειδής φαινότυπος (hummingbird phenotype), είναι ένα τέτοιο χαρακτηριστικό παράδειγμα που αναδεικνύει τη βιολογική σημασία της πρωτεΐνης CagA.

Κυτταροτοξίνη CagA

Η πρωτεΐνη CagA κωδικοποιείται από το γονίδιο *cagA* που ανήκει στην ομάδα των γονιδίων του νησιδίου παθογένειας *cag* και μεταφέρεται στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα μέσω του συστήματος έκκρισης τύπου IV. Μετά την είσοδό της μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα, η πρωτεΐνη CagA φωσφορυλιώνεται από κινάσες της οικογένειας Src του κυττάρου, σε αμινοξέα τυροσίνης (Y) που περιλαμβάνονται σε επαναλαμβανόμενα πεπτιδικά μοτίβα της μορφής EPIYA (γλουταμικό-προλίνη-ισολευκίνη-τυροσίνη-αλανίνη). Ανάλογα με την πεπτιδική αλληλουχία που ακολουθεί, αυτά τα μοτίβα έχουν ορισθεί σαν EPIYA-A, EPIYA-B και EPIYA-C. Από μελέτες σε στελέχη *H. pylori* που προέρχονται από Δυτικούς και Ασιατικούς πληθυσμούς διαπιστώθη-

κε ότι η συντριπτική πλειοψηφία (95%) των CagA-θετικών στελεχών διαθέτει 3 ή 4 μοτίβα τύπου EPIYA στο καρβόξυ-τελικό άκρο της CagA πρωτεΐνης, σε διάταξη ABC ή ABCC αντίστοιχα. Αντίθετα, σε ένα μικρό ποσοστό της τάξης του 3-5% ο αριθμός των EPIYA-C μοτίβων ποικίλει από 1-4 και μάλιστα πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι στελέχη *H. pylori* που προέρχονται από ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό επαναλήψεων της μορφής EPIYA-C στην CagA πρωτεΐνη. Επίσης, ευρήματα του εργαστηρίου μας σε σύνολο 135 και πλέον κλινικών στελεχών *H. pylori* από παιδιά και ενήλικες, έδειξαν ότι εμφάνιση περισσότερων των 3 επαναλήψεων της μορφής EPIYA-C διαπιστώνεται αποκλειστικά σε στελέχη που απομονώθηκαν από ενήλικες και όχι από παιδιά. Επιπλέον, σε ποσοστό 10% του δείγματος διαπιστώσαμε την ύπαρξη ισογονιδιακών στελεχών στον ίδιο ασθενή, τα οποία εξέφραζαν CagA πρωτεΐνη με διαφορετικό αριθμό επαναλήψεων EPIYA-C. Συνολικά οι παρατηρήσεις μας αντικατοπτρίζουν μία τάση δυναμικής εξέλιξης των στελεχών *H. pylori* μέσα στον ξενιστή και υποδηλώνουν ότι ενδεχομένως η αύξηση των επαναλήψεων της μορφής EPIYA-C στην πρωτεΐνη CagA λαμβάνει χώρα αργότερα κατά την ενήλικη ζωή, γεγονός που πιθανώς εξηγεί τη διαφορετική κλινική εκδήλωση της λοίμωξης, στις δύο αυτές ηλικιακές ομάδες. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η ύπαρξη περισσότερων μοτίβων φωσφορυλίωσης EPIYA στην CagA και όχι το μικροβιακό φορτίο του *H. pylori* στο γαστρικό βλεννογόνο, σχετίζεται με το βαθμό βαρύτητας και ενεργού δραστηριότητας της αναπτυσσόμενης χρόνιας γαστρίτιδας στο άντρο ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη. Η συσχέτιση αυτή είναι σημαντική στα περιστατικά δωδεκαδακτυλικού και λιγότερο γαστρικού έλκους στο δείγμα των ασθενών που εξετάσαμε. Διαφαίνεται λοιπόν ότι η πρωτεΐνη CagA μιμούμενη τη δράση ενός αυξητικού παράγοντα μπορεί να οδηγήσει σε απορύθμιση του κυττάρου και να επιφέρει μεταβολές στην κυτταρική μορφολογία και χαλάρωση των στενοσυνδέσμων μεταξύ των κυττάρων του γαστρικού επιθηλίου. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι η CagA αλληλεπιδρά με δύο βασικές πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, την ZO-1 (epithelial tight-junction scaffolding protein) και την JAM (junctional adhesion molecule) με αποτέλεσμα τον έκτοπο σχηματισμό του συμπλόκου στενοσυνδέσμων στο σημείο της βακτηριακής πρόσδεσης και την αλλαγή στη σύνθεση και λειτουργία του συμπλόκου των κορυφαίων συνδέσμων στα κύτταρα.

Κυτταροτοξίνη VacA

Ένας άλλος βακτηριακός παράγοντας παθογένειας του *H. pylori*, είναι η πρωτεΐνη VacA, η οποία παρόλο που συναντάται σε όλα τα κλινικά στελέχη *H. pylori*, μόνο το 50% αυτών, μπορεί να προκαλέσει καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων με σχηματισμό κενοτοπιών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αλληλουχία της VacA διαφέρει μεταξύ στελεχών όσον αφορά δύο επιμέρους περιοχές της, την ενδιάμεση περιοχή (m region) και την περιοχή σήματος (s region) προσδιορίζοντας την ύπαρξη υποτύπων που ορίζονται σαν m1, m2 και s1, s2 αντίστοιχα. Από τη μελέτη των δια-

φορετικών υποτύπων προκύπτει ότι ο πλέον τοξικός υπότυπος είναι ο s1m1, μεσαίος τοξικότητας ο s1m2 και λιγότερο τοξικός ο συνδυασμός s2m2, ενώ υπότυπος s2m1 δεν υφίσταται. Σε συνδυασμό με το ραμφοειδή φαινότυπο που δημιουργείται από τη δράση της CagA, τα επιθηλιακά κύτταρα που μολύνονται με στελέχη *H. pylori* τα οποία εκφράζουν πρωτεΐνη VacA με ισότυπο s1m1 παρουσιάζουν έντονα φαινόμενα δημιουργίας κενοτοπιών και απόπτωσης. Αντίθετα, επιδημιολογικές μελέτες σε cagA-αρνητικά κλινικά στελέχη που δεν σχετίζονται με αυξημένη γαστρική βλάβη, δείχνουν ότι η απουσία της CagA πρωτεΐνης, συνδυάζεται με την παρουσία της λιγότερο τοξικής μορφής της πρωτεΐνης VacA (s2m2 υπότυπος). Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει μία συνεργική δράση των δύο παραγόντων παθογένειας για την οποία όμως δεν υπάρχει ακόμα κάποια βιολογική εξήγηση. Η ενδοκυττάρια δράση της VacA είναι πολυποίκιλη καθώς μπορεί να επιδρά σαν απορρυθμιστής τόσο της λειτουργίας των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων όσο και του μηχανισμού ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή. Η επίδραση της VacA στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα έχει σαν αποτέλεσμα την ταχύτατη ενεργοποίηση των παραγόντων p38/ATF-2 της ενδοκυττάριας μεταγωγής σήματος, τον σχηματισμό κενοτοπιών στα ενδοσώματα, την εντοπισμένη δράση στα μιτοχόνδρια με απελευθέρωση κυτοχρώματος C, και την επαγωγή φαινομένων απόπτωσης μετά από ενεργοποίηση προ-κασπασών-9 και-3, -6 και -7. Επιπλέον, η VacA επηρεάζει τους μηχανισμούς της ανοσολογικής απόκρισης επιδρώντας ανασταλτικά στη φαγοκυττάρωση, την αντιγονοπαρουσίαση και στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Η τελευταία έχει δειχθεί ότι είναι αποτέλεσμα της παρεμπόδισης της δράσης του πυρηνικού παράγοντα NFAT, ο οποίος εκπροσωπεί μία οικογένεια συγγενών παραγόντων μεταγραφής που ελέγχουν τη συνδυασμένη έκφραση γονιδίων κυτοκινών, όπως η Ιντερλευκίνη-2. Ανεξαρτήτως του ανοσοκατασταλτικού της ρόλου έχουν παρατηρηθεί και φλεγμονώδεις δράσεις της VacA, όπως η ενεργοποίηση της έκκρισης ισχυρών χημειοτακτικών μορίων όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) και της Ιντερλευκίνης-6 από τα μαστοκύτταρα και της κυκλοοξυγενάσης-2 από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα.

Γενετική προδιάθεση του ξενιστή – Πολυμορφία στα γονίδια ανοσολογικής απόκρισης

Όπως η παρουσία συγκεκριμένων στελεχών *H. pylori* συνδυάζεται με την εμφάνιση γαστρικού καρκίνου, έτσι και συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του ξενιστή, κυρίως σε γονίδια που σχετίζονται με την ανοσολογική απόκριση έναντι της *H. pylori* λοίμωξης (Πίνακας 1), δείχνουν να συσχετίζονται στενά με την ανάπτυξη κακοήθειας στο στομάχι. Η λοίμωξη από *H. pylori* στους ανθρώπους επάγει μία Th1 ανοσολογική απόκριση ίδια με αυτήν που παρατηρείται μετά από πειραματική μόλυνση ποντικών με *Helicobacter felis*. Αντίθετα επαγωγή Th2-ανοσολογικής απόκρισης στα συγκεκριμένα πειραματικά ζωικά μοντέλα *H. felis* λοίμωξης, έχει σαν αποτέλεσμα την

ύφεση της επιφανειακής γαστρίτιδας και της ατροφίας, πράγμα το οποίο συνδέει την Th1 απόκριση και την επακόλουθη δημιουργία φλεγμονής στο βλεννογόνο με την ογκογένεση. Υψηλά επίπεδα έκφρασης τυπικών κυτοκινών της Th1-ανοσολογικής απόκρισης όπως η Ιντερλευκίνη-1β, ανιχνεύονται σε *H. pylori*-θετικούς ασθενείς και αρκετοί είναι οι πολυμορφισμοί στην περιοχή του εκκινητή του γονιδίου της συγκεκριμένης Ιντερλευκίνης που ελέγχουν τα επίπεδα της τελικής της έκφρασης. Φορείς *H. pylori* λοίμωξης οι οποίοι φέρουν πολυμορφισμούς στην περιοχή του εκκινητή του γονιδίου *IL-1β* που σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα έκφρασης της κυτοκίνης, παρουσιάζουν στατιστικά πολλαπλάσιο κίνδυνο για την ανάπτυξη υποχλωρυδρίας, γαστρικής ατροφίας και γαστρικού αδενοκαρκινώματος μη-καρδιακού τύπου σε σχέση με αντίστοιχους φορείς με πολυμορφισμούς που συνδέονται με χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης *IL-1β*. Αντίστοιχα φαινόμενα υποχλωρυδρίας παρατηρήθηκαν σε γερβίλλους Μογγολίας στους οποίους 6-12 εβδομάδες μετά την *H. pylori* μόλυνση ανιχνεύθηκαν πολύ υψηλά επίπεδα *IL-1β*. Χορήγηση ανταγωνιστή του υποδοχέα της *IL-1β* στα αντίστοιχα ζώα επανέφερε τη γαστρική οξύτητα στα φυσιολογικά επίπεδα, καταδεικνύοντας τον πολύ σημαντικό ρόλο της συγκεκριμένης κυτοκίνης στον έλεγχο της γαστρικής οξύτητας και στην επαγωγή γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Ο εποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου από *H. pylori* επηρεάζει επίσης τα επίπεδα έκφρασης του *TNF-α*, ενός άλλου παράγοντα χαρακτηριστικού της Th1-ανοσολογικής απόκρισης ενώ συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί τον *TNF-α* συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου και προ-καρκινικών αλλοιώσεων. Αντίστοιχα, πολυμορφισμοί που συνδέονται με μειωμένη έκφραση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η Ιντερλευκίνη-10 συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο παρουσίας γαστρικού αδενοκαρκινώματος μη καρδιακού τύπου (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Πολυμορφισμοί σε γονίδια της ανοσολογικής απόκρισης.

Γονίδιο	Πολυμορφισμός	Μηχανισμός
IL1B	IL1B-511T	Ενεργοποίηση μηχανισμού φλεγμονής Αναστολή έκκρισης οξέων
IL1RN	IL1RN*2*2	Ενεργοποίηση μηχανισμού φλεγμονής Αναστολή έκκρισης οξέων
TNF-α	TNFα-308A	Ενεργοποίηση ενδοκυττάριου μηχανισμού φλεγμονής Αναστολή έκκρισης οξέων
IL8	IL8-251A/A IL8-251A/T	Αυξημένη ενεργοποίηση IL8
IL10	IL10-1082A IL10-819T IL10-592A	Μειωμένη ικανότητα ελέγχου της φλεγμονής

Τέλος ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι συγκεκριμένοι γονότυποι του Μείζονος Συμπλόκου Ιστοσυμβατότητας (MHC) μπορούν επίσης να επηρεάσουν την πορεία προς γαστρικό καρκίνο σε συνδυασμό με τη λοίμωξη από *H. pylori*. Συγκεκριμένα, μετά από *H. pylori* λοίμωξη παρατηρείται αυξημένη έκφραση μορίων του Μείζονος Συμπλόκου Ιστοσυμβατότητας δευτέρας τάξεως (Class II MHC) στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα, γεγονός που καταδεικνύει ότι ο απλότυπος αυτών των μορίων μπορεί εν μέρει να καθορίσει την απόκριση των επιθηλιακών κυττάρων έναντι του παθογόνου. Ειδικότερα, φορείς της *H. pylori* λοίμωξης οι οποίοι φέρουν τα αλληλόμορφα MHC DQA1*0102 παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ατροφικής γαστρίτιδας και γαστρικού αδενοκαρκινώματος εντερικού τύπου.

Αλληλεπίδραση μικροβίου και ξενιστή - Ισορροπία στο σύστημα

Είναι σαφές από τα ανωτέρω ότι υπό την παρουσία *H. pylori* λοίμωξης στο στομάχι, επικρατεί μία συνεχής δυναμική ισορροπία, η οποία είναι ιδιαίτερη για τον κάθε φορέα της λοίμωξης, καθώς καθορίζεται από το μοναδικό συνδυασμό χαρακτηριστικών του ξενιστή και του βακτηρίου και αποτελεί ίσως την εξήγηση του γιατί συγκεκριμένα στελέχη *H. pylori* αυξάνουν την πιθανότητα καρκινογένεσης. Επί παραδείγματι τα *cag*-θετικά στελέχη, ειδικότερα στις περιπτώσεις όπου γενετικοί πολυμορφισμοί του ξενιστή το επιτρέπουν, επάγουν μία πλέον ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση του γαστρικού βλεννογόνου με τοπική έκκριση υψηλών επιπέδων Ιντερλευκίνης-8, Ιντερλευκίνης-1β και TNF-α με αποτέλεσμα την εμφάνιση υποχλωρουδρίας. Αντίστοιχα μελέτες δείχνουν ότι η μεταγραφή του *cagA* γονιδίου μειώνεται με την αύξηση του γαστρικού pH με αποτέλεσμα την αποκατάσταση ισορροπίας στο σύστημα μέσω αναδραστικής αναστολής (feedback inhibition). Ο συνεχής όμως ανασυνδυασμός των στελεχών *H. pylori* που έχει παρατηρηθεί και από εμάς όσον αφορά την πρωτεΐνη CagA, τροποποιεί διαρκώς τη συνεισφορά του βακτηρίου και μεταβάλλει έτσι την ισορροπία στο σύστημα. Επομένως, ο συνδυασμός ενεργών παραγόντων του βακτηρίου όπως η CagA και η VacA καθορίζουν τη βαρύτητα της γαστρικής φλεγμονής ελέγχοντας τα επίπεδα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης στο βλεννογόνο και μειώνοντας σημαντικά τη γαστρική οξύτητα. Ο συνδυασμός λοιπόν των χαρακτηριστικών του βακτηριακού στελέχους και του ξενιστή είναι καθοριστικός για τη δημιουργία των κατάλληλων συνθηκών υποχλωρουδρίας που επιτρέπουν την επιβίωση και άλλων μικροβίων στο στομάχι και τη μετατροπή των νιτροζαμινών που παραλαμβάνονται μέσω της τροφής σε επιβλαβή νιτρώδη, με αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας γαστρικού καρκίνου. Η πιθανότητα λοιπόν ανάπτυξης ή όχι γαστρικού καρκίνου εξαρτάται από τον πολυμορφικό χαρακτήρα του βακτηρίου, το γονότυπο του ξενιστή και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η διατροφή. Το αιτιοκρατικό αυτό μοντέλο έχει προφανώς κλινικές και επιδημιολογικές επιπτώσεις μια και ενδεχόμενη στρατηγική εκρίζωσης του *H. pylori* σε περιπτώσεις *cagA*-θετικών

φορέων με γενετικούς πολυμορφισμούς που προδικάζουν υψηλά επίπεδα έκφρασης IL-1β, θα μπορούσε να αποδειχθεί σωτήρια και να μειώσει τα επίπεδα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου.

Συμπεράσματα

Η μελέτη των μηχανισμών αλληλεπίδρασης *H. pylori*-ξενιστή αναφορικά με την εξελικτική προσαρμογή του βακτηρίου για τον επιτυχή αποικισμό και τη χρόνια εγκατάσταση της λοίμωξης έχει αναδείξει ότι οι παράγοντες παθογένειας του βακτηρίου μπορούν να παίξουν σημαντικό αλλά όχι καθοριστικό ρόλο στην κλινική έκβαση. Η ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή είναι αυτή που επιφέρει τη φλεγμονώδη απόκριση τύπου Th1 αποτέλεσμα της οποίας είναι η δημιουργία γαστρίτιδας και η οποία προηγείται μίας σειράς μορφολογικών αλλοιώσεων που οδηγούν στον καρκίνο. Η έγκαιρη εκρίζωση κατά τη διάρκεια αυτής της παθολογικής μετάβασης, ίσως αποβεί σωτήρια ιδιαίτερα στις περιπτώσεις απουσίας προνεοπλασματικών αλλοιώσεων, αν και ακόμα τα κλινικά στοιχεία είναι αλληλοσυγκρουόμενα. Στη φάση αυτή παράγοντες που ελέγχουν τους μηχανισμούς χρόνιας φλεγμονής μπορούν να αποβούν εξαιρετικά χρήσιμοι θεραπευτικοί στόχοι για την πρόληψη του γαστρικού καρκίνου. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό υπό το φως νεότερων δεδομένων που συνδέουν την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου με την εισβολή πολυδύναμων μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων, προερχόμενων από το μυελό των οστών, τα οποία στο περιβάλλον της χρόνιας γαστρικής φλεγμονής, αντί του επουλωτικού τους ρόλου μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη μυο-ινοβλαστική δραστηριότητα και κακοήθεια. Η μελέτη της συμβολής τέτοιων εξειδικευμένων αντιφλεγμονωδών παραγόντων στην πρόληψη του γαστρικού καρκίνου είναι ακόμα στα αρχικά στάδια και απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Correa P, Schneider BG. Etiology of gastric cancer: What is new? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1865-1868.
- Crabtree JE, Pritchard DM. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:620-625.
- Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007;117:60-69.
- Houghton JM, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: A new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology* 2005;128:1567-1578.
- Matysiak-Budnika T, Megraud F. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Eur J Cancer* 2006;42:708-716.
- Murakami K, Kodama M, Fujioka T. Latest insights into the effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2006;12:2713-2720.

- Peek RM, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. J Pathol 2006;208:233–248.
- Romano M, Ricci V, Zarrilli R. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* related gastric carcinogenesis - implications for chemoprevention. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:622-632.