

# Μοριακή διερεύνηση δυσπλασίας σε *Hp*<sup>+</sup> γαστρίτιδες

Ανδρέας Καραμέρης

## Εισαγωγή

Η γαστρική καρκινογένεση είναι ένα φαινόμενο πολυσταδιακό και πολυπαραγοντικό με σημείο εκκίνησης το φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο και ενδιάμεσα στάδια τον επιθηλιακό πολλαπλασιασμό, τη χρόνια γαστρίτιδα με ποικίλου βαθμού ατροφικές αλλοιώσεις, την εντερική μεταπλασία και τη δυσπλασία. Εκτεταμένες έρευνες των τελευταίων ετών κατέδειξαν ότι το *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* (*Hp*) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια ή/και εξέλιξη της γαστρικής καρκινογένεσης ως καρκινογόνο τύπου II.

Ο πολλαπλός αυτός ρόλος του *Hp*, αποδίδεται αφ' ενός μεν στη γενετική του ετερογένεια (που οφείλεται εν πολλοίς στην ιδιαίτερη μεταλλακτική ικανότητα του γονιδιώματός του), αφ' ετέρου στη δυνατότητα έμμεσης συμμετοχής του σε οδούς που σχετίζονται με την ενεργοποίηση μορίων, με τη δημιουργία μεταλλάξεων, τη μικροδορυφορική αστάθεια ή με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση).

## Μοριακή προσέγγιση

Θα αναπτυχθούν στη συνέχεια οι μοριακοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην:

1. Εντερική μεταπλασία και
2. Επιθηλιακή δυσπλασία

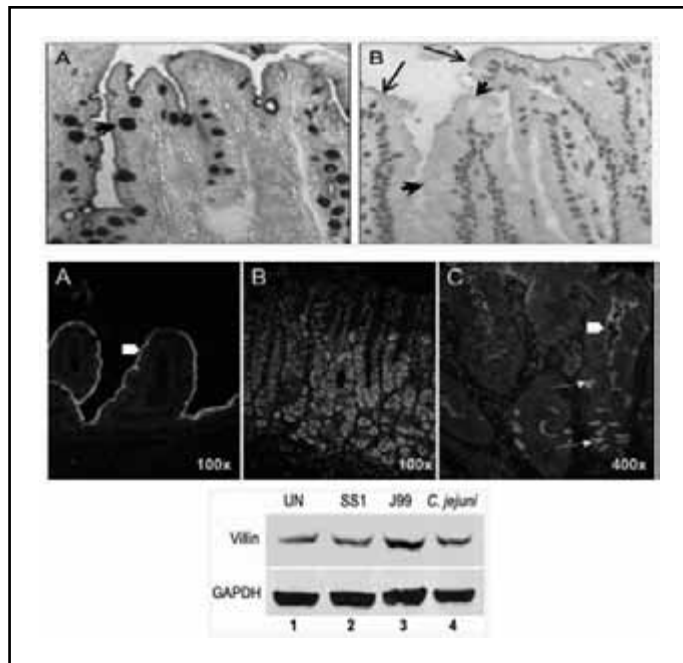
---

Διευθυντής Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου και Εργαστηρίου Μοριακής Παθολογίας 417 ΝΙΜΤΣ

### Εντερική μεταπλασία

Η εντερική μεταπλασία σύμφωνα με τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα συνδυάζεται με:

- Mismatch repair
- Απώλεια ετεροζυγωτίας
- Μεταλλάξεις στο p53
- Μεταλλάξεις στο APC/Mutated in Colorectal Cancer
- Επαγωγή προαγωγέα της Βιλίνης
- Ενεργοποίηση της Τελομεράσης
- Ανευπλοειδισμός DNA
- Μικροδορυφορική αστάθεια (κυρίως σε incomplete μεταπλασία)

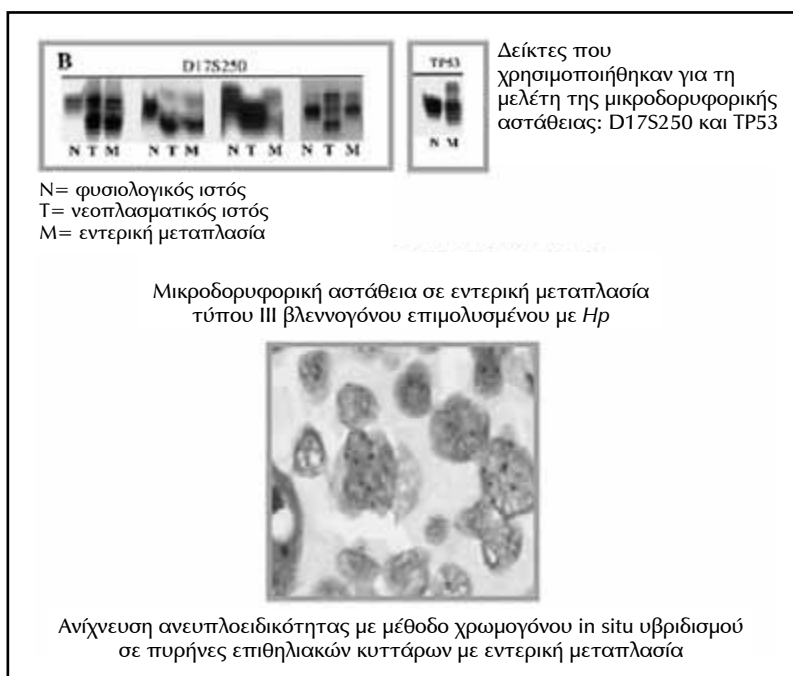


Έκφραση Βιλίνης σε *HP*-επιμολυσμένους γαστρικούς βλενογόνους με εντερική μεταπλασία.

Όσον αφορά τη μικροδορυφορική αστάθεια, σε πρόσφατη μελέτη μας με τίτλο: «Μελέτη με ιστικές μικροσυστοιχίες (tissue microarrays-TMA) της μικροδορυφορικής αστάθειας του χρωμοσώματος 17 σε προνεοπλασματικές και νεοπλασματικές αλ-

λοιώσεις γαστρικού βλεννογόνου μετά από *Hp* λοίμωξη», που βραβεύτηκε με το έπαθλο «Γεώργιος Τηνιακός» στο Παθολογοανατομικό Συνέδριο της Καβάλας το 2004, καταλήξαμε στα εξής συμπεράσματα:

Παρατηρήσαμε υψηλή συσχέτιση χρωμοσωμιακών διαταραχών με νεοπλασματική εκτροπή από του σταδίου της εντερικής μεταπλασίας, ειδικά σε περιστατικά όπου συνυπάρχει λοίμωξη με *Hp* ( $p < 0.0001$ ). Φαίνεται ότι η λοίμωξη με *Hp* πυροδοτεί μηχανισμούς που οδηγούν σε αστάθεια του χρωμοσώματος 17, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ογκογόνων γονιδίων που με τη σειρά τους απορρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, δημιουργούν ανευπλοειδία και οδηγούν τελικά σε νεοπλασματογένεση.



### Επιθηλιακή δυσπλασία

Τα δυσπλαστικά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη ποσότητα DNA σε απόλυτες τιμές (DNA index > 1.1) καθώς και:

- Υπερέκφραση p53
- Υπερέκφραση bcl-2
- Υπερέκφραση ή μετάλλαξη στο γονίδιο APC/MCC

- Απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) και τέλος
- Μικροδορυφορική αστάθεια

### Γενικά συμπεράσματα

Οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις μελετούνται κατ' αρχάς με ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές τεχνικές. Σε περιστατικά με κληρονομικό ιστορικό, εντερική μεταπλασία ή/και δυσπλαστικές αλλοιώσεις συνιστάται - υπό προϋποθέσεις - μοριακός έλεγχος. Ο έλεγχος με μοριακές τεχνικές δεν υποκαθιστά η αντικαθιστά την ιστοχημική/ανοσοϊστοχημική προσέγγιση η οποία σε κάθε περίπτωση προηγείται και επιβάλλεται μάλιστα να γίνεται *lege artis*.

### ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bevan S, Houlston RS. Genetic predisposition to gastric cancer. *Q J Med* 1999;92:5-10.
- Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993;75:1215-1225.
- Wang Q, Lasset C, Desseigne F, et al. Prevalence of germline mutations of hMLH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2, and hMSH6 genes in 75 French kindreds with nonpolyposis colorectal cancer. *Hum Genet* 1999;105:79-85.
- Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994;263:1625-1629.
- Akiyama Y, Sato H, Yamada T, et al. Germ-line mutation of the hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. *Cancer Res* 1997;57:3920-3923.
- Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;371:75-80.
- Wu Y, Berends MJ, Sijmons RH, et al. A role for MLH3 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 2001;29:137-138.
- Nakachi A, Miyazato H, Shimoji H, et al. Microsatellite instability in patients with gastric remnant cancer. *Gastric Cancer* 1999;2:210-214.
- Loeb LA. Microsatellite instability: marker of a mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 1994;54:5059-5063.
- Loeb LA. A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 2001;61:3230-3239.