
Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και παθογενετικοί μηχανισμοί

Κωνσταντίνος Θωμόπουλος

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού βρίσκεται σε ένα μεγάλο αριθμό ατόμων στο γενικό πληθυσμό και ζει στο γαστρικό περιβάλλον κάτω από το στρώμα της γαστρικής βλέννας χωρίς να εισβάλλει στον υποκείμενο βλεννογόνο. Η μόλυνση από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού παρουσιάζει παγκόσμια κατανομή με μεγαλύτερη συχνότητα στις αναπτυσσόμενες από ότι στις ανεπτυγμένες χώρες. Η επίπτωσή του φθίνει τα τελευταία χρόνια στον ανεπτυγμένο κόσμο με λιγότερο από 20% των νεαρών ατόμων να είναι θετικοί σε αντίθεση με πάνω από 50% στις μεγάλες ηλικίες. Οι νέες μολύνσεις σήμερα εκτιμώνται σε λιγότερο από 1% του πληθυσμού στο δυτικό κόσμο. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου και απελευθερώνοντας ένζυμα και τοξίνες διασπά τη γαστρική βλέννα και αυξάνει την ευαισθησία του βλεννογόνου στο οξύ και άλλους εξωτερικούς παράγοντες.¹

Η μόλυνση από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αν δεν αντιμετωπισθεί φαρμακευτικά θα παραμείνει δια βίου παρά την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού-ξενιστή. Παρότι η λοίμωξη γίνεται στη νεαρή ηλικία οι κλινικές συνέπειες εμφανίζονται δεκαετίες μετά, στην ενήλικη ζωή, υποδηλώνοντας τη σημασία της μακρόχρονης λοίμωξης στην ανάπτυξή τους. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποικίζει μόνο το στομάχο καθότι εκεί βρίσκει το κατάλληλο περιβάλλον και διαθέτει αρκετούς αντιροπιστικούς μηχανισμούς για τη μακροχρόνια παραμονή του στο στομάχο του ξενιστή με κυριότερο την παραγωγή ουρεάσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι 15% της πρωτεΐνης

Γαστρεντερολόγος, Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

του μικροβίου είναι προσχηματισμένη ουρεάση και στελέχη τα οποία δεν παράγουν ουρεάση δεν αποικίζουν το στόμαχο σε πειραματικά μοντέλα.^{2,3} Όταν το εξωτερικό pH είναι μικρότερο του 6,5 ένα ειδικό σύστημα καναλιών ενεργοποιείται επιτρέποντας την είσοδο ουρίας και ο επακόλουθος σχηματισμός αμμωνιάς δημιουργεί το κατάλληλο περιβάλλον για την επιβίωσή του. Σημαντικό επίσης ρόλο στη μακροχρόνια παραμονή του παίζουν η σπειροειδής μορφή του, τα μαστίγια που διαθέτει καθώς και τα προσκολλητικά μόρια, απαραίτητα για την προσκόλλησή του στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα. Η προσκόλλησή του είναι απαραίτητη για την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών και την παρεμπόδιση της αποβολής του. Έχουν αναγνωρισθεί διάφορα συνδετικά-προσκολλητικά μόρια όπως δύο εξωτερικές πρωτεΐνες, οι BabA και SabA που συνδέονται με αντιγονικές θέσεις Lewis των ομάδων αίματος στα γαστρικά κύτταρα όπως και διάφορες άλλες λιγότερο κατανοητές πρωτεΐνες.^{4,5}

Ο τροπισμός του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού να αποικίζει μόνο το στόμαχο θα μπορούσε να αποδοθεί στην ικανότητά του να συνδέεται με τον TFF1 (trefoil factor 1) και έτσι να διατηρείται στη γαστρική βλέννη και όχι στον υπόλοιπο γαστρεντερικό σωλήνα που υπάρχει βλέννη. In vitro έχει παρατηρηθεί υψηλή τάση σύνδεσης και επίσης το Ελικοβακτηρίδιο αποικίζει κυρίως το άνω τμήμα των γαστρικών αδένων όπου και η πυκνότητα του TFF1 υποδοχέα είναι πολύ μεγάλη.⁶ Ταυτόχρονα άλλα στοιχεία της γαστρικής βλέννης (O-glycans), που κυρίως υπάρχουν βαθύτερα στους γαστρικούς αδένες, έχουν συσχετισθεί με αντιελικοβακτηριδιακή δράση.⁷

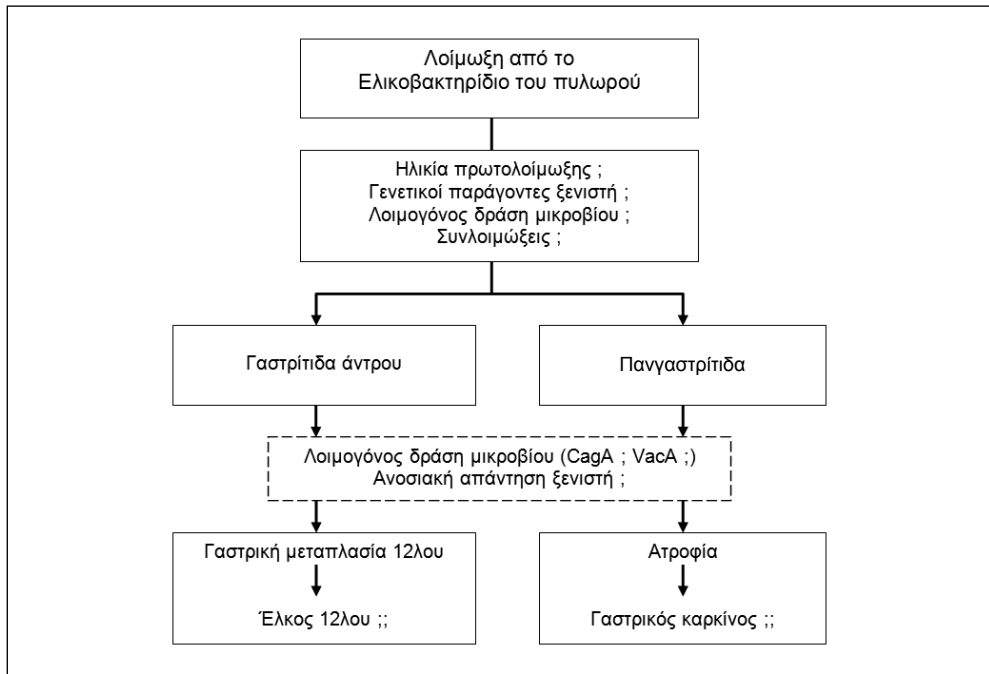
Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού επίσης φαίνεται να διαφεύγει της άμυνας του οργανισμού-ξενιστή, παράγοντας διάφορα ένζυμα όπως αργινάση και καταλάση, μειώνοντας έτσι τις βλαπτικές επιδράσεις των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού. Επίσης η μειωμένη αντιγονικότητά του σχετικά με άλλους μικροοργανισμούς και η απλή προσκόλλησή και όχι η είσοδος στα κύτταρα μπορεί να είναι επιπρόσθετοι παράγοντες που βοηθούν στη διαίωξη της λοίμωξης.⁸

Η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού διεγείρει μια τοπική φλεγμονώδη αντίδραση στο στόμαχο η οποία οδηγεί σε βλεννογονική βλάβη άλλοτε άλλου βαθμού. Η οξεία φλεγμονώδης απάντηση ξεκινά με την παραγωγή ιντερλευκίνης 8 και τη συνάθροιση πολυμορφοκυττάρων και μακροφάγων. Στη συνέχεια έχουμε την ενεργοποίηση T και B λεμφοκυττάρων από βακτηριακά αντιγόνα με την περαιτέρω απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ιντερλευκινών 1,2,6 και TNFα και παραγωγή αντισωμάτων (IgM και IgG) έναντι πολλών αντιγόνων τα οποία όμως δεν είναι εξουδετερωτικά. Όλοι αυτοί οι παράγοντες οδηγούν σε βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου αλλά αδυνατούν να εκριζώσουν το βακτηρίδιο. Η λοίμωξη με το Ελικοβακτηρίδιο προκαλεί κυρίως Th1 ανοσιακή απάντηση με ενεργοποίηση των T κυττάρων και αυξημένη παραγωγή ιντερφερόνης γ, ενώ συνλοίμωξη με εντερικούς σκώληκες (συχνή στις αναπτυσσόμενες χώρες) μπορεί να επηρεάσει την ανοσιακή απάντηση με μείωση της γαστρικής φλεγμονής και ατροφίας.⁹

Εξέλιξη της λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Το Ελικοβακτηρίδιο προκαλεί, όπως είναι γνωστό, δύο τύπους γαστρίτιδας, τη λιγότερο συχνή με εντοπισμό στο άντρο και τη συχνότερη με διάχυτη κατανομή γνωστή ως πανγαστρίτιδα. Ασθενείς με γαστρίτιδα άντρου δεν έχουν ατροφία ή εντερική μεταπλασία, έχουν υπεργαστριναιμία και φυσιολογική ή αυξημένη έκκριση υδροχλωρικού οξέος και αυξημένη επίπτωση έλκους δωδεκαδακτύλου. Αντίθετα ασθενείς με πανγαστρίτιδα παρουσιάζουν προοδευτικά γαστρική ατροφία και εντερική μεταπλασία, τείνουν να έχουν χαμηλότερη έκκριση υδροχλωρικού οξέος και αυξημένη επίπτωση γαστρικού καρκίνου. Οι ασθενείς με γαστρίτιδα άντρου αναπτύσσουν γαστρική μεταπλασία στο δωδεκαδάκτυλο λόγω της αυξημένης παραγωγής υδροχλωρικού οξέος και πιθανά έλκος δωδεκαδακτύλου. Αντίθετα ασθενείς με πανγαστρίτιδα μπορεί να αναπτύξουν έλκος συνήθως στο όριο άντρου-σώματος και είναι μεγαλύτερης ηλικίας από ότι ασθενείς με έλκος δωδεκαδακτύλου (Σχήμα).

Η αιτιολογία της διαφορετικής έκβασης της λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο από άτομο σε άτομο δεν είναι γνωστή αλλά φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική. Η



Σχήμα. Κλινική έκβαση της λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και παράγοντες που μπορεί να την επηρεάσουν.

κατανομή της γαστρίτιδας φαίνεται να επηρεάζεται από παράγοντες του ξενιστή, περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και παράγοντες σχετιζόμενους με τη λοιμογόνο ικανότητα του ίδιου του βακτηριδίου. Η πανγαστρίτιδα είναι συχνότερη σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου η πρωτομόλυνση στην πρώιμη παιδική ηλικία είναι ο κανόνας και είναι γνωστό ότι η ανοσιακή απάντηση του οργανισμού είναι διαφορετική από ότι στους ενήλικες. Η πρώιμη λοίμωξη έχει συσχετισθεί με ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου, ενώ η καθυστερημένη λοίμωξη με ανάπτυξη δωδεκαδακτυλικού έλκους.¹⁰ Ακόμη και ο τρόπος μετάδοσης μπορεί να παίζει ρόλο (λοίμωξη από ένα στέλεχος ή από περισσότερα του ενός διαφορετικά στελέχη στον ίδιο ή μετέπειτα χρόνο). Επίσης και άλλοι περιβαλλοντικοί-διατροφικοί παράγοντες μπορεί να παίζουν ρόλο όπως άλλες συνλοιμώσεις που μπορεί να διαφοροποιήσουν την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή (Th1 vs Th2 immune response).^{11,12}

Κλινική έκβαση της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Παρά την υψηλή επίπτωση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στην πλειονότητα των περιπτώσεων η χρόνια γαστρίτιδα είναι ασυμπτωματική και χωρίς κλινική συνέπεια και μόνο ένα μικρό ποσοστό των μολυσμένων ατόμων αναπτύσσει κλινική παθολογία όπως πεπτικό έλκος ή γαστρικό καρκίνωμα ή σπανιότερα MALT λέμφωμα. Αυτή η διαφορετική επίδραση της λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού από άτομο σε άτομο θα πρέπει να αναζητηθεί σε παράγοντες του ίδιου του μικροβίου, παράγοντες που σχετίζονται με την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή καθώς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.¹³

Αν και η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο σχετίζεται πάντα με κάποιου βαθμού γαστρική φλεγμονή, αυτοί που αναπτύσσουν κάποια κλινική συνέπεια έχουν συνήθως σοβαρότερη φλεγμονώδη αντίδραση. Πολυάριθμες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια έχουν διερευνήσει τόσο την ποικιλομορφία στην παθογόνο δράση του ίδιου του μικροοργανισμού όσο και την αλληλεπίδραση αυτής με την απάντηση του κάθε οργανισμού-ξενιστή στη λοίμωξη.

Βακτηριακοί παράγοντες

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού παρουσιάζει ποικιλομορφία μεταξύ ατόμων ή στο ίδιο το άτομο-ξενιστή με ανάπτυξη στην πορεία του χρόνου λιγότερο ή περισσότερο ανθεκτικών ή/και επιθετικών στελεχών. Διάφοροι παράγοντες καθορίζουν την παθογενετική δράση του κάθε μικροβίου. Ένας από τα πιο μελετημένους παθογόνους παράγοντες είναι το Cag A νησίδιο (cytotoxin – associated gene) στο γενετικό υλικό του βακτηριδίου, μια ομάδα 30 γονιδίων που κωδικοποιούν ένα εκκριτικό σύστημα (T4SS) μέσω του οποίου μια πρωτεΐνη που συντίθεται η CagA διαπερνά στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή και κινητοποιεί κυτταρικές και άλλες αλλαγές προφανώς προς

όφελος του βακτηρίου. Όπως είναι γνωστό το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού δεν εισβάλλει στα κύτταρα του ξενιστή και η παραγωγή αυτού του εκκριτικού συστήματος είναι σημαντική γιατί χρησιμοποιείται σαν γέφυρα από το μικρόβιο για την εισαγωγή της CagA πρωτεΐνης στα κύτταρα του ξενιστή. CagA θετικά στελέχη κινητοποιούν αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών (\blacktriangle IL-8), μεγαλύτερη φλεγμονώδη αντίδραση και είναι πιθανότερο να οδηγήσουν σε σοβαρή γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος και γαστρικό καρκίνο σε αντίθεση με CagA αρνητικά στελέχη.¹⁴⁻¹⁶

Ένας άλλος χαρακτηριστικός τύπος που σχετίζεται με την έκβαση της λοίμωξης είναι το VacA το οποίο κωδικοποιεί μια βακτηριακή τοξίνη VacA (vacuolating cytotoxin A). Αντίθετα με τον Cag επίτοπο, η VacA τοξίνη παράγεται από όλα τα βακτήρια αλλά υπάρχει πολυμορφισμός και η παραγόμενη πρωτεΐνη έχει διαφορετική ενεργότητα από βακτήριο σε βακτήριο. Στελέχη με s1m1 VacA αλληλία προκαλούν μεγαλύτερη γαστρική βλάβη και έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης πεπτικού έλκους και καρκίνου. Σε μελέτες έχει φανεί ότι η VacA τοξίνη μπορεί καταστέλλει την ενεργοποίηση της T κυτταρικής απάντησης βοηθώντας έτσι τη διαίωση της λοίμωξης.^{17,18} Στελέχη με s1m1 VacA αλληλία είναι πολλές φορές CagA θετικά και ο συνδυασμός αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου σε σύγκριση με αυτούς που δεν είναι θετικοί.

Επίσης ρόλο στην εξέλιξη της λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού πιθανότατα παίζουν πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης όπως οι BabA και SabA που συνδέονται με αντιγόνα Lewis των ομάδων αίματος που βρίσκονται στη μεμβράνη των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων, καθώς και η OipA (outer inflammatory protein A). Θετικά στελέχη για αυτές τις πρωτεΐνες πιθανά σχετίζονται με καλύτερη προσκόλληση του βακτηριδίου στα επιθηλιακά κύτταρα και αποδέσμευση άλλων τοξικών παραγόντων στα κύτταρα και μέσω αυτών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.⁴

Όσον αφορά τη γαστρική καρκινογένεση φαίνεται ότι η προκαλούμενη ατροφία αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα για την εξέλιξη προς καρκίνο. Ποιοι παράγοντες συμβάλλουν δεν είναι γνωστό αλλά πιθανολογείται η συνοδός υπερανάπτυξη άλλων βακτηρίων που παράγουν καρκινογόνες ουσίες καθώς και η δράση της γαστρίνης (αυξημένη έκκριση) λόγω της υποχλωρυδρίας.¹⁹⁻²¹

Παράγοντες του ξενιστή

Η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού με ενεργοποίηση της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Παρά την απάντηση του οργανισμού δεν είναι δυνατή η εκρίζωση του μικροβίου, το οποίο διαφεύγει και πιθανά καταστέλλει σε κάποιο βαθμό την ανοσιακή απάντηση. Επειδή οι βακτηριακοί παράγοντες δεν έχουν πλήρως δικαιολογήσει τη διαφορετική έκβαση της λοίμωξης από άτομο σε άτομο, γενετικοί πολυμορφισμοί στην ανοσιακή απάντηση του ξενιστή έχουν επίσης μελετηθεί. Φαίνεται ότι πολυμορφισμοί στην έκφραση της

IL-1b, IL-1RN, IL-10 και TNF παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου μέσω χρόνιας φλεγμονής > υποχλωρυδρίας - γαστρικής ατροφίας.^{22,23} Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου αυξάνει με την αύξηση του αριθμού των πολυμορφισμών και παρουσία τριών αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του στομάχου 27 φορές.²⁴

Επίσης η συνύπαρξη παραγόντων βακτηριακών και του ξενιστή φαίνεται να δρα συνεργικά. Σε μια πρόσφατη μελέτη συγκρίθηκαν ασθενείς με λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο τού πυλωρού και γαστρικό καρκίνο με ασθενείς με λοίμωξη αλλά χωρίς καρκίνο. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η ταυτόχρονη παρουσία υψηλής έκφρασης IL-1b και s1m1 VacA στελεχών η CagA θετικών στελεχών σχετιζόταν με συνδυαστική αύξηση του κινδύνου του γαστρικού καρκίνου.²⁵

Συμπέρασμα

Παρότι πολλά ακόμα σκοτεινά σημεία υπάρχουν όσον αφορά τη λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο τού πυλωρού και τις κλινικές συνέπειές της φαίνεται ότι η κλινική έκβαση είναι συνδυασμός από παράγοντες του μικροβίου, του ξενιστού καθώς και άλλους λιγότερο γνωστούς περιβαλλοντικούς παράγοντες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:559-578.
2. Skouloubris S, Thiberge JM, Labigne A, De Reuse H. The *Helicobacter pylori* Urel protein is not involved in urease activity but is essential for bacterial survival in vivo. Infect Immun 1998;66:4517-4521.
3. Eaton KA, Krakowka S. Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori*. Infect Immun 1994;62:3604-3607.
4. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:12778-12783.
5. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. Science 2002;297:573-578.
6. Clyne M, Dillon P, Daly S, et al. *Helicobacter pylori* interacts with the human single-domain trefoil protein TFF1. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:7409-7414.
7. Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. Science 2004;305:1003-1006.
8. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. J Clin Invest 2004;113:321-333.
9. Fox JG, Beck P, Dangler CA, et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *helicobacter*-induced gastric atrophy. Nat Med 2000 ;6:536-542.
10. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. Cancer Res 1995;55:562-565.

11. McColl KE, el-Omar E, Gillen D, Banerjee S. The role of *Helicobacter pylori* in the pathophysiology of duodenal ulcer disease and gastric cancer. *Semin Gastrointest Dis* 1997;8:142-155.
12. Mitchell HM, Ally R, Wade A, Wiseman M, Segal I. Major differences in the IgG subclass response to *Helicobacter pylori* in the first and third worlds. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:517-522.
13. Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol* 2006;1:63-96.
14. Wirth HP, Beins MH, Yang M, Tham KT, Blaser MJ. Experimental infection of Mongolian gerbils with wild-type and mutant *Helicobacter pylori* strains. *Infect Immun* 1998;66:4856-4866.
15. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.
16. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1777-1780.
17. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92-99.
18. Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science* 2003;301:1099-1102.
19. Zavros Y, Rieder G, Ferguson A, Samuelson LC, Merchant JL. Genetic or chemical hypochlorhydria is associated with inflammation that modulates parietal and G-cell populations in mice. *Gastroenterology* 2002;122:119-133.
20. Wang TC, Dangler CA, Chen D, et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and *Helicobacter* infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology* 2000;118:36-47.
21. Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest* 2009;119:2475-2487.
22. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001;121:823-829.
23. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002;123:92-105.
24. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;124:1193-1201.
25. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1680-1687.