

# STATE-OF-THE-ART ΔΙΑΛΕΞΗ

---



---

# Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και νεοπλασίες του στομάχου

Νικόλαος Μποβαρέτος, Μιχαήλ Τζιβράς,  
Αθανάσιος Τζιούφας

## Εισαγωγή

Η λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, (*Helicobacter pylori* - *H. pylori*) είναι ευρέως διαδεδομένη, αφορά σχεδόν το ήμισυ του παγκόσμιου πληθυσμού, αλλά η συχνότητά της μειώνεται στις αναπτυγμένες χώρες. Η χρόνια λοίμωξη συνδέεται αιτιολογικά με γαστρικό καρκίνο (αδενοκαρκίνωμα), ιδίως του άπω στομάχου (63% του συνόλου του καρκίνου του στομάχου ή ~ 5,5% της συνολικής κατανομής του καρκίνου: ~ 25% του καρκίνου που σχετίζεται με λοιμώδη αιτιολογία), και MALT λέμφωμα, (λεμφικός ιστός γαστρικού βλεννογόνου), το οποίο αναλογεί σε ποσοστό έως 8% του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Ο γαστρικός καρκίνος είναι η τρίτη συχνότερη μορφή καρκίνου μεταξύ των ανδρών και η πέμπτη συχνότερη μεταξύ των γυναικών.<sup>1</sup> Κατά το 2002, καταγράφηκαν 930.000 περιπτώσεις που αντιστοιχούν στο 10% όλων των νέων κρουσμάτων καρκίνου το έτος αυτό, ενώ καταγράφηκαν 700.000 θάνατοι, καθιστώντας την τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα.<sup>2</sup> Η 5ετής επιβίωση για το προχωρημένο στάδιο γαστρικού καρκίνου είναι χαμηλή, ακόμη και στις αναπτυγμένες χώρες (20% στην Ιαπωνία), ενώ επιθετικά προγράμματα προληπτικού ελέγχου, όπως έγινε στην Ιαπωνία, είχαν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της 5ετούς επιβίωσης του πρώιμου γαστρικού καρκίνου (~70%).<sup>3</sup>

Η απομόνωση του *H. pylori* το 1982 και η επακόλουθη συσχέτισή του με το γαστρικό καρκίνο, μας παρέχει ένα μοναδικό μοντέλο με το οποίο μπορούμε να κατανοήσουμε την παθογένεση και παθοφυσιολογία του καρκίνου που σχετίζεται με λοίμωξη.<sup>4</sup> Το *H. pylori* έχει χαρακτηριστεί ως ανθρώπινος καρκινογόνος παράγοντας το 1994 από το International Agency of Research on Cancer, κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης επιδημιολογικών μελετών σε ανθρώπους και ζώα.<sup>5</sup> Τρέχοντα στατιστικά στοιχεία δείχνουν ότι το *H. pylori* είναι υπεύθυνο για το 74% του άπω γαστρικού καρκίνου στις αναπτυσσόμενες και για το 78% στις αναπτυσσόμενες χώρες.

### Επιδημιολογία *H. pylori* λοίμωξης

Το *H. pylori* είναι ένα Gram-αρνητικό, σπироειδές, μικρο-αερόφιλο βακτήριο.<sup>6</sup> Απομονώθηκε το 1982 από το γαστρικό βλεννογόνο σε ασθενείς με οξεία γαστρίτιδα από τους Barry Marshall και Robin Warren. Οι εν λόγω ερευνητές υπέθεσαν ότι μικροβιακός παράγοντας μπορεί να προκαλέσει οξεία γαστρίτιδα και ενδεχομένως, γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος και καρκίνο του στομάχου.<sup>7</sup>

Μολονότι το *H. pylori* είναι ευρέως διαδεδομένο σε όλο τον κόσμο,<sup>8</sup> υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην ηλικία κατά τη λοίμωξη, στην αιχμή του επιπολασμού, καθώς και στο ποσοστό της ορο-αναστροφής και της επαναλοίμωξης.<sup>9</sup> Η λοίμωξη αποκτάται γενικά νωρίς στην παιδική ηλικία, μέσω της στόματο-πρωκτικής οδού, ενώ παρουσιάζει την αιχμή της σε ποσοστό 80-100% κατά τη διάρκεια της εφηβείας, και μπορεί να επιμείνει σε όλη τη ζωή, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>10-13</sup> Αντιθέτως, στις αναπτυσσόμενες χώρες η λοίμωξη αποκτάται αργότερα στην παιδική ηλικία ή την εφηβεία, αποβάλλεται στο 10% περίπου των περιπτώσεων, ενώ παρουσιάζει την αιχμή της σε ποσοστό 50-70% κατά την αρχή της ενηλικίωσης, αν και παρατηρούνται τάσεις μείωσης.<sup>14,15</sup> Οι παράγοντες κινδύνου για τη λοίμωξη περιλαμβάνουν το χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο μεταξύ των μελών της οικογένειας που έχουν προσβληθεί.<sup>11,16</sup> Ο επιπολασμός των ενηλίκων υπολογίστηκε σε 62% στην Κίνα,<sup>17</sup> 62% στην Κεντρική Αμερική, 82% στην Ανατολική Ευρώπη, 71% στην Ιαπωνία, 60-70% στην Τζαμάικα,<sup>18</sup> ενώ στις ΗΠΑ, είναι 53% σε μη-ισπανόφωνους μαύρους και 62% σε Μεξικανούς- Αμερικανούς, αλλά 26% σε μη ισπανόφωνους λευκούς.<sup>19</sup>

Εκτός από τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, επιπρόσθετα στοιχεία δείχνουν ότι η μόλυνση αλλά και η διατήρηση της λοίμωξης μπορεί να οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες του ξενιστή. Σε μια μελέτη 199 παιδιών στην Τζαμάικα ηλικίας <2 ετών, οι Tseng και συν.,<sup>20</sup> ανέφεραν ότι η οροθετικότητα του *H. pylori* στα παιδιά συσχετίστηκε θετικά με τη μητρική οροθετικότητα του *H. pylori* (OR: 7,98 - 95% CI: 1,05-60,6), ενώ παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση με την παρουσία του πολυμορφισμού A-889T του γονιδίου της προ-φλεγμονώδους κυτταροκίνης ιντερλευκίνης-1 (*IL1-α*). Ο κίνδυνος *H. pylori* οροθετικότητας παρουσιάζει περαιτέρω μείωση κατά 43% με κάθε επιπλέον αλληλόμορφο, για τα άτομα ομόζυγα σε *IL1A*-889 (95% CI 0,33-0,99,  $p_{\text{trend}} =$

0,05). Άλλοι ερευνητές έχουν επιβεβαιώσει τα ευρήματα αυτά με πολυμορφισμούς και σε άλλα γονίδια κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένης της *IL-1B*.<sup>21</sup> Σε μια μελέτη 663 ατόμων, τα οποία υποβλήθηκαν σε τακτικό ετήσιο περιοδικό έλεγχο στην Κίνα, οι Λιου και συν.,<sup>22</sup> ανέφεραν ότι η παρουσία πολυμορφισμών στη θέση 511 του γονιδίου της *IL-1B* (*IL-1B-511 C→T*) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο *H. pylori* οροθετικότητας ανεξάρτητα από την ηλικία (ή 1,56, 95% CI 1,06-2,30).

### Παθογένεση της *H. pylori* λοίμωξης

Το *H. pylori*, αποικίζει τη βλεννογόνια στιβάδα του γαστρικού επιθηλίου και αναπτύσσει μηχανισμούς για την επιβίωσή του, στο όξινο περιβάλλον του στομάχου.<sup>23</sup> Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την παραγωγή ενός ενζύμου, της ουρεάσης, η οποία μεταβολίζει τη γαστρική ουρία σε άλατα αμμωνίου και διοξείδιο του άνθρακα ώστε να διατηρηθεί το pH της περιοχής μεταξύ 6-8.<sup>24</sup> Τα βακτήρια, εκφράζουν επίσης μία πρωτεΐνη μεταφοράς ουρίας (Urel), η οποία μειώνει το ποσοστό εισόδου της ουρίας στο κυτταρόπλασμα και συνεπώς τη θνητότητα του.<sup>25</sup> Αυτόματη κάθαρση της λοίμωξης θεωρείται ότι είναι σπάνια,<sup>26</sup> και έτσι η λοίμωξη εμμένει στο γαστρικό βλεννογόνο επί δεκαετίες στους περισσότερους πληθυσμούς.

Η χρόνια βακτηριακή λοίμωξη προκαλεί μια φλεγμονώδη αντίδραση, υπεύθυνη για τη διάβρωση του γαστρικού βλεννογόνου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εξέλκωση και σε μικρότερο ποσοστό ασθενών, σε γαστρικό καρκίνο.<sup>23</sup> Αυτή η φλεγμονώδης αντίδραση διαμορφώνεται από παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των βακτηριακών γονιδίων και των γονιδίων του ξενιστή, καθώς και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν.<sup>27,28</sup> Η έκταση, η διάρκεια και οι συνέπειες της *H. pylori* λοίμωξης επηρεάζονται επίσης από την ικανότητα έκκριση οξέος. Τα άτομα με υψηλή παραγωγή οξέος διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν γαστρίτιδα στο άντρο, η οποία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο έλκους δωδεκαδακτύλου, αλλά χαμηλότερο κίνδυνο για γαστρικό καρκίνο (φαινότυπος δωδεκαδακτύλου).<sup>29</sup> Αντίθετα, η χαμηλή έκκριση οξέος, που οφείλεται σε γενετικούς ή φαρμακευτικούς λόγους, συνδέεται με εκτεταμένο και επίμονο αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου. Τα άτομα με χαμηλή παραγωγή οξέος (υποχλωρυδρία) διατρέχουν τον κίνδυνο ενός φάσματος βλαβών που εκτείνονται, από ασυμπτωματική ήπια πανγαστρίτιδα έως γαστρίτιδα εντοπιζόμενη στο σώμα, συχνά συσχετιζόμενη με γαστρική ατροφία και αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου (γαστρικός φαινότυπος καρκίνου).<sup>30</sup> Ο αποικισμός του βλεννογόνου στο σώμα προκαλεί μια σοβαρή τοπική φλεγμονώδη αντίδραση που χαρακτηρίζεται από την έκκριση των φλεγμονωδών κυτταροκινών, *IL-1β* και του παράγοντα νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (*TNF- $\alpha$* ),<sup>31</sup> που αναστέλλουν την έκκριση γαστρικού οξέος και οδηγούν σε διαταραχή της δομής και της λειτουργίας του γαστρικού βλεννογόνου, ατροφία, μεταπλασία, και ανάπτυξη γενετικών βλαβών στα κύτταρα, η οποία θέτει τις βάσεις για την εξέλιξη σε καρκίνο.

## ***H. pylori* και γαστρικός καρκίνος: Επιδημιολογικά δεδομένα**

Η σχέση είναι ισχυρότερη μεταξύ *H. pylori* και γαστρικού καρκίνου που εντοπίζεται στον άνω στόμαχο, συγκριτικά με τον εγγύς στόμαχο (καρδιακή μοίρα).<sup>29</sup> Ιστολογικά, ο γαστρικός καρκίνος ταξινομείται ως εντερικού ή διάχυτου τύπου,<sup>32</sup> με διαφορετικά κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά. Ο εντερικού τύπου γαστρικός καρκίνος αποτελείται από κύτταρα που σχηματίζουν λειτουργικούς αδένες και μοιάζουν με εντερικό βλεννογόνο, ενώ αντίθετα, ο διάχυτου τύπου γαστρικός καρκίνος αποτελείται από μη λειτουργικά κύτταρα με έλλειψη συνοχής. Ο άνω γαστρικός καρκίνος είναι συνηθέστερα εντερικού τύπου και εξελίσσεται διαδοχικά από γαστρική ατροφία, εντερική μεταπλασία, έως τον καρκίνο. Αντίθετα, ο καρκίνος του εγγύς στόμαχου (καρδιακής μοίρας), είναι συνήθως διάχυτου τύπου και η ανάπτυξή του δεν ακολουθεί τα διαδοχικά βήματα που περιγράφονται παραπάνω. Ο διάχυτου τύπου γαστρικός καρκίνος δείχνει μεγαλύτερη τάση να εξαπλώνεται και ως εκ τούτου, έχει φτωχότερη πρόγνωση.<sup>33</sup>

Επιδημιολογικές μελέτες, ασθενών-μαρτύρων (case-control),<sup>34</sup> προοπτικές κοόρτης (prospective cohort),<sup>35</sup> αλλά και μετα-αναλύσεις συνδέουν την *H. pylori* λοίμωξη με το γαστρικό καρκίνο.<sup>36</sup> Αν και οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control) προσφέρουν πολύτιμα στοιχεία, τα αποτελέσματά τους συνήθως υποεκτιμούν τη συσχέτιση, επειδή καταγράφουν την *H. pylori* λοίμωξη μετά την εμφάνιση του γαστρικού καρκίνου, ο οποίος συνδέεται συνήθως με την απώλεια της *H. pylori* λοίμωξης λόγω ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας του γαστρικού επιθηλίου.<sup>37</sup> Κατά τον έλεγχο έξι μετα-αναλύσεων, συμπεριλαμβανομένων πέντε που αξιολόγησαν τη συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* οροθετικότητας και μιας που αξιολόγησε την συσχέτιση CagA (CagA: *κυτταροτοξίνη σχετική με το γονίδιο A*), οροθετικότητας με το γαστρικό καρκίνο, οι Eslick και συν.,<sup>36</sup> ανέφεραν μια συγκεντρωτική εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (RR) που κυμαίνεται 1,92-2,56, και CI 1,32-3,55 για την *H. pylori* οροθετικότητα.

## **Παθογόνοι παράγοντες του *H. pylori* και γαστρική καρκινογένεση**

Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου σχετίζεται με το στέλεχος της *H. pylori* λοίμωξης.<sup>38</sup> Τα CagA+, στελέχη του *H. pylori* σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου.<sup>39</sup> Σε μια μετα-ανάλυση 16 μελετών, με 2.284 ασθενείς και 2.770 μάρτυρες, η συγκεντρωτική εκτίμηση για τη συσχέτιση *H. pylori* οροθετικότητας με γαστρικό καρκίνο ήταν 2,28 (95% CI 1,71-3,05). Ωστόσο, η συγκεντρωτική εκτίμηση ανήλθε σε 2,87 (95% CI 1,95-4,22), συγκρίνοντας την CagA οροθετικότητα με υγιείς μάρτυρες.<sup>40</sup> Στην ανάλυση υποομάδων, η CagA οροθετικότητα σχετίστηκε συνολικά με το γαστρικό καρκίνο (1,64, 95% CI 1,21-2,24) και με τον άνω γαστρικό καρκίνο (2,01, 95% CI 1,21-3,32). Οι Plummer και συν.,<sup>41</sup> στη μελέτη τους με 2.145 συμμετέχοντες, παρατήρησαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ CagA+ *H. pylori* λοίμωξης, μετρούμενη σε

δείγματα γαστρικής βιοψίας με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για CagA, με τη βαρύτητα των γαστρικών προκαρκινικών βλαβών. Επιπλέον, άλλοι *H. pylori* παθογόνοι παράγοντες όπως: *vacA*, *iceA*, *babA*, *oipA*, *sabA*, έχουν συσχετισθεί ποικιλοτρόπως με καρκίνο του στομάχου.<sup>28</sup>

### Στοιχεία από μελέτες σε ζωικά μοντέλα

Ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι οι όγκοι του στομάχου μπορεί να αναπτυχθούν μόνο μετά από λοίμωξη με *H. pylori* και επακόλουθη φλεγμονή, υποδεικνύοντας ότι η *H. pylori* λοίμωξη καθαυτή, μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να προκαλέσει καρκινογένεση. Πρόσφατα, μελέτη ενός *H. pylori* οροθετικού μοντέλου ποντικού, έδειξε πως υπάρχει πιθανότητα ο γαστρικός καρκίνος να προέρχεται από κυκλοφορούντα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών παρά από αρχέγονα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου.<sup>42</sup> Τέλος, μελέτες σε ζώα έχουν στρέψει την προσοχή στη δυνατότητα πρόληψης του γαστρικού καρκίνου σε ανθρώπινους πληθυσμούς. Η εκρίζωση της *H. pylori* λοίμωξης οδηγεί στην υποχώρηση της φλεγμονής, την αποκατάσταση της μάζας των τοιχωματικών κυττάρων, και την αποκατάσταση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής.<sup>43</sup>

### Παθογένεση του γαστρικού καρκίνου λόγω *H. pylori* λοίμωξης

Έχουν προταθεί δύο μηχανισμοί για να εξηγήσουν τον τρόπο με τον οποίο η *H. pylori* λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του στομάχου. Το *H. pylori* μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του στομάχου με άμεση δράση των πρωτεϊνών του, οι οποίες μεταβάλλουν τη φυσιολογία του γαστρικού βλεννογόνου και προκαλούν διαταραχές που οδηγούν σε καρκίνο. Έμμεσα, το *H. pylori*, προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση, δημιουργώντας το κατάλληλο περιβάλλον που μεταβάλλει τη φυσιολογία του γαστρικού βλεννογόνου προκαλώντας καρκίνο.<sup>29</sup> Το πιο πιθανό είναι ότι υπάρχει ένας συνδυασμός και των δύο αυτών μηχανισμών.

Το *H. pylori* υποδιαιρείται σε στελέχη τύπου 1, τα οποία έχουν *cag-PAI* γονίδια που εντοπίζονται σε χρωμοσωμικό τμήμα DNA 40 kb και περιέχει περίπου 31 γονίδια, και σε στελέχη τύπου 2, που στερούνται αυτά τα γονίδια. Στελέχη με *cagA* γονίδια εκφράζουν πρωτεΐνες μοριακού βάρους 120-130 kDa. Οι πρωτεΐνες αυτές παράγονται μέσα στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα από το βακτηριακό σύστημα έκκρισης τύπου IV, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της ογκοπρωτεΐνης SHP2 και την αλλαγή της κυτταρικής φυσιολογίας του γαστρικού βλεννογόνου.<sup>44</sup> Σε επιδημιολογικές μελέτες, η CagA οροθετικότητα συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του στομάχου<sup>45</sup> και τα άτομα που έχουν μολυνθεί με CagA+ στελέχη *H. pylori* έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του στομάχου συγκριτικά με άτομα που έχουν μολυνθεί με CagA- στελέχη *H. pylori*.<sup>39</sup> Μελέτες βασικής φυσιολογίας έχουν δείξει ότι στελέχη *H. pylori* Cag-PAI επι-

δίδονται σε πλήρη αναδιαμόρφωση της κυτταρικής επιφάνειας, σχηματισμό βάθρων, ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα AP-1 και έκφραση των πρωτο-ογκογονιδίων *c-fos* και *c-jun* μέσω ενεργοποίησης του καταρράκτη των ERK / MAP κινασών.<sup>46</sup> Αυτές οι μοριακές αλληλεπιδράσεις μεταβάλλουν την κυτταρική βιολογία του γαστρικού βλεννογόνου, διαταράσσουν την κυτταρική σηματοδότηση, τη διαφοροποίηση και την κινητικότητα των κυττάρων, οδηγώντας σε μειωμένη απόπτωση, αγγειογένεση, διάσπαση των κυττάρων και ιστική διήθηση, όλα χαρακτηριστικά της κακοήθους εξαλλαγής. Πολυμορφισμοί έχουν παρατηρηθεί σε δύο άλλα γονίδια του *H. pylori*: *vacA*, το οποίο κωδικοποιεί την κενοτοπιώδη κυτταροτοξίνη (Vacuolating Cytotoxin A, VacA), η οποία προκαλεί σχηματισμό κενού στα επιθηλιακά κύτταρα, και *babA*, το οποίο κωδικοποιεί μια εξωτερική μεμβρανική πρωτεΐνη, Baba, η οποία δεσμεύει αντιγόνα της ομάδας αίματος Lewis B στην επιφάνεια γαστρικών κυττάρων και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για γαστρικό καρκίνο.<sup>47</sup> Οι πολυμορφισμοί αυτοί παρέχουν περαιτέρω ενδείξεις για τον άμεσο ρόλο των *H. pylori* γονιδίων στη γαστρική καρκινογένεση.

Εναλλακτικά, το *H. pylori* μπορεί να δρα έμμεσα, προκαλώντας σοβαρή φλεγμονώδη αντίδραση του γαστρικού βλεννογόνου εξ' αποικισμού.<sup>39</sup> Αυτή η φλεγμονώδης αντίδραση (γαστρίτιδα), αν είναι σοβαρής μορφής, θα προκαλέσει καταστροφή των οξεοπαραγωγών τοιχωματικών κυττάρων, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της οξύτητας στο στόμαχο και βακτηριακή υπερανάπτυξη, επιδείνωση της βακτηριακής λοίμωξης και φλεγμονή με τελική κατάληξη τη γαστρική ατροφία.<sup>48</sup> Η γαστρική ατροφία είναι μια προ-καρκινική βλάβη που χαρακτηρίζεται από χαμηλή παραγωγή οξέος (υποχλωρυδρία), βακτηριακή υπερανάπτυξη, διήθηση του γαστρικού βλεννογόνου με T-λεμφοκύτταρα (εκκρίνουν προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες), παραγωγή ελευθέρων δραστικών μορίων οξυγόνου και αύξηση των Cox-2. Όλες αυτές οι αλλαγές από κοινού ή ξεχωριστά διαταράσσουν την κυτταρική ανάπτυξη του γαστρικού βλεννογόνου.<sup>49</sup> Ο χρόνιος αποικισμός με *H. pylori*, προκαλεί διαρκή προσβολή του γαστρικού βλεννογόνου και υπερ-πολλαπλασιασμό του γαστρικού επιθηλίου ως απάντηση στη βλάβη. Το γεγονός αυτό με τη σειρά του αυξάνει τον κίνδυνο βλαβών του DNA (μεταλλάξεις), τις επιγενετικές και μορφολογικές αλλαγές (εντερική μεταπλασία, δυσπλασία), την απώλεια ανταπόκρισης σε αποπτωτικά σήματα και πιθανώς την εμφάνιση ενός κλώνου κακοηθών κυττάρων που ενδέχεται να εξελιχθούν σε γαστρικό καρκίνο.<sup>48</sup>

### **Γενετικοί παράγοντες και γαστρικός καρκίνος λόγω *H. pylori***

Ο κίνδυνος γαστρικού καρκίνου διαμορφώνεται επίσης από πολυμορφισμούς στα γονίδια του ξενιστή.<sup>31,50</sup> Πολυμορφισμοί σε γονίδια κυτταροκινών, όπως το σύμπλεγμα γονιδίων της *IL-1*, η οποία διαφοροποιεί τη φλεγμονώδη αντίδραση σε *H. pylori* λοίμωξη, μπορεί να τροποποιήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Οι El-Omar και συν.<sup>51</sup> ήταν οι πρώτοι που έδειξαν ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου της προ-φλεγμονώδους *IL-1*, (*IL-1B* κωδικοποιεί την *IL-1β* και *IL-1RN* κωδικοποιεί το φυσικό



ανταγωνιστή του υποδοχέα), συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για υποχλωρυδρία και καρκίνο του στομάχου σε άτομα με *H. pylori* λοίμωξη. Η παρουσία των πολυμορφισμών *IL-1B31γ-511T* ή και *IL-IRN\* 2 / \* 2* συσχετίστηκε με 2-3 φορές αύξηση του κινδύνου, για εντερικού και διάχυτου τύπου, άπω γαστρικό καρκίνο μεταξύ των ατόμων με λοίμωξη *H. pylori*.<sup>52</sup> Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τον εγγύς γαστρικό καρκίνο, το αδενοκαρκίνωμα ισοφαγού ή τον οισοφαγικό καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων, γεγονός που υποδηλώνει την ειδικότητα του αποτελέσματος για τον άπω γαστρικό καρκίνο. Βιολογικά, οι γενετικοί πολυμορφισμοί διαφοροποιούν τον κίνδυνο με την αύξηση της έκφρασης της προ-φλεγμονώδους κυτταροκίνης *IL-1β*, η οποία είναι ένας ισχυρός αναστολέας της έκκρισης γαστρικού οξέος. Αυτός ο φαινότυπος θα επιτρέψει τη διάδοση του *H. pylori* προκαλώντας πανγαστρίτιδα, ατροφία και τελικά καρκίνο του στομάχου.

Αυτές οι μελέτες, πλέον αναπαράγονται, ενισχύοντας τα στοιχεία που συνδέουν τους πολυμορφισμούς γονιδίων της *IL-1B* με το γαστρικό καρκίνο.<sup>53,54</sup> Ιδιαίτερα, πολυμορφισμοί στα γονίδια του ξενιστή φαίνεται να αλληλεπιδρούν συνεργικά με τους βακτηριακούς λοιμογόνους παράγοντες (*cagA+*, *vacA sI* και *vacA ml*).<sup>55-57</sup> Πολυμορφισμοί στα γονίδια άλλων κυτταροκινών έχουν επίσης αναφερθεί. Για παράδειγμα, πολυμορφισμοί του γονιδίου του *TNF-α*, (κωδικοποιεί μια ισχυρή προ-φλεγμονώδη κυτταροκίνη, τον *TNF-α*), που παράγεται στο γαστρικό βλεννογόνο ως απάντηση σε λοίμωξη *H. pylori* και πιστεύεται ότι δρα μέσω ενός παρόμοιου μηχανισμού, όπως η *IL-1β*, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για άπω γαστρικό καρκίνο.<sup>52,58</sup> Η παρουσία πολυμορφισμού *TNF-A* στη θέση 308 (G → A) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για άπω γαστρικό καρκίνο (OR 2,2, 95% CI 1,4-3,7).<sup>53</sup> Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της *IL-10*, η οποία είναι μια αντι-φλεγμονώδης κυτταροκίνη, που προκαλεί μειωμένη έκφραση των γονιδίων ή την παραγωγή πρωτεϊνών των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των *IL-1B*, *TNF-A* και ιντερφερόνης-γ, σχετίζεται με άπω γαστρικό καρκίνο. Έτσι, σχετική μείωση έκφρασης της *IL-10* επιτρέπει σε προ-φλεγμονώδεις Th-1 απαντήσεις να κυριαρχούν στην ανοσολογική απάντηση κατά την *H. pylori* λοίμωξη. Τα άτομα που φέρουν τον *IL-10* ΑΤΑ απλότυπο, συνδέονται με χαμηλά επίπεδα παραγωγής *IL-10* (-592, -819, -1082) και έχουν αυξημένο κίνδυνο για άπω γαστρικό καρκίνο (OR 2,5, 95% CI 1,1-5,7).<sup>52</sup>

Η παρουσία πολλαπλών πολυμορφισμών, υψηλού κινδύνου, σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου για γαστρικό καρκίνο. Η παρουσία 3-4 πολυμορφισμών (*IL-B1*, 511 \* T, *IL-IRN\* 2 / \* 2*, *TNF-A308\* A* και *IL-10* ΑΤΑ / ΑΤΑ) έχει ως αποτέλεσμα 27-πλάσια αύξηση του κινδύνου για άπω γαστρικό καρκίνο. Υπάρχει συνεχής έρευνα για άλλους πολυμορφισμούς που μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Ο πολυμορφισμός στην *IL-8* (-251 T → A) συσχετίζεται με αυξημένη παραγωγή *IL-8* στο γαστρικό βλεννογόνο ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη, με γαστρικές προκαρκινικές βλάβες σε Καυκάσιους και γαστρικό καρκίνο σε πληθυσμούς της Ασίας.<sup>59</sup>

Το *H. pylori* προσκολλάται στο γαστρικό επιθήλιο μέσω υποδοχέων. Έτσι, πολυμορφισμοί στα γονίδια της φυσικής ανοσίας, τα οποία αλληλεπιδρούν με αυτούς τους υποδοχείς, θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της λοίμωξης και δυνητικά τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.<sup>60</sup> Πολυμορφισμός στο γονίδιο του υποδοχέα Toll-like 4 (*TLR4* 896 A → G), που κωδικοποιεί ένα μόριο λιπτοπολυσακχαρίτη (LPS) των υποδοχέων της φυσικής ανοσίας για την αναγνώριση των παθογόνων μικροβίων, έχει συσχετισθεί με υποχλωρυδρία μεταξύ των Καυκασίων με καρκίνο του ανώτερου γαστρεντερικού και *H. pylori* λοίμωξη (OR 11, 95% CI 2,5-48).<sup>61</sup> Επιπλέον, η παρουσία 1 ή 2 αλληλόμορφων *TLR4*, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου (OR 2,3, 95% CI 1,6-3,4). Βιολογικά, ο πολυμορφισμός *TLR4* 896 έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση των διατηρημένων υπολειμμάτων ασπαρτικού οξέος με γλυκίνη (Asp299Gly), η οποία προκαλεί μια αλλαγή στη διαμόρφωση του εξωκυτταρικού τμήματος του υποδοχέα TLR4. Οι αλλαγές αυτές αμβλύνουν την απάντηση από την IL-10-και συνεπώς την αντι-φλεγμονώδη αντίδραση σε *H. pylori* λοίμωξη.<sup>62</sup>

### ***H. pylori* και γαστρικό MALT λέμφωμα**

Το *H. pylori*, έχει επίσης αιτιολογική σχέση με γαστρικό λέμφωμα, το οποίο αφορά τον λεμφικό ιστό του γαστρικού βλεννογόνου (MALT λέμφωμα) και αντιστοιχεί περίπου στο 8% των μη-Hodgkin λεμφωμάτων.<sup>63</sup> Ιστολογικά, τα MALT λεμφώματα διακρίνονται σε διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β κύτταρα και λεμφώματα χαμηλού βαθμού, που ταξινομούνται ως λεμφώματα οριακής ζώνης του τύπου-MALT, σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης REAL/WHO. Ανατομικά, τα MALT λεμφώματα εμφανίζονται πιο συχνά στο στομάχι, αλλά μπορεί να εντοπιστούν και σε άλλους ιστούς συμπεριλαμβανομένων των σιελογόνων αδένων, των επιπεφυκότων, των πνευμόνων και του θυρεοειδούς.<sup>29</sup> Τα πρωτοπαθή γαστρικά MALT λεμφώματα, εμφανίζουν κυτταρογενετικές διαταραχές οι οποίες συνήθως περιλαμβάνουν αντιμεταθέσεις t(11;18) (q21; q21) στο ~ 40% των περιπτώσεων<sup>64</sup> και t(1;14) (p22;q32) και t(1;2) (p22; p12) σε ένα μικρότερο ποσοστό των περιπτώσεων. Ο ρόλος του *H. pylori* στην παθογένεση του MALT λεμφώματος, προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Isaacson και Wright το 1983<sup>65</sup> και οι μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ταυτόχρονη *H. pylori* λοίμωξη σε 92-98% των χαμηλού βαθμού MALT λεμφωμάτων.<sup>66</sup> Η χρόνια αντιγονική διέγερση από την *H. pylori* λοίμωξη συνδέεται με την ανάπτυξη λεμφοζιδιακών θυλακίων, που θεωρούνται πρόδρομες βλάβες του MALT λεμφώματος.<sup>67</sup> Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης στις ΗΠΑ,<sup>68</sup> οι ορολογικές ενδείξεις *H. pylori* λοίμωξης συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη γαστρικού μη-Hodgkin λεμφώματος (OR 6,3, 95% CI 2,0-19,9), αλλά όχι για ανάπτυξη λεμφώματος σε άλλες ανατομικές θέσεις. Ο αιτιολογικός ρόλος του *H. pylori* στο MALT λέμφωμα, υποστηρίζεται κυρίως από μελέτες που δείχνουν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* οδηγεί σε κλινική υποστροφή του γαστρικού λεμφώματος. Οι Wotherspoon και συν.,<sup>69</sup> το 1993 ήταν οι πρώτοι που ανέ-

φεραν υποστροφή, ιστολογικά επιβεβαιωμένου χαμηλού βαθμού MALT λεμφώματος, σε πέντε από έξι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης για το *H. pylori*.

Συμπερασματικά, το *H. pylori* αποτελεί ένα σημαντικό μοντέλο καρκινογένεσης και λεμφωματογένεσης. Η πρόοδος της κατανόησης των μοριακών μηχανισμών: α) που αφορούν κυρίως τις αλληλεπιδράσεις του μικροοργανισμού με τον ξενιστή και β) τη χρόνια ανοσολογική απόκριση κυρίως στο επίπεδο της φλεγμονής, αναμένεται ότι τα επόμενα χρόνια θα συνεισφέρουν στους μηχανισμούς της καρκινογένεσης, αλλά και της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156. [PubMed: 11668491]
2. Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ* 2002;VIII:1-781.
3. Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, et al. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1435-1442. [PubMed: 17573829]
4. Marshall B. *Helicobacter* connections. *ChemMedChem* 2006;1:783-802. [PubMed: 16902931]
5. Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;220:23-26. [PubMed: 8898432]
6. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori* IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241. [PubMed: 7715068]
7. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315. [PubMed: 6145023]
8. de Martel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population based prevalence surveys. *Dig Dis Sci* 2006;51:2292-2301. [PubMed: 17089189]
9. Goodman KJ, Cockburn M. The role of epidemiology in understanding the health effects of *Helicobacter pylori*. *Epidemiology* 2001;12:266-271. [PubMed: 11246592]
10. Torres J, Perez-Perez G, Goodman KJ, et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000;31:431-469. [PubMed: 11179581]
11. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000;355:358-362. [PubMed: 10665555]
12. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. *H. pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:28-30. [PubMed: 1728121]
13. Thomas JE, Dale A, Harding M, Coward WA, Cole TJ, Weaver LT. *Helicobacter pylori* colonization in early life. *Pediatr Res* 1999;45:218-223. [PubMed: 10022593]

14. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:559-578. [PubMed: 11030073]
15. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002;359:931-935. [PubMed: 11918912]
16. Goodman KJ, Correa P. The transmission of *Helicobacter pylori*. A critical review of the evidence. *Int J Epidemiol* 1995;24:875-887. [PubMed: 8557443]
17. Shi R, Xu S, Zhang H, et al. Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Chinese populations. *Helicobacter* 2008;13:157-165. [PubMed: 18321305]
18. Hisada M, Stuver SO, Okayama A, et al. Persistent paradox of natural history of human T lymphotropic virus type I: parallel analyses of Japanese and Jamaican carriers. *J Infect Dis* 2004;190:1605-1609. [PubMed: 15478065]
19. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000;181:1359-1363. [PubMed: 10762567]
20. Tseng FC, Brown EE, Maiese EM, et al. Polymorphisms in cytokine genes and risk of *Helicobacter pylori* infection among Jamaican children. *Helicobacter* 2006;11:425-430. [PubMed: 16961803]
21. Li C, Xia HH, Xie W, et al. Association between interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:234-239. [PubMed: 17295877]
22. Liou JM, Lin JT, Wang HP, et al. IL-1B-511 C-->T polymorphism is associated with increased host susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Helicobacter* 2007;12:142-149. [PubMed: 17309751]
23. Ernst PB, Crowe SE, Reyes VE. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? The inflammatory response. *Gastroenterology* 1997;113:S35-42. [PubMed: 9394758]
24. Sachs G, Weeks DL, Wen Y, Marcus EA, Scott DR, Melchers K. Acid acclimation by *Helicobacter pylori*. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:429-438. [PubMed: 16287992]
25. Scott DR, Marcus EA, Wen Y, Oh J, Sachs G. Gene expression in vivo shows that *Helicobacter pylori* colonizes an acidic niche on the gastric surface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:7235-7240. [PubMed: 17438279]
26. Kumagai T, Malaty HM, Graham DY, et al. Acquisition versus loss of *Helicobacter pylori* infection in Japan: results from an 8-year birth cohort study. *J Infect Dis* 1998;178:717-721. [PubMed: 9728540]
27. 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. [PubMed: 10802709]
28. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449-490. [PubMed: 16847081]
29. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull* 2008;85:87-100. [PubMed: 18267927]
30. 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. [PubMed: 9232727]

31. El-Omar EM. Role of host genes in sporadic gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:675-686. [PubMed: 16997152]
32. Lauren P. The Two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal- type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49. [PubMed: 14320675]
33. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:651-674. [PubMed: 16997151]
34. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-1179. [PubMed: 9609753]
35. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006;12:2991-2999. [PubMed: 16718777]
36. Tabata H, Fuchigami T, Kobayashi H, et al. *Helicobacter pylori* and mucosal atrophy in patients with gastric cancer: a special study regarding the methods for detecting *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1999;44:2027-2034. [PubMed: 10548354]
37. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353. [PubMed: 11511555]
38. Wang SK, Zhu HF, He BS, et al. CagA+ *H pylori* infection is associated with polarization of T helper cell immune responses in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2007;13:2923-2931. [PubMed: 17589941]
39. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1636-1644. [PubMed: 14724815]
40. Fujioka T, Murakami K, Kodama M, Kagawa J, Okimoto T, Sato R. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma--from the view point of animal model. *Keio J Med* 2002;51:69-73. [PubMed: 12528942]
- Mbulaiteye et al. Page 14 *Front Biosci*. Author manuscript; available in PMC 2010 January 1. NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript
41. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, et al. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1328-1334. [PubMed: 17728213]
42. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation associated epithelial cancers. *Gastroenterology* 2005;128:1567-1578. [PubMed: 15887152]
43. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004;4:688-694. [PubMed: 15343275]
44. You WC, Zhang L, Pan KF, et al. *Helicobacter pylori* prevalence and CagA status among children in two counties of China with high and low risks of gastric cancer. *Ann Epidemiol* 2001;11:543-546. [PubMed: 11709273]
45. Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005;96:835-843. [PubMed: 16367902]
46. Marshall B. *Helicobacter pylori*: 20 years on. *Clin Med* 2002;2:147-152. [PubMed: 11991099]
47. Fox JG, Wang TC. *Helicobacter pylori* infection: pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:15-25. [PubMed: 17031225]

48. Cao X, Tsukamoto T, Nozaki K, et al. Severity of gastritis determines glandular stomach carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2007;98:478-483. [PubMed: 17284248]
49. El-Omar EM, Ng MT, Hold GL. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and risk of cancer. *Oncogene* 2008;27:244-252. [PubMed: 18176606]
50. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402. [PubMed: 10746728]
51. 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. [PubMed: 12730860]
52. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:364-371. [PubMed: 12891537]
53. 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. [PubMed: 11606496]
54. Sicinski LA, Lopez-Carrillo L, Camargo MC, et al. Gastric cancer risk in a Mexican population: role of *Helicobacter pylori* CagA positive infection and polymorphisms in interleukin-1 and -10 genes. *Int J Cancer* 2006;118:649-657. [PubMed: 16114018]
55. Queiroz DM, Guerra JB, Rocha GA, et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and *Helicobacter pylori* cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 2004;127:73-79. [PubMed: 15236174] Mbulaiteye et al. Page 15 *Front Biosci*. Author manuscript; available in PMC 2010 January 1. NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript
56. Rocha GA, Guerra JB, Rocha AM, et al. IL1RN polymorphic gene and cagA-positive status independently increase the risk of noncardia gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2005;115:678-683. [PubMed: 15704154]
57. 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. [PubMed: 12441323]
58. Canedo P, Castanheira-Vale AJ, Lunet N, et al. The interleukin-8-251\*T/\*A polymorphism is not associated with risk for gastric carcinoma development in a Portuguese population. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:28-32. [PubMed: 18090907]
59. Kamangar F, Abnet CC, Hutchinson AA, et al. Polymorphisms in inflammation-related genes and risk of gastric cancer (Finland). *Cancer Causes Control* 2006;17:117-125. [PubMed: 16411061]
60. Hold GL, Rabkin CS, Chow WH, et al. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology* 2007;132:905-912. [PubMed: 17324405]
61. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:2979-2990. [PubMed: 16718776]
62. Lee JE, Lowy AM, Thompson WA, et al. Association of gastric adenocarcinoma with the HLA class II gene DQB10301. *Gastroenterology* 1996;111:426-432. [PubMed: 8690208]

63. Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L, et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 2004;18:1722-1726. [PubMed: 15356642]
64. Isaacson PG, Du MQ. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *J Pathol* 2005;205:255-274. [PubMed: 15643667]
65. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:57-68. [PubMed: 15694184]
66. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994;47:436-639. [PubMed: 8027397]
67. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-1271. [PubMed: 8145781]
68. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577. [PubMed: 8102719]
69. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-769. [PubMed: 7717599]