

# Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και μηχανισμοί γαστρικής καρκινογένεσης

*Ανδρέας Καραμέρης*

Ο καρκίνος του στομάχου είναι το δεύτερο σε συχνότητα κακόηθες νεόπλασμα παγκοσμίως. Στις υπανάπτυκτες χώρες είναι ο πρώτος σε συχνότητα καρκίνος στους άνδρες και ο τρίτος στις γυναίκες. Στην Κίνα και την Ιαπωνία η συχνότητά του δεν διαφέρει στα δύο φύλα. Υπολογίζεται ότι ετησίως και σε όλο τον κόσμο 700.000 άτομα πεθαίνουν εξ αιτίας του, ενώ σε 800.000 άτομα ετησίως και σε όλο τον κόσμο τίθεται η διάγνωση της νόσου.<sup>18</sup> Παρ' όλα αυτά, τόσο η συχνότητα όσο και η θνητότητα από καρκίνο στομάχου δεν είναι όμοιες στις διάφορες χώρες του κόσμου. Η διάγνωσή του συνήθως καθυστερεί εξ αιτίας του ότι στα αρχικά τουλάχιστον στάδια είναι ασυμπτωματικός, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα στη πλειονότητά τους οι ασθενείς να διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο.

Η καρκινογένεση του στομάχου είναι μια πολυσταδιακή διεργασία. Εμφανίζεται αφού προηγηθούν διάφορες γενετικές μεταβολές που αφορούν ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια, μόρια προσκόλησης, δραστικότητα τελομεράσης και τελομεριδίων αλλά και γενετική αστάθεια σε πολλές μικροδορυφορικές θέσεις.<sup>11</sup> Οι θεωρίες που αναφέρονται στην αιτιοπαθογένειά του σχετίζονται κατά κύριο λόγο με γενετικούς και περιβαλλοντικούς (διαιτητικούς) παράγοντες. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Επ) θεωρείται ότι παίζει ρόλο-κλειδί στην ανάπτυξή του. Ο παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 1994 ταξινομήσε το Επ ως καρκινογόνο τάξεως 1 δηλαδή ως καρκινογόνο

Παθολογοανατόμος

παράγοντα με αναμφίβολη καρκινογόνο δράση. Αξιοσημείωτο πάντως ποσοστό ασθενών με καρκίνο του στομάχου (18-25%) είναι αποδεδειγμένα (με τεχνική PCR) αρνητικοί στο Επ. Τα περιστατικά αυτά παρουσιάζουν κοινά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά όπως π.χ. εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στην καρδιά του στομάχου, ιστολογικά είναι συνήθως διάχυτου τύπου κατά Lauren και προσβάλλουν κατά κύριο λόγο γυναίκες.<sup>18</sup>

Εν τούτοις, πολλοί άλλοι παράγοντες όπως διαιτητικοί, εξωγενείς χημικές ουσίες, ενδογαστρική σύνθεση καρκινογόνων ουσιών, γενετικοί παράγοντες, δυσλειτουργία της κυτταρικής διαίρεσης του γαστρικού επιθηλιακού κυττάρου, σχηματισμός παθολογικού DNA, σχηματισμός ελευθέρων ριζών, μεταβολές στην έκκριση αυξητικών παραγόντων και διαφόρων κυτοκινών, μειωμένη γαστρική έκκριση, καθώς και ιστολογικές βλάβες του στομάχου (γαστρίτιδα) θεωρείται ότι συμμετέχουν στη παθογένεσή του.<sup>3</sup>

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι διάφορες μεταβολές που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη του γαστρικού καρκίνου διαφέρουν μεταξύ των δύο ιστολογικών τύπων (διάχυτου και εντερικού) παρά το ότι οι δύο αυτοί τύποι καρκίνου αρχίζουν από το ίδιο βλαστικό επιθηλιακό κύτταρο που εκφράζει 'ανθρώπινη ανάστροφη τρανσκριπτάση της τελομεράσης' αλλά και αυξημένη δραστηριότητα της τελομεράσης. Το Επ φαίνεται ότι αποτελεί ισχυρό παράγοντα που μεταμορφώνει την υπερπλασία του βλαστικού κυττάρου σε εντερική μεταπλασία, ακολουθούμενη από μείωση των τελομεριδίων και αύξηση της δραστηριότητας της τελομεράσης αλλά και υπερέκφραση της 'ανάστροφης τρανσκριπτάσης της τελομεράσης'. Οι διεργασίες αυτές φαίνεται ότι προηγούνται προσπάθειας εσφαλμένου διπλασιασμού του DNA, του παθολογικού transcript του CD44 και των μεταλλάξεων του p53, διεργασίες που εμφανίζονται στο ως πρώιμα συμβάντα στο 30% των περιπτώσεων εντερικής μεταπλασίας αλλά και της πολυσταδιακής διεργασίας της ανάπτυξης του καλώς διαφοροποιημένου γαστρικού καρκινώματος.<sup>5</sup>

Οι κυριότεροι παράγοντες που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια του γαστρικού καρκινώματος επιχειρείται να αναλυθούν στη συνέχεια.

## **ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΕΤΑΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ Επ ΛΟΙΜΩΞΗ**

Η λοίμωξη από Επ προκαλεί χρόνια ενεργό γαστρίτιδα. Στις περισσότερες των περιπτώσεων η γαστρίτιδα εντοπίζεται στο άντρο. Η γαστρίτιδα αυτή προκαλεί μείωση της εκκρίσεως σωματοστατίνης και ως συνέπεια αυτού αύξηση της έκκρισης γαστρίνης και στη συνέχεια υδροχλωρικού οξέος. Σε ορισμένους όμως ασθενείς, ιδιαίτερα δε σ' αυτούς που η λοίμωξη από Επ έγινε στην παιδική ηλικία, αναπτύσσεται πανγαστρίτιδα, η οποία τελικώς οδηγεί σε ατροφία του βλενογόνου του στομάχου και υποχλωρυδρία. Στην ομάδα εκείνη των ασθενών που τελικά θα αναπτύξουν καρκίνο του στομάχου, η ατροφική γαστρίτιδα εξελίσσεται σε εντερική μεταπλασία, δυσπλασία και τέλος σε αδενοκαρκίνωμα.

Αν και ο διάχυτος κατά Lauren τύπος του καρκίνου του στομάχου έχει γενετική βάση, εν τούτοις φαίνεται ότι συνδέεται και αυτός (όπως και ο εντερικού τύπου) με λοίμωξη από Επ. Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι συγγενείς ασθενών με καρκίνο στομάχου παρουσιάζουν εντονότερο βαθμό γαστρίτιδας συγκριτικά με άτομα που δεν έχουν θετικό κληρονομικό ιστορικό καρκίνου του στομάχου. Αυτό ενδεχομένως σημαίνει ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση που επηρεάζει την έκφραση της γαστρίτιδας. Θα πρέπει να λαμβάνεται επίσης υπόψη ότι υπάρχουν άλλα δεδομένα σύμφωνα με τα οποία δεν αποδεικνύεται συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από Επ και ανάπτυξης εντερικής μεταπλασίας.

Η παρατεταμένη ατροφία του βλενογόνου προκαλεί εξαφάνιση της λοίμωξης από Επ και πτώση του τίτλου των αντισωμάτων έναντι του Επ. Καθώς η ατροφία και η εντερική μεταπλασία επιδεινώνονται, ο αποικισμός από το Επ μειώνεται λόγω της υποχλωρυδρίας αλλά και της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης που αναπτύσσεται ως επακόλουθο της υποχλωρυδρίας. Στους ασθενείς όμως αυτούς, ο θετικός τίτλος αντισωμάτων έναντι του Επ συνήθως παραμένει για αρκετό διάστημα.<sup>6</sup>

### **ΑΣΚΟΡΒΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ Επ**

Ο αναγωγικός παράγων ασκορβικό οξύ (Βιταμίνη C), θεωρείται ως ο διαιτητικός παράγων που προστατεύει τον στόμαχο από την ανάπτυξη καρκίνου. Το ασκορβικό οξύ δρα επίσης ως αντιοξειδωτικός (κατά των ελευθέρων ριζών οξυγόνου) παράγον στο γαστρικό υγρό. Το Επ είναι γνωστό ότι προκαλεί γένεση ριζών οξυγόνου. Τόσο η υποχλωρυδρία όσο και η έλλειψη υδροχλωρικού οξέος προκαλούν τη γένεση μεγάλων ποσοτήτων νιτρικών και νιτρωδών ενώσεων που αποδεδειγμένα αποτελούν καρκινογόνες ουσίες. Το Επ αναστέλλει την ενεργό έκκριση του ασκορβικού οξέος στο γαστρικό υγρό. Σε άτομα με λοίμωξη από Επ οι συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος του γαστρικού υγρού είναι πολύ χαμηλές. Η εκρίζωση του βακτηριδίου έχει ως αποτέλεσμα επάνοδο των τιμών του ασκορβικού οξέος του γαστρικού υγρού στο φυσιολογικό. Το ασκορβικό οξύ μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου μειώνοντας την παραγωγή νιτρωδών ενώσεων στο γαστρικό υγρό και εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση σύμφωνα με την οποία υψηλές δόσεις ασκορβικού οξέος αναστέλλουν τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* την ανάπτυξη του Επ.<sup>8</sup>

### **ΡΥΘΜΟΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ Επ ΛΟΙΜΩΞΗ**

Ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός έχει χρησιμοποιηθεί σαν ικανοποιητικός δείκτης για την κατάδειξη της ύπαρξης αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορες ανοσοϊστοχημικές/μοριακές τεχνικές. Με τις τεχνικές αυτές έχει δειχθεί

ότι η γαστρίτιδα που οφείλεται σε λοίμωξη από Επ συνοδεύεται από αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ακόμη η ατροφική γαστρίτιδα και η εντερική μεταπλασία που συνοδεύουν τη λοίμωξη από Επ συνδυάζονται από αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ο αυξημένος αυτός κυτταρικός πολλαπλασιασμός επιστρέφει στο φυσιολογικό μετά από επιτυχημένη εκρίζωση του Επ. Εν τούτοις σε ποιο στάδιο της γαστρίτιδας η εκρίζωση του Επ προσφέρει τα μεγαλύτερα οφέλη είναι άγνωστο. Είναι όμως πιθανό ότι το όφελος θα είναι μικρό στα άτομα στα οποία έχει ήδη εγκατασταθεί ατροφική γαστρίτις και εντερική μεταπλασία. Η γνώση αυτών των γεγονότων μπορεί να επιτρέψει στο μέλλον την κατάδειξη ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου και επομένως την εφαρμογή προληπτικών του καρκίνου του στομάχου προγραμμάτων.<sup>14</sup>

Η απόπτωση, δηλαδή ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, είχε μέχρι πρότινος παντελώς αγνοηθεί ως παράγων που πιθανώς να ενέχεται στους μηχανισμούς καρκινογένεσης του στομάχου. Η απόπτωση των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων είναι ένα μοριακά προγραμματισμένο φυσιολογικό συμβάν με μεγάλη σημασία στην ομαλή εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Το Επ φαίνεται ότι επιτυγχάνει τις διεργασίες του κυτταρικού θανάτου αφού απορυθμίζει την ομαλή σχέση μεταξύ απόπτωσης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων, μειώνοντας την απόπτωση. Έχει διαπιστωθεί ότι στις εστίες εντερικής μεταπλασίας (που σαφώς θεωρούνται πρόδρομη ιστολογική αλλοίωση του καρκίνου του στομάχου), ενώ η απόπτωση παραμένει φυσιολογική, ο ρυθμός του κυτταρικού πολλαπλασιασμού αυξάνει (συγκριτικά με βλεννογόνο που έχει αποικισθεί από Επ και ο οποίος επιδεικνύει αυξημένο ρυθμό απόπτωσης αλλά και κυτταρικού πολλαπλασιασμού), γεγονός που ίσως συμβάλλει στην σχετιζόμενη με το Επ καρκινογένεση.<sup>2</sup>

Ακόμη παρατηρήθηκε ότι η επιτυχημένη εκρίζωση του Επ είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της δραστικότητας της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (η οποία αυξάνει σε πολλούς καρκίνους του πεπτικού) ενώ ταυτόχρονα αυξάνει το ρυθμό της κυτταρικής απόπτωσης στο γαστρικό βλεννογόνο, γεγονός που υποδεικνύει ότι η εκρίζωση του Επ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.

## **ΕΚΦΡΑΣΗ ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗΣ-2 ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ Επ**

Η έκφραση της κυκλοοξυγενάσης ερευνήθηκε με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και μεθόδους *in situ* υβριδισμού σε ασθενείς με λοίμωξη από Επ και συνοδό εντερική μεταπλασία, χρόνια ενεργό γαστρίτιδα ή γαστρική ατροφία πριν και ένα έτος μετά επιτυχή εκρίζωση του Επ. Έκφραση της κυκλοοξυγενάσης διαπιστώθηκε κατά κύριο λόγο στο αδενικό επιθήλιο και το επιθήλιο των βοθρίων και σε μικρότερο βαθμό στο χόριο όλων των ασθενών με λοίμωξη από Επ αλλά μόνο στο 35% των ατόμων χωρίς λοίμωξη. Η ένταση της έκφρασης δεν διέφερε μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Στους ασθενείς με εντερική μεταπλασία η έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2 μειώθηκε σημα-

ντικά ένα έτος μετά την εκρίζωση του Επ, χωρίς όμως να υποστρέφει την εντερική μεταπλασία. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε επίσης ότι η εκρίζωση του Επ έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της έκφρασης της κυκλοξυγενάσης-2 χωρίς παράλληλη μείωση στις περιοχές της εντερικής μεταπλασίας.<sup>12</sup> Είναι επομένως πιθανό ότι η εκρίζωση του Επ μειώνει τον κίνδυνο γαστρικής καρκινογένεσης λόγω μείωσης της έκφρασης της κυκλοξυγενάσης-2 και των νιτροζοενώσεων όχι όμως στα άτομα με εντερική μεταπλασία.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ

Η προηγηθείσα λοίμωξη από Επ μπορεί: α) να ενισχύει τη βλαπτική δράση των παραγόντων κινδύνου που προαναφέρθηκαν είτε προκαλώντας τη γένεση ατροφίας και εντερικής μετάπλασης είτε προκαλώντας μετάλλαξη στον ήδη αλλοιωμένο βλεννογόνο, β) να ενεργοποιεί την αλληλουχία ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου και γ) να προάγει τις διεργασίες που έπονται της ανάπτυξης της ατροφικής γαστρίτιδας.<sup>1</sup>

Επαναλαμβανόμενα δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι η ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος σχετίζεται με στελέχη Επ θετικά στο *cagA* και *vacA*. Στελέχη του Επ θετικά στο *cagA* προκαλούν αυξημένο επιθηλιακό κυτταρικό πολλαπλασιασμό χωρίς αυτό να συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση στο ρυθμό απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να ερμηνεύει εν μέρει τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος στομάχου στα άτομα από Επ.<sup>9</sup>

Η λοίμωξη από *cagA*(+) στελέχη σχετίζεται με την ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας και εντερικής μεταπλασίας του γαστρικού βλεννογόνου. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η λοίμωξη από *cagA* στελέχη σχετίζεται με ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στομάχου σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Επίσης διαπιστώθηκε ότι τόσο η λοίμωξη από Επ *cagA*(+) όσο και η λοίμωξη από Επ *cagA*(-) συνδυάζεται με ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στομάχου. Σε άλλη μελέτη που αφορούσε νέους (κάτω των 40 ετών) ασθενείς με καρκίνο στομάχου, η ανάπτυξη του καρκίνου (δι-άχτυτου ή αδενικού τύπου) συνδεόταν στατιστικά σημαντικά με τη λοίμωξη από Επ και την έκφραση του *cagA*.<sup>7</sup>

## ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΚΑΙ Επ

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες υποστηρίζεται με έμφαση ότι τα δραστικά είδη οξυγόνου (reactive oxygen species) παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση.

*In vivo* μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη σύνθεση ενεργών ειδών οξυγόνου στο βλεννογόνο ατόμων με λοίμωξη από Επ. Πειραματικά έχει διαπιστωθεί ότι επώαση γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων με εκχυλίσματα Επ αυξάνει τη σύνθεση δραστικών ειδών οξυγόνου, μειώνει τα επίπεδα της ανααχθείσης γλουταθειόνης, προκαλεί διάσπαση του DNA και αυξάνει τη σύνθεση του DNA στα γαστρικά κύτταρα.<sup>12</sup>

## ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ Eπ

Ο Επιδερμικός Αυξητικός Παράγων (EGF) θεωρείται ως ένα ισχυρό μιτογόνο των επιθηλιακών κυττάρων, αλλά και ως σημαντικής σπουδαιότητας ογκοπρωτεΐνη. Έχει δειχθεί ότι τόσο ο EGF όσο και ο υποδοχέας του (EGF-r) εκφράζονται ανοσοιστοχημικά σε διπλάσιες ποσότητες σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα σε πειράματα με υλικό βιοψιών βλεννογόνου στομάχου ασθενών με λοίμωξη από Eπ. Η εκρίζωση του Eπ είχε ως αποτέλεσμα επάνοδο των τιμών στα φυσιολογικά επίπεδα. Η υπερέκφραση αυτή μπορεί να συμμετέχει στους μηχανισμούς καρκινογένεσης του στομάχου.<sup>16</sup>

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΝΙΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΝΙΤΡΟΖΟΕΝΩΣΕΩΝ

Ενώ μέχρι πρότινος ο ρόλος των ισχυρών αναστολέων της γαστρικής έκκρισης σχετικά με το σχηματισμό νιτροενώσεων στα γαστρικό περιβάλλον είχε υποεκτιμηθεί, νέες παρατηρήσεις δείχνουν ότι σε άτομα με λοίμωξη από Eπ η Ομεπραζόλη προκαλεί διαταραχές στις συγκεντρώσεις των νιτρικών του στομάχου καθώς και στον αποικισμό του από βακτηρίδια που ευνοούν το σχηματισμό νιτροζοενώσεων που με τη σειρά τους ευνοούν τις μεταλλάξεις και την καρκινογένεση.

Εν τούτοις πειράματα σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε Ομεπραζόλη για δύο εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα (μέσω αύξησης του pH του στομάχου) αύξηση των ενδογαστρικών συγκεντρώσεων των βακτηριδίων που προκαλούν αναγωγή των νιτρικών όχι όμως αυτών καθαυτών των νιτρικών ή των νιτροζοενώσεων. Οι ερευνητές προτείνουν ότι η μείωση της γαστρικής οξύτητας δεν αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για το σχηματισμό των καρκινογόνων νιτροζοενώσεων.<sup>15</sup>

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ Eπ ΣΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στομάχου σύμφωνα με τα περισσότερα δεδομένα αποτελεί προκαρκινική κατάσταση. Υποστηρίζεται ότι στο χειρουργημένο στομάχο λαμβάνουν χώρα όμοιες διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στη καρκινογένεση του μη χειρουργημένου στομάχου (αδενοκαρκίνωμα στομάχου). Έχουν έτσι περιγραφεί μεταλλάξεις του K-ras κωδικονίου τόσο στον άθικτο όσο και στο χειρουργημένο στομάχο με αδενοκαρκίνωμα. Σε σχετική μελέτη, διαπιστώθηκε παθολογική έκφραση S-φάσης στην κυτταρομετρία ροής του βλεννογόνου του στομάχου ασθενών χειρουργηθέντων για καλοήγη νόσο του στομάχου η οποία δεν σχετιζόταν με τη λοίμωξη από Eπ. Είναι πιθανό ότι ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός στο χειρουργημένο στομάχο, αντανακλά σε άλλες διεργασίες και όχι τόσο στη λοίμωξη από Eπ.<sup>13</sup>

## ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Πολλές γενετικές μεταβολές που σχετίζονται με ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια, γονίδια υπεύθυνα με την επιδιόρθωση του DNA, ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, μόρια προσκόλλησης και συστήματα αυξητικών παραγόντων εμπλέκονται στην πορεία της πολυσταδιακής διεργασίας μεταβολής του φυσιολογικού επιθηλιακού κυττάρου του στομάχου προς κλινικά έκδηλο καρκίνωμα. Οι δύο διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι γαστρικού καρκινώματος (διάχυτου και εντερικού τύπου) υποδηλώνουν ότι πιθανότατα υπεισέρχονται δύο διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί στη γαστρική καρκινογένεση. Η γενετική αστάθεια, η χρωμοσωμιακή αστάθεια (μείωση τελομεράσης) και η «αθανασία» (ενεργοποίηση τελομεράσης και έκφραση της ανάστροφης τρανσκριπτάσης της τελομεράσης) φαίνεται ότι συμμετέχουν στα αρχικά στάδια της γαστρικής καρκινογένεσης. Το γονίδιο της κυκλίνης E μεγιστοποιείται στο 15-20% των περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου. Μειωμένη έκφραση του εξαρτώμενου από την κυκλίνη αναστολέα της κινάσης p27Kip1, ανευρίσκεται σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας. Απώλεια της ετεροζυγωτίας του p73 (ογκοκατασταλτικό γονίδιο που πρόσφατα αποκαλύφθηκε και το οποίο συνδέεται με το γονίδιο p53) εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε καλώς διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα που εκφράζουν pS2 ένα ειδικό για το στόμαχο 'τριφυλλοειδές πεπτίδιο', που υποδηλώνει τη σημασία της απώλειας της ετεροζυγωτίας του p73 για την καρκινογένεση του στομάχου. Μερικά από τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τις γενετικές διαταραχές που αναφέρθηκαν ανωτέρω, περιγράφονται στη συνέχεια.<sup>17</sup>

### ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ

Είναι γνωστό ότι η δραστηριότητα της τελομεράσης θεωρείται ως αναγκαία προϋπόθεση για κυτταρική αθανασία και καρκινογένεση. Το mRNA το οποίο κωδικοποιεί την καταλυτική υπομονάδα της τελομεράσης (hTERT) ανακαλύφθηκε σχετικά πρόσφατα. Η έκφραση αυτού του mRNA φαίνεται ότι ρυθμίζει τη δραστηριότητα της τελομεράσης. Έχει διαπιστωθεί ότι το hTERT mRNA εκφράζεται σε περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου και ακόμη σημαντικότερα ότι η έκφραση αυτή αποτελεί πρώιμο συμβάν στις διεργασίες καρκινογένεσης.<sup>4</sup>

### ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ E-Cadherin

Η E-Cadherin είναι ένα κυτταρικό μόριο προσκόλλησης που θεωρείται αναστολέας της διηθητικής/μεταστατικής διεργασίας. Το μόριο αυτό θεωρείται ότι αδρανοποιείται μέσω μεταλλάξεων σε ποσοστό περίπου 50% των αδιαφοροποίητων (διάχυτου συνήθως κατά Lauren τύπου) καρκινωμάτων του στομάχου. Επί πλέον η CpG μεθυλίωση του προαγωγέα της E-Cadherin έχει ως αποτέλεσμα την αδρανοποίησή της και αυτό

έχει παρατηρηθεί σε πολλές κυτταρικές σειρές καρκίνου του στομάχου. Πρόσφατα αυτό αποδείχθηκε και σε περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του στομάχου ιδιαίτερα αυτών με αδιαφοροποίητο τύπο. Η υπερμεθυλίωση αυτή θεωρείται ότι εμφανίζεται πρώιμα στη διεργασία της καρκινογένεσης του στομάχου.<sup>10</sup>

### **ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ TPR-MET Mrna**

Άλλα πρώιμα γεγονότα στην καρκινογένεση του στομάχου περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του TPR-MET mRNA στο 47% των ασθενών με καρκίνο στομάχου και σε 6% των συγγενών πρώτου βαθμού. Το τελευταίο αυτό είναι πιθανό να αποτελεί χρήσιμο δείκτη για την ανίχνευση ατόμων με προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου.<sup>2</sup>

### **ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΟΥ H-ras**

Μεταλλάξεις του κωδικωνίου 12 του ογκογονιδίου H-ras αποτελούν επίσης πρώιμο συμβάν στις διεργασίες καρκινογένεσης του στομάχου (32% σε προχωρημένο και 50% σε πρώιμο καρκίνο). Αν και οι μεταλλάξεις αυτές διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο και στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου και τη λευχαιμία, εν τούτοις φαίνεται να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση και με τον καρκίνο του στομάχου.<sup>10</sup>

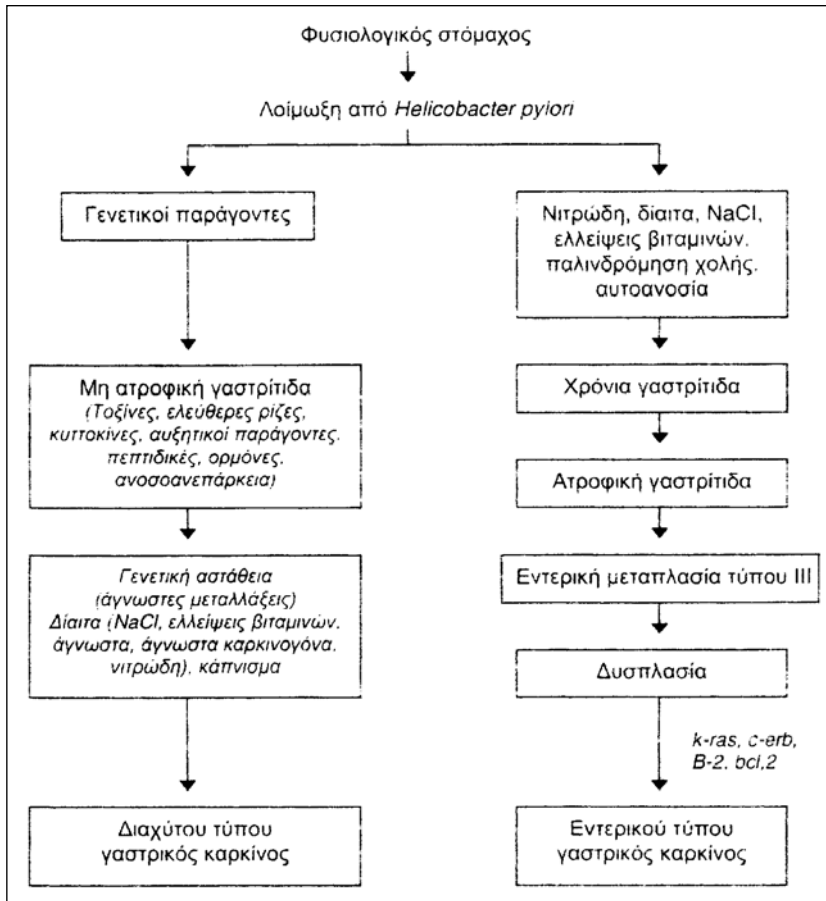
### **ΜΙΚΡΟΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ**

Πολλές μελέτες που έχουν μέχρι σήμερα δημοσιευθεί περιγράφουν διαφορετικούς ρυθμούς μικροδορυφορικής αστάθειας σε περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του στομάχου. Φαίνεται ότι οι διαφορές αυτές σχετίζονται με φυλετικά χαρακτηριστικά (καταγωγή, διαμονή, εθνικότητα), όπως περιγράφηκε πρόσφατως.<sup>17</sup>

### **ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΓΕΓΟΝΟΤΩΝ**

Η αλληλουχία των γεγονότων που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου φαίνεται στο Σχήμα 1. Με την πάροδο των ετών και ως αποτέλεσμα της λοίμωξης από Επ αναπτύσσεται ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μεταπλασία. Οι δύο αυτές καταστάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.





Σχήμα 1. Προτεινόμενη αλληλουχία γεγονότων για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Micu G, Staniceanu F, Zurac S, Bastian A, Gramada E, Popp C, et al. The influence of Helicobacter pylori presence on the immunophenotype of inflammatory infiltrate in gastric diseases. Rom J Intern Med 2011;49:45-54.
2. Xiao B, Zhu ED, Li N, Lu DS, Li W, Li BS, et al. Increased miR-146a in gastric cancer directly targets SMAD4 and is involved in modulating cell proliferation and apoptosis. Oncol Rep 2011 Oct 21.
3. Krueger S, Roessner A, Kuester D. Murine models of H. pylori-induced gastritis and gastric adenocarcinoma. Pathol Res Pract 2011 Oct 17.
4. Zeng HM, Pan KF, Zhang Y, Zhang L, Ma JL, Zhou T, et al. Genetic Variants of Toll-Like

- Receptor 2 and 5, *Helicobacter pylori* Infection, and Risk of Gastric Cancer and Its Precursors in a Chinese Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 Oct 12.
5. Gonzalez CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: Where we are and where we should go. *Int J Cancer* 2011 Sep 14.
  6. Resende C, Thiel A, Machado JC, Ristimaki A. Gastric cancer: basic aspects. *Helicobacter* 2011 Sep;16 Suppl 1:38-44.
  7. Loh JT, Shaffer CL, Piazuelo MB, Bravo LE, McClain MS, Correa P, et al. Analysis of *cagA* in *Helicobacter pylori* Strains from Colombian Populations with Contrasting Gastric Cancer Risk Reveals a Biomarker for Disease Severity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2237-2249.
  8. Bornschein J, Malfertheiner P. Gastric carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:729-742.
  9. Batista SA, Rocha GA, Rocha AM, Saraiva IE, Cabral MM, Oliveira RC, et al. Higher number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C phosphorylation sites increases the risk of gastric cancer, but not duodenal ulcer. *BMC Microbiol* 2011;11:61.
  10. Yu XW, Xu Y, Gong YH, Qian X, Yuan Y. *Helicobacter pylori* induces malignant transformation of gastric epithelial cells in vitro. *APMIS* 2011;119:187-197.
  11. Piazuelo MB, Epplein M, Correa P. Gastric cancer: an infectious disease. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:853-69, vii.
  12. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. *Helicobacter pylori*: a ROS-inducing bacterial species in the stomach. *Inflamm Res* 2010;59:997-1003.
  13. Kato M, Asaka M. Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:828-837.
  14. Marusawa H, Chiba T. *Helicobacter pylori*-induced activation-induced cytidine deaminase expression and carcinogenesis. *Curr Opin Immunol* 2010;22:442-447.
  15. Yin Y, Grabowska AM, Clarke PA, Whelband E, Robinson K, Argent RH, et al. *Helicobacter pylori* potentiates epithelial: mesenchymal transition in gastric cancer: links to soluble HB-EGF, gastrin and matrix metalloproteinase-7. *Gut* 2010;59:1037-1045.
  16. Senthilkumar C, Niranjali S, Jayanthi V, Ramesh T, Devaraj H. Molecular and histological evaluation of tumor necrosis factor-alpha expression in *Helicobacter pylori*-mediated gastric carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:577-583.
  17. O'Toole PW, Snelling WJ, Canchaya C, Forde BM, Hardie KR, Josenhans C, et al. Comparative genomics and proteomics of *Helicobacter mustelae*, an ulcerogenic and carcinogenic gastric pathogen. *BMC Genomics* 2010;11:164.
  18. Micu G, Staniceanu F, Zurac S, Bastian A, Gramada E, Nichita L, et al. Carcinogenesis and infection with *Helicobacter pylori*. *Rom J Intern Med* 2010;48:299-306.