

## **ΔΙΑΛΕΞΗ ΞΕΝΟΥ ΟΜΙΛΗΤΗ**

**How did *H. Pylori* co-evolve with humans?**

**Insights in the pathogenesis of gastric**

## How did *H. Pylori* co-evolve with humans?

### Insights in the pathogenesis of gastric

#### G. Leontiadis

Associate Professor, McMaster University, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hamilton, Ontario, Canada

#### Εισαγωγή

Είναι αποδεδειγμένο ότι όταν οι ανατομικά σύγχρονοι άνθρωποι (*H. sapiens*) μετανάστευσαν έξω από την Αφρική πριν από 60.000 χρόνια ήταν ήδη μολυσμένοι με *Helicobacter pylori* (HP)<sup>1,2</sup>. Καθώς οι ανθρώπινοι πληθυσμοί διασπείρονταν στην Ασία, Ευρώπη, Ωκεανία και Αμερική και σταδιακά διαφοροποιούνταν, μετέφεραν και το HP το οποίο εξελισσόταν παράλληλα με αυτούς. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποσαφηνίσει αρκετούς από τους μηχανισμούς και τις λεπτομέρειες αυτής της συνεξέλιξης ανθρώπου και HP. Αυτή η γνώση ίσως μας βοηθήσει να ερμηνεύσουμε και να προβλέψουμε γιατί η έκβαση της HP λοίμωξης διαφέρει τόσο πολύ από άτομο σε άτομο, από ήπια ασυμπτωματική γαστρίτιδα σε πεπτικό έλκος σε καρκίνο.

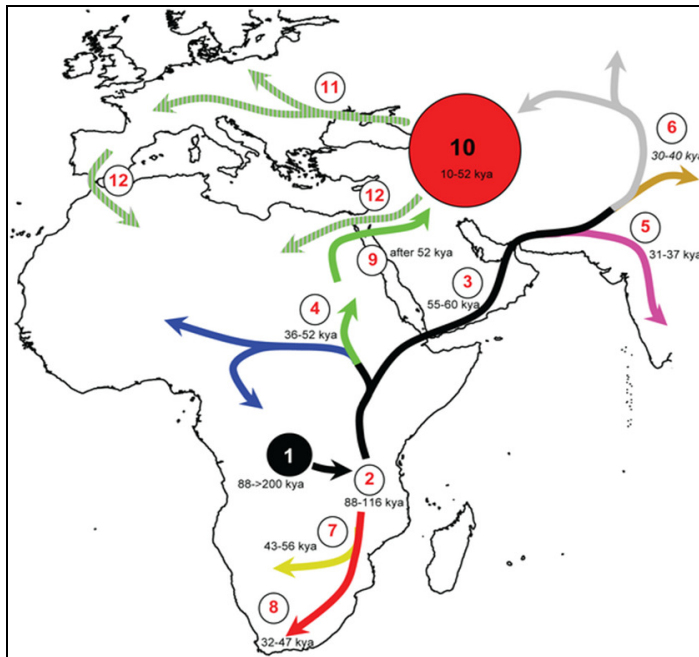
#### Ποια είναι η καταγωγή του HP και από πότε χρονολογείται η HP λοίμωξη στον άνθρωπο;

Πόσο νωρίτερα της εξόδου από την Αφρική μολύνθηκε ο άνθρωπος? Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το HP προκαλεί χρόνια λοίμωξη στον άνθρωπο εδώ και 100.000 χρόνια περίπου<sup>3</sup>. Το πώς ξεκίνησε η λοίμωξη δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Το πιθανότερο είναι να μεταδόθηκε στον άνθρωπο με άλμα (host jump) από μη-συγγενικό με τον άνθρωπο είδος. Η εναλλακτική υπόθεση ότι το HP (ή ο προγονός του HP) προϋπήρχε σε προγονικό μας είδος, πριν από την εμφάνιση του *H. sapiens*, δεν έχει επαρκή τεκμηρίωση προς το παρόν. Από φυλογενετική άποψη, ο πιο κοντινός συγγενής του HP είναι το *H. acinonychis* που προκαλεί χρόνια γαστρική λοίμωξη στα μεγάλα αιλουροειδή (λιοντάρι, τίγρη). Έχει πλέον αποδειχθεί ότι το *H. acinonychis* εξελίχθηκε από το HP (και όχι αντιστρόφως) πριν από 50.000 χρόνια περίπου, με άλμα ξενιστή (host jump) προφανώς μετά από βρώση ενός μολυσμένου ανθρώπου από ένα αιλουροειδές<sup>3,4</sup>.

#### Φυλογεωγραφία του HP

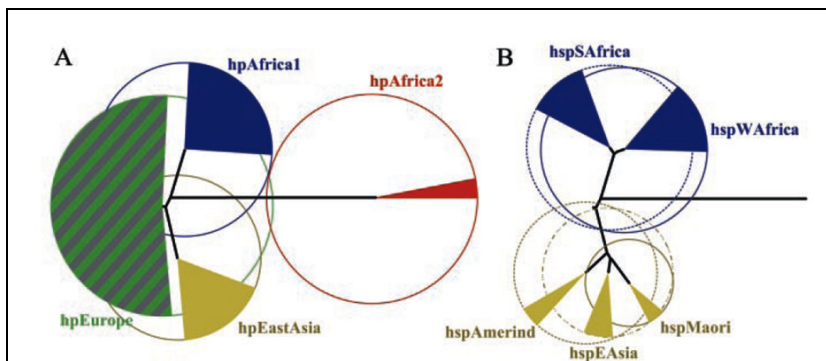
Η γεωγραφική κατανομή των υποπληθυσμών του HP αντανακλά με ακρίβεια τις μετακινήσεις ανθρώπινων πληθυσμών στον πλανήτη στα τελευταία 60.000 χρόνια (σχήμα 1)<sup>3</sup>. Οι σύγχρονοι υποπληθυσμοί του HP ταξινομούνται ως hEurope, hEastAsia, hAfrica1, hAfrica2 (σχήμα 2)<sup>1</sup>. Ο υποπληθυσμός hEastAsia επικρατούσε στην Ανατολική Ασία, Ωκεανία και Αμερική (Βόρεια και Νότια) πριν αρχίσουν οι μεγάλες μετακινήσεις πληθυσμών

τα τελευταία 500 χρόνια. Οι σύγχρονοι υποπληθυσμοί του HP προέρχονται από αντιστοιχούς προγονικούς υποπληθυσμούς: Ancestral Europe 1, Ancestral Europe 2, Ancestral East Asia, Ancestral Africa 1, Ancestral Africa 2 <sup>2</sup>.

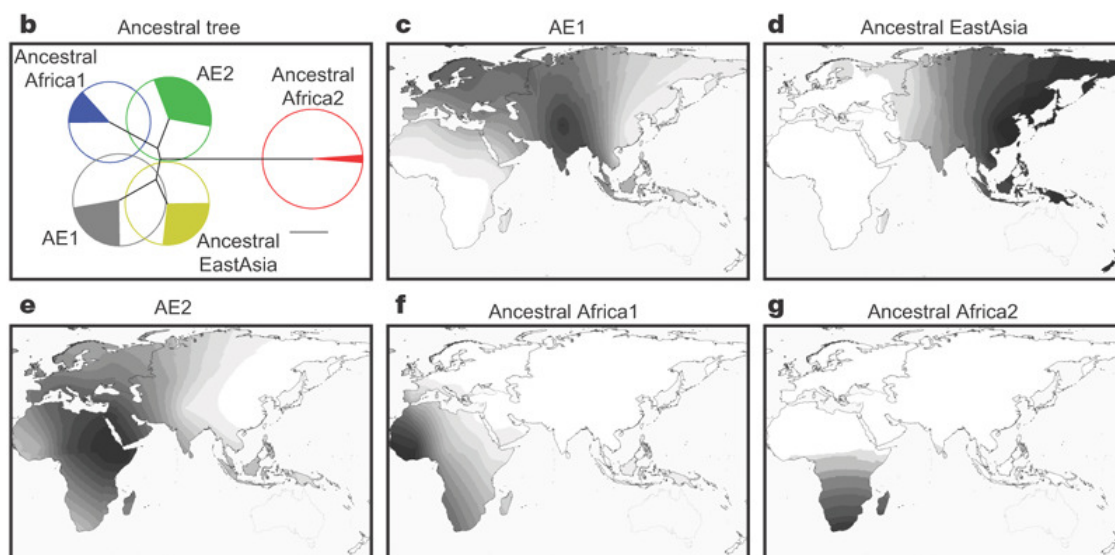


**Σχήμα 1.** Μείζονες μετακινήσεις ανθρώπινων πληθυσμών κατά τα τελευταία 60.000 χρόνια.

Από: Moodley Y, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002693 <sup>3</sup>



**Σχήμα 2.** Φυλογενετική σχέση μεταξύ σύγχρονων υποπληθυσμών *H. pylori*. Από: Falush D, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003;299:1582-5 <sup>1</sup>



**Σχήμα 3.** Προγονικοί υποπληθυσμοί *H. pylori*. **b.** Φυλογενετική σχέση μεταξύ προγονικών υποπληθυσμών *H. pylori*. **c-g.** Γεωγραφική κατανομή της σχετικής συμβολής των προγονικών υποπληθυσμών στους σύγχρονους υποπληθυσμούς *H. pylori*. Από: Linz B, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445:915–918<sup>2</sup>

### Η ετερογενής κλινική έκβαση της HP λοίμωξης

Ο αιτιολογικός ρόλος της *HP* λοίμωξης με το πεπτικό έλκος και τον γαστρικό καρκίνο έχει τεκμηριωθεί επαρκώς εδώ και χρόνια. Το 1994 το International Agency for Research on Cancer ενέταξε το HP στα τάξης I (βέβαια) καρκινογόνα<sup>5</sup>. Πολύ γρήγορα όμως έγινε αντιληπτό ότι η παθοφυσιολογία της ελκογένεσης και της καρκινογένεσης είναι πολυπαραγοντική, ιδιαίτερα πολύπλοκη και ανεπαρκώς προβλέψιμη στην κλινική πράξη. Ο μισός πληθυσμός του πλανήτη έχει χρόνια λοίμωξη με HP και παρόλο που όλοι οι προσβληθέντες αναπτύσσουν χρόνια γαστρίτιδα (ιστολογική οντότητα), μόνο 10-20% των προσβληθέντων θα αναπτύξουν πεπτικό έλκος κατά τη διάρκεια της ζωής τους, και μόνο 1% θα αναπτύξουν γαστρικό καρκίνο<sup>6</sup>. Επομένως η συντριπτική πλειοψηφία των προσβληθέντων δεν θα έχει κλινικά σημαντικές επιπτώσεις. Μάλιστα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η HP λοίμωξη παρέχει προστασία από ορισμένες παθήσεις όπως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οισοφάγο Barrett, καρκίνο του οισοφάγου, άσθμα, αλλεργία, κοιλιοκάκη και παιδικές εντερικές λοιμώξεις<sup>7-10</sup>. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί ορισμένες περιοχές του πλανήτη με ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό HP λοίμωξης και δυσανάλογα χαμηλή επίπτωση γαστρικού καρκίνου, όπως στην Αφρική («Αφρικανικό Αίνιγμα»), αλλά και περιοχές της Ινδίας και της Λατινικής Αμερικής<sup>11</sup>.

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών έχουν μελετηθεί εκτενώς οι προστατευτικοί και επιβαρυντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της HP λοίμωξης σε νόσο<sup>11,12</sup>:

- Η λοιμογόνος δύναμη και καρκινογόνος δυνατότητα διαφορετικών στελεχών HP (παρουσία νησιδίου παθογενετικότητας PAI, παραγωγή και δομή του CagA και VacA, καθώς και νεώτεροι παράγοντες λοιμογόνου δύναμης, όπως το iceA)
- Η γενετική προδιάθεση του ξενιστή
- Η ηλικία προσβολής του ξενιστή

- Συλλοιμώξεις: ελμινθιάσεις (οι οποίες τροποποιούν την ανοσολογική αντίδραση από τύπου Th1 σε τύπου Th2), οξείες και χρόνιες βακτηριακές γαστρεντερίτιδες, οξείες ιογενείς γαστρεντερίτιδες.
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες, κυρίως φάρμακα, κάπνισμα, διαιτητικοί παράγοντες (όπως αντιοξειδωτικοί παράγοντες, αλάτι, νιτροζαμίνες).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν τεκμηριώσει την προστατευτική ή επιβαρυντική επίδραση επιμέρους παραγόντων, όμως πολύ λίγες μελέτες έχουν εξετάσει ταυτόχρονα την (αλληλ)επίδραση παραγόντων που ανήκουν σε δύο ή περισσότερες από τις παραπάνω αναφερθείσες κατηγορίες. Δεν έχει βρεθεί προς το παρόν μια «γενική θεωρία» που ερμηνεύει και προβλέπει τον κίνδυνο σοβαρής κλινικής έκβασης της *HP* λοίμωξης για συγκεκριμένους ασθενείς στη κλινική πράξη.

Μάλιστα, ορισμένοι διακεκριμένοι ερευνητές, όπως ο Martin Blaser, υποστηρίζουν σθεναρά ότι στην μεγάλη πλειοψηφία των *HP* λοιμώξεων το *HP* είναι δεν είναι παθογόνο μικρόβιο, αλλά ένα μη-βλαπτικό σαπρόφυτο (commensalism) ή και ωφέλιμο για τον ξενιστή συμβιωτικό μικρόβιο (mutualism). Οι υποστηρικτές αυτής της άποψης συνιστούν αποφυγή εκρίζωσης με εξαίρεση μια μικρή μειοψηφία ασθενών με *HP* που είτε έχουν ήδη εκδηλώσει πεπτικό έλκος είτε έχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου<sup>13</sup>.

Τελικά, ποιος έχει δίκιο; Είναι βλαπτική, ουδέτερη ή ωφέλιμη για τον ξενιστή η παρουσία του *HP* στον γαστρικό βλεννογόνο;

### **Πώς θα μπορούσε η σύγχρονη εξελικτική θεωρία να βοηθήσει στην κατανόηση της παθογένειας και την πρόβλεψη της κλινικής έκβασης της *HP* λοίμωξης;**

Η συνεξέλιξη (διεργασία κατά την οποία δύο ή περισσότερα είδη επηρεάζουν το ένα την εξέλιξη του άλλου με ανταποδοτικό τρόπο) είναι συχνό φαινόμενο στη φύση. Τα πιο εμφανή παραδείγματα παρατηρούνται σε ζεύγη φυτών-εντόμων. Μια από τις ισχυρότερες εξελικτικές πιέσεις στη φύση ασκείται από τις λοιμώξεις. Ξενιστής και παθογόνο επηρεάζουν έντονα το ένα την εξέλιξη του άλλου, όμως πραγματική συνεξέλιξη παρατηρείται συχνότερα όταν το παθογόνο έχει ειδικευτεί σε ένα μοναδικό είδος ξενιστή.

Στην περίπτωση συνεξέλιξης, ο φαινότυπος (έκβαση) της λοίμωξης εξαρτάται τόσο από το γονιδίωμα του ξενιστή και όσο και το γονιδίωμα του παθογόνου. Επομένως κανένας συγκεκριμένος πολυμορφισμός (του ξενιστή ή του παθογόνου) δεν μπορεί να θεωρείται επιβλαβής αυτός καθαυτός, χωρίς γνώση του γονότυπου του άλλου οργανισμού. Ένα γονίδιο που είναι προστατευτικό σε έναν τόπο και χρόνο, μπορεί να γίνει επιβλαβές σε άλλο τόπο και χρόνο<sup>14, 15</sup>. Επιπλέον, είναι πια γνωστό ότι η ευπάθεια (susceptibility) του ανθρώπου σε συγκεκριμένες λοιμώξεις καθορίζεται από περισσότερα από ένα γονίδια, καθώς κάθε μεμονωμένος πολυμορφισμός ερμηνεύει μόνο μικρό μέρος της ευπάθειας στη λοίμωξη<sup>16</sup>.

Όταν ένα παθογόνο προσβάλλει αποκλειστικά ένα είδος ξενιστή για περιόδους χιλιετιών (χωρίς ενδιάμεσους ξενιστές ή άλλες δεξαμενές), προκαλεί χρόνια λοίμωξη και μεταδίδεται κυρίως κάθετα (από γονέα σε παιδί) ή οικογενώς, η εξελικτική θεωρία προβλέπει και εμπειρικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η λοιμογόνος δύναμη του μικροοργανισμού συνήθως φθίνει σταδιακά - σε κλίμακα αιώνων και χιλιετιών<sup>14, 17</sup>. Είναι κατανοητό ότι αν ένας υποπληθυσμός του παθογόνου αυτού έχει την τύχη (μέσω μετάλλαξης ή οριζόντιας μεταφοράς γονιδιακού υλικού από άλλο είδος μικροβίου) να αυξήσει σημαντικά την λοιμογόνου δύναμη, αυτό θα δυσκολέψει την επιβίωση του αντίστοιχου υποπληθυσμού του ξενιστή και επομένως και την επιβίωσή του υποπληθυσμού του παθογόνου.

Οι παραπάνω συνθήκες ίσχυαν στη σχέση *HP* - ανθρώπου για τουλάχιστον 100.000 χρόνια μέχρι πρόσφατα, μερικούς αιώνες πριν από σήμερα. Η σχέση *HP* - ανθρώπου φαίνεται να είναι κλασική περίπτωση συνεξέλιξης κατά την οποία η λοιμογόνος δύναμη του *HP* κατά πάσα πιθανότητα παρέμεινε ασθενής στο μεγαλύτερο διάστημα της προϊστορίας και ιστορίας του ανθρώπου, καθώς οι δύο οργανισμοί αλληλεπιδρούσαν αρμονικά στις παραπάνω συνθήκες<sup>15, 17</sup>.

Οι συνθήκες όμως άλλαξαν εδώ και 500 χρόνια με τις μεγάλες διηπειρωτικές μετακινήσεις και αναμίξεις ανθρώπινων πληθυσμών, με αποτέλεσμα να μολυνθούν άτομα με ελικοβακτηρίδια που είχαν συνεξελιχθεί με διαφορετικούς ανθρώπινους υποπληθυσμούς. Αυτό συνέβη (και συμβαίνει) τόσο μέσω κάθετης μετάδοσης εντός οικογενειών με γονείς από διαφορετικούς ανθρώπινους υποπληθυσμούς, αλλά και μέσω οριζόντιας μετάδοσης του *HP* εκτός οικογενειών (σε πυκνοκατοικημένες περιοχές αναπτυσσόμενων χωρών με ιδιαίτερα χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο<sup>18</sup>). Σε συνθήκες οριζόντιας μετάδοσης είναι συχνή η λοίμωξη με περισσότερα από ένα στελέχη *HP* και με δεδομένη την μεγάλη τάση του *HP* για ανταλλαγή γενετικού υλικού μέσω ανασυνδυασμού DNA<sup>19</sup>, αυξάνεται η πιθανότητα να βρεθεί ελικοβακτηριδιακό γενετικό υλικό σε λάθος τόπο και χρόνο, δηλαδή σε ξενιστή με το οποίο δεν συνεξελίχθηκε. Μάλιστα, ο «λάθος τόπος» εμπεριέχει την αλλαγή στους περιβαλλοντικούς/εξωγενείς παράγοντες που είναι πλέον σε δυσαρμονία με τμήμα του γενετικού υλικού του ξενιστή και/ή του *HP*.

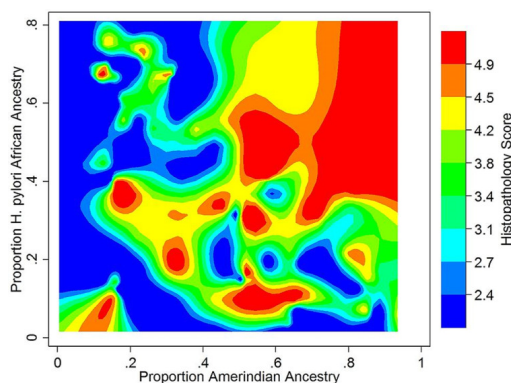
Θα μπορούσε αυτή η διαταραχή της (ως πρόσφατα) αρμονικής συνεξέλιξης να υπονομεύσει την εύθραυστη ισορροπία χαμηλής λοιμογονικότητας στη σχέση ξενιστή-παθογόνου και να προκαλέσει σοβαρή νόσο;

Μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα μελέτη από την ομάδα των Pelayo Correa και Barbara Schneider, εξέτασε πρόσφατα αυτή την υπόθεση σε πληθυσμούς της Κολομβίας<sup>15</sup>. Ένα από τα παράδοξα στην επιδημιολογία της λοίμωξης με *HP* είναι η εντυπωσιακή ετερογένεια στην επίπτωση του γαστρικού καρκίνου στην Λατινική Αμερική. Εντός ορισμένων σχετικά μικρών σε έκταση χωρών, όπως η Κολομβία και η Βενεζουέλα, η επίπτωση και θνητότητα του γαστρικού καρκίνου είναι 4 ως 25 φορές μεγαλύτερη σε περιοχές υψηλού υψομέτρου σε σύγκριση με γειτονικές πεδινές περιοχές, παρόλο που ο (υψηλός) επιπολασμός της *HP* λοίμωξης είναι παρόμοιος σε όλες τις περιοχές<sup>20</sup>. Η επιστημονική κοινότητα είχε από καιρό αποδεχθεί ότι όταν απίθανο αυτή η διαφορά να οφείλεται στο υψόμετρο αυτό καθαυτό και ότι πιθανότατα η υψομετρική διαφορά απλά αντανακλά διαφορές σε περιβαλλοντικούς/διαιτητικούς και γενετικούς παράγοντες (ξενιστή και *HP*)<sup>20</sup>.

Η ομάδα των Correa και Schneider ενδοσκόπησε 192 ασθενείς με δυσπεψία από δύο περιοχές της Κολομβίας με σημαντικά διαφορετική επίπτωση γαστρικού καρκίνου, μια πεδινή (n=151) και μια ορεινή περιοχή (n=141)<sup>15</sup>. Τα *HP* καλλιεργήθηκαν και καθορίστηκε γονοτυπικά η καταγωγή τους. Αντίστοιχα, καθορίστηκε γονοτυπικά η καταγωγή των ασθενών. Σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 40$  ετών οι ιστολογικές αλλοιώσεις από βιοψίες άντρου, γωνιαίας εντομής και σώματος στομάχου αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα και τυφλοποιημένα από δύο παθολογοανατόμους με το updated Sydney system for gastritis και το Padova International Classification for Dysplasia και βαθμολογήθηκαν με μία προσεγγμένη κλίμακα από 1 έως 6 (1= φυσιολογικό, 2= μη-ατροφική γαστρίτιδα, 3= πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα χωρίς εντερική μεταπλασία, 4= εντερική μεταπλασία, 5= δυσπλασία, 6=καρκίνωμα). Η κλίμακα προέβλεπε ενδιάμεσες δεκαδικές βαθμολογίες για συγκριμένες μορφολογικές διαφορές εντός κάθε μιας από τις παραπάνω 6 κατηγορίες. Χρησιμοποιήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα για να εξεταστεί αν η βαρύτητα των ιστολογικών βλαβών σχετίζεται με την καταγωγή ξενιστή- *HP*.

Οι ερευνητές διαπίστωσαν τα εξής<sup>15</sup>:

- Ο επιπολασμός της λοίμωξης με HP ήταν 95% στην πεδινή περιοχή και 94% στην ορεινή.
- Καθένα από τα στελέχη HP περιείχε γενετικές υπογραφές πολλαπλών καταγωγών, με το ιθαγενές αμερικανικό γενετικό υλικό (Ancestral EastAsia) να έχει την μικρότερη συνεισφορά. Το γονιδίωμα των πεδινών στελεχών HP είχε κυρίως αφρικανική καταγωγή (Ancestral Africa1), ενώ των ορεινών στελεχών HP είχε κυρίως ευρωπαϊκή καταγωγή (κυρίως Ancestral Europe1, δευτερευόντως Ancestral Europe2). (Η σταδιακή αντικατάσταση των αμερικανικών γονοτύπων HP από ευρωπαϊκούς γονοτύπους σε μεικτές λοιμώξεις HP έχει παρατηρηθεί και σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες αλλά και σε *in vivo* καλλιέργειες HP<sup>21</sup>.)
- Καθένας από τους ασθενείς είχε επίσης μεικτή γενετική καταγωγή, με το αφρικανικό γενετικό υλικό να επικρατεί στα πεδινά (μέσο ποσοστό 58%) και το ιθαγενές αμερικανικό (Amerindian) γενετικό υλικό να επικρατεί στα ορεινά (μέσο ποσοστό 67%).
- Η βαρύτητα των ιστολογικών βλαβών ήταν μεγαλύτερη στη ορεινή περιοχή σε σύγκριση με την πεδινή (P=0.007), όμως η συσχέτιση αυτή έγινε μη-σημαντική στατιστικά όταν εισήχθηκε η γενετική καταγωγή του ξενιστή και του HP στο πολυπαραγοντικό μοντέλο.
- Η παρουσία του γονιδίου *cagA* στα στελέχη HP επίσης σχετιζόταν με σοβαρότερη ιστολογική βλάβη, αλλά δεν ερμήνευε την διαφορά βαρύτητας μεταξύ ορεινής και πεδινής περιοχής.
- Η σχέση καταγωγής ξενιστή – καταγωγής HP ερμήνευε πλήρως την βαρύτητα των ιστολογικών βλαβών και την διαφορά βαρύτητας μεταξύ ορεινής και πεδινής περιοχής. Συγκεκριμένα, στελέχη HP με υψηλό ποσοστό αφρικανικής καταγωγής προκαλούσαν ήπια ιστολογική βλάβη σε ασθενείς με επίσης υψηλό ποσοστό αφρικανικής καταγωγής, αλλά αντίθετα προκαλούσαν σοβαρή ιστολογική βλάβη σε ασθενείς με υψηλό ποσοστό ιθαγενούς αμερικανικής καταγωγής (σχήμα 4).



©2014 by National Academy of Sciences

**Σχήμα 4.** Βαρύτητα γαστρικής ιστολογικής βλάβης σε σχέση με το ποσοστό ιθαγενούς αμερικανικής καταγωγής ξενιστή και το ποσοστό αφρικανικής καταγωγής του αντίστοιχου *H. pylori*

Από: Kodaman N, et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:1455-60<sup>15</sup>.

Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η συνεξέλιξη HP-ανθρώπου πιθανότατα τείνει να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο σοβαρής έκβασης της λοίμωξης, ενώ η διάσπαση

συνεξελιγμένων γονιδιωμάτων HP και ανθρώπου μπορεί να ερμηνεύσει την αυξημένη βαρύτητα της έκβασης της λοίμωξης στους ασθενείς που κατοικούν στην συγκεκριμένη ορεινή περιοχή της Κολομβίας.

### **Συμπεράσματα**

Τελικά, ποιος έχει δίκιο; Ο Martin Blaser που θεωρεί ότι η παρουσία του HP στον γαστρικό βλεννογόνο HP δεν πρέπει να θεωρείται λοίμωξη γιατί είναι κατά κανόνα ουδέτερη ή ωφέλιμη για τον ξενιστή, ή ο David Graham που υποστηρίζει ότι «the only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*»<sup>22</sup>;

Υπό το πρίσμα της θεωρίας της συνεξέλιξης ίσως να έχουν δίκιο και δυο. Η ορθή απάντηση μάλλον εξαρτάται από το χωροχρονικό πλαίσιο. Σε ολόκληρο τον πλανήτη στο μεγαλύτερο μέρος της ανθρώπινης ιστορίας (και προϊστορίας) και σε μερικές περιοχές του πλανήτη (όπως στην Αφρική) στη σύγχρονη εποχή το HP φαίνεται πως ζούσε και ζει σε αρμονία με τους ξενιστές του ως σαπρόφυτο ή και ως οριακά ωφέλιμη χλωρίδα. Αντίθετα, σε άλλες περιοχές του πλανήτη στη σύγχρονη εποχή η αρμονική συνεξέλιξη έχει μάλλον διασπαστεί με το HP να βρίσκεται «εκτός τόπου και χρόνου» και συμπεριφέρεται ως παθογόνο και μάλιστα καρκινογόνο.

Συμπερασματικά, η θεωρία της συνεξέλιξης ανθρώπου-HP αποτελεί ένα χρήσιμο πλαίσιο σκέψης που θα μπορούσε να μας βοηθήσει να ερμηνεύσουμε τη ετερογένεια στην έκβαση της λοίμωξης. Ακόμη περισσότερο, θα μπορούσε να συμβάλλει στην πρόγνωση της έκβασης της λοίμωξης σε συγκεκριμένους ασθενείς στην κλινική πράξη. Τα επιστημονικά δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, αλλά όχι επαρκή, και ασφαλώς χρειάζονται περισσότερες μελέτες.

### **Βιβλιογραφία**

1. Falush D, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003;299:1582-5.
2. Linz B, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445:915–918.
3. Moodley Y, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002693.
4. Eppinger M, et al. Who ate whom? Adaptive *Helicobacter* genomic changes that accompanied a host jump from early humans to large felines. *PLoS Genet* 2006 ;2:e120.
5. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC 1994:177–240
6. Kusters JG, et al. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449.
7. Lebwohl B, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol* 2013;178:1721-30.
8. Vaezi MF, et al. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2206–2211.
9. Blaser MJ, et al. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008;57:561–567.
10. Rothenbacher D, et al. Inverse relationship between gastric colonization of *Helicobacter pylori* and diarrheal illnesses in children: results of a population-based cross-sectional study. *J Infect Dis* 2000;182:1446–1449.



11. Ghoshal et al. The enigma of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Indian J Gastroenterol* 2010;29:95-100.
12. Leontiadis GI, Nyren O. *Helicobacter pylori* Infection, Peptic Ulcer Disease and Gastric Cancer. In: Talley J, Moayyedi P, Richard Locke III G, West J, Ford A, Saito YA, Eds. *GI Epidemiology*. John Wiley & Sons, Ltd, Oxford, UK 2014.
13. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and esophageal disease: wake-up call? *Gastroenterology* 2010;39:1819-22.
14. Woolhouse M, et al. Biological and biomedical implications of the co-evolution of pathogens and their hosts. *Nat Genet* 2002;32:569-77.
15. Kodaman N, et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:1455-60.
16. Bowcock AM. Genome-wide association studies and infectious disease. *Crit Rev Immunol* 2010;30:305-9.
17. Kodaman N, et al. Disrupted human-pathogen co-evolution: a model for disease. *Front Genet* 2014;5:290.
18. Schwarz S, et al. Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathog* 2008;4(10):e1000180.
19. Suerbaum S, et al. Free recombination within *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:12619–12624.
20. Torres J, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control* 2013;24:249–256.
21. Maldonado-Contreras A, et al. Phylogeographic evidence of cognate recognition site patterns and transformation efficiency differences in *H. pylori*: theory of strain dominance. *BMC Microbiol* 2013;13:211
22. Graham DY. The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997;350:70-1.