

Παθογενετικοί μηχανισμοί νόσων σχετιζόμενων με λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού (ΕΠ)

Ανδρέας Καραμέρης

Εισαγωγή

Εκτεταμένες έρευνες των τελευταίων ετών κατέδειξαν ότι το *ΕΠ* διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια και εξέλιξη νοσημάτων όπως οι χρόνιες γαστρίτιδες, τα έλκη, τα γαστρικά καρκινώματα και τα λεμφώματα του στομάχου. Ο πολλαπλός αυτός ρόλος του *ΕΠ*, αποδίδεται αφ' ενός μεν στη γενετική του ετερογένεια (που οφείλεται εν πολλοίς στην ιδιαίτερη μεταλλακτική ικανότητα του γονιδιώματός του), αφ' ετέρου στη δυνατότητα έμμεσης συμμετοχής του σε οδούς που σχετίζονται με την έκκριση ερεθιστικών ουσιών, ή προάγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Στη συνέχεια, θα αναφερθούμε στους μηχανισμούς εμπλοκής του *ΕΠ* στην αιτιοπαθογένεια διαφόρων νοσημάτων, επικεντρούμενοι κυρίως στη γενετική των νοσημάτων αυτών.

ΕΠ και γαστρίτιδες-νέωτερα πειραματικά δεδομένα

Το *ΕΠ*, είναι ο κατ' εξοχήν υπεύθυνος αιτιοπαθογόνος μικροοργανισμός της τύπου Β χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας.¹ Η λοίμωξη χαρακτηρίζεται από

πολύμορφη φλεγμονώδη διήθηση τόσο του επιθηλίου όσο και του χορίου, με συμμετοχή ποικίλου αριθμού πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων. Ενεργοποίηση του φλεγμονώδους πληθυσμού προκαλείται από τοπική παραγωγή αντισωμάτων και κυτταροκινών, σπουδαιότερο ρόλο μεταξύ των οποίων διαδραματίζουν οι Ιντερλευκίνες 6 και 8 και ο Παράγοντας Νέκρωσης των Όγκων α (TNF- α).²

Σειρά πειραμάτων αποδεικνύουν ότι το *ΕΠ* διεγείρει τη φλεγμονώδη αντίδραση αποδεσμεύοντας παράγοντες ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων και προκαλώντας την μετανάστευσή τους. Πρόσφατες εξ άλλου ερευνητικές εργασίες κατέδειξαν ότι διάφορες γαστρικές επιθηλιακές γραμμές παράγουν κυτταροκίνη IL-8 ως ανταπόκριση στην έκκριση Ιντερφερόνης γ και TNF- α .³ Επειδή οι κυτταροκίνες αυτές αυξάνονται ως απάντηση σε διέγερση από λοίμωξη σε *ΕΠ* τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, φλεγμονή που έχει ως αίτιο τη λοίμωξη από *ΕΠ* διεγείρει το γαστρικό επιθήλιο στο να παράγει διαβιβαστές που λαμβάνουν ενεργό μέρος στη διαδικασία της φλεγμονής.⁴ Οι παρατηρήσεις αυτές ισχυροποιούνται από το γεγονός ότι το γαστρικό επιθήλιο εκκρίνει αυξημένα επίπεδα λακτοφερίνης, λυσοζύμης, πολυμερή υποδοχέα ανοσοσφαιρίνης και μορίων MHC II.⁵ Οι μέχρι σήμερα μελέτες με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου δείχνουν ότι τα *ΕΠ* επικολλούνται αλλά δεν διηθούν το γαστρικό επιθήλιο καθώς και το υποκείμενο χόριο.⁷ Αν και ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, υπάρχουν ενδείξεις ότι φλεγμονή μπορεί να δημιουργηθεί είτε από αυτό καθ' αυτό το μικρόβιο είτε από αλληλεπιδράσεις του με το επιθηλιακό στοιχείο. Προηγούμενες εργασίες δείχνουν ότι το *ΕΠ* εκκρίνει ή υποβοηθά την έκκριση παραγόντων που προσελκύουν ή επάγουν ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, λευκοκύτταρα, τα κύρια φλεγμονώδη στοιχεία της χρονίας ενεργού γαστρίτιδας. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί αύξηση της έκκρισης IL-8 στο γαστρικό βλεννογόνο ασθενών μολυσμένων με *ΕΠ*.² Σε πειράματα που έγιναν στην Ερευνητική Μονάδα του 401 ΓΣΝΑ παρατηρήθηκε ότι η παραγωγή mRNA IL-8 από καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων μολυσμένων με *ΕΠ* είναι σημαντικά αυξημένη σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες ενώ παράλληλα αυξάνεται και η έκφραση του ICAM-1, μορίου που θεωρείται ως βασικός παράγοντας προσκόλλησης (adhesion molecule) και συνάθροισης των λευκοκυττάρων.

Πολλοί τύποι κυττάρων θεωρούνται ικανοί να παράγουν IL-8, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού, ουρογεννητικού και γαστρεντερικού σωλήνα.⁸ Πρόσφατες εργασίες εξ' άλλου επιβεβαιώνουν την παραγωγή IL-8 από επιθηλιακά κύτταρα μετά την επιμόλυσή τους με διάφορα είδη μικροβίων. Παράλληλα πιθανολογείται ότι εκτός της IL-8 και άλλες κυτταροκίνες ενεργοποιούνται μετά από μόλυνση επιθηλιακών

κυττάρων τόσο με *ΕΠ* όσον και με άλλους μικροοργανισμούς. Η IL-8 όπως είναι γνωστό αποτελεί μέλος ομάδας προφλεγμονωδών μορίων που ανήκουν στην οικογένεια των 'χυμοκινών', η έκκριση των οποίων συνδυάζεται με χημειοταξία των Τ λεμφοκυττάρων, ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και διέγερση των αντιστοιχίων μορίων προσκόλλησης.⁹ Η φύση (προέλευση?) των επιθηλιακών κυττάρων τα οποία αλληλεπιδρούν με το *ΕΠ* φαίνεται επίσης ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση της IL-8. Αρκετές εργασίες τεκμηριώνουν την παραγωγή IL-8 από επιθηλιακές κυτταρικές σειρές ουροδόχου κύστης μετά από επιμόλυνση με *E. coli*¹⁰ καθώς επίσης και την υπερέκκριση σημαντικών ποσοτήτων IL-8 mRNA από κύτταρα αναπνευστικού επιθηλίου μετά από επιμόλυνση με *Pseudomonas Aeruginosa*. Αν και για την παθογενετική δράση του *ΕΠ* έχουν ενοχοποιηθεί μόρια όπως λιποσακχαρίτες, ένζυμα, και τοξίνες μεταξύ των οποίων και η *κενοτοπιώδης τοξίνη*, φαίνεται ότι για την έκκριση της IL-8 απαιτείται και κάποιο άλλο μόριο αφού στελέχη μονιμοποιημένα με φορμόλη δεν ήσαν ικανά κατά τη διενέργεια των πειραμάτων μας να επιφέρουν αύξηση του mRNA.⁶

Το μόριο ICAM-1 (CD54) θεωρείται απαραίτητο για τη συνάθροιση λευκοκυττάρων σε φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως για παράδειγμα η χρόνια ενεργός γαστρίτιδα.¹¹ Το ICAM-1 εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα κύτταρα που παρουσιάζουν το αντιγόνο. Έχει αναφερθεί θετική ρύθμιση έκφρασης ICAM-1 μετά από διέγερση των κυττάρων με IFN- γ , TNF- α και IL-1.¹² Αν και η επιμόλυνση επιθηλιακών γαστρικών κυτταρικών σειρών από *ΕΠ* προκαλεί μικρή μόνο αύξηση του ICAM-1, η παράλληλη αύξηση κυτταροκινών όπως ο TNF- α φαίνεται ότι επάγει την έκκριση του μορίου αυτού και συμβάλει στην καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων λόγω της προκαλούμενης συνάθροισης οξέων φλεγμονωδών στοιχείων.¹³

***ΕΠ* και γαστρικός καρκίνος**

Η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και η εντερική μεταπλασία είναι δύο καταστάσεις που έχουν εδώ και αρκετό καιρό ενοχοποιηθεί για τη συμμετοχή τους στην αιτιοπαθογένεια του γαστρικού καρκίνου. Επιδημιολογικές και ιστοπαθολογικές μελέτες εξ' άλλου καταδεικνύουν τη στενή σχέση μεταξύ ατροφικής γαστρίτιδας/εντερικής μετάπλασης και εντερικού κυρίως τύπου αδενοκαρκινώματος του στομάχου καθώς και τη συσχέτιση λοίμωξης από *ΕΠ* και εντερικής μεταπλασίας.¹⁴ Παράλληλα, μεγάλος όγκος μελετών αναφέρεται στα:

- Επαγωγή iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase - επαγόμενη συνθάση του Νιτρικού Οξειδίου) από την παρουσία *ΕΠ* σε ατροφικές γαστρίτιδες¹⁵
- Επαγωγή mRNA της κυκλοοξυγενάσης 2 και σύνθεση Προσταγλανδίνης E2 από τα επιθηλιακά κύτταρα επί παρουσίας *ΕΠ*¹⁶

• Συσχετισμό ελευθέρων ριζών με παρουσία *ΕΠ* και εντερικής μετάπλασης¹⁷
Τα ευρήματα των μελετών αυτών καταδεικνύουν με αρκετή βεβαιότητα το ρόλο του *ΕΠ* στην επαγωγή/πρόκληση γαστρίτιδας με μηχανισμούς που βασίζονται στην έκκριση ερεθιστικών για τα επιθηλιακά κύτταρα ουσιών. Υπάρχουν όμως και άλλες μελέτες που αναλύουν και τη σημασία της γενετικής δομής του μικροβίου στην επαγωγή φαινομένων όπως για παράδειγμα ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση), η ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Συγκεκριμένα:

- Παρατηρήθηκε αυξημένος αποπτωτικός δείκτης μετά από λοίμωξη με *ΕΠ*¹⁸
- Εμφάνισης πυλωρικών αδενίων που εκκρίνουν μεταλλαγμένο πεψινογόνο-1 παρουσία *ΕΠ*⁹
- Τα anti-CagA αντισώματα αυξάνουν το ρίσκο εμφάνισης ατροφικής γαστρίτιδας²⁰
- CagA+ στελέχη επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μετά από μετρήσεις που έγιναν με τη βοήθεια ανοσοϊστοχημείας²⁰
- Η λοίμωξη με *ΕΠ* συνδυάζεται με μεταβολές στον κυτταρικό κύκλο²¹
- Αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία συσχετισμός έκφρασης ογκογονιδίων p53, c-erbB2 και ελλείψεις στα c-met, APC και DCC με μόλυνση από *ΕΠ*²²
- Παρατηρήθηκε γραμμική συσχέτιση έκφρασης RNA τελομεράσης, λοίμωξης από *ΕΠ* και εντερικής μεταπλασίας²³
- Αναφέρεται ελάττωση του Πεψινογόνου 1 σε παρουσία αντι-*ΕΠ* Ανοσοσφαιρίνης A²⁴

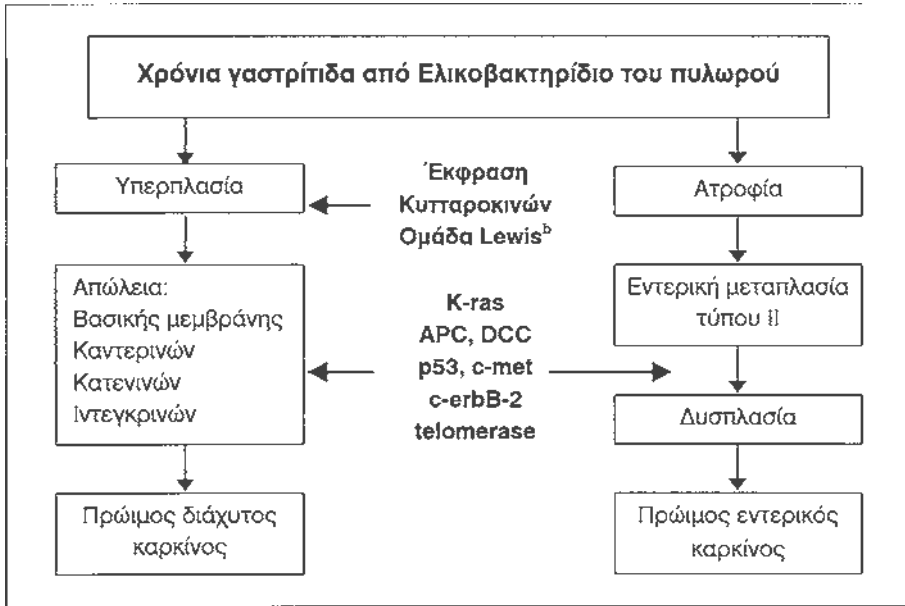
Ανακεφαλαιώνοντας τα παραπάνω, προτείνεται ο εξής μηχανισμός νεοπλασματικής εκτροπής (Σχήμα 1).

***ΕΠ* και απόπτωση γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων**

Ενδείξεις για την επαγωγή αποπτωτικών σημάτων από το *ΕΠ* προκύπτουν μέσα από δύο διαφορετικές οδούς προσέγγισης στο θέμα:

1. Από την ανίχνευση των αποπτωτικών κυττάρων με γνωστές τεχνικές σε ιστολογικές τομές και
2. Από την επαγωγή του φαινομένου της απόπτωσης σε γαστρικές επιθηλιακές σειρές *in vitro*.

Για τη μελέτη του φαινομένου της απόπτωσης *in situ* σήμερα, χρησιμοποιείται η μέθοδος TUNEL (terminal deoxynucleotidyl nucleotide nick-end labeling), όπου με συγκεκριμένο ανοσοϊστοχημείας και μοριακής βιολογίας μπορούν να ανιχνευτούν τα αποπτωτικά σώματα σε τομές παραφίνης. Σε εργα-



Σχήμα 1.

σίες που έγιναν παρατηρήθηκε ότι ο ρυθμός απόπτωσης των κυττάρων του γαστρικού επιθηλίου αυξάνεται με σχεδόν γραμμική σχέση επί παρουσίας *ΕΠ*. Παρατηρήθηκε επίσης ότι ο αριθμός των αποπεπτοκώτων κυττάρων επανέρχεται σε φυσιολογικά όρια μετά από θεραπεία εκρίζωσης του *ΕΠ*. Τέλος, βρέθηκε ότι ο αυξημένος αποπτωτικός δείκτης συνδυάζεται με αποικισμό από στελέχη *ΕΠ* *cagA* αρνητικά²⁵.

Ο δεύτερος δρόμος προσέγγισης του φαινομένου της απόπτωσης είναι μέσω κυτταροκαλλιιεργειών επιθηλιακών κυττάρων, μέθοδος που έχει αρκετά μειονεκτήματα, με κυριότερο εκείνο της επιλογής της κυτταρικής σειράς που κατά κανόνα είναι καρκινική και όχι φυσιολογικό επιθήλιο. Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι πράγματι το *ΕΠ* έχει τη δυνατότητα να επάγει το φαινόμενο της απόπτωσης τόσο προστιθέμενο αυτούσιο ως μικροοργανισμός όσο και ως εκχυλισμένος λιποσακχαρίτης. Επίσης, βρέθηκε συσχέτιση της απόπτωσης με την παρουσία η μη κυτταροκινών όπως η *Ιντερφερόνη γ* και ο *TNF- α* ²⁶. Φαίνεται ότι τα μόρια αυτά προάγουν το φαινόμενο μέσω του υποδοχέα του Fas (CD95), ενός εκ των μορίων που χαρακτηρίζεται ως το καθ' εαυτό "μόριο θανάτου" (death molecule).

ΕΠ και MALT λεμφώματα

Από τις αρχές της 10ετίας του '90 είναι γνωστή η συσχέτιση λοίμωξης με ΕΠ και MALT τύπου λεμφώματος. Από τους Wotherspoon και Isaacson υποστηρίχθηκε ότι η χρόνια ελικοβακτηριαδιακή γαστρίτιδα παρέχει υπόστρωμα για την ανάπτυξη λεμφώματος τύπου MALT.²⁷ Το 1993 επιβεβαιώνεται η σχέση γαστρίτιδας ΕΠ αιτιολογίας και λεμφώματος και προτείνεται θεραπεία 4 εβδομάδων εκρίζωσης του ΕΠ ως μέθοδος διαφορικής διάγνωσης γαστρίτιδας-λεμφώματος.²⁸ Έκτοτε, οι σπουδαιότερες παρατηρήσεις σχετικά με το θέμα έχουν ως εξής:

- Έντονος πολλαπλασιασμός Β λεμφοκυττάρων σε χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφώματα μετά από επαφή με ΕΠ²⁹
- Ο πολλαπλασιασμός των Β λεμφοκυττάρων οφείλεται σε ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων³⁰
- Ο βαθμός της ενεργοποίησης εξαρτάται εν πολλοίς από το στέλεχος του βακτηριδίου και συγκεκριμένα από τη γενετική δομή του³¹
- Το ΕΠ ανιχνεύεται στο 90% των MALT λεμφωμάτων³²
- Σε ορισμένες περιπτώσεις χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφωμάτων παρατηρήθηκε χρωμοσωμιακή μετάθεση 1;14³³
- Κυτταρογενετικές μελέτες καταδεικνύουν την παρουσία Τρισωμίας 3 στα χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφώματα³⁴
- Η καλλιέργεια νεοπλασματικών κυττάρων MALT λεμφώματος παρουσία στελεχών ΕΠ, προκαλεί αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού, επαγωγή CD25 και έκκριση από τα Τ λεμφοκύτταρα, IL-2³⁵
- Απομάκρυνση των Τ λεμφοκυττάρων από το καλλιέργημα, αναστέλλει τα παραπάνω φαινόμενα³⁵
- Πρόσφατα πειράματα έδειξαν ότι ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των Β λεμφοκυττάρων δεν εξαρτάται από την παρουσία ΕΠ αλλά από την παρουσία Τ λεμφοκυττάρων που εμφανίζονται λόγω της παρουσίας ΕΠ³⁶
- Τα κύτταρα αυτά έχουν ανοσοφαινότυπο Th1 και εκφράζουν εκτός από IL-2, IL-8 και IFN-γ³⁶

Επίσης:

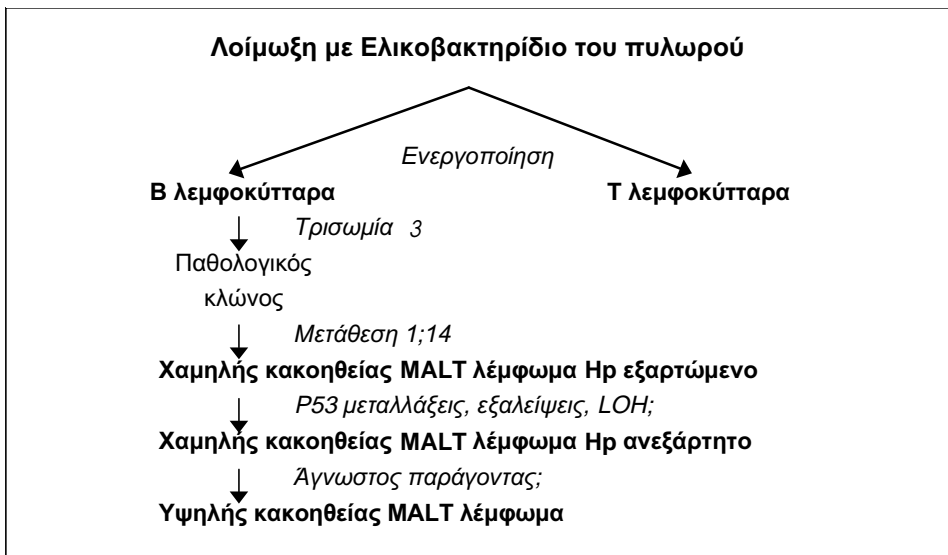
- Τεκμηριώθηκε η μετατροπή MALT λεμφωμάτων χαμηλής σε υψηλής κακοηθείας, με συμμετοχή του ιδίου κλώνου
- Τα γαστρικά MALT λεμφώματα διαφέρουν από τα λεμφαδενικά αντίστοιχά τους και στη βιολογική συμπεριφορά, ιδιότητα που ίσως οφείλεται σε αντιγονικούς παράγοντες
- Η παρουσία ΕΠ συνδυάζεται συνήθως με πρώιμα πρωτοπαθή γαστρικά λεμφώματα που εντοπίζονται στον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα.

Σε πρόσφατη εργασία μας μελετήσαμε τη συμμετοχή της λοίμωξης με *ΕΠ* στη δημιουργία MALT τύπου λεμφώματος, μέσω της σχεδίασης και της μελέτης της έκφρασης ενός IgA αντι-ιδιοτυπικού αντισώματος. Τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής ενισχύουν την υπόθεση δημιουργίας των MALT λεμφωμάτων στα πλαίσια ανοσολογικής ανταπόκρισης του οργανισμού μετά από λοίμωξη με *ΕΠ*. Τα παραγόμενα αντιιδιοτυπικά αντισώματα εμφανίζουν δράση Αυξητικού Παράγοντα μεταβάλλοντας τον ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.³⁷

Συνεπώς τα μέχρι σήμερα δεδομένα αναφορικά με τον ρόλο του *ΕΠ* στη λεμφωματογένεση δείχνουν ότι:

- Η παρουσία λεμφικού ιστού στο γαστρικό βλεννογόνο συνδυάζεται με αποικισμό του από *ΕΠ*
- Τα *ΕΠ* προκαλούν το αντιγονικό ερέθισμα για την ανάπτυξη γαστρικού MALT λεμφώματος
- Στην αιτιοπαθογένεια της νόσου πιθανώς ρόλο διαδραματίζει και η γενετική δομή του στελέχους (αντιγονικότητα;)

Στο σχήμα 2 απεικονίζεται η οδός μίας πιθανής με τα μέχρι σήμερα δεδομένα εμπλοκής του *ΕΠ* στη λεμφωματογένεση.



Σχήμα 2.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. N Engl J Med 1991;324:1043-8.
2. Crabtree JE, Peichl P, Wyatt JL, Stachl, Lindley IJD. Gastric interleukin 8 and IgA IL-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. Scand J Immunol 1993;37:65-70.
3. Yasumoto K, Okamoto S, Mukaida N, Murakami S. Tumor necrosis factor α and interferon γ synergistically induce interleukin-8 production in human gastric cancer cell line through acting concurrently on AP-1 and NK-kappaB-loke binding sites of the interleukin 8 gene. J Biol Chem 1992;267:22506-11.
4. Valnes K, Brandtzaeg P, Elgjo K, Stave R. Specific and nonspecific humoral defense factors in the epithelium of normal and inflamed gastric mucosa. Gastroenterology 1984;86:402-12.
5. Brandtzaeg P, Valnes K, Scott H, Rognum T, Berkje K. The human gastrointestinal secretory immune system in health and disease. In: Polak JM, Bloom SR, Wright NA, Butler AG eds. Basic science in gastroenterology: diseases of the gut. Norwitch, England, p. 179-200, 1986.
6. Crowe S, Alvarez L, Dytoc M, Hunt R, Muller M, Ernst P. Expression of Interleukin-8 and CD54 by Human Gastric Epithelium after *Helicobacter pylori* infection in Vitro. Gastroenterology 1995;108:65-74.
7. Sherman P. Adherence and internalization of *H. pylori* by epithelial cells. In: Hunt R, Tytgat GNJ eds. *H. pylori*-Basic mechanisms to clinical cure. Boston: Kluwer Academic, p. 148-162, 1994.
8. Eckmann L, Kagnoff M, Fierer J. Epithelial cells secrete the chemokine interleukin-8 in response to bacterial entry. Infect Immun 1993;61:4569-74.
9. Sherry B, Cerami A. Small cytokine superfamily. Curr Opin Immunol 1991;3:56-60.
10. Svanborg C, Agace W, Hedges S, Linder H, Svensson M. Bacterial adherence and epithelial cell cytokine production. Zbl Bakt 1993;278:359-64.
11. Yoshida N, Granger D, Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Kviety P. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori* induced inflammation. Gastroenterology 1993;105:1432-40.
12. Kaiserlian D, Rigal D, Abello J, Revillard J. Expression, function and regulation of the intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on human intestinal cell lines. Eur J Immunol 1991;21:2415-21.
13. Crabtree J, Shallcross T, Heatley R, Wyatt J. Mucosal tumour necrosis factor α and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. Gut 1991;32:1473-7.
14. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani L, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. Am J Surg Pathol 1996;20:S8-S22.
15. Pignatelli B, Bancel B, Esteve J, Malaveille C, Calmel S, et al. Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. Eur J Cancer Prev 1998;7:439-47.
16. Romano M, Ricci V, Memoli A, Tuccillo C, Di Popolo A, et al. *Helicobacter pylori* up-regulates cyclooxygenase-2 mRNA expression and prostaglandin E2 synthesis in MKN28 gastric mucosa in vitro. J Biol Chem 1998;273:28560-3.

17. Hahm K, Lee K, Kim J, Cho S, Chung M. *Helicobacter pylori* infection, oxidative DNA damage, gastric carcinogenesis and reversibility by rebamide. Dig Dis Sci 1998;43:72S-77S.
18. Correa P, Miller M. Carcinogenesis, apoptosis and cell proliferation. Br Med Bull 1998;54:151-62.
19. Shimizu N, Kaminishi M, Tatematsu M, Tsuji E, Yoshikawa A, et al. *Helicobacter pylori* promotes development of pepsinogen-altered pyloric glands, a preneoplastic lesion of glandular stomach of BALB/c mice pretreated with N-methyl-N-nitrosourea. Cancer Lett 1998;123:63-9.
20. Bonvicini F, Baldini L, Pretolani S, Figura N, Epifanio G, et al. Anti-CagA antibodies are associated with atrophic gastritis in a population at high gastric cancer risk: a morphometric by computerized image analysis. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29:409-14.
21. Ierardi E, Francavilla A, Balzano T, Traversa A, Principi M, Monno R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric epithelial proliferation. Relationship with ras oncogene p21 expression. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29:214-9.
22. Wu M, Shun C, Wang H, Sheu J, Lee W, Wang T, Lin J. Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtypes, tumor stage and *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology 1997;112:1457-65.
23. Kuniyasu H, Domen T, Hamamoto T, Yokozaki H, Yashui W, Tahara H, Tahara E. Expression of human telomerase RNA in an early event of stomach carcinogenesis. Jpn J Cancer Res 1997;88:103-7.
24. Mathe G. Is the study of human cancer-associated factors, the best or the only model for human carcinogenesis research. I. The question of *Helicobacter pylori* infection as an accused human gastric carcinogen. Biomed Pharmacother 1997;51:1-4.
25. Peek R, Moss S, Tham K, et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial proliferation from apoptosis. J Natl Cancer Inst 1997;89:863-8.
26. Wagner S, Beil W, Westermann J, et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: evidence for a major role of apoptosis. Gastroenterology 1997;113:1836-47.
27. Wotherspoon A, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, Isaacson P. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175-6.
28. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T, Pan L, Moschini A, et al. Regression of primary low-grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:575-7.
29. Isaacson P. Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. Am J Surg Pathol 1996;20:S1-S7.
30. Fan X, Chua A, Shahi C, McDevitt J, Keeling P, Kelleher D. Gastric T lymphocyte responses to *Helicobacter pylori* in patients with *H. pylori* colonisation. Gut 1994;35:1379-84.
31. Dorrell N, Wren B. From genes to genome biology: a new era in *Helicobacter*. Gut 1998;42:451-3.
32. Wotherspoon A, Doglioni C, Isaacson P. Low grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), a multifocal disease. Histopathology 1992;20:29-34.

33. Wotherspoon A, Pan L, Tiss T, Isaacson P. Cytogenetic study of B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;58:35-8.
34. Wotherspoon A, Finn T, Isaacson P. Trisomy 3 in low grade B cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Blood* 1995;85:2000-4.
35. Hussell T, Isaacson P, Crabtree J, Spencer J. *Helicobacter pylori* specific tumour infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996;178:122-7.
36. H Bamford K, Xuejun Fan, Crowe S, Leary J, et al. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. *Gastroenterology* 1998;114:482-92.
37. Καραμέρης Α, Ροκκάς Θ, Λιάτσος Χ, κ.α. Σχεδίαση και μελέτη της έκφρασης αντι-διοτυπικού IgA αντισώματος, σε γαστρίτιδες *Hp* αιτιολογίας. *Ιατρική* 1999.