

ΤΙΤΛΟΣ :*Helicobacter pylori* και καρκίνος του στομάχου.

Ευθύμιος Β. Γκότσης V.MD,BSc,MSc

Περίληψη

Η ανακάλυψη του HP προκάλεσε επανάσταση στην παραδοσιακή θεώρηση πρόκλησης γαστρικών νόσων. Σήμερα το HP ενοχοποιείται για διάφορες μη-κακοήθεις γαστρικές παθήσεις όπως η χρόνια ενεργός γαστρίτιδα, η γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, τα πεπτικά έλκη, η δυσπεψία αλλά το σοβαρότερο είναι η ταυτοποίησή του, ως κύριος καρκινογενετικός παράγων, στην ανάπτυξη MALT(Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)-Λεμφώματος και γαστρικού καρκινώματος.

Όμως παρά τον πολύ υψηλό επιπολασμό του βακτηριδίου παγκοσμίως, μόνο το 1-3% των φορέων αναπτύσσει καρκίνο του στομάχου. Η ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου σε άτομα που έχουν μολυνθεί είναι μια πολυσταδιακή διαδικασία που συχνά απαιτεί μεγάλο χρόνο εξέλιξης. Το HP διαδραματίζει τον καρκινογενετικό του ρόλο, σε καθένα από αυτά τα στάδια, με διάφορους μηχανισμούς όπως προάγοντας την φλεγμονή, διαφεύγοντας την ανοσοαπόκριση του ξενιστή, βλάβες στο DNA και ενεργοποιώντας τα σηματοδοτικά μονοπάτια ERK/MAPK, JAK/STAT. Η HP λοίμωξη έχει βρεθεί ότι προκαλεί πολλαπλές επιγενετικές τροποποιήσεις στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα λόγω αύξησης των φλεγμονωδών παραγόντων TNF- α , IL-1 β , COX-2 οι οποίοι αποτελούν ισχυρούς μεθυλιωτικούς παράγοντες. Η HP - λοίμωξη φαίνεται επίσης να μεταβάλλει την ικανότητα των κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου και των φλεγμονωδών κυττάρων να υπόκεινται σε αυτοφαγία, ενώ παράλληλα προάγει την διήθηση και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων και την ανώμαλη αύξηση του πολλαπλασιασμού των γαστρικών καρκινικών βλαστοκυττάρων.

Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών κατέδειξε ότι η εκρίζωση του HP, με θεραπείες 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής, ωφέλησε ιδιαίτερα την Δημόσια Υγεία αφού κατάφερε να ελέγξει τόσο τα νέα κρούσματα καρκίνου του στομάχου όσο και να αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με γαστρικό καρκίνο.

Λέξεις κλειδιά: *helicobacter pylori*, γαστρικός καρκίνος, Λέμφωμα MALT, εκρίζωση

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	Εισαγωγή	σελ.4
1.1	Λοιμώξεις και καρκινογένεση.	σελ.4
1.2	Χαρακτηριστικά του Helicobacter Pylori.	σελ.4
2.	Παθογένεια του HP.	σελ.5
3.	Μηχανισμοί καρκινογένεσης επαγόμενοι από το HP.	σελ.6
3.1	Ο ρόλος των λιπο-πολυσακχαριτών στην HP-καρκινογένεση.	σελ.6
3.2	Ο ρόλος της HP-επαγόμενης βλάβης του DNA και των γονιδιακών μεταλλάξεων στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.	σελ.7
3.3	Ο ρόλος των HP – επαγόμενων επιγενετικών τροποποιήσεων στη γαστρική καρκινογένεση.	σελ.8
3.4	Το HP απορυθμίζει την ισορροπία κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωσης.	σελ.9
3.5	Το HP συμβάλλει στην διήθηση και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων.	σελ.10
3.6	Το HP προάγει την αυτοφαγία.	σελ.10
3.7	Το HP επηρεάζει την βιολογική λειτουργία των καρκινικών βλαστικών κυττάρων.	σελ.11
4.	Επίπτωση της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου στον καρκίνο του στομάχου.	σελ.12
5.	Συμπέρασμα.	σελ.13
6.	Βιβλιογραφία.	σελ.14

πίνακας εικόνων εργασίας		
εικόνα 1.	Φωτογραφία HP, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.	σελ.5
εικόνα 2.	Κοκκώδης μορφή HP.	σελ.5
εικόνα 3.	Σχηματική απεικόνιση HP-επαγόμενων μηχανισμών καρκινογένεσης.	σελ.12

1.Εισαγωγή

1.1 Λοιμώξεις και καρκινογένεση.

Είναι πλέον αντιληπτό ότι οι λοιμώξεις και ειδικότερα οι χρόνια λοίμωξη, είναι προδιαθεσικός παράγων καρκινογένεσης. Η AICR (Association for International Cancer

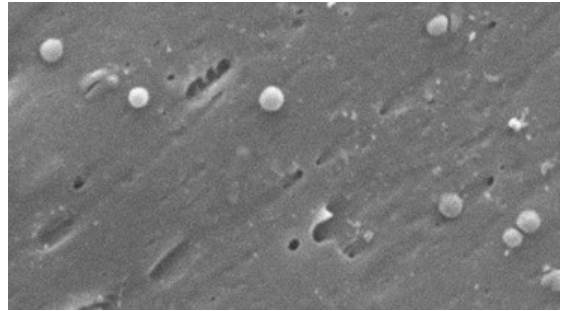
Research) έχει ταυτοποιήσει 11 λοιμογόνους παράγοντες που ενοχοποιούνται ισχυρά για καρκινογενετική δράση και περιλαμβάνουν : τον ιό Epstein Barr, τους ιούς της ηπατίτιδας Β, C (HCV), τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου HPV, τον ιό HIV-1, το Kaposi's sarcoma, τον ιό Herpes simplex virus, τον merkel cell polyomavirus, το βακτήριο Clonorchis Sinensis , τον ιό human T-lymptropic virus και το Helicobacter Pylori¹. Ο γαστρικός καρκίνος είναι από τους πιο κοινούς καρκίνους, για την ακρίβεια 3^{ος} και 5^{ος} παγκοσμίως στους άνδρες και στις γυναίκες αντίστοιχα. Παρ' όλα αυτά οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου του στομάχου δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί παρότι έχουν περιγραφεί πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες μεταξύ των οποίων, με ισχυρή καρκινογόνο δράση, η λοίμωξη από HP (Helicobacter Pylori). Η ανακάλυψη του HP προκάλεσε επανάσταση στην παραδοσιακή θεώρηση πρόκλησης γαστρικών νόσων. Σήμερα το HP ενοχοποιείται πλέον για διάφορες μη-κακοήθεις, γαστρικές παθήσεις, όπως η χρόνια ενεργός γαστρίτιδα, η γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, τα πεπτικά έλκη, η δυσπεψία αλλά το σοβαρότερο είναι η ταυτοποίησή του ως κύριος καρκινογενετικός παράγων στην ανάπτυξη του MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)-Λεμφώματος και του γαστρικού καρκινώματος². Ο αιτιολογικός σύνδεσμος μεταξύ λοίμωξης από HP και γαστρικού καρκίνου υποστηρίζεται έντονα από επιδημιολογικές μελέτες, στις οποίες πάνω από το 50% του πληθυσμού είναι φορέας του βακτηρίου και οι περισσότεροι εξ αυτών εμφανίζουν διαφόρου βαθμού γαστρίτιδα και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου³.

1.2 Χαρακτηριστικά του Helicobacter Pylori.

Το HP είναι ένα κινητό, μικροαερόβιο, gram (-) βακτήριο που αποικεί κατά κύριο λόγο τον γαστρικό βλεννογόνο. Το HP έχει την ικανότητα να μεταμορφώνεται, σε αντίξοες για την ανάπτυξή του περιβαλλοντικές συνθήκες. Έχει βρεθεί λοιπόν, ότι παρουσία γαστρικών υγρών, χολής, λυσοσωμάτων, αντιβιοτικών και οξυγόνου παρουσιάζει ανεπάρκεια κυτταρικού τοιχώματος και μετατρέπεται σε κόκκο (HP-L).



Εικόνα 1. Φωτογραφία HP, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Institute Max-Planck-Gesellschaft. 2015.



Εικόνα 2. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης, κοκκώδης μορφή HP, Muhannad Sarem

Τα βιολογικά χαρακτηριστικά του κόκκου διαφέρουν από αυτά της ελικοειδούς μορφής αφού μειώνεται η αποικιστική του ικανότητα, δυσχεραίνεται η δυνατότητα προσκόλλησης στο επιθήλιο του γαστρικού βλεννογόνου και ελαττώνεται η αντιγονικότητά του. Αυτά τα χαρακτηριστικά το κάνουν ικανό να διαφεύγει της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή. Το κατά πόσο μπορεί να ανακτήσει την ελικοειδή του μορφή είναι ακόμη ανεξακριβωτό. Αυτό που έχει περιγραφεί όμως, είναι ότι η ελικοειδής μορφή, μπορεί να είναι αποτέλεσμα βακτηριακού κυτταρικού θανάτου και σχετίζεται με την μεταδοτικότητα και την ανθεκτικότητα του μικροβίου⁴. Επιπλέον ανακοινώθηκε προ διετίας από τους Muller et al, ότι οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον αποικισμό του ξενιστή δηλαδή η συνδεδεμένη με το γονίδιο A κυττοτοξίνη (CagA), αργινάση RocF και η πρωτεΐνη που επάγει τον παράγοντα TNF-α μειώνονται στην κοκκώδη μορφή του βακτηρίου⁵.

2.0 Παθογένεια του HP.

Οι κυτοτοξίνες CagA και VacA είναι οι κύριοι τοξινικοί παράγοντες που εκκρίνονται από το HP. Η CagA απελευθερώνεται στον διακυτταρικό χώρο και φαίνεται να εμπλέκεται στην σηματοδοτική αλληλουχία σε απόκριση του ξενιστή μετά από λοίμωξη με HP. Ταυτόχρονα η VacA προκαλεί κενοδοπιώδεις εκφυλιστικές αλλοιώσεις στα κύτταρα του ξενιστή. Ελέγχοντας την παρουσία και το επίπεδο έκφρασης των 2 αυτών κυτοτοξινών το HP ταξινομείται στον Τύπο I (εκφράζει και τα δύο γονίδια VacA & CagA και περιέχει τις εκφραζόμενες πρωτεΐνες) και τον Τύπο II (δεν εκφράζει και το γονίδιο CagA και δεν περιέχει την αντίστοιχη πρωτεΐνη). Έως τώρα ο τύπος I θεωρείται ότι συνδέεται πιο ισχυρά με την ανάπτυξη γαστρικής

παθογένειας⁶. Οι ασθενείς που νοσούν από το HP CagA (+) είναι πιθανότερο να αναπτύξουν ατροφία γαστρικού βλεννογόνου, άτυπη υπερπλασία και γαστρικό καρκίνο. Ένας μεγάλος αριθμός πειραμάτων κατέδειξε ότι η επιμόλυνση με HP επέφερε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου από 2.7 έως 5.0 φορές. Η λοίμωξη με HP έχει συνδεθεί αφενός θετικά με την ανάπτυξη non cardia- γαστρικού καρκινώματος και αφετέρου με φτωχή πρόγνωση των ασθενών όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με μη - HP γαστρικό καρκίνο έχουν πολύ διαφορετική ιστολογική και κλινική εικόνα⁷.

Όμως παρά τον πολύ υψηλό επιπολασμό του βακτηριδίου παγκοσμίως, μόνο το 1-3% των φορέων αναπτύσσει καρκίνο του στομάχου, η ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου σε άτομα που έχουν μολυνθεί είναι μια πολυσταδιακή διαδικασία που συχνά απαιτεί μεγάλο χρόνο εξέλιξης. Το προτεινόμενο μονοπάτι γαστρικής καρκινογένεσης περιλαμβάνει μια ακολουθία καταστάσεων που ξεκινά από το υγιές επιθήλιο, προχωρά σε αδενική ατροφία, εν συνεχεία εντερική μεταπλασία, δυσπλασία και τέλος γαστρικό καρκίνωμα. Το HP πιθανώς διαδραματίζει τον καρκινογενετικό του ρόλο σε καθένα από αυτά τα στάδια με διάφορους μηχανισμούς, όπως προάγοντας την φλεγμονή, διαφεύγοντας την ανοσοαπόκριση του ξενιστή, βλάβες στο DNA και ενεργοποιώντας τα σηματοδοτικά μονοπάτια ERK/MAPK, JAK/STAT⁸.

3.0 Μηχανισμοί καρκινογένεσης επαγόμενοι από το HP.

3.1 Ο ρόλος των λιπο-πολυσακχαριτών στην HP-καρκινογένεση.

Οι λιπο-πολυσακχαρίτες είναι συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών των gram(-) βακτηριδίων με σημαντικές ενδοτοξικές ιδιότητες δεδομένου ότι επάγουν φλεγμονικές καταστάσεις στον γαστρικό βλεννογόνο και αποτελούν παράγοντα «κλειδί» για την χρόνια γαστρίτιδα και τον γαστρικό καρκίνο. Στην HP-γαστρίτιδα οι λιπο-πολυσακχαρίτες αυξάνουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών παραγόντων προσταγλανδίνη E2 (PGE2) και μονοξείδιο του αζώτου (NO), από τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου, μέσω ενεργοποίησης των ενζύμων της κυκλο-οξυγενάσης (COX), της συνθάσης του NO (iNOS) και ενισχύοντας τα συστατικά του συστήματος της συνθάσης του NO (cNOS)⁹. Η αυξημένη παραγωγή NO από τον γαστρικό βλεννογόνο θεωρείται ισχυρός αμυντικός παράγων του ξενιστή έναντι της λοίμωξης από HP, όμως η παρατεταμένη φλεγμονή οδηγεί σε πτώση του γαστρικού φραγμού λόγω απόπτωσης των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων. Το σύστημα cNOS παίζει βασικό ρόλο στην

χαμηλή έκκριση του NO από τα κύτταρα και ελέγχει τα επίπεδα φλεγμονής προστατεύοντας την ακεραιότητα των κυττάρων.

Η COX-1 που επάγεται από την PGE2 θεωρείται βασική για την διατήρηση των φυσιολογικών λειτουργιών του γαστρικού βλεννογόνου, ενώ η αυξημένη παραγωγή COX-2 περιγράφεται ως προ-φλεγμονώδες συμβάν στην αλληλουχία πρόκλησης HP-γαστρίτιδας και γαστρικού καρκινώματος¹⁰.

Πέραν αυτών φαίνεται να εμπλέκονται και άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια στην λιπο-πολυσακχαριδική ενεργοποίηση των συστημάτων COX-2 & iNOS με σημαντικότερα τα toll-like receptor 4 (TLR-4) και NF-κB. Η ενεργοποίηση του TLR-4 εκκινεί την αλληλουχία αρνητικής σηματοδότησης που οδηγεί σε αυξημένη γονιδιακή έκφραση των COX-2 & iNOS, στην φωσφορυλίωση των κινασών MAPK/ERK/JNK και του p38. Η φωσφορυλίωση των MAPK κινασών στην συνέχεια ενεργοποιεί διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες (AP-1, CREB, CCATT,CEBP) με αποτέλεσμα την υπερέκφραση του COX-2.

Ταυτόχρονα με το μονοπάτι των MAPK κινασών και η ενεργοποίηση του μονοπατιού NF-κB παίζει σημαντικό ρόλο στην λιπο-πολυσακχαριδο-επαγόμενη αύξηση γονιδιακής έκφρασης του iNOS. Τέλος η αλληλεπίδραση σηματοδότησης μεταξύ των TLR-4 και NF-Kβ η οποία προάγεται από τους λιπο-πολυσακχαρίτες, μέσω παραγωγής του γονιδίου 1 των αστροκυττάρων (astrocyte -elevated -gene-1 (AEG-1)), προκαλεί θετική ανατροφοδότηση της παραγωγής των TLR-4 και NF-Kβ¹¹.

3.2 Ο ρόλος της HP-επαγόμενης βλάβης του DNA και των γονιδιακών μεταλλάξεων στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.

Η νίτρωση και η οξειδωση του DNA η οποία προάγεται από μεταλλαξιόγόνους παράγοντες παρατηρείται συχνά σε φλεγμονώδους αιτιολογίας καρκινογενέσεις. Σε πολλές φλεγμονώδεις νόσους οι ενεργές ρίζες O₂ και N προκαλούν βλάβες στα νουκλεϊκά οξέα, τις πρωτεΐνες και τους ιστούς. Η συσσώρευση των μεταλλάξεων και η επιγενετικές τροποποιήσεις δύνανται τελικά να μετατρέψουν τα υγιή βλαστικά και αδιαφοροποίητα κύτταρα σε προκαρκινικά. Πλέον μεγάλος αριθμός μελετών καταδεικνύει ότι το HP προκαλεί οξειδωτικό stress και βλάβη του DNA. Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα έκφρασης της 8-ύδροξυ-δεοξυγουανοσίνης, προϊόν οξειδωτικά τροποποιημένου DNA, είναι πολύ υψηλότερα σε HP(+) γαστρικών καρκινικών ιστών & παρακαρκινικών ιστών από' τι σε υγιείς γαστρικούς ιστούς¹². Η χρόνια HP λοίμωξη

φαίνεται να προκαλεί συσσώρευση ελεύθερων ριζών ROS/RNS με αποτέλεσμα σημειακές μεταλλάξεις με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση ογκο-κατασταλτικών γονιδίων όπως το p53. Η αυξημένη παραγωγή NO (μονοξειδίου του αζώτου) σε γαστρικούς ιστούς μολυσμένους από HP, μπορεί να προκαλέσει λανθασμένη σύζευξη των βάσεων G:T στην σύνθεση του DNA με αποτέλεσμα παραγωγή βάσεων με ζεύγη A:T αντί G:C κι εν συνεχεία πρόκληση σημειακής μετάλλαξης¹³.

3.3 Ο ρόλος των HP - επαγόμενων επιγενετικών τροποποιήσεων στη γαστρική καρκινογένεση.

Ως επιγενετικές μεταβολές εννοούνται αλλαγές που συμβαίνουν στον φαινότυπο ή/και στην έκφραση των γονιδίων παρά στην υποκείμενη αλληλουχία του DNA. Οι επιγενετικές αλλαγές προκύπτουν ως αποτέλεσμα αντίξων περιβαλλοντικών συνθηκών και θεωρούνται κυτταρικός μηχανισμός επιβίωσης. Η HP λοίμωξη έχει βρεθεί ότι προκαλεί πολλαπλές επιγενετικές τροποποιήσεις σε γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα λόγω αύξησης φλεγμονωδών παραγόντων TNF- α , IL-1 β , COX-2 οι οποίοι αποτελούν ισχυρούς μεθυλιωτικούς παράγοντες. Η συν-καλλιέργεια γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων με HP-ενεργοποιημένα μακροφάγα φάνηκε να επάγει υπερ-μεθυλίωση του ογκο-κατασταλτικού γονιδίου RUNX-3 και της DNA-μεθυλο-τρανσφεράσης, πιθανόν μέσω υπερπαραγωγής μονοξειδίου του άνθρακα (CO) στα ενεργοποιημένα μακροφάγα¹⁴.

Έχει αναφερθεί ότι η HP-λοίμωξη προκαλεί μειωμένη έκφραση του γονιδίου της καντχερίνης CDH-1 λόγω υπερ-μεθυλίωσης της αντίστοιχης γονιδιακής περιοχής έναρξης (promoter region), απώλεια της ικανότητας προσκόλλησης των κυττάρων κι ως εκ τούτου κακοήθους μεταπλασίας. Μελέτες αποκάλυψαν ότι η HP-λοίμωξη επάγει μεθυλίωση πολλών γονιδίων όπως: μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, γονίδια κυτταρικής αύξησης (p14,p16, αδενωματώδους πολυποδίασης), γονίδια που σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA (Hmlh, BRCA1, MGMT), ογκο-κατασταλτικών γονιδίων (RUNX3) και γαστρεντερικών βλεννογόνο-προστατευτικών παραγόντων όπως ο τρίλοβος παράγων -2¹⁵. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η εκρίζωση του HP φαίνεται να οδηγεί σε μερική αναστροφή της περιγραφείσας μεθυλίωσης γεγονός που καταδεικνύει την αιτιολογική σχέση HP-λοίμωξης και γονιδιακής μεθυλίωσης. Πειράματα σε ζώα, Ινδικά χοιρίδια Μογγολίας, τα οποία μολύνθηκαν με HP για 7 ημέρες, εμφάνισαν αύξηση των επιπέδων γονιδιακής μεθυλίωσης στα γονίδια:

χημειοκίνη (CXC), συνδέτης-2 της χημειοκίνης (CXCL-2), ιντερλευκίνη βήτα (IL-β) σε γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα η οποία όμως αναστρεφόταν μετά την θεραπεία των πειραματοζώων¹⁶.

3.4 Το HP απορυθμίζει την ισορροπία κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωσης.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου διατηρούν μια κατάσταση δυναμικής ισορροπίας ανάμεσα στην πολλαπλασιασμό και την απόπτωση. Η HP-λοίμωξη φαίνεται να επιταχύνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών και των καρκινικών κυττάρων πιθανόν μέσω ενεργοποίησης του MAPK σηματοδοτικού μονοπατιού αλλά και προάγοντας την έκφραση της κυκλίνης-2. Παρότι η εμπλοκή των παραγόντων Cag-A & Vac-A συνοδεύει την HP-επαγόμενη γαστρική φλεγμονή φαίνεται ότι το HP προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων με έναν άλλο ανεξάρτητο των CagA/VacA τρόπο¹⁷.

Παράλληλα με την αύξηση του πολλαπλασιασμού όμως το HP αυξάνει και την κυτταρική απόπτωση στα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου μέσω ενεργοποίησης των παραγόντων FasL/Fas (του σηματοδοτικού μονοπατιού κυτταρικού θανάτου). Μετά την εκρίζωσή του βακτηριδίου όμως η απόπτωση επανέρχεται στα βασικά επίπεδα. Στα αρχικά στάδια καρκινογένεσης η HP-επαγόμενη απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων όσο η καρκινική μεταπλασία προχωρά, μειώνεται, αλλάζοντας έτσι την ισορροπία προς όφελος του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η οξεία λοίμωξη από HP οδηγεί σε ατροφία και ατυπική υπερπλασία των γαστρικών αδένων. Επιπρόσθετα η HP –λοίμωξη μέσω της αυξημένης έκφρασης των φλεγμονωδών μορίων COX-2 και έκκρισης PGE-2 αυξάνει τον πολλαπλασιασμό ενώ συγχρόνως μειώνει την απόπτωση των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας τα έτσι, σε κακοήγη μεταμόρφωση. Αξίζει εδώ να αναφέρουμε ότι η χρόνια HP-λοίμωξη μειώνει την έκφραση των επιπέδων του MIR-230 στον γαστρικό βλεννογόνο που οδηγεί σε ενεργοποίηση της σταθμίνης 1 (STMN1) και της τρανφεράσης της διμεθυλο-αδενοσύνης 1 (DIMT1) επάγοντας ανώμαλο πολλαπλασιασμό των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων¹⁸.

3.5 Το HP συμβάλλει στην διήθηση και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων.

Η αποδόμηση της μεσοκυττάριας ουσίας, η βλάβη της βασικής μεμβράνης των αγγείων, η διήθηση μέσω του αγγειακού τοιχώματος και η μεταφορά σε άλλο σημείο του ξενιστή αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά κακοήθειας των καρκινικών κυττάρων. Η διηθητική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων εξαρτάται από τις πρωτεάσες που παράγει το καρκινικό κύτταρο προκειμένου να διαλύσει την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και την βασική μεμβράνη των αγγείων. Επιπλέον έχει περιγραφεί σταδιακή αύξηση των επιπέδων έκφρασης, του αναστολέα μετανάστευσης των μακροφάγων (MIF), όσο διαρκεί η διαδικασία καρκινογένεσης των γαστρεντερικών μεταπλαστικών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό τα καρκινικά κύτταρα διαφεύγουν την ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή. Πέραν αυτού τα αυξημένα επίπεδα MIF προάγουν την παραγωγή αγγειογόνων παραγόντων(VEGF & MMP9) διευκολύνοντας έτσι την διήθηση και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων¹⁹.

Η επιθηλιακή μεσεγχυματική μετατροπή είναι μια βιολογική διαδικασία κατά την οποία τα επιθηλιακά κύτταρα μετατρέπονται σε μεσεγχυματικά, με σημαντικό ρόλο στην εμβρυική ανάπτυξη, χρόνια φλεγμονή, ιστική ανάπλαση, καρκινογένεση, μετάσταση και διήθηση. Τα κύτταρα που υφίστανται μεσεγχυματική μετατροπή επιδεικνύουν μειωμένη έκφραση των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης όπως η E-καντχερίνη, αλλαγή των συστατικών του κυτταροσκελετού από κερατίνη σε βιμεντίνη και μεταβολή της επιθηλιακής μορφολογίας σε μεσεγχυματική μορφή. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα μολυσμένα με HP κύτταρα, παράγουν αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης που επάγει τον TNF-α παράγοντα (TIPA), ο οποίος διακρίνεται για την ισχυρή μεσεγχυματική του τροποποιητική δράση. Όταν πλέον έχουν δημιουργηθεί καρκινικά κύτταρα το HP προάγει την διηθητική τους ικανότητα μέσω των σηματοδοτικών αλληλουχιών Slug & Snail²⁰.

3.6 Το HP προάγει την αυτοφαγία.

Η κυτταρική αυτοφαγία είναι η διαδικασία κατά την οποία τα κυτταρικά οργανίδια και οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες απορροφούνται από φαγοτροπικά κενοτόπια και συγχωνεύονται με σύμπλοκα λυσοσωμάτων δημιουργώντας τα φαγο-λυσοσώματα. Η κυτταρική αυτοφαγία είναι μια βασική λειτουργία των πολυκύτταρων οργανισμών η οποία διατηρεί την μεταβολική ισορροπία και συμβάλει στην ανανέωση των

οργανιδίων. Η αυτοφαγία θεωρείται ένας από τους μηχανισμούς επιβίωσης των κυττάρων σε αντίξοες συνθήκες όπως η ασιτία και το οξειδωτικό stress που πιθανόν σχετίζεται με την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Η HP – λοίμωξη φαίνεται να μεταβάλλει την ικανότητα των κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου και των φλεγμονωδών κυττάρων να υπόκεινται σε αυτοφαγία. Παρότι η οξεία λοίμωξη με κυτταρικά αντιγόνα του HP (VacA) ή με ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης στελέχη, σε πειραματόζωα και κυτταρικές καλλιέργειες, φάνηκε να αυξάνει την αυτοφαγία στα προσβεβλημένα κύτταρα του ξενιστή²¹, η χρόνια έκθεση στο VacA οδηγεί σε αναστολή της ωρίμανσης των αυτοφαγοσωμάτων. Ως εκ τούτου η συσσώρευση ελαττωματικών φαγοσωματιδίων στο κυτταρικό περιβάλλον προκαλεί εν σειρά: μεταβολική δυσλειτουργία και παρεμπόδιση της πρωτεϊνικής αποδόμησης, οξειδωτικό stress με επακόλουθη γονιδιοτοξικότητα και τελικά επιφέρει μεταλλάξεις και γενετική αστάθεια²². Όλες αυτές οι μεταβολές αλληλοδιάδοχα θα οδηγήσουν σε καρκινογένεση τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου.

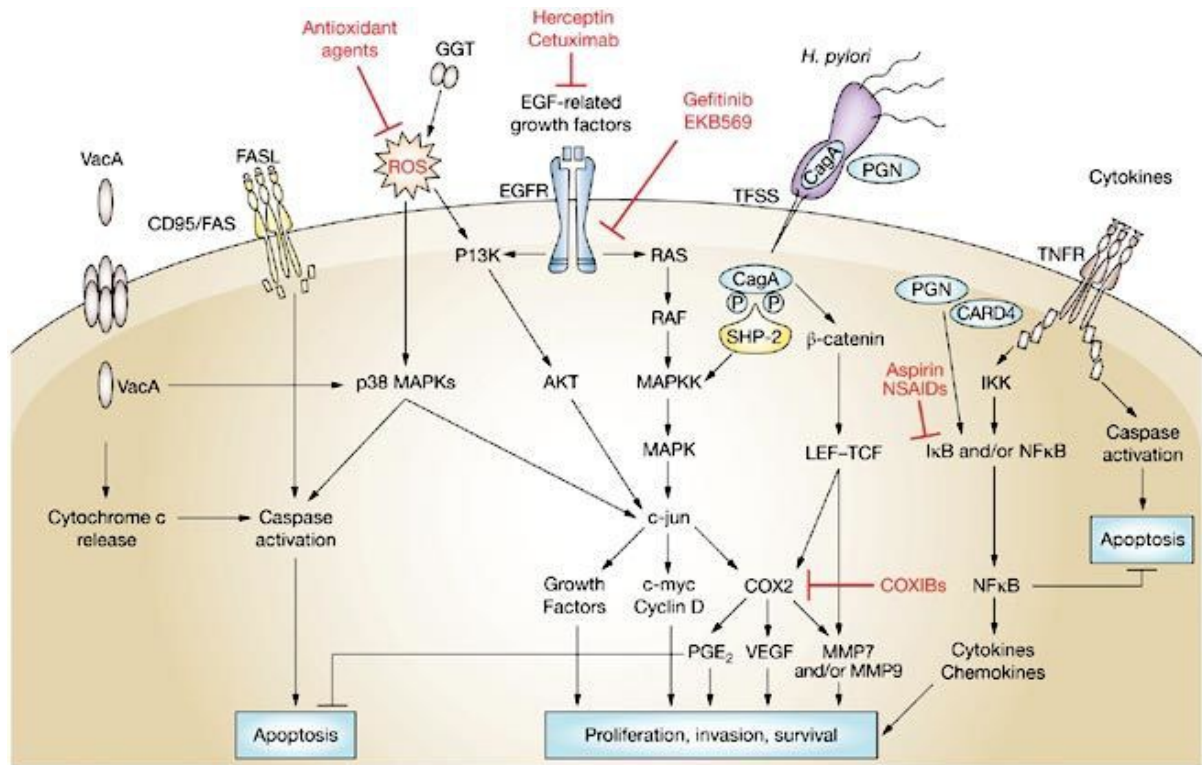
3.7 Το HP επηρεάζει την βιολογική λειτουργία των καρκινικών βλαστικών κυττάρων.

Τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα πιστεύεται ότι είναι τα προγονικά κύτταρα πολλών τύπων καρκίνου και εμφανίζουν τις εξής ιδιότητες:

- α) απεριόριστη αναγεννητική ικανότητα και τάση διαφοροποίησης,
- β) ισχυρή δυνατότητα σχηματισμού όγκου,
- γ) αυξημένη ικανότητα πολλαπλασιασμού και
- δ) χημειο-ανθεκτικότητα.

Πριν από 16 χρόνια ανακοινώθηκε, για πρώτη φορά, η αυξητική επίδραση του HP στα καρκινικά βλαστικά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου, από τους Katoh et al. 2001, Saitoh et al. 2001 & Kirikoshi et al. 2001²³. Μέσω της θετικής τροφοδότησης της σηματοδοτικής αλληλουχίας Wnt/κατενίνης, το HP προκαλεί ανώμαλη αύξηση πολλαπλασιασμού των γαστρικών καρκινικών βλαστοκυττάρων. Παράλληλα το αντιγόνο Cag-A ενεργοποιεί το μονοπάτι της φωσφατάσης της τυροσίνης το οποίο εν συνεχεία ενεργοποιεί τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (FGF) που ακολούθως ενεργοποιεί τους παράγοντες PRK-C/PI-3K/Akt/RAS-ERK γνωστούς για τις προ-πολλαπλασιαστικές τους ιδιότητες. Συν τοις άλλοις το HP προωθεί την συσσώματωση των φλεγμονικών κυττάρων δράση η οποία ακολουθείται από απελευθέρωση της

οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης που ενεργοποιεί το μονοπάτι TGFβ με επακόλουθο την κακοήγη εξαλλαγή των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων. Τέλος το HP μπορεί να επιστρατεύσει μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα από χρόνιους φλεγμονώδεις ιστούς, ρυθμίζοντας θετικά την έκφραση του γονιδίου CXCR4 που οδηγεί ευθέως στην απελευθέρωση των ιντερλευκινών 4&6 από τα κύτταρα αυτά²⁴.



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση HP-επαγόμενων μηχανισμών καρκινογένεσης. Marco Romano et al, Nature 2006.

4.0 Επίπτωση της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου στον καρκίνο του στομάχου.

Δεδομένου του σημαντικού αιτιολογικού ρόλου του HP στην γαστρική καρκινογένεση, η εκρίζωσή του αποτελεί σημαντικότερο παράγων πρόληψης – θεραπείας, ιδίως στο λέμφωμα MALT. Σε χώρες ή περιοχές (Ιαπωνία) που το βακτηρίδιο ενδημεί, το πρόγραμμα εκρίζωσης αποτελεί μέρος του Προγράμματος Δημόσιας Υγείας και συντελεί καθοριστικά στον έλεγχο εμφάνισης των καρκίνων του στομάχου η/και της υποτροπής ήδη διαγνωσθέντων περιστατικών. Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών κατέδειξε ότι η εκρίζωση του HP ωφέλησε ιδιαίτερα την Δημόσια Υγεία αφού κατάφερε να ελέγξει τόσο τα νέα κρούσματα καρκίνου του

στομάχου όσο και να αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με γαστρικό καρκίνο.

Παρότι το βακτήριο είναι ευαίσθητο σε διάφορα αντιβιοτικά in vitro, in vivo δεν υπάρχει έως τώρα ικανή μονοθεραπεία, πιθανόν λόγω ανάπτυξης του μικροβίου μέσα και κάτω από την γαστρική βλέννη αφενός κι αφετέρου λόγω της προσκόλλησης του στα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου που το καθιστούν πιο αντιβιο-ανθεκτικό.

Γι' αυτό άλλωστε η εκρίζωση του HP απαιτεί στην θεραπεία 1^{ης} γραμμής, την επιλογή 2 αντιβιοτικών και ενός αντιόξινου, συνήθως αναστολέα πρωτονίων.

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται σε σχήμα 7 ημερών, είναι:

- Αμοξικιλίνη 1000mg x2,
- Κλαριθρομυκίνη 500mg x2 και
- Ομεπραζόλη 20mg x 2

Η Μετρονιδαζόλη που χρησιμοποιείτο παλαιότερα δεν συνηθίζεται πλέον λόγω εμφάνισης αντιβιοαντοχής του βακτηριδίου. Με το 3πλο σχήμα της 1^{ης} γραμμής επιτυγχάνεται εκρίζωση σε ποσοστό >90% με πολύ καλή ανεκτικότητα από τους ασθενείς.

Σε περίπτωση που η θεραπεία 1^{ης} γραμμής αποτύχει, εφαρμόζεται ένα 4πλο θεραπευτικό σχήμα, η θεραπεία 2^{ης} γραμμής για 7-14 ημέρες, που περιλαμβάνει:

- Ομεπραζόλη 20mg x1
- Σαλικυλικό Βισμούθιο 120mg x 4
- Τετρακυκλίνη 500mg x 4
- Μετρονιδαζόλη 400mg x 3

Σε περίπτωση εκρίζωσης η πιθανότητα επαναμόλυνσης είναι πολύ χαμηλή^{25,26}.

5. Συμπέρασμα.

Η πληθώρα των έως τώρα δημοσιευμένων μελετών καταδεικνύει σαφώς την αιτιολογική σχέση HP-λοιμώξης με την καρκινογένεση στον γαστρικό βλεννογόνο διαμέσου ενός πολυσταδιακού μηχανισμού. Η αντιγονική διέγερση των λιπο-πολυσακχαριτών της κυτταρικής μεμβράνης του βακτηρίου, η βλάβη του DNA και οι γονιδιακές μεταλλάξεις, οι επιγενετικές τροποποιήσεις με την επαγόμενη γενετική αστάθεια, η μείωση της αυτοφαγίας, η αύξηση των καρκινικών βλαστών και τέλος η συμβολή του HP στην διήθηση και την μετάσταση των καρκινικών κυττάρων συνιστούν τα κύρια σημεία της κακοήθους αιτιοπαθογένειάς του στον γαστρικό

βλεννογόνο. Ως εκ τούτου η εκκρίωση του βακτηριδίου, με σχήματα αντιβιοθεραπείας, φαίνεται να αποτελεί την βέλτιστη πρωτογενή και δευτερογενή προληπτική αντιμετώπισή του καρκίνου του στομάχου.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bouvard V et al. A review of human carcinogens – Part B: Biological agents. *Lancet Oncol* 10(4): 321-322, 2009.
2. Kim SS et al. Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett* 305 (2):228-238, 2011.
3. McColl KE et al. Clinical Practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 362 (17):1597-1604, 2010.
4. Sycuro LK et al. Flow-cytometry based enrichment for cell shape mutants identifies multiple genes that influence Helicobacter pylori morphology. *Mol Microbiol* 90(4):869-883, 2013.
5. Muller SA et al. Stable isotop labeling by aminoacids in cell culture based proteomics reveals differences in protein abundances between spiral and coccoid forms of the gastric pathogen Helicobacter pylori. *J Proteomics* 126:34-45, 2015.
6. Brandt S et al. NF-kappaB activation and potentiation of proinflammatory responses by the Helicobacter pylori CagA protein. *Proc Nat Acad Sci USA* 102(26):9300-9305, 2005.
7. Matsuo T et al. Low prevalence of Helicobacter pylori- negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 16(6):415-419,2011.
8. Zhao Y et al. Helicobacter pylori cytotoxin associated protein CagA regulates gastric gene promoter activity. *Zhonghua Zhong Liu Za Zi* 32:501-506,2010.
9. Slomiany BL et al. Involvement of p38 MAPK-dependent activator protein (AP-1) activation in modulation of gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori. *Inflammopharmacology* 21(1):67-68, 2013.
10. Backert S et al. What a disorder: proinflammatory signalling pathways induced by Helicobacter pylori. *Trends Microbiol* 18(11):479-486,2010.
11. Li G et al. Uncontrolled inflammation induced by AEG-1 promotes gastric cancer and poor prognosis. *Canc Res* 74(19):5541-5552, 2014.

12. Ohnishi S et al. DNA damage in inflammation related carcinogenesis and cancer stem cells. *Oxid Med Cell Longev* 2013:387014,2013.
13. Greenman C et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 446(7132):153-158, 2007.
14. Huang FY et al. Helicobacter pylori induces promoter methylation of E-Cadherin via interleukin-1beta activation of nitric oxide production in gastric cancer cells. *Cancer* 118(20):4969-4980,2012.
15. Peterson et al. Helicobacter pylori promotes methylation and silencing of trefoil factor-2 leading to gastric tumor development in mice and humans. *Gastroenterology* 139(6):2005-2017, 2010.
16. Niwa T et al. Inflammatory processes triggered by Helicobacter pylori infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 70(4):1430-1440, 2010.
17. Lin LL et al. Helicobacter pylori disrupts host cell membranes, initiating a repair response and cell proliferation. *Int J Mol Sci* 13(8):10176-10192,2012.
18. Kiga K et al. Epigenetic silencing of miR-210 increases the proliferation of gastric epithelium during chronic Helicobacter pylori infection. *Nat Commun* 5:4497, 2014.
19. Ou Y et al. Infection with L-form of Helicobacter pylori and expressions of MIF,MMP9 and VEGF in gastric carcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 34(2):180-187, 2014.
20. Yin Y et al. Helicobacter pylori potentiates epithelial : mesenchymal transition in gastric cancer :links to soluble HB-EGF, gastrin and matrix mettaloproteinase-7. *Gut* 59(8):1037-1045, 2010.
21. Halder P et al. The secreted antigen, HP0175, of Helicobacter pylori links the unfolded protein response (UPR) to autophagy in gastric epithelial cells. *Cell Microbiol* 17:714-729, 2015.
22. Waris G et al. Reactive Oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J Carcinog* 5:14,2006.
23. Saitoh et al. Proto-oncogene WNT10B is upregulated by tumor necrosis factor alpha in human gastric cancer cell line MKN45. *Int J Oncol* 19(6):1187-1192, 2001.

24. Burger JA et al. CXCR4 : a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenviroment. *Blood* 107(5):1761-1767, 2006.
25. Dalal RS et al. At the bedside: Helicobacter pylori, dysregulated host responses, DNA damage and gastric cancer. *J Leukoc Biol* 96(2):213-224, 2014.
26. Wenbo M et al. Role of Helicobacter Pylori in Gastric Cancer : Advances and Controversies. *Discov Med* 20(111):285-293, 2015.