

Rola *Helicobacter pylori* w raku żołądka

Zegarski W.¹, Krause A.1, Zegarska B.¹

1 Klinika chirurgii Onkologicznej Collegium Medicum im. L.Rydygiera UMK w Toruniu

Adres do korespondencji: Zegarski Wojciech

Klinika chirurgii Onkologicznej Collegium Medicum im. L.Rydygiera UMK w Toruniu

Rak żołądka jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem na świecie. Stanowi także drugą przyczynę zgonów z powodu tej choroby. Wysiłek podjęty w kierunku poprawy efektów leczenia przyniósł jedynie ograniczone rezultaty. Obecnie uważa się, że spadek zachorowań związanych z wiekiem (częściej chorują ludzie starsi) jest spowodowany mniejszym narażeniem na czynniki ryzyka [1]. Aktualnie uważa się, że jedną z najważniejszych przyczyn raka żołądka jest zakażenie *Helicobacter pylori*. Bakteria ta została uznana za karcynogen I grupy przez International Agency for Research on Cancer w 1994 roku w oparciu o wiele badań serologiczno-epidemiologicznych, w których wykazano związek tego zakażenia z rozwojem raka [2].

Helicobacter pylori jest Gram ujemną, spiralną, mikroaerofilną, ureazo-dodatnią pałeczką, która stanowi przyczynę przewlekłych zakażeń żołądka u ponad połowy ludzkiej populacji na świecie. Infekcja nabywana jest w dzieciństwie, najczęściej drogą fekalno-oralną lub oralno-oralną i, w przypadku braku leczenia, będzie egzystować przez całe życie. Siedliskiem drobnoustroju w organizmie człowieka jest warstwa śluzu pokrywająca komórki nabłonkowe żołądka. Zakażenie zwykle przebiega bezobjawowo i może być przyczyną bezwzględnej dyspepsji, wrzodu trawiennego, zapalenia zanikowego błony śluzowej żołądka – atrofii, która może prowadzić do powstania chłoniaka typu MALT lub raka żołądka [3,4].

Proces nowotworzenia to złożone zjawisko, na które wpływ mają:

1. uszkodzające czynniki chemiczne lub infekcyjne,
2. czynniki gospodarza, które regulują odpowiedź na czynniki uszkodzające takie jak: odpowiedź immunologiczna (IL-1 Beta), cząsteczki ochronne, (MUC -1), cząsteczki adhezyjne (E – kadheryna),
3. czynniki środowiskowe, które determinują odpowiedź gospodarza na czynniki kancerogenne.

Proces karcinogenezy wydaje się być mocno związany z przewlekłym aktywnym zapaleniem, które może prowadzić zarówno do zmian nowotworowych jak i nienowotworowych.

Karcinogeneza w żołądku składa się z kilku etapów, które można prześledzić: od inicjacji, poprzez zmiany genetyczne w DNA komórek nabłonka żołądka, co w efekcie powoduje powstanie komórek nowotworowych. Rak żołądka rozwija się jako odpowiedź na przewlekłe zapalenie lub uszkodzenie. Ponadto w trakcie progresji choroby mogą pojawiać się zmiany w DNA indukowane przez zapalenie oraz produkcję wolnych rodników.

Helicobacter pylori jest znanym czynnikiem inicjującym, który przez indukcję odpowiedzi immunologicznej prowadzi do transformacji nowotworowej. Zakażenie tym patogenem znacząco podwyższa ryzyko raka żołądka, głównie typu jelitowego. Drugi rodzaj to rak rozlany, który swój początek bierze na podłożu powierzchownego zapalenia żołądka i może pojawiać się spontanicznie. Typ jelitowy postępuje przez dobrze poznane stopnie histologiczne, których model przedstawił Correa: zanikowe zapalenie żołądka, metaplastyzę a następnie dysplazję, po których pojawia się rak [5,6].

Pierwszym etapem jest przekształcenie prawidłowej błony śluzowej w przewlekłe powierzchowne

zapalenie. Związek przyczynowo-skutkowy między *H. pylori* a rakiem żołądka wywodzi się z interakcji między bakterią a gospodarzem. Niektóre geny *H. pylori*, np. *cag A* i cytotoksyna wakuolizująca *vacA*, prawdopodobnie podwyższają ryzyko raka żołądka. Potwierdzać mogą to badania prowadzone w populacji o wysokim wskaźniku zakażenia *H. pylori*, np. w południowej Afryce. Badanie przeprowadzone przez Louw i wsp. [7] wskazuje na brak różnic w ilości zakażonych osób między grupą z rakiem żołądka a grupą kontrolną. Stwierdzono jednak różnice w genach dotyczące *vacAs1*, *iceA* i rozszerzonym regionem 3” genu *cag A*. Cytotoksyna wakuolizująca indukuje apoptozę w komórkach nabłonkowych żołądka, a różnice istniejące wśród osób zakażonych *H. pylori* wynikają z różnic strukturalnych genu *vacA*. Szczepy o układzie alleli *s1/m1* produkują duże ilości cytotoksyny, a więc powodują wakuolizację w większym stopniu [8,9].

Szczepy *cag (+)* indukują zwiększone uwalnianie prozapalnej cytokiny *IL-8*, *IL-1*, *IL-6*, *TNF alfa* oraz głębokie morfologiczne zmiany w komórkach nabłonka żołądka. Molekularne zmiany będące podstawą powyższych wydarzeń to aktywacja *NF kappa beta* i kinazy sygnalizującej *MAP*, a następnie translokacja białka *cag A* do komórek gospodarza- powstają morfologiczne zmiany w komórkach nabłonka żołądka. W ten sposób pojawia się fenotyp, który odzwierciedla stymulację mitogenną czynnikami wzrostu. Ostatnio prowadzone badania nad genetycznymi i molekularnymi modyfikacjami w błonie śluzowej żołądka osób zakażonych *H. pylori* wykorzystywały mikromacierze DNA, jako bardzo użyteczne narzędzie w odkryciu genów zaangażowanych w mechanizm karcynogenezy. Inkubowano komórki linii *AGS* z *H. pylori cag A(+)* szczepami *in vitro* i przeanalizowano ok. 6000 genów, z czego ok. 200 wykazywało istotne zmiany, np. nadekspresję czynników transkrypcyjnych *AP-1*, *c-jun*, *jun-B*, *c-fos*. Po raz pierwszy doniesiono też o indukcji kinazy *pim-1* i *AFT3* [10].

Poza tym wykazano, że infekcja *H. pylori* wpływa na wskaźnik proliferacja/apoptoza w komórkach nabłonka żołądka. Zdolność do indukowania transkrypcji cykliny *D1*, jednego z regulatorów cyklu komórkowego została wykazana przez Hiratę i wsp. w linii komórkowej *AGS-H. pylori* [11].

Polimorfizm gospodarza dotyczący genów kodujących odpowiedź immunologiczną, zawierający *IL-1 beta* i *TNF alfa*, także wpływają na ryzyko choroby. Głównie gen *IL-1* zawiera kilka różnych obszarów, które mogą być związane zarówno ze zwiększoną lub zmniejszoną produkcją *IL-1 beta* [12].

Badania wykazały, że u osoby posiadającej geny związane ze zwiększonym poziomem produkcji *IL-1 beta* występuje większe ryzyko rozwoju zapalenia zanikowego [13] oraz raka żołądka, ale związek ten dotyczy tylko osób zakażonych *H. pylori*.

Synergizm istnieje tylko między zakażeniem bakterią a genotypem gospodarza. Konsekwencją długiej infekcji *H. pylori* jest rozwój hipochlorhydrii, a więc bardziej neutralnego pH, co sprzyja kolonizacji przez inne bakterie redukujące azotany w pokarmie do azotynów, a to powoduje produkcję rakotwórczych nitrozoamin.

Przewlekłe zapalenie prowadzi także do hipergastrynemii, która może stymulować wzrost komórek nabłonkowych.

Modele zwierzęce mogą naśladować ten proces toczący się u ludzi. Po zapaleniu wywołanym przez *H. pylori*, metaplasja jelitowa może być rezultatem nadekspresji *COX 2* (u myszy), co przyspiesza progresję z zanikowego zapalenia do metaplasji jelitowej. Badanie przeprowadzone przez Walduck i wsp. potwierdza tę hipotezę, gdyż wykazano, że zwiększona aktywacja *COX-2*, która jest enzymem kluczowym dla prostaglandyn i innych enzymów związanych z proliferacją, apoptozą, angiogenezą i czynnikami adhezyjnymi, pojawia się u osób zakażonych *H. pylori*, a zmniejsza się po eradykacji [14].

Inne mediatory raka typu jelitowego to np. egzogenne przypadki hipochlorhydrii i hipergastrynemii, stosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego.

Rak żołądka rozwija się tylko w niewielkim procencie osób zakażonych *H. pylori*. Wynika to z

poligenicznej i wieloczynnikowej istoty chorób. Czynniki genetyczne odgrywają znaczącą rolę u osób zakażonych i prowadzą do rozwoju zapalenia zanikowego. Wpływ mają tutaj czynniki dietetyczne, np. zwiększone spożycie świeżych warzyw i owoców z wysoką zawartością witaminy C zmniejsza ryzyko rozwoju raka, palenie tytoniu dwukrotnie zwiększa to ryzyko. Przeprowadzono badanie epidemiologiczne, które poszukiwało związku między rakiem żołądka a zapadalnością na *H. pylori* zmodyfikowane o konsumpcję warzyw i owoców, alkoholu i tytoniu. Przypuszczalna zapadalność na raka żołądka na 100000 mogłaby wynosić 5,7 w Afryce, przy obecnym spożyciu alkoholu i tytoniu, 7,0 w Azji i Oceanii, 16,0 w Ameryce i 26,0 w Europie [15].

Ostatnio prowadzone badania sugerują, że atrofia i metaplazja jelitowa w żołądku może częściowo ulec regresji po eradykacji *Helicobacter pylori*, jednak wymaga to potwierdzenia w badaniach prowadzonych na dużej liczbie chorych, zanim zostanie standardem w profilaktyce zmian złośliwych [16,17].

Podsumowując, infekcja *Helicobacter pylori* inicjuje proces karcynogenezy, prowadząc do zmian genetycznych i fenotypowych nabłonka żołądka, co prowadzi do zapalenia zanikowego i dalszej kaskady zmian zakończonej rakiem żołądka. Aby ten proces przebiegał w wyżej opisany sposób niezbędne są specyficzne cechy osobnicze oraz warunki środowiskowe, które modyfikują odpowiedź bakteria-gospodarz.

Jednakże konieczne są kolejne badania, gdyż infekcja *H.pylori* zwiększa ryzyko raka żołądka, może natomiast chronić przed rakiem gruczołowym przełyku.

Piśmiennictwo:

1. Ernest T. Hawk, Timothy J. Eberlein, Brian J. Reid, Fred Hutchinson. Report of the stomach/esophageal cancers. Progress Review Group. December 2002;
2. Matthias P.A. Ebert, Jun Yu, Joseph J. Sung, Peter Malfertheiner, Zmiany molekularne raku żołądka : rola *H. pylori*. European Journal of Gastroent. Wydanie polskie tom 4 nr 2, 2000;
3. Emad M El-Omar *Helicobacter pylori* in gastric cancer. Gastrointestinal Cancer Abstracts 10 Spring 2003;
4. Mikołajczyk-Chmiela M.: Osłabienie mechanizmów odporności komórkowej przez pałeczki *Helicobacter pylori*. Wyd. Uniwersytetu Łódzkiego, Łódź 1999;
5. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – first American Cancer Society Award Lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer Res 1992; 52:6735-6740;
6. Konturek S.J. Gastroenterologia i hepatologia kliniczna. Wyd. Lekarskie PZWL 2001;
7. Louw Ja, Kidd MS, Kummer AF, Taylor K, Kotze U, Hanslo D. The relationship between *Helicobacter pylori* infection, the virulence genotypes of the infecting strain and gastric cancer in the African setting. *Helicobacter* 2001; 6:268-73;
8. Timothy L. Cover, Uma S. Krishna, Dawn A. Israel and Richard M. Peek, JR. Induction of gastric epithelial cell apoptosis by *H. pylori* vacuolating cytotoxin. Cancer Research – Abstracts : Cover et al. 63(5):951;
9. Gocki J., Bartuzi Z, Dziedziczko A. Geny cytotoksyczności *Helicobacter pylori*. Annales AMB 2003; 17/2:65-70;
10. Sepulveda AR, Tao H, Carloni E, Sepulveda J, Graham DY, Peterson LE. Screening of gene expression profiles in gastric epithelial cells induced by *H. pylori* using microarray analysis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16; 145-57;
11. Hirata Y, Maeda S, Mitsuno Y, et al. *H. pylori* activates the cyclin D1 gene through mitogen-activated protein kinase pathway in gastric cancer cells. Infect Immun 2001; 69:18-22;
12. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404:398-402;
13. Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura N. Association of the

- interleukin-1 beta genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. *J Gastroenterol* 2001; 36:696-9;
14. Walduck A, Nauman M, et al. Helicobacter pylori infection and the role of COX-2 in the development of gastric cancer;
 15. Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: facing the enigmas. *Int J Cancer* 2003 Oct;106(6):953-60;
 16. Ruiz B, Garay J, Correa P, i wsp.. Morphometric evaluation of gastric antral atrophy and intestinal metaplasia. *Gut* 2001; 49:2-4;
 17. Kokkola A, Sipponen P, Rautelin, i wsp.. The effects of Helicobacter pylori eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 515-20;