



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

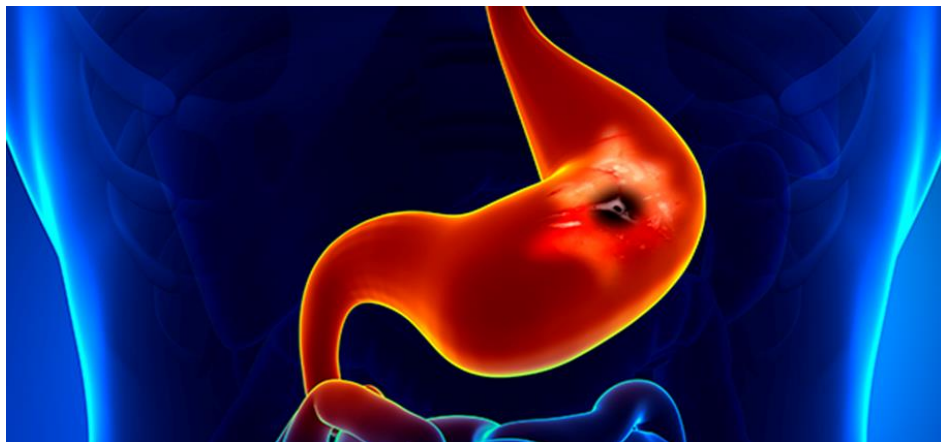


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος του Helicobacter Pylori στον γαστρικό καρκίνο .
Case studies σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε
φαρμακευτική αγωγή για την εκρίζωση του.**

POST GRADUATE THESIS

**The role of Helicobacter Pylori in gastric cancer. Case studies in patients
who underwent medication for its eradication.**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENTS

Ιωάννης Γκορτσίλας
Ioannis Gkortsilas

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Φραγκίσκη Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου
Fragkiski Anthouli-Anagnostopoulou

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**The role of Helicobacter Pylori in gastric cancer. Case studies in patients
who underwent medication for its eradication**

NAME OF STUDENT

Ioannis Gkortsilas

Dml18003

Email:gkortsilasioan@yahoo.gr

FIRST SUPERVISOR

Fragkiski Anthouli-Anagnostopoulou

SECOND SUPERVISOR

Nikolaos Thalassinos

THIRD SUPERVISOR

Anastasios Kriembardis

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 10 Οκτωβρίου 2022

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1^{ος} Εξεταστής	Φραγκίσκη Ανθούλη- Αναγνωστοπούλου	
2^{ος} Εξεταστής	Νικόλαος Θαλασσινός	
3^{ος} Εξεταστής	Αναστάσιος Κριεμπάρδης	

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Ιωάννης Γκορτσίλας του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου dml18003 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών

Ιωάννης Γκορτσίλας



Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά την καθηγήτρια μου Κα. Φραγκίσκη Ανθούλη-Αναγνωστοπούλου για την πολύτιμη βοήθεια και την κατανόηση της καθώς και την Κα Ευθυμία Παύλου , Προϊσταμένη παραϊατρικού τομέα του Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» για την στήριξη και την εμπιστοσύνη που με περιέβαλε.

Αφιέρωσεις

Στην σύζυγο μου Δήμητρα για την υπομονή και την επιμονή της όλα αυτά τα χρόνια .

Περίληψη

Η λοίμωξη από *H. pylori* όσο και ο ΓΚ παρουσιάζουν τάσεις μείωσης στον ανεπτυγμένο κόσμο, αλλά εξακολουθούν να αποτελούν σημαντική απειλή για τον ανθρώπινο πληθυσμό στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του περιλαμβάνουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του παθογόνου, των περιβαλλοντικών παραγόντων και των παραγόντων που σχετίζονται με τον ξενιστή. Ως εκ τούτου, υπάρχει ανάγκη βελτίωσης της έγκαιρης διάγνωσης, του εντοπισμού των παραγόντων κινδύνου, της ανάπτυξης προληπτικών στρατηγικών και της έναρξης έγκαιρων θεραπευτικών παρεμβάσεων, με ιδιαίτερη έμφαση στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Περαιτέρω, μένει να διερευνηθεί γιατί ένα μικρό κλάσμα των ατόμων που αποικίζονται από το *H. pylori* αναπτύσσουν ΓΚ και η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στους βακτηριακούς, γενετικούς, περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες του ξενιστή.

Στην παρούσα εργασία λαμβάνει μέρος μία εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση για την διερεύνηση του ρόλου του *Helicobacter Pylori* στον γαστρικό καρκίνο.

Λέξεις κλειδιά: Γαστρικός Καρκίνος, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ρόλος του *Helicobacter Pylori* στον γαστρικό καρκίνο.

Abstract

Both *H. pylori* infection and GM are showing declining trends in the developed world, but still pose a significant threat to the human population in developing countries. Risk factors for its development include the interaction between the pathogen, environmental factors and host-related factors. Therefore, there is a need to improve early diagnosis, identification of risk factors, development of preventive strategies and initiation of early therapeutic interventions, with particular focus on developing countries.

Further, it remains to be investigated why a small fraction of individuals colonized by *H. pylori* develop GC and future research should focus on the bacterial, genetic, environmental and nutritional factors of the host.

In this paper, an extensive literature review is undertaken to investigate the role of *Helicobacter Pylori* in gastric cancer.

Key words: Gastric Cancer , *Helicobacter Pylori* – *H. Pylori*, role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer.

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
GC	Gastric Cancer	Γαστρικός Καρκίνος
HP	Helicobacter Pylori	Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
HPV	Human papillomavirus	Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων
HBV	Hepatitis B virus	Ιός της ηπατίτιδας Β
HCV	Hepatitis C virus	Ιός της ηπατίτιδας C
EBV	Epstein-Barr virus	Ιός Epstein-Barr
MUC1	Mucin 1	Γλυκοπρωτεΐνη Μουκίνη 1
MAPK	Mitogen-activated protein kinase	Κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα
VGEF	Vascular Endothelial Growth Factor	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
CTLA-4	CTLA4 cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4	Κυτταροτοξικό Τ-λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4
Cag	Cag Pathogenicity Island	Νησίδα παθογένειας Cag

Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	1
1.Εισαγωγή.....	2
1.1 Σκοπός.....	3
2. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....	4
2.1 Λοιμώξεις και καρκινογένεση.....	4
2.1.1 Οξείες λοιμώξεις.....	6
2.1.2 Χρόνιες λοιμώξεις.....	8
2.1.3 Ιογενείς λοιμώξεις.....	9
2.2 Γαστρικός Καρκίνος.....	10
2.2.1 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	12
2.2.2 Παράγοντες κινδύνου.....	12
2.2.2.1 Διατροφή.....	12
2.2.2.2 Αλάτι.....	12
2.2.2.3 Διατροφικά αντιοξειδωτικά.....	13
2.2.2.4 Κάπνισμα.....	15
2.2.2.5 Λοίμωξη από έλμινθες.....	15
2.2.3 Ιστοπαθολογία.....	15
2.3 Helicobacter Pylori.....	15
2.3.1 Παθογένεια.....	17
2.3.2 Παθολογική διαφοροποίηση.....	17
2.3.3 H. pylori ως παράγοντας κίνδυνου για γαστρικό καρκίνο.....	18
2.3.4 Μηχανισμοί καρκινογένεσης επαγόμενοι από το HP.....	19

2.3.5 Ρόλος της γενετικής του ξενιστή.....	20
2.3.6 IL-8.....	20
2.3.7 Κυκλοξυγενάση.....	21
2.3.8 Παράγοντες μολυσματικότητας.....	22
2.3.8.1 Cag.....	22
2.3.8.2 CagA.....	23
2.3.8.3 Σήμανση που εξαρτάται από τη φωσφορυλίωση του κυττάρου ξενιστή CagA.....	24
2.3.8.4 VacA.....	25
3. Μεθοδολογία.....	28
4. Ανάλυση.....	29
5. Συμπεράσματα.....	30
Βιβλιογραφία.....	31

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1.	https://europepmc.org/articles/PMC4753165/figure/F2/	12
Εικόνα 2.	https://europepmc.org/articles/PMC4753165/figure/F1/	19
Εικόνα 3	https://europepmc.org/articles/PMC4753165/figure/F3/	28
Εικόνα 4	https://europepmc.org/articles/PMC4753165/figure/F4/	30
Εικόνα 5	https://europepmc.org/articles/PMC4753165/figure/F5/	31

Πρόλογος

Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) είναι ένα διαδεδομένο βακτηρίδιο του στομάχου και του δωδεκαδάκτυλου που προσβάλλει το 50-75% του πληθυσμού. Αν και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο αποικισμός του βακτηριδίου καθίσταται ασυμπτωματικός ή παρουσιάζει ήπια συμπτώματα, η χρόνια λοίμωξη από *H.pylori* προκαλεί χρόνια γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο, οισοφάγο Barrett και αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για εκδήλωση καρκίνου του στομάχου. Οι αλλοιώσεις του βλεννογόνου που προκαλούνται από την παρουσία του *H.Pylori* μπορούν να οδηγήσουν σε μεταπλασίες οι οποίες αν δεν διαγνωστούν έγκαιρα, θα προκαλέσουν γαστρικό καρκίνο.

Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και η επιτυχής ολοκλήρωση της, πολλές φορές συνοδεύεται και από μείωση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου. Έχουν παρατηρηθεί όμως και περιπτώσεις καρκινογένεσης του στομάχου έπειτα από θεραπεία εκρίζωσης του. Η εξέλιξη αυτή μπορεί να οφείλεται και σε άλλους παράγοντες, όπως η κληρονομικότητα, οι διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα και η υπερέκφραση ορισμένων ογκογονιδίων.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση των μεταβολικών οδών αλλά και των βιοδεικτών που εμπλέκονται στην εκδήλωση του γαστρικού καρκίνου μετά και από την εξάλειψη του προδιαθεσικού παράγοντα *H.Pylori*.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Παγκοσμίως, ο γαστρικός καρκίνος (ΓΚ) είναι η πέμπτη πιο συχνά διαγνωσμένη κακοήθεια και η τρίτη κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο ετησίως (IARC, 2014- Lordick et al., 2014). Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) είναι ένα Gram-αρνητικό, μικροαερόφιλο βακτήριο που αναπτύσσεται σε στενή σχέση με το βλεννογόνο του στομάχου και η παρουσία αυτής της λοίμωξης έχει αναγνωριστεί ως ο σημαντικότερος γνωστός παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την ανάπτυξη ΓΚ (Suerbaum and Michetti, 2002). Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι το 2-3% των ατόμων που έχουν μολυνθεί από το *H. pylori* αναπτύσσουν τελικά ΓΚ (Herrera and Parsonnet, 2009).

Γενικά, ο ΓΚ θεωρείται ως συνέπεια μιας πολυπαραγοντικής διαδικασίας, που περιλαμβάνει τις αντιδράσεις του ξενιστή, τη βακτηριακή virulence, τη διατροφή και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Valenzuela et al., 2015), με το αδενοκαρκίνωμα εντερικού τύπου είναι το πιο συχνά εμφανιζόμενο (Hu et al., 2012). Η ανάπτυξη του ΓΚ είναι μια διαδικασία πολλών βημάτων που ξεκινά από τη μετάβαση του φυσιολογικού βλεννογόνου σε χρόνια επιφανειακή γαστρίτιδα (μη ατροφική γαστρίτιδα), η οποία πυροδοτείτε κυρίως από τη λοίμωξη του *H. pylori*. Η γαστρίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε ατροφική γαστρίτιδα, στη συνέχεια σε εντερική μεταπλασία και, τέλος, σε δυσπλασία και αδενοκαρκίνωμα (Correa, 1992- Correa and Houghton, 2007).

Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η απόσπαση του *H. pylori* με τη μεσολάβηση αντιβιοτικών μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης προκαρκινικών αλλοιώσεων και έτσι αναδεικνύεται ο ρόλος της λοίμωξης από το *H. pylori* στα αρχικά στάδια της γαστρικής καρκινογένεσης (Mera et al., 2005). Πράγματι, η αφαίρεση του βακτηρίου με αντιβιοτικά μπορεί να συμβάλει στην υποχώρηση της ατροφικής γαστρίτιδας, ωστόσο αυτή η πορεία δράσης δεν είναι πλέον αποτελεσματική όταν η νόσος έχει προχωρήσει στο στάδιο της εντερικής μεταπλασίας (Massarrat et al., 2012). Αντίστοιχα, η εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με μεταπλασία και δυσπλασία δεν μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΓΚ (Chen et al., 2016).

Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η μετάβαση από την ατροφική γαστρίτιδα στην εντερική μεταπλασία αποτελεί κρίσιμο βήμα στην εξέλιξη προς το ΓΚ και υπογραμμίζουν το ρόλο του σε προκαρκινικές αλλοιώσεις.

Η φλεγμονώδης αντίδραση που αναπτύσσεται μετά τη μόλυνση από το *H. pylori* διαμεσολαμβάνεται άμεσα μέσω της δράσης ποικίλων βακτηριακών παραγόντων virulence στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή (Peek and Crabtree, 2006). Η παθογένεια του *H. pylori* αποδίδεται σε βακτηριακούς παράγοντες που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την ουρεάση, την κενοποιητική κυτταροτοξίνη A (VacA), τη νησίδα παθογένειας cag, το γονίδιο A που σχετίζεται με την κυτταροτοξίνη (CagA), τις πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης πεπτιδογλυκάνης (π.χ. BabA, SabA, OipA), και γ-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση (GGT) (Polk and Peek, 2010- Valenzuela et al., 2013).

Εκτός από τους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι μεταβολές στους μηχανισμούς προσαρμογής των γαστρικών κυττάρων λόγω του στρες που προκαλείται από το *H. pylori* φαίνεται να είναι κρίσιμες κατά τη διάρκεια της χρόνιας λοίμωξης και των γαστρικών διαταραχών. Αρχικά, οι επιδράσεις που προκαλούνται από το *H. pylori* και παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της γαστρίτιδας (και καθ' όλη τη διάρκεια της έναρξης της εντερικής μεταπλασίας) είναι η αύξηση της απόπτωσης και η μείωση του κυτταρικού κύκλου εργασιών στην πλειονότητα των μολυσμένων επιθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την ατροφία, τις φαινοτυπικές αλλαγές και την ανάπτυξη πρωτογενών ιστικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με την αρχική φλεγμονώδη απόκριση (Polk and Peek, 2010). Ωστόσο, στον υπόλοιπο πληθυσμό των γαστρικών κυττάρων, προκαλούνται προσαρμοστικές αποκρίσεις που αυξάνουν την κυτταρική επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό και, συνεπώς, την απόκτηση δυνητικά κακοήθων χαρακτηριστικών που επιτρέπουν την εξέλιξη των προκαρκινικών αλλοιώσεων του στομάχου, την εισβολή και τη μετάσταση.

1.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση του ρόλου του *Helicobacter Pylori* στον γαστρικό καρκίνο, μέσω της χρήσης δευτερογενή δεδομένων. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

2. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

2.1 Λοιμώξεις και καρκινογένεση

Η πολύπλοκη σχέση μεταξύ μολυσματικών ασθενειών και καρκίνου έχει συζητηθεί ευρέως από τις αρχές του εικοστού αιώνα. Περίπου 2,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου που διαγιγνώσκονται, αποδίδονται σε καρκινογόνες λοιμώξεις. Μεταξύ των σημαντικότερων λοιμωδών παραγόντων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (HP) (770.000 περιπτώσεις), ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) (640.000), ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) (420.000), ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) (170.000) και ο ιός Epstein-Barr (EBV) (120.000) έχουν αναφερθεί ότι διαδραματίζουν εξέχοντα ρόλο. Οι λοιμογόνοι παράγοντες και τα συναφή βιοχημικά είδη είναι σε θέση να διαμορφώνουν ένα ευρύ φάσμα ανοσολογικών αποκρίσεων του ξενιστή και με τη σειρά τους μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη του όγκου.

Ωστόσο, οι παράγοντες που σχετίζονται με την ανοσία που διαμεσολαβείται από τη λοίμωξη και επηρεάζει την καρκινογένεση δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί. Οι οξείες και οι χρόνιες λοιμώξεις μπορεί να διαδραματίζουν διαφορετικό ρόλο στην καρκινογένεση, και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι οξείες λοιμώξεις ανταγωνίζονται την εμφάνιση καρκίνου, ενώ οι χρόνιες λοιμώξεις είναι σε θέση να ευνοήσουν την καρκινογένεση.

Οι οξείες λοιμώξεις χαρακτηρίζονται από ταχεία έναρξη και σύντομη διάρκεια και συνήθως συνδέονται με πυρετό, σύνθεση ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και παραγωγή κυτοκινών και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι χρόνιες λοιμώξεις μπορεί να είναι συνέπεια αποτυχημένης ή ανεπαρκούς ανοσολογικής απόκρισης.

Οι παράγοντες που ευθύνονται για αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις περιλαμβάνουν μεταβολές των φυσιολογικών αμυντικών μηχανισμών ή εξασθένιση της ανοσίας του ξενιστή, μη φυσιολογική ανοσολογική λειτουργία, γενετικούς πολυμορφισμούς, γήρανση και υποσιτισμό. Άλλοι παράγοντες που μπορούν να καθορίσουν το αν θα εμφανιστούν λοιμώξεις είναι τα βιολογικά χαρακτηριστικά των ιών, των βακτηρίων και των παρασίτων, όπως η παθογένεια, η μολυσματικότητα, η

δυσχευτικότητα το μολυσματικό φορτίο, η τοξικογένεση, η μεταδοτικότητα, η ανθεκτικότητα και η ζωτικότητα.

Στις χώρες με βαριά βιομηχανική δραστηριότητα, ορισμένοι όγκοι, όπως το μελάνωμα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου, του μαστού, των νεφρών, των όρχεων και του προστάτη, είναι συχνότεροι σε άτομα με υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (ΚΟΕ), ενώ ο επιπολασμός του καρκίνου του πνεύμονα, του ήπατος, του τραχήλου της μήτρας και του στομάχου είναι υψηλότερος σε άτομα με χαμηλό ΚΟΕ5.

Στις ομάδες με χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση (SES) παρατηρείται υψηλότερη ταυτόχρονη χρήση καπνού και αλκοόλ, που ευθύνονται για τους καρκίνους του πνεύμονα και του ήπατος, καθώς και υψηλότερος επιπολασμός χρόνιων λοιμώξεων όπως ο HPV, ο HP, ο HBV και ο HCV, οι οποίες συσχετίζονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του στομάχου και του ήπατος. Θα μπορούσε να υπάρχει πιθανή αντίστροφη σχέση μεταξύ της μείωσης της επίπτωσης και της θνησιμότητας από λοιμώδη νοσήματα και της αύξησης των ποσοστών θανάτου λόγω καρκίνου.

Οι Mastrangelo et al παρατήρησαν την ταυτόχρονη μείωση των λοιμώξεων και την αύξηση των όγκων στην Ιταλία. Η τάση αυτή θα μπορούσε να εξηγηθεί μέσω της μείωσης της ενεργοποίησης των ανοσολογικών μηχανισμών κατά των μετασχηματισμένων κυττάρων στις πρώιμες φάσεις της καρκινογένεσης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ιός του Δυτικού Νείλου, ο ιός της παρωτίτιδας, ο ιός του reovirus, ο ιός της νόσου του Newcastle και άλλοι ιοί μπορούν να δράσουν ως ογκολυτικοί ιοί, προκαλώντας λύση των μολυσμένων κυττάρων και ενεργοποίηση της αντικαρκινικής ανοσίας, οδηγώντας έτσι σε πιθανή αυτόματη ύφεση του καρκίνου.

Επιδημιολογικές μελέτες ανέφεραν έναν προστατευτικό ρόλο της παρωτίτιδας στην παιδική ηλικία έναντι του καρκίνου των ωθηκών- ο προστατευτικός μηχανισμός θα μπορούσε να περιλαμβάνει την έκφραση της μουκίνης 1 (MUC1), μιας γλυκοπρωτεΐνης της κυτταρικής επιφάνειας και ενός αντιγόνου που σχετίζεται με τον όγκο, η οποία είναι ικανή να δημιουργήσει ανοσολογική επιτήρηση των καρκινικών κυττάρων των ωθηκών. Οι Mink et al έδειξαν αυξημένη επίπτωση του καρκίνου των ωθηκών με τη μεσολάβηση αντισωμάτων anti-MUC1 μεταξύ λευκών γυναικών.

Τα δεδομένα αυτά υποστήριξαν την υπόθεση της συσχέτισης μεταξύ της αυξημένης επίπτωσης του καρκίνου των ωθηκών και της μείωσης των λοιμώξεων από παρωτίτιδα

μέσω εμβολιασμού. Οι Lehrer και Rheinstejn επεσήμαναν ότι η μόλυνση από τον ιό της πολιομυελίτιδας σε επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου μπορεί να παρέχει προστασία έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Η μείωση του ποσοστού θανάτου από καρκίνο του παχέος εντέρου λόγω της μόλυνσης από τον ιό της πολιομυελίτιδας φαίνεται να διαμεσολαβείται από το CD155 και τον κυτταρικό υποδοχέα του ιού της πολιομυελίτιδας.

2.1.1 Οξείες λοιμώξεις

Υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένες οξείες λοιμώξεις μπορούν να αναστείλουν τη νεοπλασματική ανάπτυξη. Οι μολυσματικοί παράγοντες και οι κυτταρικές βλάβες είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν φλεγμονώδη σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως ο πυρηνικός παράγοντας-κΒ (NF-κΒ), η ενεργοποιημένη με μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) και τα μονοπάτια Janus κινάσης (JAK)/μετατροπέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής (STAT). Τα φλεγμονώδη κύτταρα μπορούν να παράγουν προ-αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και η προσταγλανδίνη E2. Η δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής μπορεί να έχει επιζήμιες επιπτώσεις, όπως η αύξηση του οιδήματος και της ιστικής βλάβης με τη μεσολάβηση ουδετερόφιλων.

Ορισμένοι παράγοντες που προκαλούνται από τη λοίμωξη (TNF-α, IFN-α/β/γ, IL-12, TGF-β και πρωτεΐνες οξείας φάσης) είναι κρίσιμοι ρυθμιστές της οξείας φλεγμονής και αποτρέπουν τη νεοαγγειογένεση. Τα μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με το παθογόνο (PAMPs), στα οποία περιλαμβάνονται οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), ένα συστατικό των βακτηριακών κυτταρικών τοιχωμάτων, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην αντικαρκινική απόκριση μέσω της σύνδεσης με υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) σε διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα ουδετερόφιλα, τα T λεμφοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. Κατά τη διάρκεια μιας βακτηριακής λοίμωξης, τα PAMPs διεγείρουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως η IL-1β, ο TNF-α και η IL-12), οδηγώντας έτσι στην ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και στην έναρξη μιας κυτταροτοξικής αντικαρκινικής απάντησης με τη μεσολάβηση T-κυττάρων.

Οι Hortion Cann et al παρατήρησαν ότι τα οξέα λοιμώδη νοσήματα της παιδικής ηλικίας σχετίζονταν με μειωμένο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης μελανώματος, καρκίνου

των ωοθηκών και πολλαπλών όγκων. Οι οξείες λοιμώξεις φαίνεται να παρέχουν προστασία έναντι του καρκίνου και μετά τη νεογνική και βρεφική ζωή, αλλά η επίδραση αυτή μειώνεται με την ηλικία, σε συνέπεια με τη μείωση της ανοσολογικής απάντησης. Στα ενήλικα άτομα, υπάρχει μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης γλοιωμάτων, μηνιγγιωμάτων, μελανωμάτων και πολλαπλών όγκων μετά από οξείες λοιμώξεις.

Αυθόρμητη υποχώρηση του καρκίνου που σχετίζεται με βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς ή πρωτοζωικές λοιμώξεις έχει παρατηρηθεί στην πλειονότητα των καρκίνων και συχνότερα στον εμβρυϊκό καρκίνο και τον καρκίνο του μαστού, το μελάνωμα, το νευροβλάστωμα, το νεφρικό αδενοκαρκίνωμα, τα λυμώματα/λευχαιμίες και το σάρκωμα ή το καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης. Ωστόσο, η αυθόρμητη παλινδρόμηση αποτελεί σπάνιο γεγονός- για παράδειγμα, το ποσοστό αυθόρμητης παλινδρόμησης για το μελάνωμα έχει εκτιμηθεί γύρω στο 1/400 των ασθενών, ενώ η αυθόρμητη παλινδρόμηση άλλων όγκων, όπως οι αιματολογικοί καρκίνοι, είναι ακόμη πιο σπάνια. Πολλοί μικροοργανισμοί, όπως *Vibrio cholerae*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium* spp., *Bifidobacterium* spp. και *Listeria* spp., έχουν αξιολογηθεί ως δυνητικοί αντικαρκινικοί παράγοντες ή για την παραγωγή εμβολίων.

Άλλες βακτηριακές λοιμώξεις που σχετίζονται με αυθόρμητη υποχώρηση του καρκίνου περιλαμβάνουν τη σύφιλη, τη φυματίωση, τη γονόρροια και τη διφθερίτιδα, ενώ οι ιογενείς λοιμώξεις περιλαμβάνουν τη γρίπη, την ερυθρά, την ευλογιά και τον ιό της ηπατίτιδας. Πρωτόζωα όπως το *Toxoplasma gondii* και το *Besnoitia jellisoni* μπορούν επίσης να προκαλέσουν οπισθοδρόμηση του όγκου. Σε ορισμένες περιπτώσεις επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης, χορηγήθηκε ζωντανός βάκιλος Calmette-Guèrin (BCG) στην ουροδόχο κύστη μετά από χειρουργική εκτομή, καθώς οδήγησε σε τοπική ανοσολογική απόκριση με παραγωγή κυτταροκινών όπως IL-2, TNF-α και IFN-γ που μπορεί να καταστρέψουν τα εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα και έτσι να αποτρέψουν την υποτροπή.

2.1.2 Χρόνιες λοιμώξεις

Ορισμένοι μικροοργανισμοί είναι σε θέση να προκαλούν χρόνιες λοιμώξεις και να επάγουν μεταλλάξεις του DNA- αυτό με τη σειρά του μπορεί να συσχετιστεί με την ανάπτυξη όγκων. Οι χρόνιες λοιμώξεις και η ανάπτυξη καρκίνου μπορούν να συσχετιστούν με ανοσολογικούς μηχανισμούς, όπως η επαγωγή ρυθμιστικών T-κυττάρων, η παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και η έκφραση ρυθμιστών σημείων ανοσολογικού ελέγχου [κυτταροτοξικό T-λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4 (CTLA-4) και πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1)].

Το CTLA-4, που εκφράζεται στα T-κύτταρα, μπορεί να αλληλεπιδράσει με τα CD80 και CD86 για να αναστείλει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων, οδηγώντας έτσι σε ανεργία. Η PD-1, που εκφράζεται κυρίως στα T-κύτταρα, μπορεί να αλληλεπιδράσει με τον προγραμματισμένο θάνατο-λιγάδα 1 και τον λιγάδα 2, που εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) και τα καρκινικά κύτταρα, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των T-κυττάρων. Η φλεγμονή μπορεί να δρα ως προαγωγός στα "μυημένα κύτταρα" που συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της ζωής και οδηγούν στην εξέλιξη του καρκίνου.

Η βιοσύνθεση βιοχημικών και μεταβολικών ενδιάμεσων προϊόντων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του όγκου και της φλεγμονώδους διαδικασίας μπορεί να βλάψει το DNA και άλλα βιομόρια, οδηγώντας στην ανάπτυξη κακοήθων αλλοιώσεων. Τα μακροφάγα είναι ένα σημαντικό συστατικό του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, όπου αυτά γενικά διαδραματίζουν προ-ογκολογικό ρόλο προωθώντας την επιβίωση του όγκου, την αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό και τη διάδοση.

Σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις, ο NF-κΒ μπορεί να οδηγήσει στην έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου μέσω της επαγωγής διαφόρων ειδικών γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την εισβολή, ενώ παράλληλα ανταγωνίζεται ρυθμιστές της ανάπτυξης, όπως ο κατασταλτικός παράγοντας του όγκου p53. Υπάρχουν ενδείξεις υποχώρησης των λεμφωμάτων χαμηλού βαθμού που σχετίζονται με τον βλεννογόνο λεμφικό ιστό (MALT) καθώς και των λεμφωμάτων του στομάχου, του εντέρου, της ουροδόχου κύστης, του λάρυγγα, του πνεύμονα, των σιελογόνων αδένων, του σπλήνα και του θυρεοειδούς μετά από αντιβιοτική θεραπεία.

Ορισμένοι τύποι λεμφώματος μπορεί να σχετίζονται με HP, *Campylobacter jejuni*, HCV ή άλλους μικροοργανισμούς και, η θεραπεία εκρίζωσης του HP θεωρείται ως η πρώτη θεραπευτική προσέγγιση για το χαμηλού βαθμού γαστρικό MALT λέμφωμα. Η υποχώρηση των καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων που προκαλούνται από τον HPV έχει αναφερθεί μετά από θεραπεία με αντικά φάρμακα. Η τοπική θεραπεία με imiquimod, έναν τροποποιητή της ανοσολογικής απόκρισης, ή cidofovir, έναν αναστολέα του ιικού πολλαπλασιασμού, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική (~50-60%) τόσο για τα κονδυλώματα των ανωγεννητικών οργάνων όσο και για την υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή φάσης II, η τοπική θεραπεία με το αντιϊκό φάρμακο AV2 έδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα στη μείωση του μεγέθους των τραχηλικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με τον HPV31. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν σε περαιτέρω καλά σχεδιασμένες δοκιμές.

2.1.3 Ιογενείς λοιμώξεις

Οι ιοί έχουν την ικανότητα να αντιστρέφουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του κυττάρου ξενιστή και τα μονοπάτια που ρυθμίζουν τη διακοπή της ανάπτυξης και την απόπτωση. Οι μετασχηματιστικοί ιοί φέρουν ογκογονίδια που προέρχονται από κυτταρικά γονίδια που εμπλέκονται στη μιτογενετική σηματοδότηση, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στη ρύθμιση του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.

Η διαδικασία της καρκινογένεσης αποτελείται από πολλαπλά στάδια και οι ιοί που σχετίζονται με τον καρκίνο, όπως ο HBV, ο HPV και ο EBV, μπορεί να μοιράζονται κοινά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένης της λειτουργικής αδρανοποίησης της p53 από ογκοπρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τον ιό.

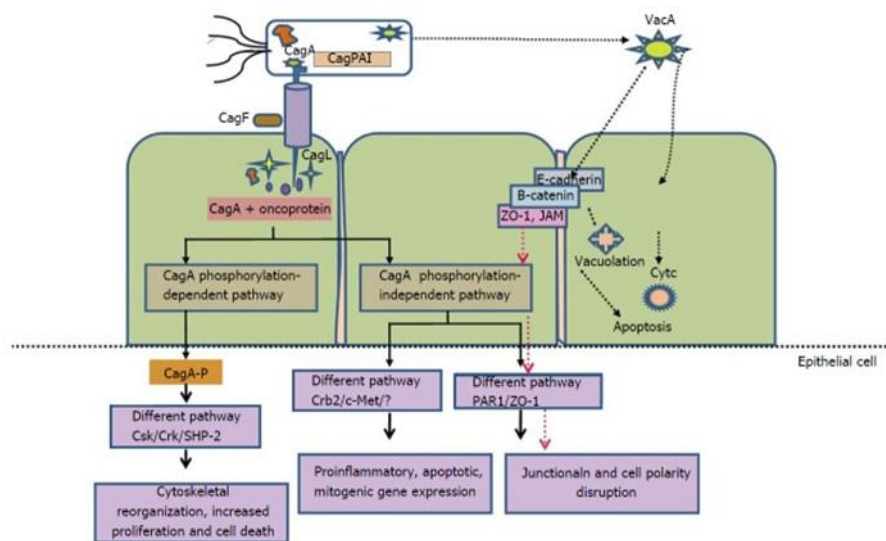
Η ανοσία του ξενιστή μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη του όγκου, καθώς μεταξύ της έναρξης της λοίμωξης και της ανάπτυξης του καρκίνου μπορεί να μεσολαβήσουν πολλά χρόνια και η διαδικασία της καρκινογένεσης μπορεί να επηρεαστεί από άμεσους και έμμεσους μηχανισμούς, όπως η πιθανή συνέργεια μεταξύ ιών και περιβαλλοντικών συμπαραγόντων. Μέχρι στιγμής, επτά ιοί [ο EBV, ο ιός του σαρκώματος Kaposi που σχετίζεται με τον ανθρώπινο έρπητα (KSHV), ο HPV, ο MCPV, ο HBV, ο HCV και ο ιός της ανθρώπινης T-κυτταρικής λευχαιμίας τύπου 1 (HTLV1)] έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται

με διάφορους τύπους καρκίνου στον άνθρωπο. Στους πίνακες IIII και III παρουσιάζονται οι ιοί DNA και RNA που σχετίζονται με τον καρκίνο.

2.2 Γαστρικός Καρκίνος

2.2.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο ΓΚ είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια. Το μοντέλο του Correa P. περιγράφει μια σειρά γεγονότων που ξεκινούν από τη χρόνια ενεργό γαστρίτιδα, την ατροφική γαστρίτιδα, την εντερική μεταπλασία, τη δυσπλασία και τελικά οδηγούν σε ΓΚ (Singh K., Ghoshal U.C. (2006) (Εικόνα 1). Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του περιλαμβάνουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του παθογόνου, των περιβαλλοντικών παραγόντων και των παραγόντων που σχετίζονται με τον ξενιστή (Arnold M., Park J.Y., Camargo M.C., Lunet N., Forman D., Soerjomataram I. 2019).



Εικόνα 1. Συνδυασμός ξενιστών, βακτηριακών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι δρουν με συνεργικό τρόπο, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη προκαρκινικού καταρράκτη που τελικά οδηγεί στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου. ZO-1: Zonula occludens 1, CagPAI: νησίδα παθογένειας Cag, JAM: VacA: Vacuolating cytotoxin- Cytc: Κυτόχρωμα.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναγνώρισε το *H. pylori* ως καρκινογόνο κατηγορίας I το 1994. Ο ΓΚ αναγνωρίζεται ως η πέμπτη πιο συχνή κακοήθεια και η τρίτη

κύρια αιτία νοσηρότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο παγκοσμίως, αποτελώντας το 9,7% της συνολικής θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο .

Το υψηλότερο ηλικιακά τυποποιημένο ποσοστό θνησιμότητας (ASMR) προβλέπεται για την Ανατολική Ασία (28,1 ανά 100000 στους άνδρες, 13,0 ανά 100000 στις γυναίκες), ενώ το χαμηλότερο ASMR (Age-standardized mortality rate) παρουσιάζεται στη Βόρεια Αμερική (2,8 και 1,5 ανά 100000, αντίστοιχα). Οι μελέτες που ανέφεραν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας προέρχονται από την Ανατολική Ασία, την Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη, την Κεντρική και Νότια Αμερική. Οι αναπτυσσόμενες χώρες έχουν υψηλό φορτίο ΓΚ σε σύγκριση με τον ανεπτυγμένο κόσμο και η ΓΚ αντιπροσωπεύει περίπου το 70% τόσο των νέων περιπτώσεων όσο και των θανάτων.

Κατηγοριοποιώντας με βάση το φύλο, αναφέρθηκαν 466900 περιπτώσεις ανδρών από αναπτυσσόμενες χώρες σε σύγκριση με 173700 περιπτώσεις από ανεπτυγμένες χώρες και για τις γυναίκες το αντίστοιχο φορτίο νόσου ήταν 247000 και 102000 περιπτώσεις, αντίστοιχα. Η ΓΚ σχετίζεται με την ηλικιακή επίπτωση- εμφανίζεται συνήθως στην ηλικιακή ομάδα 55 έως 80 ετών, ενώ είναι σπάνια σε νεαρά άτομα. Τα ποσοστά συχνότητας του GC είναι δύο φορές υψηλότερα στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες .

Τις τελευταίες δεκαετίες στα δυτικά έθνη, ο επιπολασμός του ΓΚ έχει μειωθεί σημαντικά. Οι πιθανοί λόγοι αυτής της μείωσης περιλαμβάνουν την εξασθένιση του επιπολασμού του H. pylori που συνοδεύεται από καλύτερες πρακτικές υγιεινής και καινοτόμες ιατρικές διαγνωστικές μεθόδους. Παρά τη μείωση του επιπολασμού του ΓΚ στον ανεπτυγμένο κόσμο, το σενάριο του αναπτυσσόμενου κόσμου είναι διαφορετικό. Η επιπτώσεις και η θνησιμότητα του ΓΚ παραμένουν πολύ υψηλές στα αναπτυσσόμενα έθνη, ιδίως στις περιοχές της Ανατολικής Ασίας και της Νότιας Αμερικής.

2.2.2 Παράγοντες κινδύνου

Εκτός από το *H. pylori*, οι ακόλουθοι άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρείται ότι συμβάλλουν στην παθογένεια του GC.

2.2.2.1 Διατροφή

Οι διακυμάνσεις στη συχνότητα εμφάνισης του ΓΚ οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, ιδίως στην διατροφή. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει πτωτική τάση στην εμφάνιση του ΓΚ. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην εμφάνιση της ευρείας ψύξης των τροφίμων και στη μείωση της εξάρτησης από τη συντήρηση των τροφίμων. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν υποδείξει ότι ο προληπτικός ρόλος της διατροφής που περιέχει φρέσκα λαχανικά και φρούτα. Ωστόσο, δεδομένα από ευρωπαϊκή προοπτική μελέτη απέτυχαν να δείξουν μια συνολική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φρέσκων φρούτων και λαχανικών και του κινδύνου εμφάνισης GC.

Πρόσφατες μελέτες που διεξάγονται σε αυτόν τον τομέα αποκάλυψαν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συνολικής περιεκτικότητας της διατροφής σε λαχανικά (πρόσληψη κρεμμυδιού και σκόρδου) και των εντερικών υποτύπων ΓΚ. Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την απόδειξη της θετικής συσχέτισης μεταξύ της εκκρίωσης του *H. pylori* και της πρόληψης του καρκίνου. Η διαμάχη σχετικά με το σημείο μη επιστροφής στην περίπτωση της ατροφίας και της μεταπλασίας εξακολουθεί να είναι υπό διερεύνηση.

2.2.2.2 Αλάτι

Το *H. pylori* δεν είναι ο μόνος ένοχος για την ανάπτυξη του ΓΚ άλλα σημαντικά αίτια περιλαμβάνουν πολυμορφισμούς του ξενιστή και περιβαλλοντικά στοιχεία (Σχήμα 2). Η υψηλή πρόσληψη διαιτητικού αλατιού βρέθηκε να σχετίζεται ομοιόμορφα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΓΚ (Singh K., Ghoshal U.C. (2006), (Ladeiras-Lopes R., Pereira A.K., Nogueira A., Pinheiro-Torres T., Pinto I., Santos-Pereira R., Lunet N. (2008). Δύο μελέτες, μία μελέτη από την Ιαπωνία και μία άλλη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων από τη Νότια

Κορέα, δήλωσαν ότι τα άτομα με *H. pylori* που έκαναν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης GC από εκείνα με χαμηλότερα επίπεδα αλατιού (D'Elia L., Rossi G., Ippolito R., Cappuccio F.P., Strazzullo P., (2012), (Chen Y., Liu L., Wang X., Wang J., Yan Z., Cheng J., Gong G., Li G. 2013). Σε άλλη μελέτη αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας της λοίμωξης από *H. pylori* και της ποσότητας διαιτητικού αλατιού που προσλαμβάνεται (López-Carrillo L., López-Cervantes M., Ramírez-Espitia A., Rueda C., Fernández-Ortega C., 1998).

Έρευνα σε μογγολικά τρωκτικά είχε δείξει ότι η παρουσία του *H. pylori* και η χρήση μιας δίαιτας που περιέχει περισσότερο αλάτι είχαν συντονισμένες επιδράσεις στην ανάπτυξη προκαρκινικού σάγματος (Clinton S.K., Giovannucci E.L., Hursting S.D. 2019), (González C.A., Pera G., Agudo A., Bueno-De-Mesquita H.B., Ceroti M., Boeing H., Schulz M., Del Giudice G., Plebani M., Carneiro F., et al.. 2006) Πρόσθετη μελέτη σε μολυσμένα με *H. pylori* τρωκτικά καταδεικνύει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου σοβαρότητας της γαστρικής φλεγμονής και του ρυθμού πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων σε τρωκτικά που καταναλώνουν διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι σε σχέση με εκείνα που καταναλώνουν κανονική διατροφή (Clinton S.K., Giovannucci E.L., Hursting S.D. 2019). Παρόμοιες μελέτες σε τρωκτικά μολυσμένα με *H. pylori*, όταν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με καρκινογόνο (N-μεθυλ-N-νιτροζο ουρία) δείχνουν ότι υψηλότερη συχνότητα ΓΚ σχετίζεται με ζώα που καταναλώνουν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι σε σύγκριση με ζώα με κανονική δίαιτα (González C.A., Pera G., Agudo A., Bueno-De-Mesquita H.B., Ceroti M., Boeing H., Schulz M., Del Giudice G., Plebani M., Carneiro F., et al.. 2006).

2.2.2.3 Διατροφικά αντιοξειδωτικά

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα αντιοξειδωτικά που υπάρχουν στα τρόφιμα, στα πράσινα λαχανικά και στα φρούτα, παίζουν προληπτικό ρόλο κατά της εξέλιξης του ΓΚ. Υπάρχει έλλειψη μελετών σχετικά με τη συσχέτιση της λοίμωξης από *H. pylori* με τα θρεπτικά στοιχεία στο γαστρικό καρκίνωμα. Μια μελέτη περίπτωσης-έλεγχου συνέστησε ότι η συνεπής υπερβολική κατανάλωση βιταμίνης C και καροτίνης μπορεί να περιορίσει την πιθανότητα εμφάνισης GC σε άτομα με λοίμωξη από *H. pylori* (Machado J.C.,

Figueiredo C., Canedo P., Pharoah P., Carvalho R., Nabais S., Alves C.C., Campos M.L., Van Doorn L.-J., Caldas C., et al. 2003).

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε πληθυσμό ευάλωτο στην ανάπτυξη ΓΚ έδειξε ότι ο συνδυασμός συμπληρωμάτων διατροφής με βιταμίνη C και καροτίνη και εξάλειψη του *H. pylori* αυξάνει την υποχώρηση των προνεοπλασματικών αλλοιώσεων σε 6 έτη παρακολούθησης- σε άλλα 6 έτη παρακολούθησης χωρίς συμπληρώματα διατροφής, ο προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης C και της καροτίνης σταδιακά εξαντλείται (Graham D.Y., 2007). Τα αποτελέσματα αυτά επικυρώθηκαν και από άλλες μελέτες [95,106]. Μια παρόμοια μελέτη από τη Χαβάη αποδεικνύει ότι η κατανάλωση φρέσκων λαχανικών μεταξύ ατόμων που έχουν προσβληθεί από *H. pylori* παρείχε μικρή προστασία έναντι της εμφάνισης ΓΚ (Graham D.Y., 2007). Αντίθετα, άλλες μελέτες αποτυγχάνουν να παράσχουν θετική συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από *H. pylori* και των επιπέδων βιταμίνης C στο πλάσμα, με τον κίνδυνο εμφάνισης ΓΚ (Forman D., Newell D.G., Fullerton F., Yarnell J.W., Stacey A.R., Wald N., Sitas F. 1991). Απαιτείται πρόσθετη έρευνα για να προσδιοριστεί κατά πόσον τα αντιοξειδωτικά είναι ικανά να παρέχουν προστασία έναντι του ΓΚ μεταξύ των ασθενών που έχουν μολυνθεί από *H. pylori*.

Οι μηχανισμοί πίσω από τη δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΓΚ στον άνθρωπο παραμένουν ασαφείς. Μεταξύ διαφόρων εξηγήσεων, μια εύλογη υπόθεση είναι ότι το αλάτι μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης κακοήθου μετασχηματισμού μεταβάλλοντας τη φυσιολογία του γαστρικού επιθηλίου επιτρέποντας έτσι την είσοδο καρκινογόνων ουσιών στο γαστρικό ιστό και οδηγώντας σε βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου. Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι η υψηλή πρόσληψη αλατιού μπορεί να ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων στο *H. pylori*. Δύο ανεξάρτητες μελέτες υπέδειξαν ότι η κατανάλωση υπερβολικής ποσότητας αλάτων στη διατροφή οδηγεί σε υψηλότερη έκφραση των παραγόντων μολυσματικότητας του *H. Pylori* (Ludwig A., Neumann M., Schneider-Brachert W., (2013), (Singh S.P., Ahuja V., Ghoshal U.C., Makharia G., Dutta U., Zargar S.A., Venkataraman J., Dutta A.K., Mukhopadhyay A.K., Singh A., et al. 2021).

2.2.2.4 Κάπνισμα

Είναι προφανές από διάφορες μελέτες ότι το κάπνισμα συνδέεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΓΚ σε άτομα που έχουν μολυνθεί από *H. pylori*. Στην Ιαπωνία, το κάπνισμα τσιγάρων και η λοίμωξη από *H. pylori* μαζί θεωρούνται δυνητική απειλή για την ανάπτυξη ΓΚ (Sugimoto M., Furuta T., Yamaoka Y., 2009). Σουηδικές και γερμανικές μελέτες ελέγχου περιστατικών με βάση τον πληθυσμό έδειξαν επίσης ότι ο συνδυασμός καπνίσματος τσιγάρου και λοίμωξης από CagA θετικά στελέχη *H. pylori* αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΓΚ (Εικόνα 2). Μία μελέτη από το Λος Άντζελες ανέφερε επίσης μια τάση προς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΓΚ σε καπνιστές (Weis V., Goldenring J.R., 2009). Από τη συλλογική ανάλυση των μελετών προκύπτει ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της λοίμωξης από *H. pylori* και του καπνίσματος με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΓΚ.

2.2.2.5 Λοίμωξη από έλμινθες

Η συλλοίμωξη του *H. pylori* με ελμίνθες μπορεί να έχει κάποιο αντίκτυπο στην παθογένεια της νόσου. Σε μια μελέτη αναφέρθηκε μειωμένη Th1 απόκριση που σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα Th2 κυτταροκινών (Morse H., Olomolaiye O., Wood N., Keen L., Bidwell J., (1999). Μια άλλη μελέτη σε παιδιά από την Κολομβία από μια παράκτια περιοχή που είχαν λοίμωξη τόσο από ελμινθία όσο και από *H. pylori*, έδειξε υψηλότερη Th2 σχετιζόμενη με IgG1 απάντηση (Bidwell J., Keen L., Gallagher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott M., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., et al., 1999). Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να εκτιμηθεί η επίδραση της συν-μόλυνσης από *H. pylori* και ελμίνθες στην παθογένεια της νόσου.

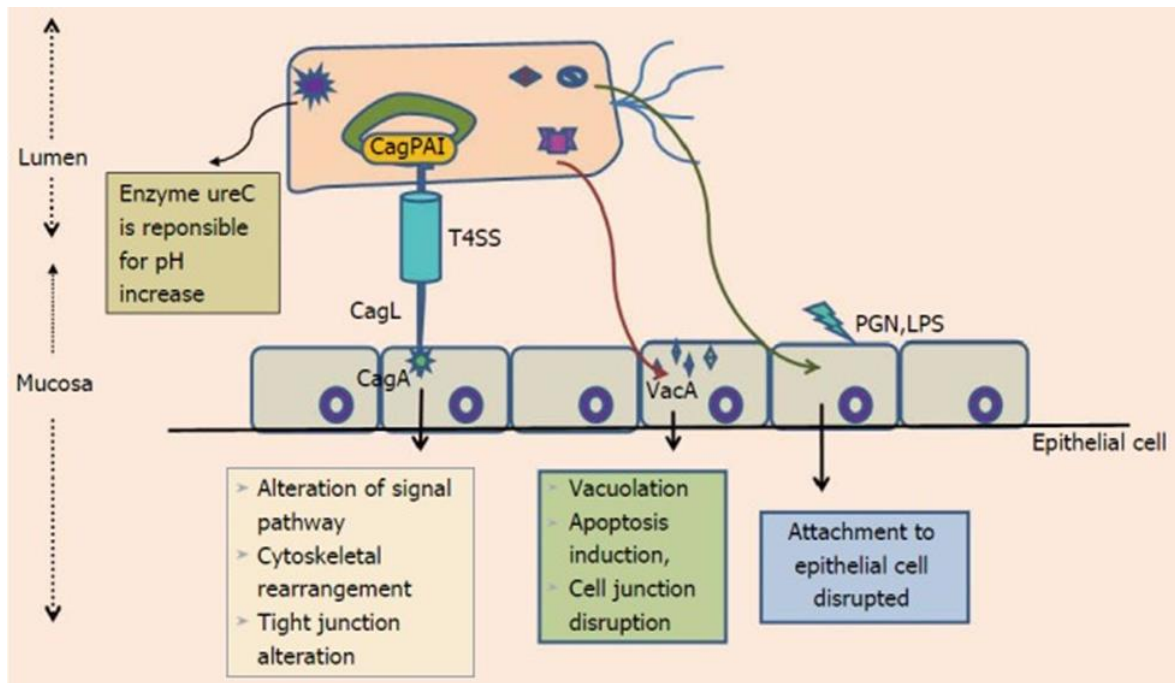
2.2.3 Ιστοπαθολογία

2.3 Helicobacter Pylori

Το 1984 οι Marshall και Warren ταυτοποίησαν το *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) από καλλιέργεια γαστρικής βιοψίας. Το 1994, το *H. pylori* αναγνωρίστηκε ως οριστικό καρκινογόνο από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο. Ο γαστρικός καρκίνος

που προκαλείται από το *H. pylori* είναι υπεύθυνος για το 5,5% του παγκόσμιου καρκινικού φορτίου Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT, (2010).

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. Pylori*) είναι σπειροειδές, αρνητικό κατά Gram (-), μικροαερόφιλο, που αποικεί με επιτυχία το γαστρικό βλεννογόνο της πλειονότητας των ατόμων (Plummer M., Franceschi S., Vignat J., 2015) και μπορεί να είναι υπεύθυνο χρόνιας γαστρίτιδας, πεπτικού έλκους και σπανιότερα γαστρικής νεοπλασίας. Επιδημιολογικά, η λοίμωξη από *H. pylori* υπάρχει σε όλο τον κόσμο, αλλά ο επιπολασμός διαφέρει σημαντικά, και είναι υψηλότερος στον αναπτυσσόμενο σε σύγκριση με τον ανεπτυγμένο Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., Taniyama K., Sasaki N., Schlemper R.J., (2001) λόγω των συνηθειών υγιεινής.



Εικόνα 2. Αλληλεπίδραση μεταξύ του συστήματος έκκρισης του *Helicobacter pylori* τύπου IV και των καθοριστικών παραγόντων *virulence*, όπως οι *CagA*, *CagL*, οι λιποπολυσακχαρίτες, η πεπετιδογλυκάνη και το γονίδιο της κυτταροτοξίνης *vacuolating cytotoxin*, με τα βλεννογονικά επιθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μεταβολή των οδών σήματος, τη διατάραξη της κυτταρικής πολικότητας και τον εμβολιασμό, που τελικά οδηγεί στο θάνατο. T4SS: σύστημα έκκρισης τύπου IV- LPS: λιποπολυσακχαρίτες- PGN: πεπετιδογλυκάνη- VacA: βακουλοποιητική κυτταροτοξίνη- CagPAI: νησίδα παθογένειας *Cag*.

Η απόκτηση του *H. pylori* πιστεύεται ότι λαμβάνει χώρα στην πρώιμη παιδική ηλικία. Η ουρεάση του *H. pylori* συγκαταλέγεται μεταξύ των διαφόρων μολυσματικών παραγόντων (*virulence*) που βοηθούν στον αποικισμό του εξαιρετικά όξινου

περιβάλλοντος του στομάχου μέσω της διάσπασης της ουρίας σε αμμωνία, δημιουργώντας φιλόξενη τοποθεσία (Kidd M., Lastovica A.J., Atherton J.C., (1999) (Εικόνα 1). Μεταξύ της πλειονότητας των μολυσμένων με *H. pylori* ατόμων, μόνο ένα μικρό ποσοστό των ατόμων αναπτύσσει σοβαρή κλινική νόσο, όπως ο Γαστρικός Καρκίνος (ΓΚ). Οι προσδιοριστικοί παράγοντες που ευθύνονται για τη διακύμανση των κλινικών αποτελεσμάτων της λοίμωξης από *H. pylori* δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς, ενώ παράλληλα σε παλαιότερη βιβλιογραφία η συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* και ΓΚ ήταν αμφισβητήσιμη.

Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στην ανάδειξη της πρόσφατης προόδου στην κατανόηση της παθογένεια του *H. pylori*, ιδίως των βακτηριακών παραγόντων και των παραγόντων του ξενιστή που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση ξενιστή-παθογόνου κατά τη διάρκεια του επίμονου αποικισμού, και την επίδρασή της στην εξέλιξη που οδηγεί σε ΓΚ.

2.3.1 Παθογένεια

2.3.2 Παθολογική διαφοροποίηση

Η πλειονότητα των κακοήθων όγκων του στομάχου είναι αδενοκαρκινώματα. Ιστολογικά ο Lauren κατηγοριοποίησε το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα σε εντερικό και διάχυτο υπότυπο.

Το αδενοκαρκίνωμα εντερικού τύπου εξαρτάται από το συμβάν, ξεκινά από τη χρόνια ατροφική γαστρίτιδα στην εντερική μεταπλασία στη δυσπλασία και τελικά στο καρκίνωμα. Το αδενοκαρκίνωμα εντερικού τύπου είναι συχνότερο στον αναπτυσσόμενο κόσμο, συχνό στους άνδρες και σχετίζεται με την ηλικία εμφάνισης, ενώ ο διάχυτος τύπος εμφανίζεται συχνότερα σε νεότερους ασθενείς που έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, συχνότερα στις γυναίκες, παράλληλα το υπόβαθρο της ατροφικής γαστρίτιδας δεν αποτελεί προϋπόθεση για την εμφάνισή του (Valenzuela M.A., Canales J., Corvalan 2015).

Ο τόπος προέλευσης είναι ένας άλλος τρόπος διαφοροποίησης του γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Οι όγκοι που προέρχονται από την περιοχή της καρδιάς του στομάχου χαρακτηρίζονται ως εγγύς, ενώ εκείνοι που προέρχονται από το σώμα και το

άντρο χαρακτηρίζονται ως απομακρυσμένοι. Οι ιστολογικοί υπότυποι αντιπροσωπεύουν αιτιολογικές και επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ των δύο υποπεριοχών του όγκου.

2.3.3 Η. pylori ως παράγοντας κίνδυνου για γαστρικό καρκίνο

Ο αποικισμός του στομάχου από το *H. pylori* προκαλεί ανάπτυξη γαστρίτιδας. Το *H. pylori* είναι πραγματικά ένα "ευκαιριακό" βακτήριο που χρησιμοποιεί διάφορους καλά καθορισμένους παράγοντες virulence ως εργαλείο για την προσκόλληση και τον επίμονο αποικισμό του ανθρώπινου γαστρικού βλεννογόνου. Η πιθανή οδός μετάδοσης είναι η κοπρανο-στοματική, αλλά αναφέρονται επίσης μολυσμένα τρόφιμα ή νερό ως αιτίες μετάδοσης (Correa P., 2013).

Οι πιο πιθανές πηγές είναι η επαφή από άτομο σε άτομο σε οικογένειες και/ή η έκθεση σε κοινή πηγή μόλυνσης, όπως μολυσμένο νερό ή τρόφιμα, όπως υποστηρίζεται από την πλειονότητα των δεδομένων (Coussens L.M., Werb Z., 2002). Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από μελέτες σε παιδιά υπό επιμέλεια όπου ο επιπολασμός της λοίμωξης είναι υψηλότερος από τον αναμενόμενο και από μελέτες πολυπληθών οικογενειών στις οποίες υπάρχει τουλάχιστον ένα μολυσμένο παιδί (Correa P., Schneider B.G., 2005).

Πριν από την προσκόλληση του *H. pylori* στο γαστρικό επιθήλιο, πρέπει πρώτα να διασχίσει το παχύ στρώμα βλέννας προσκολλώντας στην επιφάνεια του βλεννογόνου. Αυτό υποβοηθείται από την παρουσία μονοπολικών περιβλημάτων (flagella), τα οποία επιτρέπουν στο *H. pylori* να μετακινηθεί γρήγορα από το αφιλόξενο χαμηλό pH του γαστρικού αυλού στο επιφανειακό επιθήλιο όπου το pH είναι υψηλό και ευνοϊκό για τον επιτυχή αποικισμό του, παρά τις προσπάθειες που καταβάλλει ο ξενιστής για να απαλλαγεί από το βακτήριο αυτό.

Μη κινητικά μεταλλαγμένα στελέχη *H. pylori* αποτυγχάνουν να αποικίσουν το στομάχι γνοτοβιοτικών χοιριδίων. Στην πλειονότητα των μολυσμένων ατόμων ο αποικισμός έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονωδών και ανοσολογικών αποκρίσεων έναντι του *H. pylori*, αλλά σε ορισμένα άτομα η λοίμωξη από το *H. pylori* γίνεται χρόνια και οδηγεί σε επαγωγή γαστρικής φλεγμονής η οποία μπορεί τελικά να οδηγήσει σε καταστροφή των φυσιολογικών γαστρικών αδένων και αντικατάστασή τους από επιθήλιο εντερικού τύπου με αποτέλεσμα την ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου.

Ο κίνδυνος για ατροφική γαστρίτιδα εξαρτάται από το πρότυπο καθώς και από την έκταση της κατανομής της χρόνιας ενεργού φλεγμονής. Τα άτομα με χαμηλότερη παραγωγή οξέων παρουσιάζουν μεγαλύτερη τάση για ατροφία (Díaz P., Valderrama M.V., Bravo J., 2018). Η μείωση του μεγέθους του αδένου και το επίπεδο της εντερικής μεταπλασίας συσχετίστηκαν με αύξηση του κινδύνου GC κατά 5- έως 90 φορές ανάλογα με την έκταση και τη σοβαρότητα της ατροφίας (World Health Organization, 1994).

Αυξημένες αναλογίες πιθανοτήτων ήταν εμφανείς από μελέτες ελέγχου περιπτώσεων που είχαν ως στόχο τη σοβαρή μελέτη των σημείων προγενέστερης λοίμωξης από *H. pylori* σε ασθενείς με GC και σε άτομα ελέγχου για την ανάπτυξη μη καρδιακής GC παρουσία λοίμωξης από *H. Pylori* (Houghton J., Wang T.C., (2005). Το γεγονός αυτό υποστηρίζεται από δεδομένα από ζωικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένου του μοντέλου του μογγολικού τρωκτικού, στο οποίο η λοίμωξη από *H. pylori* προκαλεί ατροφική γαστρίτιδα και ΓΚ. Ένας μικρός αριθμός ατόμων για ερευνητικούς σκοπούς μολύνθηκε σκόπιμα με παθογόνο στέλεχος *H. pylori* και τα άτομα εμφάνισαν οξεία φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου με ουδετερόφιλη διήθηση (Graham D.Y., Yamaoka, (2000). Εθελοντές μετά από αρκετές δεκαετίες όταν εκτέθηκαν επανειλημμένα σε ενδογαστρικά ηλεκτρόδια pH μολυσμένα με *H. pylori* ανέπτυξαν καταστάσεις που ονομάζονται "επιδημική υποχλωρυδρία". Μια τέτοια υποχλωρυδρίαση μπορεί είτε να υποχωρήσει αυθόρμητα είτε να μετατραπεί σε χρόνια γαστρίτιδα.

2.3.4 Μηχανισμοί καρκινογένεσης επαγόμενοι από το HP

Η λοίμωξη από *H. pylori* έχει τρία πιθανά αποτελέσματα. Η πρώτη είναι η γαστρίτιδα που κυριαρχεί στο σώμα και ξεκινά από την ατροφική γαστρίτιδα και καταλήγει σε υποχλωρυδρία και τελικά σε ΓΚ. Ο δεύτερος τύπος καταλήγει σε παγκαστρίτιδα που έχει ελάχιστο αντίκτυπο στην παραγωγή γαστρικού οξέος του ξενιστή. Το δωδεκαδακτυλικό έλκος είναι η τρίτη έκβαση, όπου μια γαστρίτιδα με κυρίαρχο το άντρο οδηγεί σε υπερχλωρυδρία. Προκύπτει διχογνωμία ότι οι λοιμώξεις του *H. pylori* μπορούν να προδιαθέσουν σε δύο εξίσου αποκλειστικές καταστάσεις. Η πιθανή εξήγηση για την οποία ορισμένοι άνθρωποι αναμένεται περισσότερο να αναπτύξουν φαινότυπο ΓΚ σε σύγκριση με άλλους μπορεί να οφείλεται στην ανομοιογένεια της ατομικής αντίδρασης του ξενιστή στις λοιμώξεις από *H. pylori* (Εικόνα 1). Οι πρώτες ενδείξεις για τη σημασία των γενετικών

πολυμορφισμών του ξενιστή αποτυπώθηκαν στη μελέτη όπου ήταν εμφανής η αύξηση της επίπτωσης της ατροφικής γαστρίτιδας και της υποχλωρυδρίας από συγγενείς ασθενών με ΓΚ που προκλήθηκε από *H. Pylori* (Houghton J., Wang T.C., (2005).

2.3.5 Ρόλος της γενετικής του ξενιστή

Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) δρουν ως ισχυρός αρνητικός ρυθμιστής της έκκρισης οξέος. Το γονίδιο της IL-1β θεωρείται πλέον ως πιθανός υποψήφιος για γενετικούς πολυμορφισμούς του ξενιστή που μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο GC. Τα άτομα που διαθέτουν πολυμορφισμούς του γονιδιακού συμπλέγματος IL-1β έχουν 2-3 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη καρδιακού καρκίνου (Εικόνα 2). Τα αυξημένα επίπεδα του TNF-α στο γαστρικό βλεννογόνο των ατόμων που έχουν μολυνθεί από *H. pylori* ήταν εμφανή από πολυάριθμες μελέτες. Ωστόσο, αναφέρεται επίσης η καθοδική ρύθμιση της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10, η οποία καταστέλλει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-1β, TNF-α και ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) (Wang J., Brooks E.G., Bamford K.B.. 2001).

Ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ανάπτυξη ΓΚ σε άτομα που έχουν μολυνθεί από το *H. pylori* αυξάνεται κατά 27 φορές σε άτομα με τρεις ή τέσσερις πολυμορφισμούς. Αυτό προφανώς καταδεικνύει ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής του ξενιστή και του περιβάλλοντος διαδραματίζει βασικό ρόλο στην εξέλιξη της ΓΚ, ρυθμίζοντας την προσαρμοστική ανοσολογική απάντηση του ξενιστή με αποτέλεσμα τη μετατροπή του φυσιολογικού γαστρικού βλεννογόνου σε νεοπλασματικό.

2.3.6. IL-8

Η υψηλότερη έκφραση της χημειοκίνης IL-8 και ο πολυμορφισμός της (στην περιοχή του υποκινητή) έχει αναφερθεί σε μελέτες και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ΓΚ. Μελέτη σε καυκάσιους πληθυσμούς απέδειξε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του λειτουργικού πολυμορφισμού εντός του υποδοχέα Toll like 4, του κινδύνου εμφάνισης ΓΚ και της μείωσης της παραγωγής της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10. Αυτές οι μελέτες

αντικατοπτρίζουν ότι οι γενετικοί πολυμορφισμοί του ξενιστή είναι ικανοί να διαμορφώνουν την έμφυτη ανοσολογική απόκριση η οποία έχει ως αποτέλεσμα, σοβαρή φλεγμονή και προ-κακοήθεις βλάβες σε άτομα που έχουν μολυνθεί από *H. pylori* (Εικόνα 2). Αυτές οι μελέτες εγείρουν το ερώτημα αν τα χαρακτηριστικά του στελέχους *H. pylori* είναι υπεύθυνα για την αύξηση του κινδύνου καρκίνου που απασχολούν οι γονότυποι του ξενιστή, πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω. Οι αναλογίες πιθανοτήτων για μη καρδιακό ΓΚ ήταν υψηλότερες για άτομα με αυξημένη έκφραση IL-1β, αποικισμένα από στελέχη *H. pylori* τύπου vacAs1 (Jha S.K., Mishra M.K., Saharawat K., Jha P., Purkayastha S., Ranjan R. 2019).

Είναι προφανές από μελέτες ελέγχου περιπτώσεων ότι το *H. pylori* διαμορφώνει με επιτυχία ζωτικές εξισώσεις με τον ξενιστή με την ικανότητά του να στέλνει και να λαμβάνει σήματα από τους ξενιστές του. Μόνο ορισμένα στελέχη *H. pylori* ενισχύουν την πιθανότητα καρκινογένεσης, διότι η ισορροπία είναι πιθανώς διαφορετική για κάθε προσβεβλημένο άτομο. Για παράδειγμα, το άτομο που μολύνεται με στελέχη CagA οδηγεί σε σοβαρή γαστρίτιδα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών που είναι υπεύθυνες τόσο για την ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης του βλεννογόνου όσο και για τη μείωση της παραγωγής οξέος. Αυτό δημιουργεί ένα περιβάλλον που ενθαρρύνει την ανάπτυξη των *H. pylori* που προάγουν τη φλεγμονή και παράγουν συνεχώς οξειδωτικό στρες, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο μετατροπής του φυσιολογικού βλεννογόνου σε νεοπλασματικό μέσω μιας σειράς γεγονότων (Εικόνα 2).

2.3.7 Κυκλοοξυγενάση

Το *H. pylori* πυροδοτεί πολυάριθμες μορφές προφλεγμονωδών ενζύμων κυκλοοξυγενάσης (COX). Η παραγωγή του ενδοπεροξειδίου από το αραχιδονικό οξύ προκαλείται από τα ένζυμα COX. Τα ένζυμα συνθάσες προσταγλανδινών παράγουν προσταγλανδίνες και διάφορα εικοσανοειδή από το ενδοπεροξείδιο. Οι προσταγλανδίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση φυσιολογικών διεργασιών, όπως για παράδειγμα της ανοσίας και της ανάπτυξης. Δύο ισόμορφες COX (COX-1 και COX-2) έχουν κατηγοριοποιηθεί με βάση τις διαφορές στα χαρακτηριστικά έκφρασης και τα προφίλ αναστολής για τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Η έκφραση της COX-

2 είναι επαγωγίμη, ενώ η COX-1 εκφράζεται συστατικά σε κύτταρα και ιστούς (Correa P., Haenszel W., Cuello C. A 1975). Η έκφραση της COX-2 μπορεί να διεγερθεί από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες όπως ο TNF- α , η IFN- γ και η IL-1. Η έκφραση της COX-2 αυξάνεται σε μολυσμένο από *H. pylori* ανθρώπινο γαστρικό βλεννογόνο, σε γαστρικές προ-κακοήθειες και κακοήθειες βλάβες. Οι αναστολείς της COX (ασπιρίνη και ΜΣΑΦ) σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μη καρδιακής ΓΚ. Πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν ουσιαστικό ρόλο των προϊόντων που παράγονται από την COX-2 και εμπλέκονται στην προώθηση της νεοπλασίας. Μηχανισμοί όπως η αναστολή της απόπτωσης, η ρύθμιση της έκφρασης της προσκόλλησης στην επιφάνεια των κυττάρων και η παραγωγή προαγωγικών παραγόντων της νεοπλασίας οδηγούν σε κακοήθεια.

2.3.8 Παράγοντες μολυσματικότητας

2.3.8.1 Cag

Το *H. pylori* έχει γενετικά ετερογενές γονιδίωμα. Ορισμένοι παράγοντες virulence του *H. pylori* υποτίθεται ότι παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην ποικιλόμορφη κλινική έκβαση των λοιμώξεων από *H. pylori*. Η νησίδα παθογένειας Cag (Cag Pathogenicity Island) είναι μια περιοχή 40-kb, η οποία αποτελείται από 32 γονίδια, πλαισιωμένα από άμεσες επαναλήψεις 31-bp. Το CagPAI είναι μια νησίδα που αποτελείται από γονίδια παθογένειας, τα οποία αποκτώνται με οριζόντια μεταφορά. Το CagPAI κωδικοποιεί ένα σύστημα έκκρισης τύπου IV (T4SS), το οποίο είναι υπεύθυνο για την είσοδο μιας πιο αξιοσημείωτα διερευνημένης πρωτεΐνης CagA, ενός καθοριστικού παράγοντα ιογένεσης του *H. pylori* (Εικόνα1). Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της CagA με τη νόσο του πεπτικού έλκους. Λόγω της συσχέτισής της με διάφορες γαστροδωδεκαδακτυλοειδείς παθολογίες, αρχικά η CagA θεωρήθηκε ως δείκτης για την παρουσία ολόκληρου του CagPAI, αλλά καθώς η έρευνα επιταχύνθηκε, οι μελέτες έδειξαν ότι παρά την παρουσία της, η ακεραιότητα του CagPAI και η κλινική έκβαση ποικίλλουν.

Περισσότερο ή λιγότερο το 70% των στελεχών *H. pylori* από τον δυτικό κόσμο και σχεδόν το 100% των στελεχών της Ανατολικής Ασίας εκφράζουν την παθογόνο πρωτεΐνη CagA. Η πλειονότητα των στελεχών *H. pylori* προκαλεί επιφανειακή γαστρίτιδα, αλλά ο

κίνδυνος για χρόνια γαστρίτιδα, ατροφική γαστρίτιδα, μεταπλασία και μη καρδιακή ΓΚ με άθικτη CagPAI είναι πολύ υψηλότερος σε σύγκριση με εκείνα που δεν την είχαν. Μεταξύ των 32 γονιδίων του CagPAI, 18 γονίδια πιστεύεται ότι κωδικοποιούν δομικά μέρη ενός T4SS, το σύστημα αυτό είναι υπεύθυνο για την εξαγωγή πεπτιδογλυκανών και cagA στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή, μέσω του σχηματισμού ενός συγκροτήματος που μοιάζει με pilus και συνδέει τη βακτηριακή και την επιθηλιακή μεμβράνη του ξενιστή (Εικόνα1).

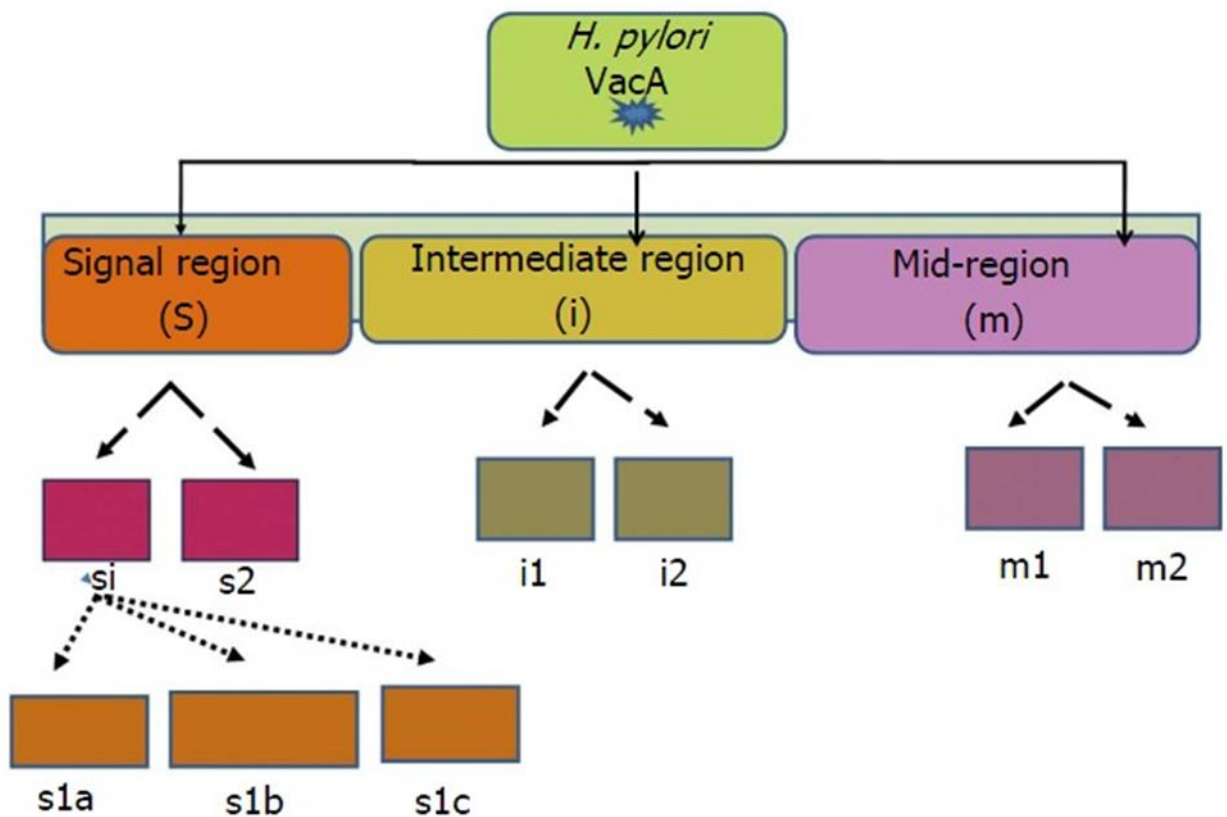
2.3.8.2 CagA

Το CagA είναι τελικό γονιδιακό προϊόν του CagPAI. Ταξινόμηση των στελεχών *H. pylori* με βάση την παρουσία και την απουσία cagA σε cagA-θετικά και cagAαρνητικά στελέχη. Μετά την προσκόλληση του *H. pylori* στο επιθηλιακό κύτταρο, το CagA εσωτερικεύεται μέσω της συσκευής T4SS. Μετά τη μετατόπιση, η CagA φωσφορυλιώνεται με τυροσίνη στο μοτίβο γλουταμινικό-προλίνη-ισολευκίνη-τυροσίνη-αλανίνη (EPIYA), δηλαδή στο μοτίβο EPIYA, το οποίο σχετίζεται με κυτταρικές μορφολογικές αλλαγές γνωστές ως "φαινότυπος του κολιμπρί", που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη κυτταρική μετανάστευση (Schulz C., Schütte K., Malferttheiner P. 2016).

Πολυμορφική περιοχή του CagA, έχει εντοπιστεί εντός του καρβοξυ-τελικού άκρου και διακρίνεται από διαφορετικές αλληλουχίες αμινοξέων. Μέχρι σήμερα είναι γνωστά τέσσερα διαφορετικά μοτίβα EPIYA (EPIYA-A, -B, -C και D). Τα μοτίβα EPIYA-A και -B είναι παρόντα σε στελέχη σε όλο τον κόσμο, ενώ το EPIYA-C είναι ειδικό για τον δυτικό κόσμο (Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Αυστραλία). Παρουσιάζεται διαφοροποίηση στον αριθμό των θέσεων EPIYA-C, ενώ η πλειονότητα των πρωτεϊνών CagA περιέχει μία μόνο θέση EPIYA-C (τύπος A-B-C). Το επίπεδο φωσφορυλίωσης των θέσεων EPIYA-C είναι μεγαλύτερο από τις θέσεις EPIYA-A και EPIYA-B. Έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης GC σχετίζεται με τον αριθμό των πρωτεϊνών cagA EPIYA-C στα δυτικά στελέχη. Το μοτίβο EPIYA-D απαντάται αποκλειστικά στα στελέχη της Ανατολικής Ασίας (από την Ιαπωνία, τη Νότια Κορέα και την Κίνα) και τα στελέχη που διαθέτουν αυτό το μοτίβο παράγουν υψηλότερο επίπεδο IL-8 από γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα σε σύγκριση με τα στελέχη που φέρουν δυτικά στελέχη CagA τύπου A-B-C (Lofgren J.L., Whary M.T., Ge Z., Muthupalani S., Taylor N.S., Mobley M., Potter A., Varro A., Eibach D., Suerbaum S., et al. 2011)

2.3.8.3 Σήμανση που εξαρτάται από τη φωσφορυλίωση του κυττάρου ξενιστή CagA

Οι οικογένειες κινασών Abl και Src είναι υπεύθυνες για τη φωσφορυλίωση της CagA σε phospho-CagA. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της φωσφορυλιωμένης CagA και διαφόρων ενδοκυττάρων επιδραστικών παραγόντων, ενεργοποιεί μια ευκαρυωτική φωσφατάση τυροσίνης (SHP-2), η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή διέγερση των κινασών 1 και 2 που ρυθμίζονται από το εξωκυττάριο σήμα (ERK1/2), του προσαρμογέα Crk και της C-τελικής κινάσης Src κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη φωσφορυλίωση τυροσίνης. Στους τύπους A-B-D της Ανατολικής Ασίας, η αρνητική απόκριση προκαλείται από αλληλεπιδράσεις της φωσφο-CagA με την C-τελική κινάση Src με αποτέλεσμα την καθοδική ρύθμιση της σηματοδότησης Src (Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E., Szeto C.H., Luk S.T.Y., Lau H., Yu J. 2019) (Εικόνα 3).

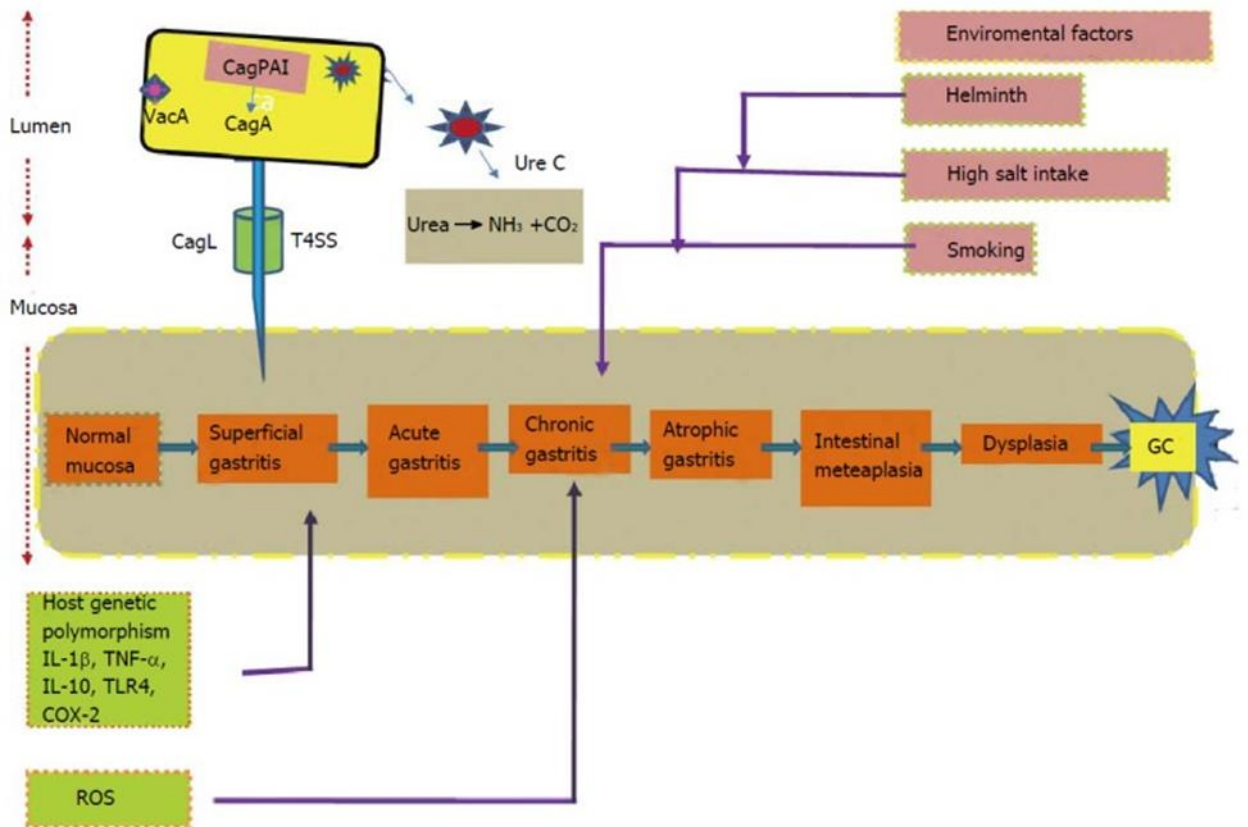


Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση των πολλαπλών μονοπατιών της παθογένειας του *Helicobacter pylori* που εμπλέκουν το σύστημα έκκρισης τύπου IV και την εσωτερική καθοριστική παραγωγή μολυσματικότητας, όπως η CagA και οι ογκοπρωτεΐνες.

Πειραματικές μελέτες σε κυτταρικές σειρές αποκάλυψαν ότι η εσωτερίκευση του CagA προκαλεί "hummingbird phenotype". Οι μεταβολές αυτές χαρακτηρίζονται από κυτταρική επιμήκυνση και κυτταρική διασπορά . Πρόσθετη μελέτη δείχνει επίσης ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ της φωσφορυλιωμένης CagA, της αποφωσφορυλίωσης της SHP-2 και της καθοδικής ρύθμισης της κινάσης εστιακής προσκόλλησης, προκαλεί κυτταρική επιμήκυνση. Ένας διαφορετικός μηχανισμός επιμήκυνσης των κυττάρων από τη φωσφορυλιωμένη CagA είναι η δημιουργία ελαττώματος στην κυτταρική ανάσυρση, ωστόσο τα σηματοδοτικά μόρια που είναι προαπαιτούμενα για αυτόν τον φαινότυπο παραμένουν ασαφή. Η φωσφορυλιωμένη CagA παρεμποδίζει την ενζυμική δραστηριότητα της c-Src, η οποία οδηγεί σε αποφωσφορυλίωση τυροσίνης των πρωτεϊνών που δεσμεύουν την ακτίνη, όπως η κορτακτίνη, η εζρίνη και η βινκουλίνη, με τελικό αποτέλεσμα την κυτταρική επιμήκυνση (Εικόνα 3).

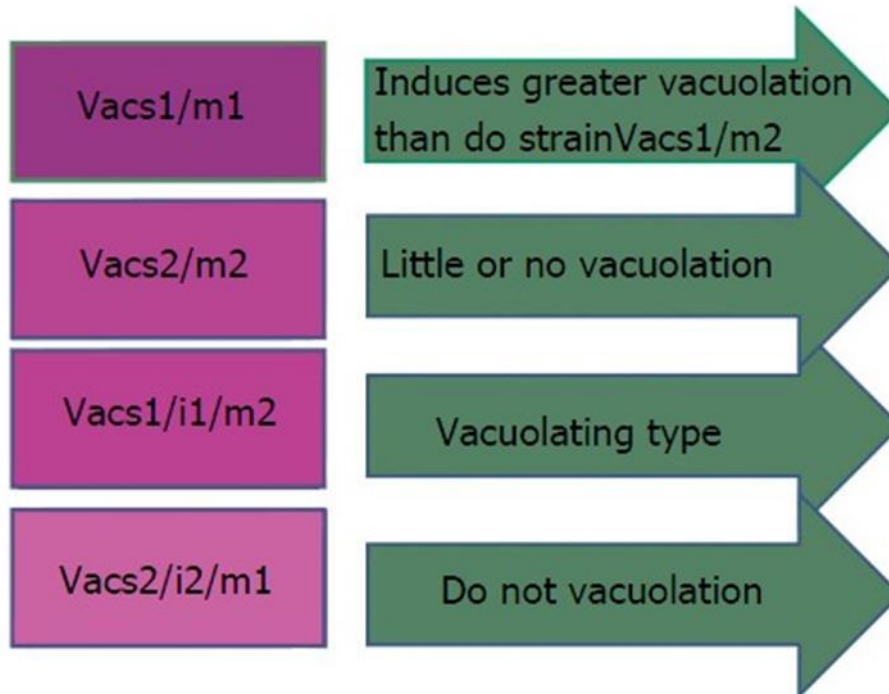
2.3.8.4 VacA

Ένας άλλος σημαντικός ιογενής παράγοντας, ο VacA είναι υπεύθυνος για την αλλοίωση της διασταύρωσης και της κυτταρικής πολικότητας μέσω της σύνδεσης με μόρια στενής διασταύρωσης, όπως η E-καντερίνη, η ZO. Το VacA προκαλεί επίσης αποπόλωση των μιτοχονδριακών μεμβρανών, απελευθέρωση Cytc από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόλυμα και ενεργοποίηση της κασπάσης-3 που ακολουθείται από κυτταρική απόπτωση. T4SS: σύστημα έκκρισης τύπου IV- VacA: κυτταροτοξίνη Vacuolating- ZO: Zonaoccludans- Cytc: H. pylori: Helicobacter pylori.



Εικόνα 4. Αναπαράσταση του κύριου παράγοντα μολυσματικότητας του *Helicobacter pylori*, της κυτταροτοξίνης που περιέχει τρεις περιοχές 1: αλληλουχία σήματος (S) 2: μεσαία περιοχή (m) 3: πρόσφατα αναγνωρισμένη ενδιάμεση περιοχή (i) Οι περιοχές s, m και i διαστρωματώνονται περαιτέρω στους υποτύπους s1, s2, m1, m2 και i1, i2 αντίστοιχα. TLR4: υποδοχέας 4 τύπου Toll- T4SS: σύστημα έκκρισης τύπου IV- VacA: κυτταροτοξίνη Vacuolating- CagPAI: νησίδα παθογένειας Cag- GC: γαστρικός καρκίνος- ROS: Αντιδραστικά είδη οξυγόνου.

Τα στελέχη *H. pylori* που έχουν συνδυασμό VacAs1/m1 ή vacAs1/m1/i1 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε προ-κακοήθη βλάβη και ΓΚ σε σχέση με τα στελέχη vacAs2/m2 ή vacAs2/m2/i2 (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Η κυτταροτοξίνη του *Helicobacter pylori* μπορεί να έχει οποιονδήποτε συνδυασμό αλληλουχίας σήματος και μεσαίας περιοχής με διαφορετικές δραστηριότητες ιογένεσης, όπως αναφέρεται ανωτέρω. Vac: Κυτταροτοξίνη που εκκενώνει.

3. Μεθοδολογία

Σκοπός της παρούσας εργασία είναι η διερεύνηση του ρόλου του *Helicobacter Pylori* στον γαστρικό καρκίνο, μέσω της μεθοδολογικής προσέγγισης της βιβλιογραφικής ανασκόπησης και της χρήσης δευτερογενή δεδομένων από αξιόπιστες βιβλιογραφικές πηγές συμπεριλαμβανομένων βιβλίων άρθρων και άλλων αξιόπιστων ακαδημαϊκών πηγών.

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν Gastric Cancer – Γαστρικός Καρκίνος, *Helicobacter Pylori* – *H. Pylori* ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ρόλος του *Helicobacter Pylori* στον γαστρικό καρκίνο - role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer.

Οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην έρευνα, με βάση το γεγονός ότι η έρευνα παραμένει, πρώτα απ' όλα, μια σωρευτική προσπάθεια (vom Brocke et al., 2009). Όπως και σε κάθε ακαδημαϊκό κλάδο, οι αυστηρές συνθέσεις γνώσεων καθίστανται απαραίτητες για να συμβαδίζουν με την εκθετικά αυξανόμενη βιβλιογραφία στον τομέα της υγείας, ευνοώντας τους επαγγελματίες, τους ακαδημαϊκούς, τους ερευνητές, και τους φοιτητές να ανευρίσκουν, να αξιολογούν και να συνθέτουν το περιεχόμενο ερευνών. Μεταξύ άλλων μεθόδων, οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις είναι απαραίτητες για:

- (α) τον εντοπισμό του τι έχει γραφτεί για ένα θέμα ή θέμα,
- (β) τον προσδιορισμό του βαθμού στον οποίο ένας συγκεκριμένος ερευνητικός τομέας αποκαλύπτει ερμηνεύσιμες τάσεις ή μοτίβα,
- (γ) τη συγκέντρωση εμπειρικών ευρημάτων που σχετίζονται με ένα στενό ερευνητικό ερώτημα για την υποστήριξη πρακτικών βασισμένων σε αποδείξεις,
- (δ) τη δημιουργία νέων πλαισίων και θεωριών και
- (ε) τον εντοπισμό θεμάτων ή ερωτημάτων που απαιτούν περισσότερη διερεύνηση (Paré, Trudel, Jaana, & Kitsiou, 2015).

Οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις μπορούν να λάβουν δύο κύριες μορφές. Η πιο διαδεδομένη είναι η ενότητα "βιβλιογραφική ανασκόπηση" στο πλαίσιο μιας εργασίας σε περιοδικό ή ενός κεφαλαίου σε μια μεταπτυχιακή διατριβή. Το τμήμα αυτό συνθέτει την υπάρχουσα βιβλιογραφία και συνήθως προσδιορίζει τα κενά στη γνώση που καλύπτει η εμπειρική μελέτη (Sylvester, Tate, & Johnstone, 2013). Μπορεί επίσης να παρέχει μια

θεωρητική θεμελίωση για την προτεινόμενη μελέτη, να τεκμηριώνει την παρουσία του ερευνητικού προβλήματος, να δικαιολογεί την έρευνα ως μια έρευνα που συνεισφέρει κάτι νέο στη συσσωρευμένη γνώση ή να επικυρώνει τις μεθόδους και τις προσεγγίσεις για την προτεινόμενη μελέτη (Hart, 1998- Levy & Ellis, 2006).

4. Ανάλυση

Μια μελέτη από την Ιαπωνία σε 1526 ασθενείς παρέχει σαφή στοιχεία ότι η λοίμωξη από *H. pylori* σχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΓΚ [6]. Η απόδειξη ότι το *H. pylori* επηρεάζει τα πρώιμα στάδια της γαστρικής καρκινογένεσης αποδεικνύεται από τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες που δείχνουν συσχέτιση μεταξύ της εκρίζωσης του *H. pylori* και της μείωσης των προ-κακοήθων όγκων. Έρευνες σε πειραματικά προσβεβλημένα ποντίκια της Μογγολίας, παρέχουν στοιχεία σχετικά με την εκρίζωση του *H. pylori* με εξασθένηση της αναπτυξιακής διαδικασίας που σχετίζεται με την εξέλιξη του ΓΚ . Όλες αυτές οι μελέτες πιστοποιούν ότι το *H. pylori* διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη του GC και υποδεικνύουν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* παρέχει προστασία έναντι του GC που προκαλείται από το *H. pylori*. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, του γενετικού πολυμορφισμού του ξενιστή και των χαρακτηριστικών ωτικότητας του βακτηρίου επηρεάζουν συλλογικά την κλινική έκβαση των λοιμώξεων από *H. pylori*.

5. Συμπεράσματα

Ο γαστρικός καρκίνος παραμένει μια σημαντική απειλή για την ανθρωπότητα. Η βελτίωση του βιοτικού επιπέδου, η αύξηση της ευαισθητοποίησης στις πρακτικές υγιεινής και καθαριότητας, η μείωση της κατανάλωσης ορισμένων τροφίμων είχαν ως αποτέλεσμα τη μετρήσιμη μείωση τόσο της επίπτωσης της λοίμωξης από *H. pylori* όσο και του ΓΚ.

Αν και τόσο η λοίμωξη από *H. pylori* όσο και ο ΓΚ παρουσιάζουν τάσεις μείωσης στον ανεπτυγμένο κόσμο, εξακολουθούν να αποτελούν σημαντική απειλή για τον ανθρώπινο πληθυσμό στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ως εκ τούτου, υπάρχει ανάγκη βελτίωσης της έγκαιρης διάγνωσης, του εντοπισμού των παραγόντων κινδύνου, της ανάπτυξης προληπτικών στρατηγικών και της έναρξης έγκαιρων θεραπευτικών παρεμβάσεων, με ιδιαίτερη έμφαση στις αναπτυσσόμενες χώρες. Περαιτέρω, μένει να διερευνηθεί γιατί ένα μικρό κλάσμα των ατόμων που αποικίζονται από το *H. pylori* αναπτύσσουν ΓΚ και η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στους βακτηριακούς, γενετικούς, περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες του ξενιστή.

Πρέπει να διατυπωθούν σαφείς συστάσεις για τον έλεγχο και την έγκαιρη παρέμβαση σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου με οικογενειακό ιστορικό ΓΚ. Το κατά πόσον όλες οι περιοχές υψηλού κινδύνου θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο ρουτίνας για τη λοίμωξη από *H. pylori* είναι ακόμη αμφισβητήσιμο. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με ατροφική γαστρίτιδα ή δυσπλασία του γαστρικού βλεννογόνου διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΓΚ, υπάρχει ανάγκη για ειδικές συστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ενδοσκοπικής παρακολούθησης για τους ασθενείς αυτούς.

Βιβλιογραφία-Αναφορές

1. **Ang TL**, Fock KM. (2014) Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J.* ;**55**:621–628. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. **Arnold M.**, Park J.Y., Camargo M.C., Lunet N., Forman D., Soerjomataram I. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut.* 2020;**69**:823–829. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320234. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. **Chen Y.**, Liu L., Wang X., Wang J., Yan Z., Cheng J., Gong G., Li G. (2013) Body Mass Index and Risk of Gastric Cancer: A Meta-analysis of a Population with More Than Ten Million from 24 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2013;**22**:1395–1408. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0042. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. **Clinton S.K.**, Giovannucci E.L., Hursting S.D. (2019) The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J. Nutr.* 2019;**150**:663–671. doi: 10.1093/jn/nxz268. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. **Correa P.** (2013) Gastric cancer: Overview. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* ;**42**:211–217. doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. **D’Elia L.**, Rossi G., Ippolito R., Cappuccio F.P., Strazzullo P. (2012) Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clin. Nutr.* ;**31**:489–498. doi: 10.1016/j.clnu.2012.01.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. **Díaz P.**, Valderrama M.V., Bravo J., (2018) Quest A.F.G. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front. Microbiol.* ;**9**:5. doi: 10.3389/fmicb.2018.00005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. **Ferro A**, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. (2014) Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer.* ;**50**:1330–1344. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

9. **Graham D.Y.** Helicobacter pylori Update: Gastric Cancer, Reliable Therapy, and Possible Benefits. *Gastroenterology*. 2015;148:719–731.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.040. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. **Houghton J.,** Wang T.C. (2005) Helicobacter pylori and Gastric Cancer: A New Paradigm for Inflammation-Associated Epithelial Cancers. *Gastroenterology*. 2005;128:1567–1578. doi: 10.1053/j.gastro..03.037. [[PubMed](#)] [[Cross-Ref](#)] [[Google Scholar](#)]
11. **Jha S.K.,** Mishra M.K., Saharawat K., Jha P., Purkayastha S., Ranjan R. (2019) Comparison of concomitant therapy versus standard triple-drug therapy for eradication of Helicobacter pylori infection: A prospective open-label randomized controlled trial. *Indian J. Gastroenterol.* ;38:325–331.doi: 10.1007/s12664-019-00949-4. [[PubMed](#)] [[Cross-Ref](#)] [[Google Scholar](#)]
12. **Ladeiras-Lopes R.,** Pereira A.K., Nogueira A., Pinheiro-Torres T., Pinto I., Santos-Pereira R., Lunet N. (2008) Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008;19:689–701. doi: 10.1007/s10552-008-9132-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. **Lofgren J.L.,** Whary M.T., Ge Z., Muthupalani S., Taylor N.S., Mobley M., Potter A., Varro A., Eibach D., Suerbaum S., et al. (2011) Lack of Commensal Flora in Helicobacter pylori–Infected INS-GAS Mice Reduces Gastritis and Delays Intraepithelial Neoplasia. *Gastroenterology*. ;140:210–220.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.048. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. **Malaty HM.** (2007) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* ;21:205–214. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. **Plummer M.,** Franceschi S., Vignat J. (2015) Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int. J. Cancer.* ;136:487–490. doi: 10.1002/ijc.28999. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. **Rieder G,** Merchant JL, Haas R. (2005) *Helicobacter pylori* cag-type IV secretion system facilitates corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian gerbils. *Gastroenterology*. ;128:1229–1242. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. **Romero-Gallo J,** Harris EJ, Krishna U, Washington MK, Perez-Perez GI, Peek RM. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric carcinogenesis. *Lab Invest*. 2008;88:328–336. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

18. **Schulz C.**, Schütte K., Malfertheiner P. (2016) Helicobacter pylori and Other Gastric Microbiota in Gastroduodenal Pathologies. *Dig. Dis.* 34:210–216. doi: 10.1159/000443353. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. **Singh S.P.**, Ahuja V., Ghoshal U.C., Makharia G., Dutta U., Zargar S.A., Venkataraman J., Dutta A.K., Mukhopadhyay A.K., Singh A., et al. (2021)
20. **Singh K.**, Ghoshal U.C. (2006) Causal role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer: An Asian enigma. *World J. Gastroenterol.* ;12:1346–1351. doi: 10.3748/wjg.v12.i9.1346. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. **Shivaram Prasad Singh** , Vineet Ahuja , Uday C Ghoshal , Govind Makharia , Usha Dutta , Showkat Ali Zargar Jayanthi Venkataraman, et al. Management of Helicobacter pylori infection: The Bhubaneswar Consensus Report of the Indian Society of Gastroenterology. *Indian J. Gastroenterol.* :1–25. doi: 10.1007/s12664-021-01186-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. **Sugimoto M.**, Furuta T., Yamaoka Y. (2009) Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of Helicobacter pylori. *J. Gastroenterol. Hepatol.* ;24:1725–1732. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06047.x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. **Uemura N.**, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniguchi K, Sasaki N, Schlemper RJ. (2001) *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* ;345:784–789. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. **Valenzuela M.A.**, Canales J., Corvalan A., (2015) Quest A.F.G. Helicobacter pylori-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World J. Gastroenterol.* ;21:12742–12756. doi: 10.3748/wjg.v21.i45.12742. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. **Wang J.**, Brooks E.G., (2001) Bamford K.B. Negative selection of T cells by Helicobacter pylori as a model for bacterial strain selection by immune evasion. *J. Immunol.* ;167:926–934. doi: 10.4049/jimmunol.167.2.926. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. **Weis V.**, Goldenring J.R. (2009) Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer.* ;12:189–197. doi: 10.1007/s10120-009-0527-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

27. **Wong BC**, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, et al. (2004) *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* ;**291**:187–194. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. **World Health Organization** (1994) International Agency for Research on Cancer: Schistosomes LFaHp. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 61:9–243. [[Google Scholar](#)]
29. **Wroblewski LE**, Peek RM, Wilson KT. (2010) *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev.* ;**23**:713–739. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]