

Role *Helicobacter pylori* v patogenezi karcinomu žaludku

Infekce žaludečního lumen gramnegativní zahnutou tyčkou *Helicobacter pylori* je jistě nejdůležitější faktor vzniku zánětu, atrofické gastritidy a histologického vývoje k žaludečnímu adenokarcinomu.

V patogenezi onemocnění se uplatňují různé faktory virulence této bakterie. Přirozený průběh infekce se může lišit v závislosti na **genetických dispozicích** bakterie a hostitele a v závislosti na prostředí.

Faktory virulence

S faktory virulence *Helicobacter pylori* jsou spjatý čtyři genetické lokusy:

- **cag PAI** (cag Pathogenicity Island) – je patogenetický lokus kódující několik proteinů. Jeden z nich kóduje sekreční systém schopný translokovat CagA (protein kódovaný také v rámci *cag PAI*) do žaludečních epitelových buněk. Tyrosinové zbytky internalizovaného CagA proteinu jsou fosforylovány kinázami rodiny SRC. Fosforylovaný CagA následně aktivuje ERK a tyrosinofosfatázu-2 obsahující SH2 doménu (SRC-homologní 2 doménu). Tento proces se projeví morfologickou proměnou epitelů žaludku. Kmeny *H. pylori* obsahující funkční *cag PAI* mohou indukovat produkci prozánětlivých modulátorů (např. IL-8).
- **vacA gen** – tento gen kóduje vakuolizační cytotoxin. Cytotoxin funguje jako napětově řízený kanál pro hydrogenuhličitánové a organické anionty. Indukuje tvorbu vakuol v eukaryoních buňkách a stimuluje apoptózu epitelů.
- **babA gen** – kóduje protein vnější membrány BabA bakterie, který se váže na antigenkrvní skupiny Lewis B přítomný na membránách žaludečních buněk. Zprostředkovává tak těsnou a pevnou adhezi *Helicobacter pylori* na žaludeční stěnu.
- **iceA gen** – je gen pravděpodobně spjatý s faktory virulence. Jeho funkce není zcela známa. Exprese tohoto genu je indukována kontaktem bakterie s žaludeční stěnou a u některých lidí je sdružen s vyšším rizikem peptického vředu.

Prozánětlivé působení *H. pylori*

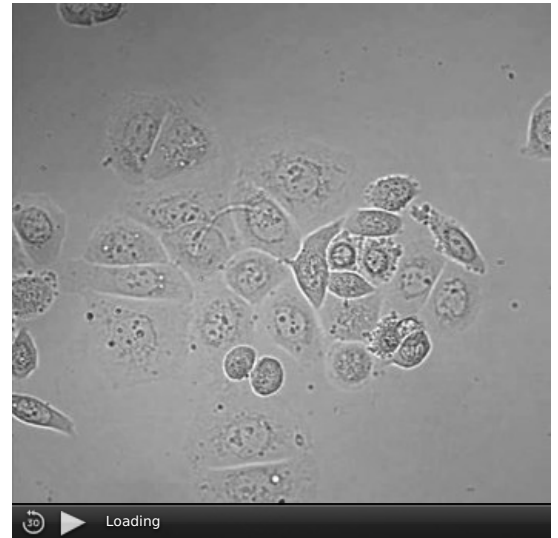
H. pylori svými faktory virulence podněcuje **zánětlivou odpověď** na žaludeční stěně.

Jedna z cest působení bakterie je přes sekreční systém vytvořený geny *cag-PAI*. Vytvořený kanál (T4SS – Type 4 secretion system) umožňuje přenést protein CagA přes membránu epitelové buňky žaludku. Po jeho fosforylaci se následně aktivuje kaskáda **MAP-kináz** (mitogen-activating proteinkinase) vedoucí k aktivaci **NFκB** (nukleární faktor κB) a **AP1** (aktivátor protein 1), což vede k produkci prozánětlivých faktorů. Stejně tak může přes T4SS projít i proteoglykan (PG) stěny gramnegativní bakterie, který cestou NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain-1) a **RICK** (receptor-interacting serine-threonine kinase, RIP2) aktivuje rovněž **NFκB** a tím i produkci cytokinů a dalších zánětlivých mediátorů.

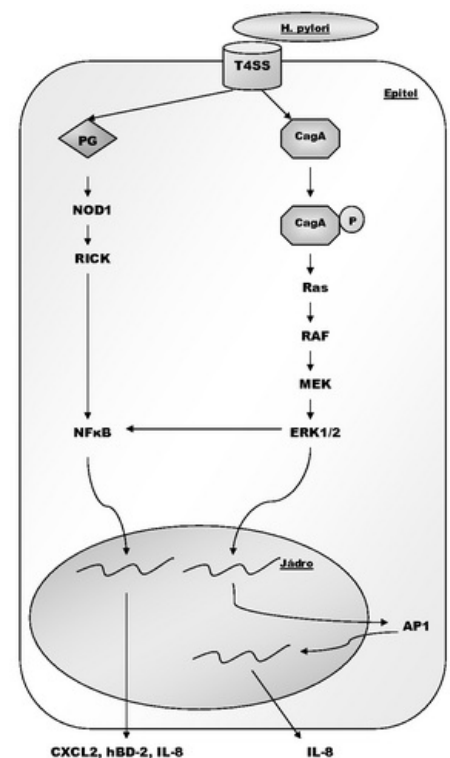
H. pylori ovšem může svým lipopolysacharidem působit i skrze **TLR4** (Toll-like receptor 4), čímž rovněž přes NFκB podněcuje zánětlivou reakci.

Role imunitního systému

V patogenezi žaludečního karcinomu hrají **důležitou roli** také mechanismy imunitní reakce hostitele vůči poškození např. *H. pylori*. Experimentální infekce myši bez T a B lymfocytů bakterií *Helicobacter* nevedla ke změnám žaludeční sliznice. Infekce *Helicobacter spp.* u myši bez B buněk, ale schopných normální T-lymfocytární



Růst *Helicobacter pylori*



Prozánětlivé působení *H. pylori* (upraveno podle Fox, 2007).

odpovědi, došlo k závažné atrofii a metaplázii sliznice. Další pokusy ukázaly, že v patogenezi atrofické gastritidy se podílí konkrétně **Th1 buňky**.

Pokusy na myších rovněž naznačily, že během chronického zánětu může dojít k **náboru hemopoetických buněk** z kostní dřeně, **kmenových buněk**, endoteliálních či epiteliálních progenitorů nebo myofibroblastů. Tyto buňky se usídľují v zánětlivé tkáni a s největší pravděpodobností se podílejí na **progresi onemocnění**.

Přítomnost **zánětlivých mediátorů** představuje pro kmenové buňky **nefyzilogické prostředí**, ve kterém tudíž může dojít k **metaplázii** až **dysplázii**. Dále zvýšená produkce *IL-1β*; způsobuje snížené vylučování žaludečních kyselin. Zvýšené pH je příznivé pro růst bakterií. Jen málo druhů bakterií dokáže přežít v žaludku při normální sekreci žaludečních kyselin. Naproti tomu při pH > 4 je schopna růst již rozsáhlá škála druhů.

Ačkoli by se zdálo, že podávání inhibitorů protonové pumpy (PPIs) při refluxní esofagitidě může zvýšením pH dramaticky zvýšit riziko atrofické gastritidy, dosavadní studie na toto téma jsou rozporuplné a většinou žádnou souvislost neprokazují.

Nesmíme zapomenout ani na zvýšenou produkci volných radikálů v důsledku zánětu. Tvorba ROS (reactive oxygen species, např. v přirozené neutrofilní imunitní reakci) a RNS (reactive nitrogen species, např. v důsledku stimulace iNOS - inducibilní NO syntázy - prostřednictvím *NF-κB*) vede k dalšímu poškozování tkáně, buněčných struktur a také k četným mutacím DNA.

Molekulární mechanizmy

Molekulární mechanizmy karcinomu žaludku zahrnují poruchy a mutace protoonkogenů (*c-met*, *c-erbB2*), tumorsupresorových genů (*TP53*, *APC*, *RAR&beta*; rodina *RUNX*), molekul buněčné adheze (E-kadherin, CD44) a molekul kontrolujících buněčný cyklus (cyklin E, p27, E2F). Další genetické abnormality se mohou týkat nestability mikrosatelitních sekvencí (spojené s mutacemi mismatch-repair genů), růstových faktorů a cytokinů. Tyto faktory se mohou uplatnit v karcinogenezi ať už zvýšenou proliferací buněk, poruchou opravných mechanismů DNA buňky, nekontrolovaným růstem či stimulačím růstu okolních buněk. Zde se popisuje i vliv potravy, neboť dusičnany přítomné v potravinách (např. uzeninách, ale i zelenině) mohou být redukovány na dusitaný a případně až na nitrosaminy, které mají mutagenní účinky.

V etiologii a patogenezi karcinomu žaludku se uplatňují bakteriální, genetické, imunitní a molekulární faktory. Klíčovým stimulem je zřejmě přítomnost *H. pylori* v žaludku. Eradikace *H. pylori* může nejen zastavit patologické změny stěny žaludku, ale dokonce může dojít ke zvratu atrofie a obnovení normální architektury žaludeční stěny. Vývoj onemocnění probíhá od zánětu přes atrofickou gastritidu, intestinální metaplázii a dysplázii až k adenokarcinomu. Záleží na genetické výbavě bakterie i hostitele, zda-li dojde k progresi onemocnění, nebo zda infekce *H. pylori* bude asymptomatická. [zdroj?]

Odkazy

Související články

- Viry
- Virulence
- Žaludek
- Karcinom žaludku
- Helicobacter pylori

Externí odkazy

- Rakovina žaludku (<https://nemoci.vitalion.cz/rakovina-zaludku/%7C>)
- Helicobacter pylori (<http://www.rehabilitace.info/zdravotni/helicobacter-pylori-priznaky-lecba-a-jak-se-testuje/%7C>)

Převzato z

Použitá literatura

Reference