

نقش هلیکوباکتریلوری در ایجاد سرطان معده

دکتر ایرج سبحانی^۱، دکتر مسعود سهرابی^۲

۱ - استاد دانشگاه پزشکی پاریس ۲ - فلوی بخش گوارش بیمارستان هانری موندور

معرفی نویسنده

دکتر ایرج سبحانی در سال ۱۳۳۷ در سوسنگرد در جنوب ایران متولد شد و پس از تحصیلات مقدماتی در ایران، رهسپار فرانسه شد و تحصیلات پزشکی خود را در آنجا ادامه داد. وی تز دکترای خود را نزد پروفسور Bonfils استاد کرسی گاستروانترولوژی در دانشگاه پاریس در بیمارستان Bichat با درجه بسیار عالی گذراند. علاقه ایشان به تحقیق در مورد هورمون‌های دستگاه گوارش، تومورهای اندوکراین و سرطان باعث شد که در مرکز تحقیقات Inserm پاریس یک گروه تحقیقاتی به ابتکار خود ایجاد کند که توجه ویژه‌ای به هلیکوباکتریلوری داشت. ایشان همچنین در پاتوفیزیولوژی دستگاه گوارش (پروستاگلاندین، لپتین، پاف* و ترشحات اسید معده) کار کرده و بررسی‌های متعددی در بیماری‌های گوارشی (درمان زخم اثنی عشر، یبوست، بیماری‌های مقعد، کولیت اولسروز، تشخیص تومور اندوکراین به وسیله سینتیگرافی) انجام داده‌اند. از دکتر سبحانی بیش از ۵۴ مقاله تحقیقاتی در مجلات معتبر بین‌المللی و ملی فرانسه منتشر شده است. وی در سال ۱۹۹۶ به عنوان دانشیار و در سال ۱۹۹۹ به عنوان پروفسور در رشته گاستروانترولوژی برگزیده شد و در حال حاضر در بیمارستان Henri-Mondor (پاریس) در گروه متخصصین گاستروانترولوژی به کار و تدریس مشغول است. دکتر سبحانی از جمله پژوهشگران بسیار فعال و علاقه‌مند ایرانی در رشته گاستروانترولوژی در فرانسه است که به میهن خود عشق می‌ورزد و با همکاران ایرانی خود در ارتباط است و از سه سال پیش رابطه علمی ثمربخشی با مرکز تحقیقات کبد و گوارش دانشگاه تهران در بیمارستان شریعتی برقرار نموده است. دکتر سبحانی همچنین با پژوهشگران کشورهای شمال آفریقا (تونس) و کلمبیا تحقیقات مشترک انجام می‌دهند. ضمن تشکر از پروفسور سبحانی که این مقاله را برای مجله گوارش ارسال کرده‌اند امیدواریم که سایر ایرانیان مقیم کشورهای خارج هم مانند ایشان، با برقراری ارتباط با پژوهشگران ایران به اعتلاء علمی میهن خود و راهنمایی جوانان علاقه‌مند به تحقیق در ایران همت گمارند.

سردبیر

* PAF = Platelet activating Factor

خلاصه

سرطان معده از سرطان‌های شایع بخصوص در کشور ژاپن و منطقه آمریکای جنوبی است که بروز (incidence) آن در سال بین ۱۰ تا ۷۰ نفر در هر صد هزار نفر است. با پایان جنگ دوم جهانی شیوع این سرطان در کشور فرانسه کمتر شده است و اکنون کمتر از ده درصد مرگ و میرهای ناشی از سرطان در این کشور را باعث می‌شود. هلیکوباکتریلوری، عوامل ژنتیک و برخی مواد غذایی در ایجاد این سرطان نقش دارند. هلیکوباکتریلوری عفونت بسیار شایعی است و یکی از عوامل بسیار مهم در ایجاد سرطان معده نیز به شمار می‌رود. این که با ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری بروز سرطان معده کاهش می‌یابد یا نه به درستی روشن نیست. در حال حاضر اعتقاد عمومی محققان بر آن است که علاوه بر افرادی که مبتلا به زخم پپتیک هستند، هلیکوباکتریلوری در بستگان درجه یک کسانی که دچار سرطان معده هستند نیز ریشه‌کن شود.

گل واژگان

بیماری‌زایی، هلیکوباکتریلوری، سرطان معده

مقدمه:

پس از چندین سال می‌تواند به سرطان منجر شود. مطالعات جدید در زمینه دفاع بدن در مقابل عوامل مهاجم به خصوص در مورد سطح و چگونگی پاسخ التهابی در معده افق جدیدی را جهت شناسایی افراد در معرض خطر گشوده است. با توجه به آن که بیشتر افراد مبتلا به هلیکوباکتریلوری به سرطان معده مبتلا نمی‌شوند، شناسایی افراد در معرض خطر به درمان صحیح آنها کمک خواهد کرد و از مصرف دارو در گروه بسیار زیادی که نیازی به درمان ندارند جلوگیری خواهد کرد.

سرطان معده یکی از شایعترین سرطان‌ها در تمام جوامع بشری است. این بیماری در ژاپن، چین و آمریکای جنوبی بالاترین شیوع را دارد (۷۰ - ۱۰ نفر در هر صد هزار سال). تلفات ناشی از این بیماری حدود ۱۰ نفر در هر صد هزار نفر در سال است. بررسی‌ها نشان می‌دهند که عوامل مختلفی در وقوع سرطان معده نقش دارند که هلیکوباکتریلوری (H. pylori) از مهمترین آنهاست. این میکروب در معده باعث گاستریت می‌شود و

تاریخچه بیماری

سرطان معده در تاریخ نیز نقش داشته است! جالب است بدانیم که بر اساس گزارش رسمی کالبدشکافی ناپلئون بناپارت در اثر سرطان معده درگذشته است. همچنین برادر، دو خواهر، پدر و احتمالاً عمه وی نیز در اثر همین بیماری جان خود را از دست داده‌اند. بر اساس این اطلاعات احتمالاً این بیماری در بستگان ناپلئون بناپارت به صورت خانوادگی (familial) وجود داشته است.

در قرن نوزدهم میلادی سرطان معده نیمی از تومورهای گزارش شده را در برمی‌گرفت که ۴۰٪ آن مربوط به مردان بود^(۱). در دهه اول قرن بیستم میلادی با افزایش چشمگیر وقوع سرطان معده مواجه هستیم. در این سال‌ها تئوری ارثی بودن سرطان کاملاً مورد قبول بود، و در سال ۱۹۲۷ برای اولین بار گاستریت مزمن به عنوان حالت پیش‌بدخیمی مطرح و به نام «محرک مزمن» خوانده شد^(۲). در نیمه دوم قرن بیستم شاهد توجه ویژه به بررسی اپیدمیولوژی سرطان معده و کاهش بروز آن در کشورهای صنعتی هستیم (تنها در ژاپن هنوز سرطان معده از شیوع بالایی برخوردار است). در همین حال سطح بهداشت عمومی افزایش یافت. شناسایی هلیکوباکتریلوری در ابتدای دهه هشتاد میلادی افق جدید فیزیوپاتولوژیکی را در برخورد با سرطان معده گشود. بر اساس اطلاعات موجود این عفونت اکثراً در کودکان زیر ۱۰ سال ایجاد می‌شود و ابتدا گاستریت انترستیسیل (Interstitial) ایجاد می‌کند. سپس گاستریت مزمن ایجاد می‌شود که در بیشتر اوقات هیچ مشکلی برای فرد ایجاد نمی‌کند^(۳). در برخی افراد این عفونت و گاستریت ایجاد شده سبب بروز زخم معده یا اثنی عشر می‌شود. در موارد کمتری هم فرد ممکن است به سرطان معده یا نوع خاصی از لنفوم به نام MALT lymphoma دچار گردد. لازم به ذکر است که بر اساس شواهد موجود عفونت به هلیکوباکتریلوری حتی در بروز سرطان‌های ارثی و خانوادگی معده نیز نقش دارد.

۱- اپیدمیولوژی

به نظر می‌رسد که عفونت با هلیکوباکتریلوری در بیش از ۵۰٪ مردم جهان وجود داشته باشد. این شیوع به عوامل جغرافیایی، وضعیت اقتصادی - اجتماعی و نیز سن افراد وابسته است. به طوری که در کشورهای پیشرفته ۲۲ و ۶۶ درصد مبتلایان به ترتیب در سنین ۲۰ و ۶۰ سالگی بوده‌اند^(۴). به رغم تحریک سیستم ایمنی توسط باکتری، دفاع بدن برای کنترل و از بین بردن میکرب کافی نیست. در اثر ایجاد عفونت در بدن آنتی‌بادی علیه هلیکوباکتریلوری ایجاد می‌شود که همان طور که ذکر شد نقش دفاعی ندارد، اما می‌توان از آن برای تشخیص وجود عفونت بهره جست.

شواهد موجود نشان می‌دهند که تنها ۳٪ مبتلایان به هلیکوباکتریلوری دچار سرطان مهاجم معده می‌شوند^(۵). رابطه

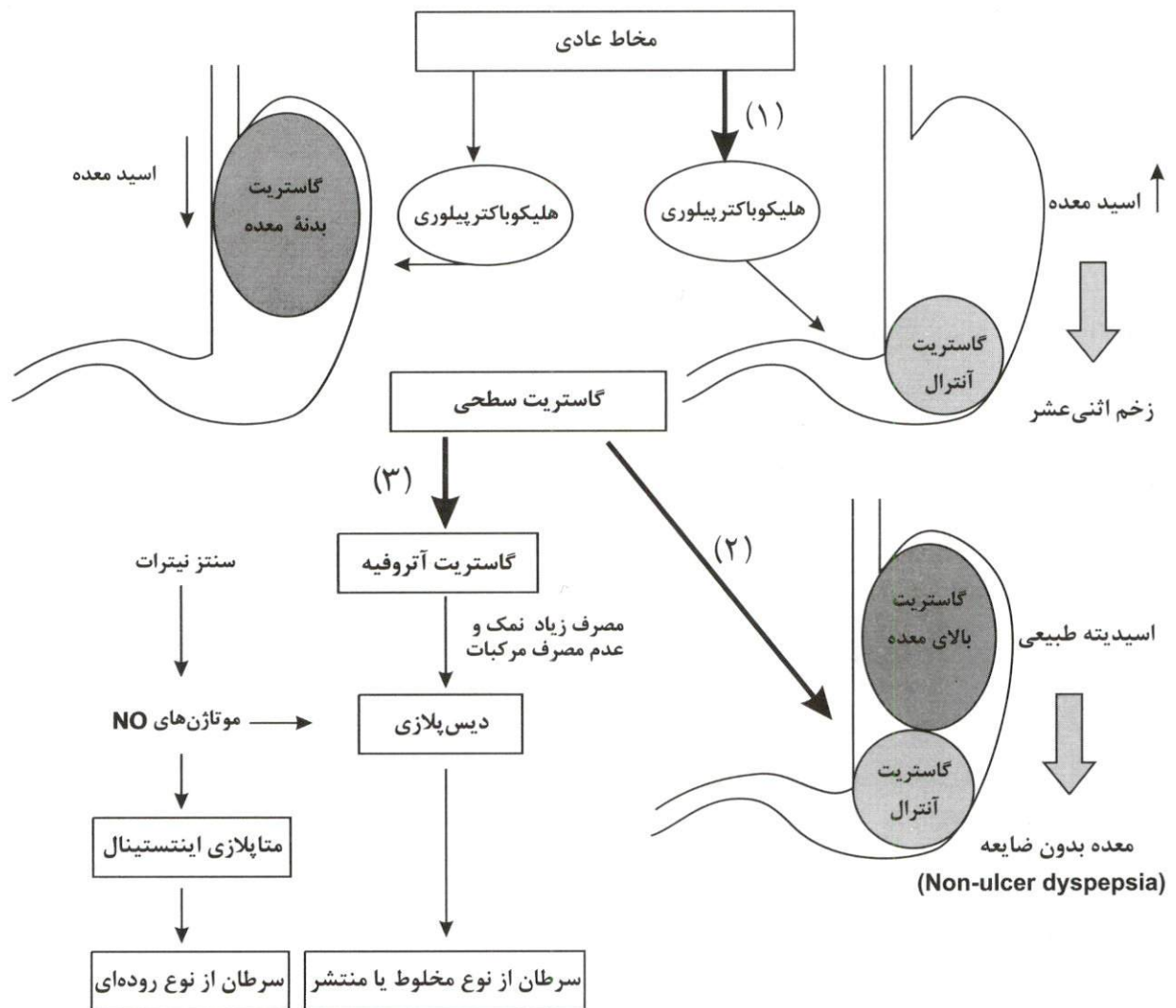
آدنوکارسینومای معده با عفونت با هلیکوباکتریلوری ابتدا بر اساس یافته‌های اپیدمیولوژیک مطرح شد. در مطالعه‌ای شاهد - موردی که توسط خانم Parsonnet و همکاران وی بر روی ۱۰۹ بیمار دچار سرطان معده و ۱۰۹ شاهد با توجه به سن، جنس و محل زندگی انجام شد چنین ارتباطی نشان داده شد. (این افراد از یک کوهورت ۱۲۸۹۹۲ نفری که سرم آنها از لحاظ وجود آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتریلوری بررسی شده بود، انتخاب شدند. سرم این افراد به طور متوسط ۱۴/۲ سال نگهداری شده بود). در این مطالعه ملاحظه شد که شیوع مثبت بودن سرولوژی هلیکوباکتریلوری در بیماران و در گروه شاهد به ترتیب ۸۴٪ و ۶۱٪ است. خطر نسبی (relative risk) وقوع کانسر معده در افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری در این مطالعه ۳/۶۱ (۷/۳ تا ۱/۸ CI: ۰/۹۵) بود^(۶). مطالعات مشابه میزان خطر نسبی را از ۱/۷ تا ۶ گزارش کرده‌اند. در یک بررسی جامع (متاآنالیز) که ارتباط هلیکوباکتریلوری و سرطان معده را بررسی کرده بودند در مجموع ۱۲ مطالعه، ۱۲۲۸ مورد فرد مبتلا به سرطان معده با odds ratio (OR) ۳/۰۶ شاهد مقایسه شدند. در این متا-آنالیز (OR) ۳ برابر ۳ (۲/۳ - ۳/۸ CI: ۰/۹۵) به دست آمد. بر اساس شواهد به دست آمده، در سال ۱۹۹۴ کانون بین‌المللی تحقیقات سرطان IARC^۱ هلیکوباکتریلوری را به عنوان عامل سرطانزا در انسان معرفی کرد^(۸).

II - ضایعات پیش‌بدخیمی و هلیکوباکتریلوری

انسان به عنوان منبع هلیکوباکتریلوری شناخته می‌شود. انتقال آن در دوران کودکی می‌تواند از طریق مدفوع یا آب دهان افراد آلوده باشد^(۳). پس از بلع میکروب، معده اولین خاستگاه هلیکوباکتریلوری است. موارد مقاوم گاستریت ناشی از این عامل شرح داده شده است که هیچکدام منجر به سرطان معده نمی‌شوند. گاستریت محدود به آنتروم، گاستریت نوع B خوانده می‌شود و در مجموع با زخم پپتیک و افزایش ترشح اسید همراهی دارد. این حالت به هیچ وجه با کانسر معده همراه نیست^(۹). در مقابل، گاستریت محدود به تنه معده همراه با کاهش پبشرونده ترشح اسید است. برخی از افراد مبتلا به گاستریت تنه معده پس از چندین سال دچار آتروفی کامل مخاط معده می‌شوند. بعضی افراد این گروه دچار سرطان معده می‌شوند. پیش از شناسایی هلیکوباکتریلوری رابطه علت و معلولی بین گاستریت آتروفیک مزمن با سرطان معده شناخته شده بود. در واقع هلیکوباکتریلوری یکی از مهمترین عوامل ایجاد آتروفی توتال معده است^(۱۰). از لحاظ بافت‌شناسی، تمام انواع سرطان معده با هلیکوباکتریلوری همراه هستند.

۱ - International Agency for Research on Cancer (لیون، فرانسه)

شکل ۱ - نمای شماتیک اثر هلیکوباکتریلوری در بروز کانسر معده.



هلیکوباکتریلوری از طریق خوراکی (راه غالب) خود را به معده می‌رساند (۱). قبل از بروز گاستریت انتروم، اول ترشح اسید معده کاملاً مهار شده و سپس به دنبال التهاب مخاط معده این مهار از بین می‌رود (۱۷). این حالت همراه با افزایش ترشح اسید و زخم معده است و یا می‌تواند همراه با یک گاستریت مختلط (میکس) باشد که طی آن ترشح اسید تغییری ندارد و هیچگونه بیماری خاصی (به جز سوءهاضمه بدون زخم) دیده نمی‌شود (۲). در برخی موارد خاص، گاستریت به ویژه در فوندوس وجود دارد، ترشح اسید کاهش نشان می‌دهد و آتروفی مخاط دیده می‌شود (۳). این حالت همراه با خطر بروز سرطان معده با گذشتن از مرحله پیش‌بدخیمی است. دو فرضیه برای شرح گوناگونی ضایعات پیش‌بدخیمی مطرح شده است. فرضیه اول توسط Correa ارائه شد که طی آن هلیکوباکتریلوری با ایجاد تغییرات خواص فیزیکی و شیمیایی در مخاط معده آن را در برابر عوامل کانسروژن حساس می‌سازد. رژیم غذایی (سرشار از نمک و احتمالاً اسید آسکوربیک) احتمالاً در این مسیر نقش دارند. افت pH عاملی کمک کننده در تکثیر بیش از حد باکتری‌های روده و در پی آن فعالیت آنزیم نیترات اکسید (NO) است که باعث تبدیل نیترات‌ها به نیتروزآمین، حامل کانسروژن، می‌شود. در این مرحله متاپلازی روده‌ای پیش‌رونده‌ای را شاهد هستیم که سرطان به ویژه از نوع روده‌ای به دنبال آن پیش می‌آید. این نوع سرطان شکل شایع سرطان معده است. لازم به ذکر است که سرطان معده از نوع منتشر، بیشتر در جوانان ملاحظه می‌شود. شاخص ژنتیکی میزبان به خصوص در زمینه پاسخ التهابی عامل مهمی در خطر بروز سرطان معده محسوب می‌شود.

امر در آسیب‌دیدگی DNA نقش دارد. میزان پاسخ سیتوکینی سلول در افراد مختلف، متغیر است. پلی‌مورفیسم پروموتورهای ژن‌های سیتوکین‌ها در این امر نقش محوری دارند. در In Vitro ملاحظه شده که هلیکوباکتریلوری قادر به تحریک آپوپتوز سلول اپی‌تلیال معده از طریق اوره‌آز (Urease)، پروتئین VacA و مسیر لیگاند FAS می‌شود. در مقابل سوش Cag A+ دارای اثر ضد آپوپتوزی در سلول مخاط معده است^(۱۶). چنین موارد متضاد بیانگر این مطلب است که بالا رفتن اندکس آپوپتوز باعث آتروفی گاستریک می‌شود در حالی که پایین بودن این اندکس باعث وقوع موتاسیون سلولی می‌گردد که توضیحی برای فقدان مرحله گاستریک آتروفیک کامل در برخی سرطان‌های معده است.

ذکر این نکته لازم است که تنها سرطان‌های معده در ناحیه کاردیا با عفونت هلیکوباکتریلوری در ارتباط نمی‌باشند. وقوع سرطان کاردیا، متأسفانه در حال افزایش است (به ویژه در افراد با سابقهٔ رفلکس معده به مری). باید دقت داشت که از بین بردن عفونت هلیکوباکتریلوری موجب افزایش رفلکس معده به مری می‌شود^(۱۷).

III - عوامل افزایش‌دهنده خطر وقوع سرطان در عفونت هلیکوباکتریلوری.

این عوامل را می‌توان در دو قسمت مرتبط با باکتری و وابسته به بیمار بررسی کرد.

الف. نقش سوش باکتری.

در چند سال اخیر مطالعات جالبی در مورد شناسایی چگونگی بیماری‌زایی هلیکوباکتریلوری انجام گرفته است. پروتئین Cag A (Cytotoxin associated genes A) با وزن مولکولی ۱۲۸ کیلو دالتون در ۷۰-۶۰ درصد سوش‌های هلیکوباکتریلوری بر اساس مناطق جغرافیایی دیده می‌شود. این پروتئین توسط ژن Cag ساخته می‌شود.

به نظر می‌رسد که ژن مذکور باعث ترشح چندین پروتئین مشابه با پروتئین ترش‌حی نوع IV باکتری گردد. ذکر این نکته جالب است که در چندین خانوادهٔ باکتریایی (بوردوتلا پروتئوس، لژیونلا پنومونیه، هلیکوباکتریلوری و ...) ترشح پروتئین IV دیده می‌شود. این پروتئین می‌تواند سبب جابه‌جاشدگی (ترانسلوکاسیون) ژن‌ها در سلول‌های میزبان شود. به عنوان مثال این پروتئین‌ها ساخت انترلوکین ۸ (IL8) را در سلول‌های میزبان تحریک می‌کنند. هلیکوباکتریلوری این عمل را از دو طریق انجام می‌دهد.

اول به کمک عامل نوکلر کاپا - B (NF - KB) که از مسیر P21-Kinase فعال می‌شود و دوم به کمک AP-1 که خود از

در یک مطالعهٔ کوهورت ژاپنی بر روی ۲۷۰ بیمار ملاحظه شد که خطر نسبی وقوع گاستریک آتروفیک و سرطان معده، پس از هشت‌سال به ترتیب ۴ و ۳ مرتبه در مبتلایان به هلیکوباکتریلوری بیشتر است^(۱۱). همچنین خطر نسبی وقوع سرطان معده Superficial (که به خصوص در ژاپن دیده می‌شود) با وجود هلیکوباکتریلوری پنج برابر می‌شود^(۱۲). بر خلاف گاستریک منتشر، گاستریک آتروفیک مولتی‌فوکال رابطهٔ قوی با هلیکوباکتریلوری دارد. در این بیماران متاپلازی نوع روده‌ای (intestinal) در معده اتفاق می‌افتد. هلیکوباکتریلوری خطر نسبی بروز این نوع متاپلازی را ۴/۵ برابر می‌کند. متاپلازی روده‌ای حتی پس از درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری برگشت‌ناپذیر است. در این مرحله امکان ناپدید شدن هلیکوباکتریلوری به صورت خود به خود و کاهش سطح آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتریلوری و حتی از بین رفتن آن وجود دارد. در مجموع می‌توان گفت بین سرطان معده از نوع منتشر با هلیکوباکتریلوری رابطه وجود دارد. Odds ratio بروز سرطان معده نوع منتشر و نوع روده‌ای به ترتیب ۸ و ۳ تا ۴ است^(۶).

همان‌طور که گفته شد هلیکوباکتریلوری در اکثر موارد منجر به بروز سرطان نمی‌شود. همچنین همهٔ سرطان‌های معده از نوع روده‌ای نیستند و به دنبال آتروفی «توتال» یا «منتشر» معده رخ نمی‌دهند. توصیف سرطان‌زایی که توسط Correa^(۱۰) انجام شده است می‌تواند در درک بهتر مکانیسم بیماری کمک کننده باشد، اگرچه این مکانیسم را نمی‌توان به همهٔ سرطان‌ها تعمیم داد. عوامل متعددی در وقوع سرطان معده دخیل هستند که در این بین باکتری هلیکوباکتریلوری نقش مهمی دارد. سوش باکتری، رژیم غذایی همچنین تفاوت‌های فردی، هر یک در این روند جایگاه خاص خود را دارا هستند (شکل ۲). از جنبهٔ عملی سه مکانیسم انتهایی^(۱۳، ۱۴، ۱۵)، پرولیفراسیون، آپوپتوز سلولی (مرگ برنامه‌ریزی‌شده)^۱ در وقایع بعد از عفونت با هلیکوباکتریلوری نقش دارند. مثال‌های زیر برخی جنبه‌های پیچیده مکانیسم بیماری‌زایی باکتری را بیان می‌کنند.

در بیشتر موارد باکتری هلیکوباکتریلوری در سلول اپی‌تلیال معده از طریق مهار پروتئین P27 باعث توقف چرخه سلولی در سطح G₁ می‌گردد. این امر با بازخورد منفی منجر به افزایش واکنشی گاستریک در خون می‌شود^(۱۶). از سوی دیگر هلیکوباکتریلوری به صورت مستقیم (مسیر COX-2) یا غیرمستقیم (مسیر COX-1) سبب فعالیت گلوکوکورטיکال «یک» و «دو» می‌شود. افزایش COX-2 در بافت از نشانه‌های پیش‌بدخیمی است. شدت فعالیت COX-2 در سلول معده به سوش باکتری بستگی دارد. مهار فسفولیپاز A₂ (PLA₂)، سبب پاسخ سیتوکین و سنتز مونواکسید نیتروژن (NO) می‌گردد. این

۱ - خودمردگی یا مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلولی = Apoptosis

دیده شده است^(۲۴). این اثر با کمک روش DNA Microarray، که توسط آن می‌توان به خوبی فعال شدن ژن‌های سلول میزبان توسط هلیکوباکتری پیلوری را شناسایی کرد، بررسی شده است.

ب. نقش هیپوکلریدری

میزان ترشح اسید در میزبان نقش مهمی در پیامد عفونت با هلیکوباکتری پیلوری بازی می‌کند. در افرادی که میزان ترشح اسید طبیعی یا بالاست، گاستریت به خصوص در ناحیه آنتروم دیده می‌شود. این افراد در معرض بروز زخم دوازدهه هستند و احتمال بروز سرطان معده در ایشان نزدیک به صفر است. در مقابل، در افرادی که مقدار ترشح اسید کمتر از معمول است، پان‌گاستریت مزمن ایجاد شده و خطر بروز سرطان معده افزایش می‌یابد^(۲۵،۲۶). در این حالت در اثر کاهش ترشح اسید هیپرگاسترینمی واکنشی رخ می‌دهد که اثر تروفیک بر روی مخاط معده دارد. در موش صحرایی (Gerbile) سرطان معده ثانویه به هیپرگاسترینمی ناشی از عفونت با هلیکوباکتری پیلوری منجر به افزایش تکثیر سلولی در آنتروم (بدون گاستریت حاد آنترومی) می‌گردد. در حالی که در حضور گاستریت به تنهایی افزایش تکثیر سلولی با تحریک خودمرگی سلولی (آپوپتوز) تعدیل می‌شود^(۲۷). در مدل دیگر (موش با تغییر ژنتیکی INS-GAS) که در آن ژن انسانی حاوی تحریک‌کننده ژن انسولین الحاق شده، عفونت معده با هلیکوباکتر Felis با افزایش گاسترین، آتروفی و هیپوکلریدری همراه بوده است. هلیکوباکتر Felis اثر مساعدکننده‌ای برای بروز دیسپلازی و سرطان داشت^(۲۸). امروزه ریشه‌کن‌سازی عمومی هلیکوباکتری پیلوری قبل از درمان بلندمدت با مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) به طور عمومی توصیه نمی‌شود.

پ. نقش ژنتیک میزبان

وراثت در بروز سرطان معده نقش دارد. در سال ۱۹۹۸ اولین بررسی مولکولی بر اساس شواهد موتاسیون رده سلولی ژرمینال ژن CDH۱ مربوط به E-Cadherine در سه خانواده از بومیان مائوری انجام گرفت^(۲۹). به خوبی معلوم شده است که موتاسیون‌های سوماتیک این ژن در بروز برخی از موارد اسپرادیک سرطان معده همراه با برخی عوامل محیطی نظیر هلیکوباکتری پیلوری، نقش دارند^(۳۰).

بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در سرطان‌های معده فامیلی عوامل محیطی نقش مهمی را بازی می‌کنند. جالب آن که شیوع عفونت با هلیکوباکتری پیلوری، بر اساس سرولوژی، در افراد با سابقه خانوادگی سرطان معده نسبت به افراد بدون سابقه خانوادگی بیشتر بوده است (به ترتیب ۶۹ و ۴۴ درصد). این امر دلالت بر نقش هلیکوباکتری پیلوری در وقوع سرطان معده فامیلی

طریق CrTase فعال می‌شود. این مجموعه باعث فعال شدن آبشار ERK/MAP Kinase و فسفریله شدن ERK-1 و C-jun می‌شود^(۵).

مطالعات بالینی نشاندهنده وجود رابطه بین Cag A و گاستریت، آتروفی گاستریک و سرطان است^(۱۸ و ۱۹). آثار ابتلا به باکتری بر اساس سوش آن متفاوت خواهد بود. چنین گوناگونی برخوردهای متفاوتی را طلب می‌کند. Israel و همکارانش با بهره‌گیری از سیستم Microarray اقدام به بررسی توالی کامل دو سوش متفاوت هلیکوباکتر کردند که اولی اختصاص به زخم دوازدهه و دومی اختصاص به زخم معده داشت و هدف آن شناسایی ژن‌های باکتریایی مسئول فعال‌سازی متفاوت مسیره‌های سیگنال داخل سلول میزبان بود^(۲۰). ژن دخیل در تحریک سیگنال تولید IL8، تکثیر سلولی و مکانیسم ضد آپوپتوز در سوش‌های مولد زخم دوازدهه نسبت به زخم معده بیشتر بود. نتایج مشابهی توسط گروه دیگری از محققان به دست آمد^(۲۱) که طی آن نشان داده شد که ژن‌های کد شده توسط سوش کانسرورژن باکتری باعث بروز عوامل نسخه‌برداری (C-jun, BTEB2, ETR101) می‌شوند و یا از طریق مسیر ترجمه سیگنالی (MAP Kinase, IGF) اثر خود را می‌گذارند.

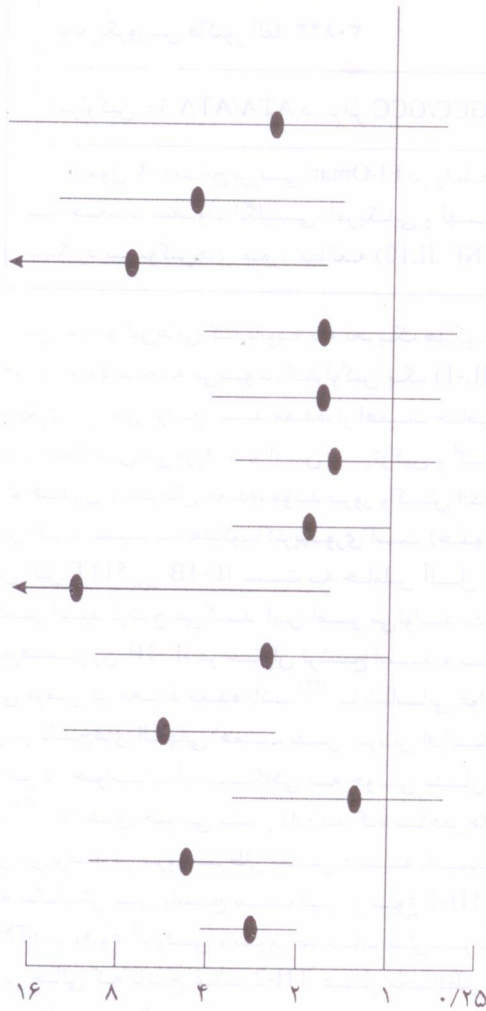
یکی دیگر از عوامل دخیل در بیماری‌زایی باکتری Vac A است. این پروتئین با وزن مولکولی ۹۰ کیلو دالتون در حدود ۵۰ تا ۶۵ درصد سوش‌های هلیکوباکتری پیلوری یافت می‌شود^(۲۲). این پروتئین باعث واکنش‌های سلول اپی‌تلیال در In Vitro و In Vivo در انسان می‌شود و توسط ژن Vac A کد شده و در بیماری‌زایی باکتری نقش دارد. ژنوتیپ S۱ این ژن با خطر وقوع زخم و سرطان معده همراه است^(۵ و ۲۳). نقش دقیق این ژن در وقوع سرطان معده کاملاً روشن نشده است. توکسین Vac باعث ایجاد منافذی در غشای سلولی می‌شود که نسبت به آنیون‌ها به صورت اختصاصی عمل کرده و از مسیر فعال‌سازی V-ATPase ایجاد واکنش‌های بزرگ سلولی را سبب می‌شود (پمپ پروتون الکتروژنیک)^(۲۳). نقش دقیق این پروتئین در کارسینوژنز نامعلوم است. به نظر می‌رسد که این عامل از طریق تغییرات در عملکرد میتوکندری و تولید انرژی سلولی، کاهش ذخیره عملی کلسیم یا در آپوپتوز سلولی عمل کند.

پروتئین HP-MP۱، پروتئین دیگری است که در سطح غشای هلیکوباکتری پیلوری وجود دارد و وزن مولکولی آن ۱۶ کیلودالتون است. این پروتئین محرک التهاب است و باعث تحریک تولید TNFα، IL1، IL8، MIP1α می‌شود. اثرات بالقوه سرطان‌زایی این پروتئین در In Vitro و In Vivo در موش

جدول ۱ خطر بروز سرطان معده با عفونت هلیکوباکتری پیلوری

مطالعات اپیدمیولوژی نشان دهنده نقش احتمالی هلیکوباکتری پیلوری در سرطان معده می باشند. خطر نسبی عمومی بروز سرطان در حضور باکتری برابر با ۳ است.

ضریب خطر و ۹۵ درصد محدوده اطمینان



بررسی های مختلفه	سرطان معده		گروه شاهد	
	تعداد	میزان درصد	تعداد	میزان درصد
انگلستان	۹	۶۶/۷	۲۷	۴۴/۴
آمریکای شمالی (I)	۶۲	۸۸/۷	۶۲	۶۱/۳
آمریکای شمالی (II)	۷۴	۹۵/۹	۷۴	۷۵/۷
تایوان	۲۱	۷۱/۴	۱۶۰	۶۰
فنلاند (I)	۷۵	۸۸	۱۳۰	۸۲/۳
چین (I)	۱۱۴	۸۷/۷	۳۳۱	۸۲/۲
چین (II)	۸۲	۶۲/۲	۱۷۴	۵۱/۱
سوئد	۲۷	۸۸/۹	۱۰۸	۴۹/۱
ژاپن	۳۸	۸۹/۵	۱۹۰	۷۳/۷
نروژ	۱۳۲	۹۰/۲	۶۱۴	۶۲/۹
ایسلند	۳۵	۷۷/۱	۱۷۶	۶۸/۸
فنلاند II	۹۳	۹۳/۵	۲۰۴	۷۱/۱
جمع	۷۶۲	۸۶	۲۲۵۰	۶۸/۶

آتروفی در گروهی که سابقه خانوادگی سرطان معده داشتند بیش از گروه دیس پپسی بدون زخم بود (۳۴ درصد در مقابل ۵ درصد)^(۲۸). بر این اساس نقش هلیکوباکتری پیلوری به عنوان نشانگر بروز سرطان معده مورد تردید قرار گرفت. نظریه همراهی پلی مورفیسم ژن IL-1B با خطر آتروفی و وقوع سرطان معده برای اولین بار توسط El Omar مطرح^(۲۷) و سپس توسط سایرین تأیید شد^(۲۹)

می کند^(۳۱). در مطالعه دیگری، مقایسه ای بین صد نفر افرادی که از بستگان درجه اول مبتلایان به سرطان معده بودند با گروه مشابهی که سابقه سرطان معده در خانواده نداشتند انجام گرفت. در گروه اول میزان آتروفی معده و هیپوکلریدری نسبت به گروه شاهد بیشتر بود (۲۷ درصد در مقابل ۳ درصد)، در حالی که فراوانی هلیکوباکتری پیلوری در هر دو گروه یکسان بود (۶۳٪ در مقابل ۶۴٪). پس از Stratification هلیکوباکتری پیلوری، میزان

جدول ۲ - خطر نسبی بروز سرطان بر طبق پلی مورفیسم ژنی

ژن های پلی مورفیسم	انگلستان	لهستان	ایالات متحده امریکا
انترلوکین 1B، *2 511	9/1 (37 - 2/2)	1/9 (2/6 - 1/5)	1/2 (3/4 - 1/3)
انترلوکین، * 2 IRN	5/6 (17 - 1/8)	3/7 (5/7 - 2/4)	4/1 (8/3 - 2)
تومورنکروزیس فاکتور آلفا، *2 308	3/2 (8 - 1/3)	1/6 (2/1 - 1/2)	1/8 (2/9 - 1/2)
انترلوکین 10 ATA/ATA در برابر GCC/GCC	3/4 (8/3 - 1/6)	-	-

جدول ۲ - نتایج بررسی El-Omar در رابطه با همراهی خطر بروز سرطان معده با پلی مورفیسم ژنتیکی میزبان. در سه جمعیت متفاوت انگلیسی، آمریکایی و لهستانی خطر نسبی (۹۵٪ محدوده اطمینان) در بروز آدنوکارسینومای معده با عملکرد سیتوکین های مورد مطالعه (IL10، TNF، IL-1) مرتبط بود.

موش و در غیاب این ژن شاهد وقوع آدنوم و سرطان های مختلف هستیم. در انسان در ۴۲/۲٪ موارد سرطان معده نقص در بروز این خانواده پپتیدی دیده می شود^(۲۴).

۱۷. آیا ریشه کنی هلیکوباکتریلوری دارای اثر محافظتی در مقابل آدنوکارسینوم معده است؟

در مطالعه ای که توسط Uemura و همکاران وی^(۹) انجام شده است تا حدودی به این سؤال پاسخ داده شده است. طی این مطالعه ۱۵۲۶ بیمار، که ۲۸۰ نفر آنان هلیکوباکتریلوری نداشتند، مورد ارزیابی منظم اندوسکوپی قرار گرفتند. طول دوره بررسی ۲/۵ ± ۷/۲ سال بود. در ۳۶ نفر (۲/۹٪) سرطان معده تشخیص داده شد. تمام این افراد هلیکوباکتریلوری داشتند. خطر بروز سرطان معده در تمام افراد مبتلا به هلیکوباکتریلوری به جز کسانی که سابقه زخم اثنی عشر داشتند زیادتر بود. این مطالعه برای اولین بار خطر گذر به بدخیمی در گاستریت های ناشی از هلیکوباکتریلوری را نشان داد.

مطالعه دیگری توسط یک گروه ژاپنی صورت گرفت که نشان دهنده افزایش خطر عود سرطان معده در افراد مبتلا به هلیکوباکتریلوری بود. طی این بررسی افرادی که برای سرطان سطحی اولیه درمان های نگهدارنده گرفته بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. ملاحظه شد که میزان عود سرطان سطحی معده طی چهار سال در افرادی که در آنها هلیکوباکتریلوری ریشه کن شده بود در مقابل گروهی که این درمان را دریافت نکرده بودند، به ترتیب صفر و نه درصد بود^(۲۷). اگرچه بر اساس اطلاعات موجود نقش هلیکوباکتریلوری در بروز سرطان معده اثبات شده است،

از بین سیتوکین هایی که ثانویه به تحریک هلیکوباکتریلوری در مخاط معده ساخته می شوند، انترلوکین یک (IL-1) به دلیل اثر مهاری بر روی ترشح اسید معده، از اهمیت خاصی برخوردار است. ارتباط بین پلی مورفیسم این سیتوکین و گیرنده آن با هیپوکلریدری و سرطان معده، مؤید بروز واکنش التهابی مخفی در این افراد نسبت به هلیکوباکتریلوری است (جدول ۲). افراد حامل آلل 511T ژن IL-1B نسبت به حاملین آلل 511C این ژن کمتر اسید ترشح می کنند. این امر می تواند بیانگر تأثیر پلی مورفیسم ژن IL-1B در میزان ترشح اسید و نیز پاسخ التهابی مزمن در مخاط معده باشد^(۲۴). با شناسایی عوامل ژنتیک مؤثر در پاسخ های التهابی اهمیت نقش میزبان افزایش می یابد. این امر در حیوانات آزمایشگاهی به خوبی نشان داده شده است^(۲۵). مدل های حیوانی نشان داده اند که شاخص های التهاب مزمن می توانند در بروز سرطان نقش داشته باشند. در موش رابطه تنگاتنگی بین پاسخ سیتوکینی از نوع TH-1 (IFγ، IL1، TNF-α) با وقوع آتروفی و بروز ضایعات پیش سرطانی وجود دارد. در حالی که پاسخ غالب TH-2 نقش محافظتی در مقابل آتروفی در این حیوان دارد.

بدون شک پلی مورفیسم ژن های پپتیدهای مؤثر در ازدیاد سلولی در تعیین پاسخ میزبان علیه عامل مهاجم نقش دارند. به جز گاسترین، اثر پپتیدهای دیگر در حال بررسی است. ژن کدکننده پپتیدهای خانواده TFF^۱ که جزو عوامل رشد (Growth Factor) است اثر سرکوبگری بر تومورها دارد. در

(caucasian) به ۳۵ هزار دلار آمریکا در سال بالغ می‌شود. این موارد همراه با تفاوت‌های ژنتیکی هلیکوباکتریلوری و مقادیر خطر متفاوت وقوع سرطان^(۳۹،۳۸) و نیز توجه به استعداد ژنتیکی بیماران برای بروز سرطان معده، ما را از برخورد چشم‌پسته و بدون سیاست صحیح در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری باز می‌دارد.

در ریشه‌کنی باکتری باید به گروه‌های پرخطر توجه کرد: مثل بیماران پس از درمان سرطان سطحی معده یا افراد با سابقه خانوادگی سرطان معده (نظریه گروه پژوهشی اروپایی هلیکوباکتریلوری در سال ۱۹۹۶). سایر افراد در معرض خطر را نیز می‌توان درمان کرد. طرح‌های پژوهشی متعددی برای روشن ساختن زوایای مختلف این ارتباطات در حال انجام است (شامل شناسایی سوش‌های باکتری دخیل در بروز سرطان معده، شناسایی افراد در معرض خطر تشدید پاسخ التهابی در معده). همچنین ریشه‌کنی باکتری در خویشاوندان درجه اول بیماران مبتلا به سرطان معده و بیماران که دچار متاپلازی روده‌ای شده‌اند توصیه می‌شود.

اما هنوز نمی‌دانیم چه کسانی ممکن است از ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری به منظور پیشگیری از سرطان معده سود ببرند^(۳۹،۳۸).

در کشورهایی که سرطان معده شیوع بالایی ندارد، ریشه‌کنی همگانی این باکتری توصیه نمی‌شود. حتی در کشورهای با شیوع بالای سرطان معده نیز ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در سطح عمومی به دلایل اقتصادی و همچنین خطر جدی مقاومت باکتری به آنتی‌بیوتیک‌های رایج امری مطلوب و مورد توافق نیست. از سوی دیگر تلاش‌هایی برای ریشه‌کنی کامل این میکروب در برخی نقاط صورت گرفته که با شکست مواجه بوده‌اند. خانم Parsonnet مطالعه‌ای بر روی نسبت هزینه به تأثیر (cost-effectiveness) شناسایی و ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری انجام داده است^(۴۰). نتایج این مطالعه نشان داده که ریشه‌کنی باکتری تا ۳۰ درصد احتمال وقوع سرطان معده را کاهش می‌دهد. نسبت هزینه به اثربخشی ۲۵ هزار دلار آمریکا در سال بوده است. البته این رقم با میزان شیوع سرطان معده در جمعیت مورد مطالعه مرتبط است به طوری که در ژاپن به ۴۵۰۰ دلار آمریکا در سال و در جمعیت از نژاد سفید

Abstract:

The role of Helicobacter Pylori in development of gastric cancer

Sobhani I (des Universite Paris XII), Sohrabi M

Gastric cancer is a frequent cancer worldwide especially in Japan and South America with an incidence of 10 to 70 people per 100 000 per year. Since the end of the Second World War, its incidence is decreasing in France and currently it is responsible for less than 10% of cancer mortality in this country. H. pylori, host genetic characteristics & diet are known to be involved in the pathogenesis of this cancer. Whether H. pylori should be eradicated in all infected individuals or in selected patients is not known. Relatives of patients with documented gastric cancer and patients with another gastro-intestinal cancer bearing H. pylori should be considered at higher risk for developing gastric cancer and may require H. pylori eradication.

Key words:

Helicobacter pylori, Gastric cancer, Pathogenesis

مراجع:

- 1) Osler W, Mc Crae T. Cancer of the stomach. Philadelphia: Blakiston, 1900
- 2) Parsonnet J. When heredity is infectious. Gastroenterology 2000 ; 118 : 222-227
- 3) Malaty HM, El-Kasabany A, Graham D, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, Yamaoka Y, Berenson GS. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: a follow-up study from infancy to adulthood. Lancet 2002; 359: 931-935
- 4) Gasbarrini G, Pretolani S, Bonvicini F, Gatto MRA, Tonelli E, Mégraud F, et al. A population-based study of Helicobacter pylori infection in a European country: the San Marino study. Relation with gastrointestinal diseases. Gut 1995; 36: 838-844.
- 5) Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. Nature Rev Cancer 2002; 2: 28-37.
- 6) Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer. N Engl J Med 1991; 325: 1127-1131.
- 7) Helicobacter and Cancer cooperative group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001, 49: 347-353
- 8) International Agency for Research of Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Infection with Helicobacter pylori. Lyon: IARC 1994; 61: 177-240.
- 9) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Shlemper RRS. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer. N eng J Med 2001; 345: 784-789
- 10) 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

- 11) Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S, Mukai M, Inokuchi H, Miki K, et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1383-7.
- 12) Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelstein H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
- 13) Denizot Y, Sobhani I, Rambaud JC, Lewin MJM, Thomas Y, Beneveniste J. PAF-acether synthesis by Campylobacter Pylori. *Gut* 1990; 31: 1241-1245
- 14) Sobhani I, Denizot Y, Hochlaf S, Rigaud D, Vatie J, Benveniste J, Lewin MJM, Mignon M. Gastric secretion of PAF-acether and precursors in healthy man: effect of pentagastrin. *Gut* 1993; 34: 1051-1056
- 15) Sobhani I, Bado A, Miozo L, Laigneau JP, Mignon M, Lewin M. Helicobacter pylori stimulates gastric acid secretion via platelet activating factor. *J Physiol Pharmacol* 1996; 47: 177-185
- 16) Labenz J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997; 41: 277-280.
- 17) Sobhani, Canedo S, Alchepo B, Bado A, Vissuzaine C, Chevalier C, Moizo L, Laigneau JP, Mignon M, Lewin MJM. Putative effect of Helicobacter pylori and gastritis on gastric acid secretion in cat. *Am J Physiol* 2002; 282: G727-34
- 18) Van der Hulst RWM, Van der Ende A, Dekker FW, Ten Kate FJW, Weel JFL, Keller JJ, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective one-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 40: 297-301
- 19) Mitchell HM, Hazell SL, Li YY, Hu PJ. Serological response to specific Helicobacter pylori antigens: antibody against CagA antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1785-8.
- 20) Israel DA, Salama N, Arnold CN, Moss SF, Ando T, Wirth HP, Tham KT, Camorlinga M, Blaser MJ, Falkow S, Peek RM Jr. Helicobacter pylori strain-specific differences in genetic content, identified by microarray, influence host inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 107: 611-620
- 21) Chiou GC, Chan CC, Sheu DL, Chen KT, Li YS, Chan EC. Helicobacter pylori infection induced alteration of gene expression in human gastric cells. *Gut* 2001; 48: 598-604
- 22) Mendes EN, Queiraz DMM, Rocha GA, Oliveira CA. VacA genotypes in patients with gastritis, peptic ulcer and gastric carcinoma (abstract). *Gut* 1996; 39: A68.
- 23) Galmiche A, Rassow J, Doye A, et al. The N-terminal 34 kDa fragments of Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome C release. *EMBO J* 2000; 68:6361-6370
- 24) Suganuma M, Kurusu M, Okabe S, Sueoka N, Yoshida Y, Wakatsuki Y, Fujiki H. Helicobacter pylori membrane protein I: a new carcinogenic factor of Helicobacter pylori. *Cancer Res* 2001; 61: 6356-6359
- 25) Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow WH, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 242-249.
- 26) Graham D. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997; 113: 1983-91.
- 27) Peek RM, Wirth HP, Moss SF, Yang M, Abdalla AM, Tham KT, Zhang T, Tang LH, Modelin IM, Blaser M. Helicobacter pylori alters gastric epithelial cell cycle events and gastrin secretion in Mongolian Gerbils. *Gastroenterology* 2000; 118: 48-59
- 28) Wang TC, Dangler CA, Chen D, Goldenring JR, Koh T, Raychowdhury R, Coffey RJ, Ito S, Varro A, Dockray G, Fox JG. Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 36-47
- 29) Caldas C, Carneiro F, Lynch H. T.; Yokota, J.; Wiesner, G. L.; Powell, S. M.; Lewis, F. R.; Huntsman, D. G.; Pharoah, P. D. P.; Jankowski, J. A.; MacLeod, P.; Vogelsang, H.; et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J. Med. Genet.* 1999; 36: 873-880.
- 30) Brenner H, Bode G, Boeing H. Helicobacter pylori among offspring of patients with stomach cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 31-35
- 31) El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, Williams C, Fullarton G, McColl KE. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of H. pylori. *Gastroenterology* 2000; 118: 22-30
- 32) El-Omar EM, Carrington M, Chow WH. IL1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402
- 33) Machado JC, Pharoah P, Sousa S, Carvalho R, Oliveira C, Figueiredo C, Amorim A, Seruca R, Caldas C, Carneiro F, Sobrinho-Simoes M. Interleukin 1b and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 823-829
- 34) Hwang I, Kodama T, Kikuchi S, Sakaki K, Peterson LE, Graham DY, Tamaoka Y. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric acid mucosal interleukin 1b production in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1793-1803
- 35) Fox JG, Wang TC. Helicobacter pylori- not a good bug after all. *N Eng J Med* 2001; 345: 829-832
- 36) Park WS, Oh RR, Park JY, Lee JH, Shin MS, Kim HS, Lee HK et al. Somatic mutations of the trefoil factor family 1 gene in gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; 119: 691-698
- 37) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidem Biomar* 1997; 6: 639-642.
- 38) Correa P, Fontham TH, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-Helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-1888
- 39) Blaser MJ, Berg DE. Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 767-773
- 40) Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modeling cost effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348: 150-154