

# Παθογένεια – Ανοσολογία

Διονύσιος Σγούρας

## Εισαγωγή

Η λοίμωξη από Ελικοβακτήριο του πυλωρού (*Επ*) έχει διαπιστωθεί πλέον ότι σχετίζεται στενά με νοσήματα του στομάχου, όπως η χρόνια ενεργός γαστρίτιδα, το πεπτικό έλκος και οι γαστρικές κακοήθειες.<sup>1,2</sup> Σε αντίθεση με άλλα παθογόνα του γαστρεντερικού των οποίων η δράση είναι ενδοκυττάρια, το *Επ* δρα μάλλον εξωκυττάρια στο γαστρικό επιθήλιο και η λοίμωξη προκαλεί χρόνια φλεγμονή στο χόριο. Αν και η παθογένεια αυτών των νόσων σε σχέση με το *Επ* δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί, είναι σαφές ότι στην πρόκληση της γαστρίτιδας υπεισέρχονται μηχανισμοί ανοσολογικής φύσεως.

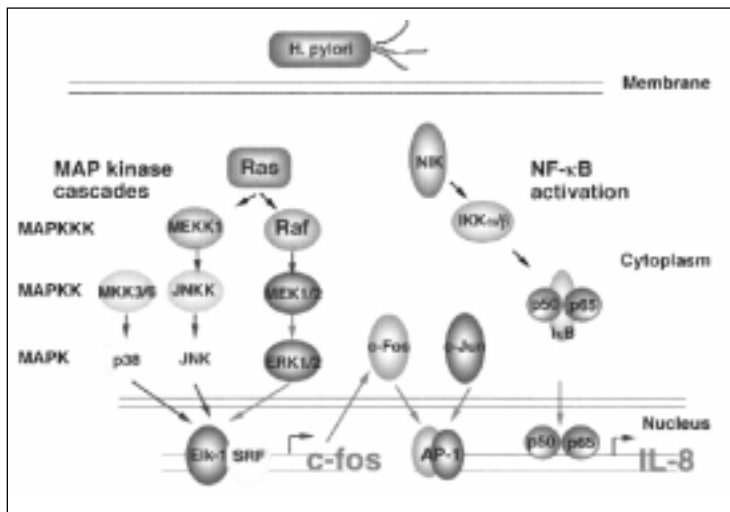
Σε ερευνητικό επίπεδο καταβάλλεται μεγάλη προσπάθεια για την εξιχνίαση των μηχανισμών με τους οποίους “παράγοντες παθογένειας” του *Επ* συμβάλλουν στην παράκαμψη του ανοσοποιητικού συστήματος, στην καταστροφή του επιθηλίου, στη δημιουργία φλεγμονής και τελικά στην επαγωγή μηχανισμών καρκινικής εξαλλαγής. Τέτοιοι παράγοντες είναι (α) η ουρεάση που εξασφαλίζει την αντίσταση έναντι του οξίνου περιβάλλοντος του στομάχου, (β) οι παράγοντες προσκόλλησης (*BabA2*, *flagellins*, *phospholipase A*) που συντείνουν στον αποικισμό και τη διατήρηση της λοίμωξης, (γ) οι λιπιοσακχαρίτες (*LPS*) μέσω των οποίων επάγεται η αναγνώριση από το έμφυτο ανοσολο-

---

Βιοχημικός, PhD, Ερευνητής, Εργαστήριο Ιατρικής Μικροβιολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur

γικό σύστημα του ξενιστή, καθώς και (δ) οι βακτηριακές πρωτεΐνες *cagA* και *vacA* που επιδρούν στην επαγωγή των διαδικασιών μεταγωγής σήματος των κυττάρων του ξενιστή και πιθανώς στην επαγωγή κακοήθειας.

Στο επίπεδο της μοριακής εξιχνίασης των μηχανισμών παθογένειας όλο και περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι παράγοντες που εκκρίνονται από το *Επ* επηρεάζουν σε πρώτη φάση, τους ενδοκυττάριους μηχανισμούς ομοίωσης των κυττάρων του γαστρικού επιθηλίου, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση παραγόντων μεταγραφής<sup>3-6</sup> και την επαγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών.<sup>7</sup> Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτες συν-επάσης *in vitro* καλλιιεργιών γαστρικών κυττάρων και *Επ*, έχει παρατηρηθεί ενεργοποίηση των συστημάτων κινάσων JNK/SAPK και ERK/MAPK όπου μέσω αλληπάλληλων φωσφορυλιώσεων (Σχήμα 1) ενεργοποιούν μηχανισμούς αυξημένης έκφρασης των κυτταρικών παραγόντων *c-Jun* και *c-Fos*, οι οποίοι με τη σειρά τους οδηγούν στην ενεργοποίηση παραγόντων μεταγραφής AP-1 και NFκB, με τελικό αποτέλεσμα την έκφραση των κυτοκινών IL-8, IL-6 και TNF-α.<sup>8-10</sup> Επίσης σε πρόσφατες μελέτες σε γαστρικές βιοψίες ασθενών με *Επ* λοίμωξη, παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης των υποδοχέων IL-8RA και IL-8RB σε σχέση με την ομάδα ελέγχου χωρίς λοίμωξη από *Επ*<sup>11</sup> και τα επίπεδα έκφρασης και των δύο υποδοχέων ήταν κατά πολύ υψηλότερα όταν τα επιμολύνοντα στελέχη *Επ* περιείχαν νησίδιο παθογένειας (*cagPAI* θετικά στελέχη). Τα παραπάνω αποτελέσματα καταδεικνύουν την ευρεία σημασία της αντίδρα-



Σχήμα 1.

σης του γαστρικού βλεννογόνου στη πρωτο-λοίμωξη.

Η επιμόλυνση από *Επ* επιφέρει σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα αύξηση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) που με τη σειρά τους επάγουν την παραγωγή των χημειοτακτικών χυμοκινών των ουδετεροφίλων IL-6, IL-8, GRO-α και GM-CSF.<sup>12</sup> Τα εν λόγω κύτταρα είναι πλέον σημαντικά για την ενεργοποίηση της διαδικασίας φλεγμονής, διότι υπό την επίδραση διαφορετικών ερεθισμάτων απαντούν με την παραγωγή κυτοκινών και χημειοκινών που δρουν σαν χημειοτακτικοί παράγοντες λευκοκυττάρων. Επιπλέον, βασεόφιλα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου μετά από πρόσδεση της *vacA* εκκρινόμενης πρωτεΐνης από το *Επ*, παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο TNF-α, MIP1-α (macrophage-inflammatory protein-1α), IL-1b, IL-6, IL-10, and IL-13, γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει τη φυσική αντίδραση του ξενιστή έναντι του *Επ* και εξηγεί την παθογένεια της επαγόμενης γαστρίτιδας.<sup>13</sup>

Από την πλειάδα των παραγόντων του *Επ* τα οποία έχουν χαρακτηριστεί μέσω επιδημιολογικών μελετών σαν “λοιμογόνοι παράγοντες” θα εστιάσουμε στη σπουδαιότητα των παραγόντων προσκόλλησης και στη δράση των πρωτεϊνών *cagA* και *vacA* στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα. Τέλος, τονίζεται η σπουδαιότητα των πρόσφατα ταυτοποιημένων υποδοχέων Toll μέσω των οποίων αναγνωρίζονται οι εισβολείς μικροοργανισμοί από το φυσικό ή ενδογενές ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή και πως αυτοί επηρεάζουν και την επίκτητη απόκριση του οργανισμού έναντι του *Επ*.

## 1. Παράγοντες προσκόλλησης (BabA2, ουρέαση)

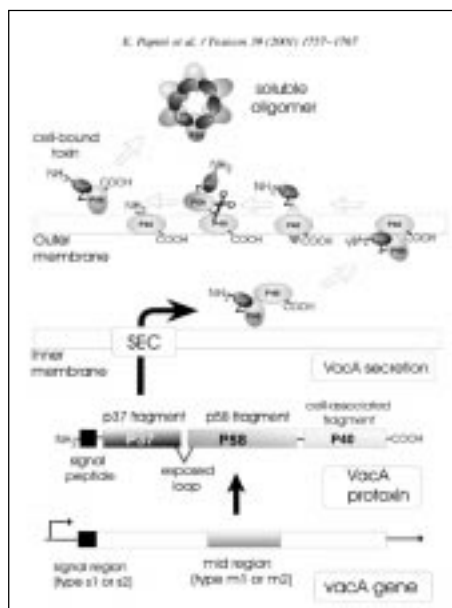
Η προσκόλληση του *Επ* στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα αποτελεί προϋπόθεση για τον αποικισμό του στομάχου και την παθογένεια του *Επ*. Υπ' αυτήν την έννοια, τα αυξημένα βακτηριακά φορτία που ανευρέθησαν σε ασθενείς με στελέχη *Επ* που εκφράζουν την συγκολλητίνη BabA2 (Blood group A antigen-binding adhesin) συσχετίστηκαν με αυξημένη έκκριση IL-8, αλλά και υψηλότερα επίπεδα κοκκιοκυτταρικής διήθησης.<sup>14,15</sup> Από τα στοιχεία που παρατίθενται διαπιστώνεται ένας σαφής συσχετισμός των γονοτύπων *cagA*+/*vacA*+/*babA2*+ των στελεχών *Επ* με την εμφάνιση βαρείας γαστρίτιδας, ατροφίας και μεταπλασίας εντερικού τύπου στο γαστρικό άντρο.

Άλλοι παράγοντες όπως η φωσφολιπάση A και οι φλαγγελίνες έχουν συνδεθεί με τον αποικισμό από *Επ*. Στελέχη *Επ* με μεταλλάξεις στις φλαγγελίνες και συνεπώς μειωμένη ικανότητα κίνησης, έχουν και σαφώς ελαττωμένη ικανότητα αποικισμού σε πειραματικά μοντέλα επιμόλυνσης ποντικών, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κινητικότητα του βακτηρίου είναι απαραίτητη για

τον επιτυχή αποικισμό.<sup>16</sup> Τέλος, εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην επιβίωση και στον αποικισμό του *Επ* διαδραματίζει η ουρεάση, καθώς μεταλλαγμένα στελέχη *Επ* με απενεργοποιημένο το σύστημα παραγωγής ουρεάσης διαπιστώθηκε ότι δεν είναι ικανά για επιτυχή αποικισμό σε πειραματικά μοντέλα επιμόλυνσης σε ποντίκια.<sup>17</sup>

## 2. Κυτταροτοξίνη vacA

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών πάνω στο λειτουργικό και παθογενή ρόλο της κυτταροτοξίνης *vacA in vivo*, έχει οδηγήσει στην πληρέστερη κατανόηση των μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών δράσης της *vacA* καθώς και της καταστροφής που επιφέρει στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα. Ο μηχανισμός έκκρισης της *vacA* μοιάζει με το μηχανισμό τύπου V, που απαντάται και σε άλλα βακτηριακά συστήματα μεταφοράς (Σχήμα 2). Κατ' αρχήν το καρβόξυτελικό άκρο της *vacA* πρωτεΐνης (p40) διεισδύει στην εξωτερική βακτηριακή μεμβράνη, όπου δρώντας σαν αυτομεταφορέας του υπόλοιπου μορίου, το μεταφέρει έξω από το βακτήριο. Συγκριτική μελέτη των υποτύπων της *vacA* πρωτεΐνης από απομονωθέντα κλινικά στελέχη *Επ*, οδηγεί στην παρατήρηση ότι μία περιοχή 12 αμινοξέων παρούσα στην πρωτεΐνη τύπου *vacAs2* όχι όμως στην τύπου *vacAs1*, φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο καθώς αναστέλλει την κυτταροτοξική δράση της *vacA* και αλλάζει την ικανότητα του μορίου για αυτομεταφορά.<sup>18</sup> Στην εξωκυττάρια περιοχή το μόριο της *vacA* δημιουργεί εξαμερή τα οποία υπό την επίδραση του όξινου pH του στομάχου διασπώνται σε ενεργά μονομερή που έχουν τη δυνατότητα εισόδου στα επιθηλιακά γαστρικά κύτταρα αλλά και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα βασεόφιλα, μέσω αναγνώρισης πιθανών υποδοχέων της *vacA*.<sup>19</sup> Όσον αφορά στην ενδοκυττάρια δράση της *vacA* σε πειραματικά συστήματα καλλιιεργειών γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων με *Επ in vitro*, παρατηρήθηκε επαγωγή φαινομένων απόπτωσης μετά από ενεργοποίηση προ-κασπασών 9

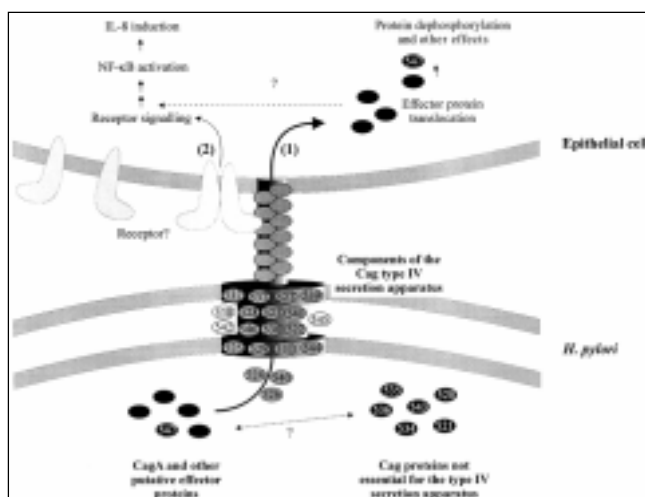


Σχήμα 2.

και 3, 6, 7 και εντοπισμένη δράση της *vacA* στο μιτοχόνδριο του γαστρικού κυττάρου με απελευθέρωση κυτοχρώματος C.<sup>20,21</sup> Παρατηρήθηκε επίσης εμπλοκή της *vacA* στην ανοσοπαθογένεια της λοίμωξης, καθώς ενδογαστρική χορήγησή της σε ποντίκια είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση οξείας φλεγμονής με αυξημένη συνάθροιση βασεόφιλων κυττάρων και επακόλουθη έκκριση κυτοκινών (TNF- $\alpha$ , MIP-1a, IL-1b, IL-6, IL-10, IL-13) μετά από ειδική προσκόλληση και είσοδο της πρωτεΐνης στα εν λόγω κύτταρα.<sup>13</sup> Τέλος, ένας επιπλέον ρόλος της *vacA* φαίνεται να είναι η επαγωγή σχηματισμού διαμεμβρανικών πόρων στα γαστρικά κύτταρα για την παθητική μεταφορά ουρίας.<sup>22</sup>

### 3. Κυτταροτοξίνη *cagA*

Τα τελευταία χρόνια μεγάλος αριθμός μελετών έχει αναδείξει το νησίδιο παθογένειας *cagPAI* σαν σημαντικό λοιμογόνο παράγοντα του *Επ*, καθώς η ύπαρξη του συσχετίζεται με αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 8. Το νησίδιο παθογένειας *cagPAI* αποτελείται από 27-31 γονίδια, ένα εκ των οποίων είναι και το *cagA*, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη δομή και λειτουργία του συστήματος έκκρισης τύπου IV. Το εν λόγω σύστημα χρησιμοποιείται από το *Επ* για τη μεταφορά της πρωτεΐνης *cagA* και πιθανώς και άλλων αγνώστων μέχρι τώρα παραγόντων από το βακτήριο στο κυτταρόπλασμα του γαστρικού κυττάρου (Σχήμα 3). Η αποκωδικοποίηση του ρόλου του νησιδίου παθογένειας κατέστη δυνατή με πειράματα σταδιακής απε-

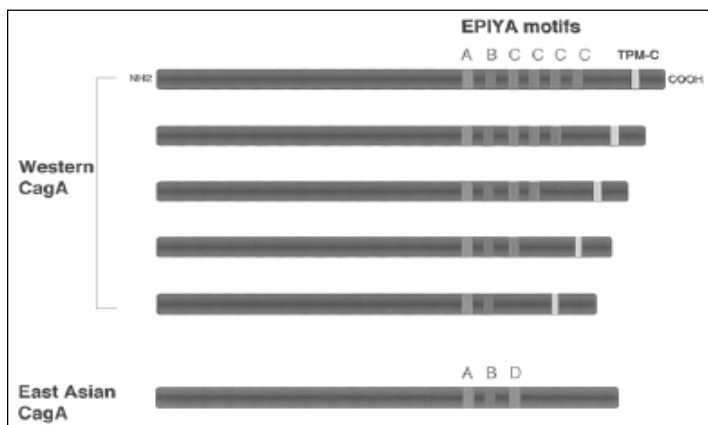


Σχήμα 3.

νεργοποίησης των γονιδίων του νησιδίου οπότε και διαπιστώθηκε ποιά γονίδια ευθύνονται για τη μεταφορά της *cagA* πρωτεΐνης στα γαστρικά κύτταρα και ποιά για την επαγωγή έκφρασης της Ιντερλευκίνης 8.<sup>23</sup>

Η έρευνα πάνω στο ρόλο που διαδραματίζει η *cagA* πρωτεΐνη μετά την είσοδό της στο γαστρικό κύτταρο επικεντρώνεται στην ικανότητα της πρωτεΐνης να φωσφορυλιώνεται από κινάσες του κυττάρου και να μετέχει μαζί με άλλους ρυθμιστικούς παράγοντες σε διαδικασίες εξαλλαγής του κυττάρου. Υπενθυμίζεται ότι η φωσφορυλίωση αποτελεί μία εκ των κυρίων μηχανισμών που ρυθμίζουν την ενδοκυττάρια συνεργασία μεταξύ πρωτεϊνών και παραγόντων που ρυθμίζουν τη μεταγραφή του DNA, σαν αποτέλεσμα της προσβολής από ένα “έξωτερικό” εισβολέα. Σε *in vitro* συστήματα επιμόλυνσης καλλιιεργειών γαστρικών κυττάρων, με στελέχη *Επ* απεδείχθη ότι η πρωτεΐνη *cagA* φωσφορυλιώνεται από κινάσες του γαστρικού κυττάρου σε θέσεις τυροσίνης (Y), που περιέχονται σε αμινοξικές επαναλήψεις της μορφής EPIYA (γλουταμικού-φαινυλαλανίνης-ισολευκίνης-τυροσίνης-αδενίνης). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την απορύθμιση της δράσης των SHP-2 φωσφατασών,<sup>24-26</sup> η οποία συσχετίζεται με ανώμαλο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και προαγωγή γαστρικού καρκίνου.<sup>27</sup> Συγκριτική ανάλυση της αλληλουχίας *cagA* πρωτεϊνών κλινικών στελεχών (Σχήμα 4) έχει δείξει ότι στη πρωτοταγή της δομή, η πρωτεΐνη διαθέτει σημεία φωσφορυλίωσης, τόσο σε τυροσίνες (θέσεις EPIYA A, B, C, και D μορφής), όσο και σε άλλες θέσεις ρυθμιζόμενες από c-AMP (TPM-C). Ταυτόχρονα, η *cagA* πρωτεΐνη παρουσιάζει μεγάλη ανομοιομορφία σε σχέση με τα πιθανά σημεία φωσφορυλίωσής της αναλόγως της γεωγραφικής προελεύσεως των κλινικών στελεχών,<sup>28</sup> αφού στα προερχόμενα από δυτικούς πληθυσμούς στελέχη παρατηρείται επανάληψη της περιοχής C, ενώ σε ασιατικούς πληθυσμούς λείπει η εν λόγω θέση, καθώς και η TPM-C στο καρβόξυ τελικό άκρο της πρωτεΐνης (Σχήμα 4).

Από τα παραπάνω διαφαίνεται ότι ο βαθμός δραστηριότητας της *cagA* μπορεί να εξαρτάται από την ιδιαίτερη βιολογική σημασία της κάθε θέσης φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης. Συμπερασματικά, η προεξάρχουσα θεωρία για τη σχέση των *cagA* θετικών στελεχών με την κλινική βαρύτητα της λοίμωξης φαίνεται να εξηγείται από τη δυνατότητα ή όχι της συγκεκριμένης *cagA* πρωτεΐνης να φωσφορυλιώνεται και να απορρυθμίζει τη δράση των SHP-2 φωσφατασών του κυττάρου.<sup>29</sup> Έτσι η ύπαρξη ή όχι θέσεων “ενεργής φωσφορυλίωσης” στην *cagA*, της προσδίδει τη δυνατότητα να μετέχει σε μία πλειάδα διεργασιών στις οποίες συμμετέχουν και άλλοι σημαντικοί ρυθμιστικοί παράγοντες του κυττάρου γεγονός που δικαιολογεί την επιλεκτική εμφάνιση κακοήθειας κατά τη λοίμωξη από *Επ*.



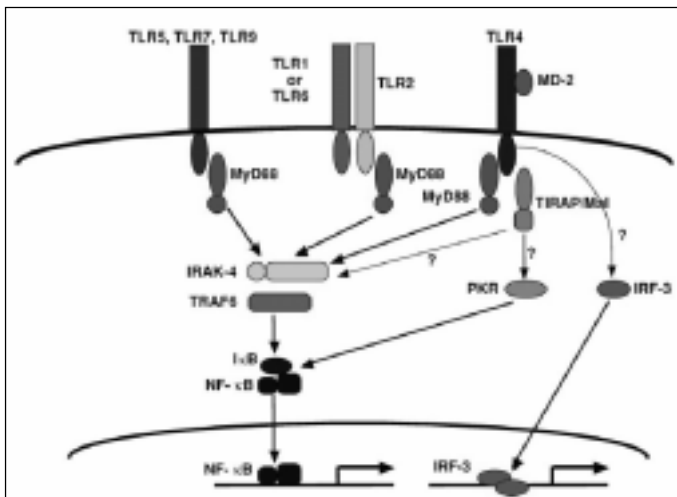
Σχήμα 4.

### Επίδραση του *Ep* στα κύτταρα του ανοσοποιητικού – Υποδοχείς Toll

Το *Ep* προσκολλάται ειδικά στα επιφανειακά κύτταρα της βλέννης που αποτελούν το πρώτο προστατευτικό στρώμα του γαστρικού βλεννογόνου του ξενιστή, με αποτέλεσμα τα κύτταρα αυτά να ρυθμίζουν ουσιαστικά την έναρξη της αντίδρασης φλεγμονής στο γαστρικό βλεννογόνο. Η εισβολή μικροοργανισμών ανιχνεύεται στα κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου μέσω του συστήματος των υποδοχέων Toll, οι οποίοι αναγνωρίζουν συγκεκριμένους μικροβιακούς παράγοντες και επάγουν τις αντίστοιχες αντιδράσεις φλεγμονής. Η ανακάλυψη των υποδοχέων Toll αρχικά στη μύγα *Δροσόφιλα*<sup>30</sup> και η ομοιότητά τους με τον υποδοχέα της Ιντερλευκίνης-1 (IL-1R) στα θηλαστικά συνέβαλλε σημαντικά στην κατανόηση των μηχανισμών που επάγουν τη φυσική ανοσολογική απόκριση.<sup>31</sup> Εκτός όμως του ρόλου τους στη φυσική ανοσολογική απόκριση, οι υποδοχείς Toll υπεισέρχονται και στην καθοδήγηση της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης στην ενεργοποίηση της οποίας κεντρικό ρόλο παίζουν τα δενδριτικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά σε πρώιμη φάση έχουν υψηλή ικανότητα ενδοκυττάρωσης και επομένως διευκολύνουν την αντιγονική αναγνώριση, ενεργοποιούνται δε από πληθώρα παραγόντων μικροβιακής προέλευσης, ωριμάζουν και εκφράζουν πολλούς από τους υποδοχείς Toll όπως TLR1, 2, 4 και 5.<sup>32</sup> Επιπρόσθετα, αυτή καθ' εαυτή η ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων υπό την επίδραση των μικροβιακών παραγόντων επιτυγχάνεται μέσω των υποδοχέων Toll. Συγκεκριμένοι τύποι δενδριτικών κυττάρων μπορούν να προδικάσουν αποκρίσεις τύπου Th1 ή Th2,<sup>33</sup> υπό την

έννοια ότι η επαγωγή της συγκεκριμένης απόκρισης Th1 ή Th2 μπορεί να εξαρτάται από το μικροβιακό μικροπεριβάλλον.<sup>34</sup> Συνεπώς η δράση των υποδοχέων TLR στα εν λόγω κύτταρα παίζει σημαντικό ρόλο στην ισορροπία απόκρισης Th1/Th2.<sup>35</sup>

Αναφορικά με το ρόλο τους στη λοίμωξη από *Επ* έχει παρατηρηθεί ότι η αναγνώριση των λιποσακχαριτών του *Επ* φαίνεται να γίνεται μέσω των υποδοχέων Toll TLR4, γεγονός που υποδηλώνει ότι το *Επ* ενεργοποιεί το σύστημα φυσικής ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού μέσω του συστήματος NF-κΒ, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα. Στα μονοκύτταρα/μακροφάγα αλλά και ουδετερόφιλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, η ενεργοποίηση του συστήματος του NF-κΒ γίνεται και πάλι μέσω των υποδοχέων TLR4.<sup>36</sup> Η ενεργοποίηση του συστήματος NF-κΒ γίνεται μέσω της αλληλεπίδρασης διαφόρων κινασών (MyD88, IRAK, TRAF6) στα κύτταρα και αποτελεί περιοχική έντονης ερευνητικής δραστηριότητας, όσον αφορά την εξιχνίαση των βασικών μοριακών μηχανισμών ανοσολογικής απόκρισης (Σχήμα 5). Υπενθυμίζεται ότι ο παράγοντας NF-κΒ παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση των μηχανισμών φλεγμονής, κυτταρικού πολλαπλασιασμού και αποπτώσεως. Υπό την επίδραση ερεθισμάτων ενεργοποιεί γονίδια-στόχους που επάγουν την παραγωγή κυτοκινών από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και ρυθμίζει την έκφραση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών TNF-α και IL-1. Επιπλέον μετέχει και σε λειτουρ-



Σχήμα 5.



γίες της επίκτητης ανοσολογικής αντίδρασης αφού μέλη της οικογενείας των NF-κB πρωτεϊνών είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, ελέγχοντας τον πολλαπλασιασμό, την αναδιάταξη των ισοτύπων των ανοσοσφαιρινών και την έκφραση των κυτοκινών και των υποδοχέων τους. Η φλεγμονή που συναρτάται με τη λοίμωξη από *Επ* είναι το αποτέλεσμα της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης του δικτύου των κυτοκινών. Μεταξύ αυτών η αύξηση της δράσης χυμειοκινών όπως η MIP και η IL-8 είναι πολύ σημαντική διότι συνδέεται με τη διήθηση από ουδετερόφιλα που είναι χαρακτηριστική εικόνα του γαστρικού βλεννογόνου με λοίμωξη *Επ*.

### Συμπεράσματα

Το *Επ* χρησιμοποιεί διάφορα συστήματα για τη μεταφορά πρωτεϊνών μέσα στο επιθηλιακό γαστρικό κύτταρο (cagA, vacA). Εξέχουσα σημασία κατέχει το νησίδιο παθογένειας cagPAI που ενέχεται στη δομή και λειτουργία του συστήματος έκκρισης τύπου IV το οποίο μπορεί να ευθύνεται για τη μεταφορά και άλλων παραγόντων παθογένειας στο γαστρικό κύτταρο, εκτός της cagA. Σαν αποτέλεσμα της διείσδυσης των βακτηριακών πρωτεϊνών στα γαστρικά κύτταρα επάγονται μηχανισμοί πιθανής εξαλλαγής, αλλά και μηχανισμοί επαγωγής παραγόντων χημειοταξίας του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η απλή ύπαρξη “παραγόντων παθογένειας” δεν αποτελεί σαφή ένδειξη για την κλινική εικόνα της λοίμωξης, αλλά η συγκεκριμένη ικανότητα των παραγόντων παθογένειας να συμμετέχουν στις διαδικασίες αλλαγής της ομοιόστασης των κυττάρων, φαίνεται να είναι αυτή που παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια του κάθε κλινικού στελέχους.

Η ενεργοποίηση των μηχανισμών της ανοσολογικής απόκρισης κατά τη λοίμωξη με *Επ* γίνεται μέσω των υποδοχέων Toll TLR4. Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται κατ’ αρχήν στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα, όπου επάγουν χημειοτακτικούς μηχανισμούς συμβατούς με τη φυσική ανοσολογική απόκριση, αλλά και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπου καθοδηγούν την επίκτητη ανοσολογική απόκριση του οργανισμού στον εισβολέα.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Graham D, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. Ann Intern Med 1992;116:705-8.

2. Parsonnet J, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;17;325:1127-31.
3. Sharma S, et al. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation *in vitro*. Infect Immun 1995;63:1681-87.
4. Maeda S, et al. *H. pylori* activates NF-kappaB through a signaling pathway involving IkkappaB kinases, NF-kappaB-inducing kinase, TRAF2, and TRAF6 in gastric cancer cells. Gastroenterology 2000;119:97-108.
5. Meyer-Ter-Vehn T, et al. *Helicobacter pylori* activates mitogen-activated protein kinase cascades and induces expression of the proto-oncogenes c-fos and c-jun. J Biol Chem 2000;275:16064-72.
6. Mitsuno Y, et al. *Helicobacter pylori* activates the proto-oncogene c-fos through SRE transactivation. Biochem Biophys Res Commun 2002;291:868-74.
7. Sharma S, et al. Activation of IL-8 gene expression by *Helicobacter pylori* is regulated by transcription factor nuclear factor-kappa B in gastric epithelial cells. J Immunol 1998;160:2401-7.
8. Huang J, et al. Stimulation of interleukin-8 production in epithelial cell lines by *Helicobacter pylori*. Infect Immun 1995;63:1732-8.
9. Keates S, et al. *Helicobacter pylori* infection activates NF-kappa B in gastric epithelial cells. Gastroenterology 1997;113:1099-109.
10. Mitsuno Y, et al. *Helicobacter pylori* induced transactivation of SRE and AP-1 through the ERK signalling pathway in gastric cancer cells. Gut 2001;49:18-22.
11. Backhed F, et al. *Helicobacter pylori* infection induces interleukin-8 receptor expression in the human gastric epithelium. Infect Immun 2003;71:3357-60.
12. Innocenti M, et al. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides preferentially induce CXC chemokine production in human monocytes. Infect Immun 2001;69:3800-8.
13. Sapajatura V, et al. Cutting edge: VacA, a vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*, directly activates mast cells for migration and production of proinflammatory cytokines. J Immunol 2002;168:2603-7.
14. Prinz C, et al. Key importance of the *Helicobacter pylori* adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation. Cancer Res 2001;61:1903-9.
15. Rad R, et al. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. J Immunol 2002;168:3033-41.
16. Ottemann K, et al. *Helicobacter pylori* uses motility for initial colonization and to attain robust infection. Infect Immun 2002;70:1984-90.
17. Eaton K, et al. *In vivo* complementation of ureB restores the ability of *Helicobacter pylori* to colonize. Infect Immun 2002;70:771-8.
18. McClain M, et al. A 12-amino-acid segment, present in type s2 but not type s1 *Helicobacter pylori* VacA proteins, abolishes cytotoxin activity and alters membrane channel formation. J Bacteriol 2001;183:6499-508.
19. Papini E, et al. In search of the *Helicobacter pylori* VacA mechanism of action. Toxicon 2001;39:1757-67.

20. Galmiche A, et al. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000;19:6361-70.
21. Kuck D, et al. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS. *Infect Immun* 2001;69:5080-7.
22. Tombola F, et al. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* 2001;108:929-37.
23. Fischer W, et al. Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8. *Mol Microbiol* 2001;42:1337-48.
24. Backert S, et al. Phosphorylation of tyrosine 972 of the *Helicobacter pylori* CagA protein is essential for induction of a scattering phenotype in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 2001;42:631-44.
25. Puls J, et al. Activation of *Helicobacter pylori* CagA by tyrosine phosphorylation is essential for dephosphorylation of host cell proteins in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 2002;43:961-9.
26. Stein M, et al. c-Src/Lyn kinases activate *Helicobacter pylori* CagA through tyrosine phosphorylation of the EPIYA motifs. *Mol Microbiol* 2002;43:971-80.
27. Ferber D. Carcinogenic bacteria. Cracking gut bugs' cell-skewing strategy. *Science* 2001;294:2269.
28. Evans D, et al. *Helicobacter pylori* CagA: analysis of sequence diversity in relation to phosphorylation motifs and implications for the role of CagA as a virulence factor. *Helicobacter* 2001;6:187-98.
29. Higashi H, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002;295:683-6.
30. Lemaitre B, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973-83.
31. Medzhitov R, et al. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:394-7.
32. Visintin A, et al. Regulation of Toll-like receptors in human monocytes and dendritic cells. *J Immunol* 2001;166:249-55.
33. Liu Y, et al. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell* 2001;106:259-62.
34. Pulendran B, et al. Sensing pathogens and tuning immune responses. *Science* 2001;293:253-56.
35. Kiyoshi T et al. Toll-like Receptors *Annu. Rev Immunol* 2003;21:335-76.
36. Maeda et al. Distinct mechanism of *Helicobacter pylori*-mediated NF-kappa B activation between gastric cancer cells and monocytic cells. *J Biol Chem* 2001;276:44856-64.