

Η σημασία του ξενιστού

Ανδρέας Καραμέρης

Εισαγωγή

Ο επιπολασμός του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Επ*) στο γαστρικό βλεννογόνο συνδυάζεται ισχυρά με κοινωνικοοικονομικά δεδομένα, αγγίζει δε (μεταξύ μεσηλικών ατόμων) το 80% στις αναπτυσσόμενες χώρες και το 20-50% στις αντίστοιχες βιομηχανικές. Η είσοδος του μικροβίου στον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται με την πεπτική οδό και η μετάδοσή του επιτυγχάνεται με το σάλιο, τον έμετο ή τα κόπρανα, κυρίως σε μικρές ηλικίες μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας. Ενοχοποιείται επίσης για τη μετάδοσή του (σε τμήματα του πληθυσμού) και το μολυσμένο νερό.

Παθογένεση

Ο γαστρικός βλεννογόνος αποτελεί ισχυρή προστατευτική ασπίδα κατά των μικροβιακών λοιμώξεων. Το *Επ* εμφανίζει εξαιρετική προσαρμοστικότητα επιβίωσης σ' αυτό το ιδιαίτερα δυσμενές περιβάλλον, μέσω ιδιαιτέρων χαρισμάτων που του επιτρέπουν τη διείσδυση στη γαστρική βλέννη, τον ενδοβλέννιο προσανατολισμό του, την προσάρτηση ή/και είσοδο στα επιθηλιακά στοιχεία, την πρόκληση αλληλουχίας αντιδράσεων και τέλος την αποίκηση και τον πολλαπλασιασμό του.

Το γονιδίωμα του *Επ* αποτελείται από 1.5 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων και κωδικοποιεί περίπου 1500 πρωτεΐνες. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη γενετική ευμεταβλη-

τότητα ιδίως κατά τη φάση της αποίκισης του βλεννογόνου του στομάχου, ιδιότητα που επίσης καθορίζει και την ανοσολογική απάντηση του ξενιστού

Αντίδραση του ξενιστού στο *Επ*

Η παρουσία του *Επ* στο γαστρικό βλεννογόνο προκαλεί συνεχή ερεθισμό. Η τοπική αντίδραση στον ερεθισμό αυτό περιλαμβάνει τη συστράτευση των ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων, την προσέλκυση Τ και Β λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και μακροφάγων και τέλος την καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων. Εφ' όσον σπάνια αναφέρεται διείσδυση μικροβιακών στελεχών στα επιθηλιακά στοιχεία (περιγράφεται σε πρόσφατες εργασίες η παρουσία τους σε ενδοκυτταρικά μικροκυστίδια-έγκλειστα), η απόκριση του ξενιστού καθορίζεται κυρίως από τον τρόπο προσκόλλησης των βακτηριδίων στο κυτταρικό τοίχωμα. Ο μικροοργανισμός δεσμεύεται από τα ΜHC II μόρια του επιθηλίου, οδηγώντας το αδενικό στοιχείο (κύτταρα) σε απόπτωση.

Περαιτέρω επιδράσεις στα κυτταρικά στοιχεία καθορίζονται από την ποικιλία των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται στις cag-PAI νησίδες καθώς και από την πρωτεΐνη CagA. Η Ουρεάση του *Επ* καθώς και οι Πορίνες συμμετέχουν επίσης στην προσέλκυση ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων. Τα επιθηλιακά στοιχεία μετά από λοίμωξη με *Επ* εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα Ιντερλευκίνης 1β, Ιντερλευκίνης 2, Ιντερλευκίνης 6 και 8 καθώς και TNFα και ENA 78 (epithelial neutrophil activating peptide 78). Μεταξύ αυτών η Ιντερλευκίνη 8, μία εν δυνάμει ενεργοποιητής των ουδετεροφίλων χυμοκίνη, εμφανίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην ανωτέρω διαδικασία. Ελικοβακτηρίδια που φέρουν τη νησίδα cag-PAI επάγουν ισχυρότερα την Ιντερλευκίνη 8 από τα cag-αρνητικά στελέχη, ιδιότητα που οφείλεται τόσο σε παράλληλη ενεργοποίηση του NF-κΒ όσο και στην πρώιμη ανταπόκριση του μεταγραφικού παράγοντα της πρωτεΐνης AP-1.

Η λοίμωξη με *Επ* προκαλεί έντονη τοπική συστηματική χυμική απόκριση. Η παραγωγή αντισωμάτων δεν εξοντώνει όπως θα περίμενε κάποιος το μικρόβιο αλλά επιτείνει μάλλον την ιστική καταστροφή. Μερικοί *Επ*+ ασθενείς εμφανίζουν παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά της H+/K+ ΑΤΡασης των γαστρικών τοιχωματικών κυττάρων κατάσταση που έχει ως αποτέλεσμα την ατροφία του σώματος του στομάχου.

Κατά τη διάρκεια της ειδικής ανοσολογικής απόκρισης που συνεπάγεται η λοίμωξη με *Επ*, εμπλέκονται ειδικές ομάδες Τ λεμφοκυττάρων. Τα κύτταρα αυτά συμμετέχουν στην προστασία των επιθηλιακών στοιχείων από τις επιθέσεις των παθογόνων κυρίως μικροβίων. Ανώριμα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th) που εκφράζουν CD4 διαφοροποιούνται σε δύο υποτύπους: 1) στα Th1 λεμφοκύτταρα που εκφράζουν Ιντερλευκίνη 1 και Ιντερφερόνη γ και 2) στα Th2 λεμφοκύτταρα που εκφράζουν Ιντερλευκίνη 4, 5 και 10. Η παρουσία του *Επ* στο γαστρικό βλεννογόνο επάγει την έκφραση Th1 λεμφοκυττάρων, οι χυμοκίνες των οποίων δημιουργούν προϋποθέσεις πρόκλησης χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας. Η τοξική δράση του *Επ* στα επιθηλιακά

κύτταρα επιτυγχάνεται επίσης και μέσω της παραγωγής ενεργών ριζών οξυγόνου από τα ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρρηνα.

Η παρουσία του *Επ* επηρεάζει και την παραγωγή Β λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν ως στόχους τα επιθηλιακά στοιχεία και κυρίως τα τοιχωματικά κύτταρα. Με τον τρόπο αυτό διεγείρεται μία τοπική αυτοανοσολογική απάντηση που ανιχνεύεται με την παρουσία στοιχείων του συμπληρώματος.

Μεταξύ άλλων παραγόντων που επηρεάζονται στον ξενιστή από την παρουσία στελεχών *Επ* είναι η θεμελιος ουσία του βλεννογόνου. Πρόσφατα δεδομένα μάλιστα δείχνουν την υπερέκκριση Μεταλλοπρωτεϊνών από τα επιθηλιακά στοιχεία μετά από λοίμωξη με *Επ*.

Συμπεράσματα

Φαίνεται ότι το *Επ* για να επιζήσει πρέπει να προκαλέσει την καταστροφή κυτταρικών στοιχείων του ξενιστού. Υπερβολική όμως ιστική καταστροφή οδηγεί σε περισσότερο οξείες μορφές γαστρίτιδας, ατροφία και υποχλωρυδρία, συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη pH-ευαίσθητων ανταγωνιστικών βακτηριδιακών στελεχών και απώλεια του προστατευτικού γαστρικού περιβάλλοντος λόγω αντικατάστασής του από ανθεκτικότερο, εντερικά μεταπλασθέν επιθήλιο, που είναι αδύνατον να αποικισθεί από τους μικροοργανισμούς. Αυτό όμως δεν συμβαίνει σε τόσο μεγάλη έκταση. Φαίνεται λοιπόν, ότι η προσαρμογή του βακτηριδίου στο γαστρικό περιβάλλον είναι τόσο ισορροπημένη ώστε να επιτυγχάνεται η μακρόχρονη συμβίωσή του με τον ξενιστή. Η ιδιότητα πρέπει να αποτελέσει μοντέλο μελέτης καλής προσαρμοστικότητας, η αποκρυπτογράφηση του οποίου θα μας δώσει πολύτιμα στοιχεία για την κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν σε αυτή την αγαστή για αιώνες, όπως αποδεικνύεται, συγκατοίκηση.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. J Clin Invest 2001;107:767-773.
2. Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. J Clin Invest 1997;100:759-762.
3. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
4. Ernst PB, Pappo J. T-cell mediated mucosal immunity in the absence of antibody: lessons from *Helicobacter pylori* infection. Acta Odontol Scand 2001;59:216-221.
5. Versalovic J. *Helicobacter pylori*: Pathology and diagnostic strategies. Am J Clin Pathol 2003;119:403-412.
6. Wroblewski LE, Noble PJ, Pagliocca A, et al. Stimulation of MMP-7 (matrilysin) by *Helicobacter pylori* in human gastric epithelial cells: role in epithelial cell migration. J Cell Sci 2003;116:3017-3026.