

# Helikobakter pilori Enfeksiyonunda CagA ve Gastrik Kanser İlişkisi



Miray AKGÜÇ, Ali ÖZDEN, A. Mithat BOZDAYI

Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü, Ankara

## GİRİŞ

*Helikobakter pilori* (*Hp*) spiral, gram negatif, tek kutbunda birden fazla flagellaya sahip; kronik atrofik gastrit, peptik ülser, gastrik ülser, gastrik lenfoma gibi birçok gastrik hastalığın etkeni olarak görülen bir bakteridir. *Hp* üzerindeki araştırmalar 1983'de Marshall ve Warren'ın *Hp*'yi keşfetmelerini izleyen süreçte tip IV sekresyon sistemi ve CagA proteinin tanımlanması ile ilgi odağı oldu. Daha sonra *Hp*'nin gastrik kanser etkeni olması ihtimali de yüksek önem kazandı. *Hp* CagA pozitif ve negatif suşlar olmak üzere ikiye ayrılır. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda, CagA pozitif suşların, SHP-2 ailesi ile interaksyonu ve *Hp* enfeksiyonunun gastrik kanser geliştirme oranının önemli oranlarda olduğu gösterildi. Cag patojenite adası ve bu bölgedeki yüksek çeşitlilik gösteren motifler bakterinin immünojenik çeşitliliğini açıklamasının yanı sıra sinyal yollarındaki olası etkileşim mekanizmaları üzerinde de daha fazla durulmaya başlanmasına sebebiyet verdi.

## *Hp*'nin Tarihçesi

Gastrik mukoza üzerinde görülen spiral organizmaların varlığı son yüzyılda birçok araştırmada çoğu kez vurgulanmıştır. İtalyan anatomist Giulio Bizzozero bu konudaki araştırmalarını bilim dünyası ile *Hp*'nin kültüre edilmesinden 100 yıl önce paylaşmıştır (1). 1950'lerde çalışmaların insana dayalı hale gelmesine kadar çeşitli araştırmacılar üreazın, kedi ve köpek

gibi çeşitli karnivorların midesinde çoğunlukla var olduğunu saptamışlardır (2, 3). Araştırmacılar ilk başlarda bunların birbirinden bağımsız gelişmeler olduğunu ve gastrik üreazın mide epitel hücreleri tarafından salgılandığını düşünmüşlerdir, taki Charles Lieber üreaz salgılanmasının tetrasiklin ile baskılanabileceğini ve Delluva'nın germ-free hayvanların gastrik üreaz salgılamadığını gösteren çalışmalarına kadar (4,5). 1975'de Steer ve Colin-Jones gastrik mukozada bulunan gram negatif bakterileri gastrit ile ilişkilendirdi (6). Fakat organizmanın kültürünü yapmaktaki başarısızlıkları buluşlarının gözardı edilmesi ile sonuçlandı. 1983 yılında Warren ve Marshall'ın gastrik mukozadaki organizmalarla erişkinlerdeki antral gastriti ilişkilendiren raporlarının ardından ise konu tekrar gündeme taşındı (7). Marshall ve Warren'in klinik örneklerden *Hp*'yi ilk kez izole etmeleri gastroenteroloji ve mikrobiyolojide büyük bir devrim yarattı (8). Bu bakteri ilk başlarda *Campylobacter jejuni*'ye olan morfolojik benzerliği yüzünden *Campylobacter* olarak anıldı. 1983'de başarılı olarak kültürünün yapılabilmesinden sonra ise *Campylobacter pyloridis* olarak isimlendirildi ancak daha sonra yazım kurallarına uygun olmadığı için *Campylobacter pylori* olarak değiştirildi. Son zamanlara doğru ise 'Campylobacter' cinsinden çıkartılıp, 'Helicobacter' adlı yeni bir cinse dahil edildi (9). Son olarak 3 Ekim 2005 tarihinde, Warren ve Marshall

*Hp*'yi keşfettikleri ve bu bakterinin gastrit, peptik ülser ve mide kanserindeki rolünü gösterdikleri için tıp alanında NOBEL ödülünü kazandılar. Şu günlerde ise *Hp* olarak adlandırılan bu bakteri uzun süredir peptik ülser üzerine yapılan çalışmalarda başrolü oynamaktadır.

*Hp* 1983'de Marshall ve Warren tarafından rapor edildiğinden beri kronik atrofik gastrit, mide lenfoması ve peptik ülser gibi mide hastalıklarının etiyojik ajanı olarak kabul edilmekte ve şu anda dünya nüfusunun en az yarısını enfekte ettiği tahmin edilmektedir (10). Son zamanlarda deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar midedeki kronik *Hp* enfeksiyonunun gastrik adenokarsinom gelişmesi üzerinde de anahtar bir rol oynadığını göstermiştir (11, 12).

### *Hp*'nin Mikrobiyolojisi

*Hp* adını sahip olduğu helikal şekilden alır. *Hp* spiral ya da çubuk şeklinde, gram negatif, yediye kadar varabilen unipolar kılıflı flagellaya sahip, hareketli bir organizmadır (13). Yüksek oranda üreaz enzimi üretebilmesinin yanısıra katalaz ve oksidaz pozitifdir (9,14). *Hp* aerobik ya da anaerobik ortamların aksine azaltılmış oksijen içeren ortamlarda başarılı bir şekilde kültüre edilebilir (9). Gelişimi optimum 37°C'de gerçekleşir. Primer kültürlerde 5–7 gün arasında değişen uzun bir inkübasyon süresi vardır (9). Koloni morfolojisi görünüşte dairesel konveks ve yarısaydamdır. In vitro kanlı agar besiyerinde spor formunda bulunmaz. Kanlı agarda kolonilerin etrafında hafif grimsi bir hemoliz görünür. Bazı asılı damla kolonilerinde hücreler hareketsiz gibi görünse de aktif olarak hareketlidirler (15).

*Hp*'nin flagellası bakteri hücre duvarının devamı olan dış membran komponentlerinden oluşan bir kılıfla çevrilmiştir. Elektron mikroskopisi çalışmaları aynı zamanda flagelladaki hücre membranının üzerinde 40 nm kalınlığında glikokaliks ya da kapsül benzeri polisakkaritçe zengin bir tabakanın varlığını göstermiştir (15).

*Hp* uzun süreli kültürlerde, besin yetersizliği, artan oksijen miktarı, alkali pH, yüksek sıcaklık, farklı antibiyotiklere maruz kalma gibi durumlarda kokkoid forma döner. Kokkoid formlar metabolik olarak aktiftir ancak in vitro ortamda kültürü yapılamaz (16).

### *Hp*'nin Mideye Yerleşimi

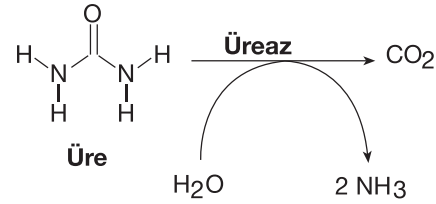
*Hp*'nin dış yüzeyi gastrik epitel hücrelerindeki özel reseptörlere tutunabilen adezyon molekülleri ile kaplıdır (17). Bu

yüzden de bakteri sadece mide epiteli olan bölgelere tutunabilmektedir (18). *Hp* gastrik mukusun altında mideyi saran ve mukus salgılayan epitel hücrelerine tutunarak yaşar.

Midedeki asidik ortam virüs, bakteri ve diğer mikroorganizmaların midede hayatta kalmasını çoğunlukla engeller. Ancak *Hp* bu ağır koşullarda yaşayabilecek şekilde gelişmiş tek organizmadır.

*Hp* midedeki üreyi amonyağa çevirerek mide asiditesini nötralize eden ve böylece kendisine hayatta kalmak için daha uygun bir pH sağlayan üreaz adında özel bir enzime sahiptir (19).

Normal koşullarda bakteriyi tanıyarak yok etmesi gereken konakçı immün hücreleri kan damarlarından mide epitel katına geçemez. Böylece immün hücreleri enfeksiyon odağına karşı devamlı şekilde tepki gösterirken aynı zamanda ölecek gastrik patojen için besin kaynağı haline gelirler (19).



### *Hp*'nin Genomu

*Hp* genom dizisi yayınlanan yedinci bakteri türüdür (20). İki bağımsız izolatın (J99 ve 26695) tüm genom dizilerinin karşılaştırmasının yayınlandığı ilk türdür (21). *Helicobacter* cinsinin *Hp* dışındaki diğer üyelerinden ise sadece ikisinin, *Helicobacter hepaticus* (22) ve *Helicobacter acinonychis*'in (23) genom dizisi yayınlanmıştır.

*Hp* yüksek çeşitlilik gösteren, neredeyse her izolatının birbirinden farklı olduğu, 4 kilobaz (kb)'lık bir genom bölgesi içinde 1400'den fazla polimorfik bölge içeren bir genoma sahiptir (24, 25). Restriksiyon enzim kesim profili ise neredeyse her bireyde farklı bir patern göstermektedir. Ancak bu çeşitlilik kodonların son amino asidinde rastgele olarak meydana gelmekte ve sessiz mutasyona neden olmaktadır. Bu da protein yapısında bir değişiklik meydana getirmemektedir (26).

*Hp* genomu yaklaşık 1.7 Mb (megabaz) boyundadır ve 1500'den fazla gen bulundurmaktadır. Bütün izolatlarda korunmuş olan kor genom ise tahminen 1111 genden oluşmaktadır (27). *Hp*'nin genlerinin %40'ının işlevi henüz bilinmemektedir, ancak

bir şekilde asit salgılayan insan midesinde hayatta kalmakla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.

### **Hp'nin Çeşitliliği ve Evrimi**

Hp çeşitliliği tipik olarak endojen mutasyonlardan ve rekombinasyondan kaynaklanır. Hp'nin bu değişimlerden her ikisi için de ayrı mekanizmaları vardır. Hp de dahil çoğu bakteri popülasyonu çeşitli nokta mutasyonlar ve rekombinasyonlar sonucunda tek klon halinde bulunmaz. Hp yüksek mutasyon ve rekombinasyon oranı ile bu durumun en önemli örneklerinden biridir. Bu yüzden çoğu konakçı genellikle 'quasispecies' diye tabir edilen süreklilik arz eden RNA viruslarında (HCV ve HIV) gözlemlendiği gibi tek bir klondan ziyade bir bir-biriyle ilişkili organizmalar topluluğu ile kolonizedir. Bu durumun da bakteriye, konağın seçici baskılamasından sonra dahi tekrar ortaya çıkabilmesini sağlayan hipermutatör bir fenotip kazandırabileceği düşünülmektedir (28). Hp'nin aktif adaptif nokta mutasyonlarının iyi bir örneği ise, bakteriyel popülasyonda yaygın kullanılan antibiyotiklerden biri olan klaritromisin direncinin hızlı gelişimidir (29). Bu oran Türkiye'de yakın zamanda %26-28 civarına ulaşmıştır (30). Hp'de çoğu rekombinasyon tekrarlayan DNA sekanslarından kaynaklanır (31,32). Bu tekrarlayan DNA dizileri yüksek sıklıkta delesyon ve duplikasyon oluşumuna sebep olur. Hp hücreleri aynı zamanda diğer Hp suşlarından DNA alımında yüksek oranda kompetentdir. Hp sekans analizleri klonal linkajların da olduğu suşlar arası rekombinasyona dair yüksek bulgular göstermektedir (33,34). Bu mikrobiyal varyasyon aynı zamanda konakçı hücrelerine gönderilen sinyalleri belirler. Bu yüzden her konakçı, seleksiyon ile oluşmuş baskın genotipte bakteriyel bir gen havuzu kolonizasyonuna sahiptir.

Sonuç olarak bu tarz yüksek esnekliğe sahip popülasyonların konakçı seleksiyonuna karşı gelebilmesi konsepti Hp'nin bireysel konakçılarda farklı suşların yanısıra farklı varyantlar halinde varlığını sürdürmesini ve insan türünün yüksek çeşitliliğine rağmen neredeyse her insana kolonize olabilme yeteneğini açıklar.

### **Hp'nin Virülansı ve Patojenitesi**

Hp bir kere gastrik epitel hücrelere tutunduktan sonra ürettiği amonyak ile zarara yol açabilir. Aynı zamanda epitel hücrelerinde vakuol oluşumuna yol açarak da zarara sebep olabilir. Bu vakuoller, vakuol oluşturan bir sitotoksinin, VacA'nın (Vacuolating cytotoxin A) ürünüdür. VacA, epitel hücreleri

tarafından endosite edilerek, içeride bir endozom-lizozom füzyonu (vakuol) meydana getiren bir proteindir (31). Üretilen sitotoksinin varyantlarının artması peptik ülserle ilişkili daha agresif formların görülmesi olasılığını da arttırmaktadır.

Bir diğer önemli patojenik faktör ise sitotoksin ilişkili gen A (CagA)'dır. CagA proteini birkez hücreye girdikten sonra tirozin fosforillenir ve bir büyüme faktörü sinyali meydana getirilmesine neden olur. Bu da epitel hücrelerinin normal hücre yapısını korumasına engel olur (32).

Hp BabA, SabA ve AlpA/B gibi hücre temasını güçlendiren ve hatta hücre saldırısını kontrol edebilen çeşitli adhezinler de ifade etmektedir (33).

### **Cag Patojenite Adası ve Tip IV Sekresyon Sistemi**

On sekiz yıldan daha fazla bir süre önce Cover ve arkadaşları CagA'ya verilen serolojik yanıt ile peptik ülser arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu rapor ettiler (34). Birbirinden bağımsız çeşitli araştırmalar, CagA'nın klonlanması (35, 36) ve içinde bulunduğu Cag patojenite adasındaki genlerin inflamasyondaki rolünün tanımlanması ile sürmüştür. Bu genlerden biri olan picB (CagE)'nin ise Bordetella'da toksin salınımında rol alan bir proteine homolog bir protein kodladığı farkedilmiştir. Bu gelişme Hp'de Cag PAI'nın da henüz tanımlanmamış ürünlerin sekresyonunda rol alabileceği fikrini akla getirmiştir (37).

Birkaç yıl içinde Cag patojenite adasının Hp'nin çeşitli suşlarından tüm genom sekansının yapılması ile 32'ye yakın gen taşıyan 40 kb'lık bir DNA insersiyon elementi olduğu ve henüz bilinmeyen bir atadan yatay transfer ile kromozomal glutamat rasemaz genine entegre olduğu bulunmuştur. CagA geni virüent suşlarda bulunan ancak avirüent izolatlarda bulunmayan CagPAI için bir belirteç görevi görmektedir (38, 39). Batı ülkelerindeki Hp suşlarının yaklaşık %60'ı CagPAI pozitif iken Doğu Asya ülkelerinde bu oran neredeyse %100'e yakındır (10). Türkiye'nin bu sınıflandırmada Batı ve Doğu Asya'dan ziyade Orta Doğu genotiplerine daha yakın benzerlikte olduğu saptanmış, incelenen suşların yaklaşık %46'sının CagA pozitif olduğu saptanmıştır (40).

CagA çalışmalarında önemli bir atılım birbirinden bağımsız beş araştırma grubunun CagPAI'nın CagA'yı konakçı hücrelerine enjekte eden fonksiyonel bir 'Tip IV sekresyon sistemini' kodladığını rapor etmesiyle meydana geldi (41). CagPAI CagA'yı da içeren 27-31 civarında genden oluşmaktadır. Bu gen-

lerden en az 18'inin kodladığı proteinler tip VI sekresyon sisteminin yapıtaşlarını meydana getirmektedir.

Tip IV sekresyon sistemleri genellikle gram negatif bakterilerde görülen muhtemelen atasal konjugasyon sistemleri ile ilişkili geniş bir transfer makineleri grubudur. Tip IV sekresyon sistemi başlarda kamçı benzeri bir işlev için kullanılan bir yapıdan türemiştir ve başta CagA olmak üzere protein ve nükleoprotein komplekslerini membranlar arasında aktarmak için kullanılan bir şırınga yapısındadır (42). Tip IV sekresyon sistemi *Hp*'nin yanısıra *Agrobacterium*, *Legionella*, *Bartonella*, *Bordetella* ve diğer patojenlerde de bulunmaktadır (43). Tip IV sekresyon sistemleri tipik olarak 11 VirB proteini ve bir de bağlantı proteininden (VirD4) oluşur. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi *Hp*'de CagPAI bölgesi VirB ve VirD4 proteinleri ile beraber çeşitli yardımcı faktörleri de içeren 32 geni kodlamaktadır (44).

Farklı patojenlerin çoğunun T4SS (Tip IV sekresyon sistemi)'leri efektörlerini kültür süpernatantına transloke etmezler (43). Bu da akla bu tarz sistemlerin fonksiyonel aktivitesinin konakçı hücrede bir sinyale ihtiyaç duyduğunu gösterir, örneğin, özel bir reseptör ile etkileşim gibi. Son zamanlarda konakçı hücrenin integrinlerinin *Hp* CagL proteini ile direkt etkileşimi gösterilmiştir ve bunlar şimdiye dek tanımlanmış tek T4SS reseptörüdürler (45). CagL proteinin integrinlere bağlanması lokal membran büzülmesini uyarır ve bu da T4SS'nin genel membran dinamikleri ve konakçı hücre üzerindeki ilk etkisidir.

### CagA

1989 yılında şu anda peptik ülser ve gastrik kanser için bir belirteç olarak kabul edilen suş-spesifik bir *Hp* geni olan, CagA tanımlandı (34). Bu süreç Cover ve arkadaşlarının CagA'ya verilen serolojik yanıt ile peptik ülser arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu rapor etmesiyle devam etti. CagA geni 1990'lı yılların başlarında Martin Blaser, Jean Crabtree ve Antonello Covacci'nin birbirinden bağımsız çalışmalarında keşfedilmiştir (34, 36, 46). *Hp* sitotoksin ilişkili genin (CagA'nın) varlığına ya da yokluğuna göre CagA-pozitif ve CagA-negatif suşlar olarak ikiye ayrılabilir. 120-135-kilo dalton (kDa)'luk immünodominant bir protein olan CagA proteinini kodlayan CagA geni, CagA patojenite adasının bir ucuna lokalize olmuştur.

Yakın zamanlarda dünyadaki çalışmalar CagA geni üzerine yoğunlaşmıştır. Bunun sebebi ise CagA negatif değil ancak

pozitif suşların çeşitli gastrik hastalıkların gelişmesi ile ilişkilendirilmesidir. Son zamanlarda hayvanlar ve hücre kültür modelleri üzerinde yapılan çalışmalar da CagA ve Cag patojenite adasının *Hp* patogenezindeki önemini destekler nitelikte veriler sunmuştur (31, 41, 47, 48, 49).

CagA yaklaşık 30 genden oluşan bir adanın (CagA patojenite adası) içinde bulunmaktadır. CagA patojenite adasındaki genlerin çoğu 'Tip IV Sekresyon Sistemi' olarak adlandırılan bir yapının parçasıdır.

Gastrik epitel hücrelere tutunmanın ardından CagA pozitif suşlar CagA proteinini tip IV sekresyon sistemi vasıtası ile konakçı doku hücreleri içerisine enjekte eder (50, 51). Transloke olan protein plazma membranının iç yüzeyine lokalize olur. Protein burada c-Src, Fyn, Lyn ve Yes veya Ab1 gibi Src ailesi kinazları (SFKs) tarafından tirozin fosforilasyonuna uğrayacaktır (51, 52). SFK tarafından fosforile edildikten sonra CagA proteini SHP-2'ye spesifik olarak bağlanabilir bir hale gelir. SHP-2 N-terminalinde iki tane SH-2 domaininden, C-terminalinde ise bir tirozin fosfataz protein domaininden oluşan bir sitoplazmik tirozin fosfataz proteindir. CagA-SHP2 interaksyonu fonksiyonel N-SH2 ve C-SH2 domainlerinin her ikisine de ihtiyaç duyar. Bunun için ise iki EPIYA motifine ihtiyaç olacaktır. Tirozin fosforillenmiş CagA'nın SH-2 domainlerine bağlanması SHP-2'de konformasyonel bir değişime neden olur ve N-SH-2 domaininin PTP domaini üzerindeki inhibisyonunu hafifletir. Böylece SHP-2 fosfataz aktivitesi aktive edilmiş olur. CagA'nın bir kere SHP-2 ile etkileşmesi epitel hücrelerinin yapışmasına ve göçüne neden olur. Bu durum mide epitel hücrelerinde sinekuşu (humming bird) fenotipi diye adlandırılan bir morfolojik değişime sebep olur (50). 'Humming bird' fenotipi önemli sitoskeletal değişimler ve uzamış hücre şekli ile karakterizedir (10).

Tirozin fosforilasyonu genel olarak hücre içi büyüme sinyallerinin iletiminde, memeli hücrelerinin hareketi ve farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Fosfotirozillenmiş CagA da konakçı hücrede hücre fenotipi proliferasyon ve apoptozu içeren çeşitli sinyal yolları ile etkileşim göstermektedir. (28). Buna bağlı olarak hücreye giren bakteriyel proteinlerin sinyal transdüksiyonunu bozması bu yolla hücresel disfonksiyonu uyararak hücre transformasyonuna neden olması ihtimali de önem kazanmaktadır. Son yıllarda *Hp*'nin konakçı hücrelerine zarar vermek için kullandığı hücresel ve moleküler sinyal mekanizmaları da yoğun şekilde araştırılmaktadır.

## EPIYA MOTİFLERİ (TPM)

CagA'nın tirozin fosforilasyon bölgesinin karakteristik özelliği proteinin karboksi polimorfik bölgesinde (EPIYA tekrar bölgesi) çeşitli tekrarlarla bulunan Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) motifinin varlığıdır. Bu tirozin fosforilasyon motiflerini çevreleyen sekanslar incelendiğinde herbiri birer EPIYA motifi içeren EPIYA -A,-B,-C ve -D olmak üzere dört farklı EPIYA tipi bulunduğu görülmektedir (10, 52). EPIYA motifleri membran CagA ilişkisinde ve CagA tirozin fosforillenmesinde rol oynarlar.

Batılı *Hp* izolatlarında bulunan CagA profili EPIYA-A,-B' ve -C'nin bir birlikteliği halindedir. Batılı CagA tiplerinde 34 amino asit rezidüsünden oluşan EPIYA-C motifi ilgi çekici bir şekilde bir ila üçlü tekrarlar halinde bulunmaktadır. Batı CagA türleri arasında EPIYA-C bölgesi CagA tirozin fosforilasyonu, SHP-2 bağlanma aktivitesi ve morfojenetik aktivite ile doğrudan ilişkilendirilmiştir (32). Bu veri yüksek tekrarlarla EPIYA-C içeren batı CagA'larının düşük tekrarlarla EPIYA-C içeren CagA'lardan biyolojik olarak daha aktif olacaklarını, prekanseröz lezyonlar ve gastrik kansere diğer CagA'lara göre daha fazla yatkın olacaklarını göstermektedir (54). Doğu-Asyadaki *Hp* izolatlarında bulunan CagA suşlarının ise EPIYA-A ve -B motiflerini bulundururken EPIYA-C motifini bulundurmadığı bunun yerine EPIYA-D adı verilen ve Doğu-Asya'ya özgü olan farklı bir EPIYA yapısına sahip olduğu görülmüştür. Batılı CagA'larındaki EPIYA-C motifindeki tirozin rezidüsü gastrik epitel hücrelerindeki SFK'lar tarafından fosforile edilen başlıca bölge iken EPIYA-A ve EPIYA-B motifleri zayıf fosforilasyona uğramaktadır (53). Yapılan başka bir çalışmada ise Doğu Asya CagA'sının EPIYA-C motifinden daha güçlü bir SHP-2 bağlanması ve daha fazla morfojenik aktivite gösterdiği saptanmıştır.

CagA pozitif *Hp* suşları ile enfeksiyon ileri dereceli gastrik mukozal inflamasyon, ağır atrofik gastrit ile ilişkilendirilmiştir (55, 56). Yapılan çalışmalar yüksek tekrarlarla EPIYA motiflerini bulandıran CagA proteinlerinin tirozin fosforilasyonunu ve sinek kuşu fenotipini bunların yanı sıra gastrik kanser geliştirme ihtimalini de arttırdığını göstermiştir (54). Bu düşünce, ilerleyen zamanlarda CagA pozitif suşlardaki gastrik kanser riskinin CagA negatif suşlardaki kanser riskine göre iki kat daha fazla olduğunu gösteren 16 farklı çalışmanın ortak analizleri ile de desteklenmiştir (57).

## CagA ve Gastrik Kanser

Yaklaşık 150 yıl önce Rudolf Virchow kronik inflamasyon süreçlerinin kanserin başlangıcını yansıtan tümör oluşumlarını gizleyebileceği tahminini yürütmüştür (58, 59). Yara iyileşmesi ve kanserin kronik inflamasyonu benzer olmasına rağmen malignant transformasyonun kronik inflamasyonu hakkında bilinenler henüz çok fazla değildir (60). Bilinen çoğu kanser türü çok uzun süren bir inflamasyonun sonucu olarak doğmaktadır; sigara içmenin genellikle inflamasyon yarattığı akciğer kanseri ve yıllar süren gastroözofageal reflünün uzun süreli inflamasyonunun sonucunda ortaya çıkan adenokanser gibi.

Bu inflamasyon ilişkili kanserlerin çoğu için başlatıcı etken hala belirsizdir ancak diğerleri için enfektif etiyolojiler tanımlanmıştır. *Hp*'nin midede kolonizasyonu gastrik kanser ve lenfomaya neden olabilir. Benzer şekilde hepatit B virüsünün ve hepatit C virüsünün viral kolonizasyonu hepatosellüler kansere ve HPV'nin bazı subtipleri de servikal kansere neden olabilmektedir (61).

Epitel içinde veya yakınındaki mikrobiyal varlık, kan akışındaki inflamasyon hücrelerinin aktive edilmesi ve yeniden üretilmeye başlanması için bir uyarıcı görevi görür. Sitokinler, kemokinler ve serbest radikaller inflamatuvar yanıtı başlatır ve devamlılığını sağlar. İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonu serbest radikallerin yayılmasına neden olan bir respiratuar patlamaya neden olur. Serbest radikaller; proteinleri kimyasal ve post-translasyonel modifikasyonlar ile değiştirilebilen lipidlerin peroksidasyonu ve genetik mutasyonların uyarılması ile malignant transformasyona katkı sağlarlar. Epitel hücrelerin maruz kaldığı bu zarar apoptik hücre ölümünü ve epitel hücrelerin çoğalmasını uyarır. Bu da daha fazla mutasyonların oluşmasına neden olur (62). Konakçı hücrelerinin düzenleyici genlerinde zamanla çoğalan mutasyonlar genellikle hücre fenotipinde değişikliğe neden olurlar. Bu aşamada inflamasyon başlatıcılarının eliminasyonu ve inflamasyonun ortadan kaldırılması dahi kansere giden süreci engellemektedir (63).

Gastrik kanser her yıl yaklaşık 930.000 yeni tanımlanmış vaka ile dünya üzerinde en sık görülen dördüncü, kanser ilişkili ölümlerde ise ikinci sırada yer alan kanser tipidir (64). Gastrik kanser genellikle yıllar süren bir inflamasyon sonucunda oluşmaktadır. (65) Gastrik kansere dönüşen kronik inflamasyonun etiyolojisi konusundaki ilk ipucu 1982 yılında *Hp*'nin

ilk kez izole edilmesi ile ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar antral gastrit ile ilişkisi bulunan bu bakterinin diğer henüz anlaşılammış mide hastalıklarında da açıklayıcı rol oynayabileceği fikrini öne sürmüşlerdir (7).

Yapılan seroepidemiolojik çalışmaların meta-analizleri midede *Hp*'nin varlığının gastrik kanser suptiplerinin gelişmesi olasılığını 2 ile 5 kat arttırdığını (66, 67) daha hassas suş spesifik deneylerde ise bu olasılığın 20 kata kadar artabildiğini ortaya koymuştur (68). Bu yüzden *Hp*, gastrik kanser gelişimi için diyet, sosyoekonomik statü veya meslek gibi diğer çevresel etkilerden daha önemli bir risk faktörüdür (69).

*Hp* genellikle erken çocuklukta kazanılır ve kronik bir inflamasyona sebep olmasına rağmen çoğu vakalarda semptomlara sebep olmaz. Buna rağmen taşıyıcıların %5'inin altında bir kesimin sürekli hale gelen kolonizasyonun 50 yıl veya fazlasında bir süreç sonucunda malignan doku geliştirdikleri gözlenmiştir. *Hp*'de CagA'nın yanı sıra gastrik kanser gelişimi riskini arttıran diğer virülans faktörler şunlardır:

**VacA genindeki bölgesel polimorfizmler;** Epitel hücreleri içerisinde endozomal vakuoller oluşturan multimerik proteinler kodlayan bölge.

**babA;** Epitel hücrelerindeki fukosillenmiş lewis B antijenlerine bağlanan bir adezin proteini kodlayan gen bölgesi.

Gastrik adenokarsinomunun gelişimi onkogen ve tümör suppressor genlerinin ekspresyonundaki yıllar içinde gelişen kalitatif ve aynı zamanda kantitatif değişimlere ihtiyaç duyar. CagA pozitif *Hp* enfeksiyonunda gastrik epitel hücreleri bakteriden sürekli olarak CagA enjeksiyonuna maruz kalırlar. Enjekte edilen CagA SHP-2 ve diğer sinyal moleküllerine bağlanıp onları tekrar düzenleyerek hücre gelişimi ve hareketini yeniden yapılandırır. CagA aynı zamanda hücre-hücre bağlantı ya-

palarını da tahrip eder ve böylece epitel yapısını bozar. CagA'nın hücre fonksiyonu bozan çeşitli aktiviteleri içerisinde SHP-2'nin deregülasyonu gastrik karsinogenezde özellikle önem arz etmektedir. Çünkü insan SHP-2'sini kodlayan PTPN11 genindeki mutasyonlar yakın bir zamanda insan malignansilerinde tanımlanmıştır (70,71). SHP-2'nin fizyolojik olarak hücre sinyal yollarında bir açma/kapama düğmesi olarak görülen ve çoğu kanser gelişimine sebebiyet veren Erk/Map kinazları aktive ettiği de bilinmektedir (37). Son zamanlardaki bir çalışmanın interlökin-b ailesinde SHP-2 bağlanma bölgesini (koreseptör gp-130) ifade etmeyen transgenik farelerin intestinal tip adenokarsinomayı çok yüksek sıklıkla geliştirdiğini göstermesi de SHP-2'nin gastrik adenokarsinom gelişimindeki potansiyel rolünü desteklemiştir (72). Bunların yanısıra CagA pozitif *Hp*'nin gastrik mukozada intestinal tip gastrik adenokarsinomaya yol açan histopatolojik değişimleri uyardığı da belgelenmiştir (73).

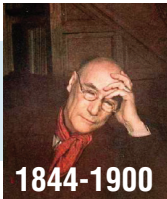
Hücre gelişimi, hücre-hücre etkileşimi ve hücre göçünü de regüle eden CagA kaynaklı anormal sinyaller epitel hücre döngüsünü etkileyebilir bu da hücre proliferasyonu ve devamında apoptoza neden olabilir. Burdan yola çıkılarak *Hp* enfekte fareler kullanılarak gerçekleştirilen son araştırmalar gastrik adenokarsinomunun şaşırtıcı olarak gastrik dokuya ait kök hücrelerden değil dolaşımdaki kemik iliği kökenli hücrelerden (BMDC) orijin aldığı şaşırtıcı sonucunu ortaya koymuştur (74). Eğer bu durum insanlarda da geçerli ise CagA pozitif *Hp*'nin midedeki kronik mukozal enfeksiyonu gastrik kök hücreleri yenilenmeye iterek tüketiyor olabilir. Bunun sonucunda da gastrik dokuya kemik iliğinden hücre nakli yapılıyor olabilir. Tüm bu düşüncelere rağmen bu konunun doğrulanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bizzozero G: Ueber die schlauchformigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Arch f Mikr Anat 1893; 42: 82-152.
2. Luck JM, Seth TN. Gastric urease. Biochem J 1924; 18: 1227-31.
3. Fitzgerald O, Murphy P: Studies on the physiological chemistry and clinical significance of urease with special reference to the stomach. Ir J Med Sci 1950; 292: 97-159.
4. Lieber CS, Lefevre A. Ammonia as a source of gastric hypo-acidity in patients with uraemia. J Clin Invest 1959; 38: 1271-7.
5. Delluva AM, Markley K, Davies RE. The absence of gastric urease in germ-free animals. Biochim Biophys Acta 1968; 151: 646-5.
6. Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut 1975; 16: 590-7.
7. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1(8336): 1273-5.
8. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration Scand J Gastroenterol Suppl 1994; 205: 1-5.
9. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. Int J Sys Bacteriol 1989; 39: 397-405.

10. Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005; 96: 835-43.
11. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
12. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
13. Westblom TU, Madan E, Midkiff BR. Egg yolk emulsion agar, a new medium for the cultivation of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 819-21.
14. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986; 39: 353-65.
15. Owen RJ. *Helicobacter*-species classification and identification. *Br Med Bull* 1998; 54: 17-30.
16. Brenciaglia MI, Fornara AM, Scaltrito MM, Dubini F. *Helicobacter pylori*: cultivability and antibiotic susceptibility of coccoid forms. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13: 237-41.
17. Marshall B. *Helicobacter pylori* 20 years on. *Clin Med* 2002; 2: 147-52.
18. Goodwin CS, Mendall M, Northfield T. *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1997; 349: 265-9.
19. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 239-48.
20. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-47.
21. Alm RA, Ling LS, Moir DT, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999; 397: 176-80.
22. Suerbaum S, Josenhans C, Sterzenbach T, et al. The complete genome sequence of the carcinogenic bacterium *Helicobacter hepaticus*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7901-6.
23. Eppinger M, Baar C, Linz B, et al. Who ate whom? Adaptive *Helicobacter* genomic changes that accompanied a host jump from early humans to large felines. *PLoS Genet* 2006; 2:e120.
24. Achtman M, Azuma T, Berg DE, et al. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographic regions. *Mol Microbiol* 1999; 32: 459-70.
25. Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003; 299: 1582-5.
26. Josenhans C, Beier D, Linz B, et al. Pathogenomics of *Helicobacter*. *Int J Med Microbiol* 2007; 297: 589-600.
27. Björkholm B, Sjölund M, Falk PG, et al. Mutation frequency and biological cost of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 14607-12.
28. Blaser M, Atherton J. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 321-33.
29. Ge Z, Taylor DE. Contributions of genome sequencing to understanding the biology of *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Microbiol* 1999; 53: 353-87.
30. Özden A, Bozdayı G, Bağlan P, et al. *Helicobacter pylori*'nin klaritromisine karşı direncinin sıklığı. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2004; 15 (Suppl 1): 40.
31. Segal ED, Cha J, Lo J, et al. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 14559-64.
32. Dubois A, Borén T. *Helicobacter pylori* is invasive and it may be a facultative intracellular organism. *Cell Microbiol* 2007; 9: 1108-16.
33. Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterization and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun* 1990; 58: 603-10.
34. Tummuru MKR, Cover TL, Blaser MJ. Cloning and expression of a high molecular weight major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immun* 1993; 61: 1799-809.
35. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular characterization of the 128-kDa-immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 5791-5.
36. Tummuru MKR, Sharma SA, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 1995; 18: 867-76.
37. Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 14648-53.
38. Akopyanz NS, Clifton SW, Kersulyte D, et al. Analyses of the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 1998; 28: 37-53.
39. Covacci A, Rappuoli R. Tyrosinephosphorylated bacterial proteins: trojan horses for the host cell. *J Exp Med* 2000; 191: 587-92.
40. Bağlan P, Sarıınay E, Ahmed K, et al. Turkish isolates of *Helicobacter pylori* belong to the Middle Eastern genotypes. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 97-8.
41. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, et al. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-33.
42. Cascales E, Christie PJ. The versatile bacterial type-IV-secretion systems. *Nat Rev Microbiol* 2003; 1: 137-49.
43. Fischer W, Püls J, Buhrdorf R, 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.
44. Kwok T, Zabler D, Urman S, et al. *Helicobacter* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature* 2007; 449: 862-6.
45. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JL, et al. Mucosal IgA-recognition of *Helicobacter* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet* 1991; 338: 332-5.
46. Ogura K, Maeda S, Nakao M, et al. Virulence factors of *Helicobacter pylori* responsible for gastric diseases in Mongolian gerbil. *J Exp Med* 2000; 192: 1601-10.
47. Rieder G, Fischer W, Haas R. Interaction of *Helicobacter pylori* with host cells: function of secreted and translocated molecules. *Curr Opin Microbiol* 2005; 8: 67-73.
48. Backert S, Churin Y, Meyer TF. *Helicobacter pylori* type IV secretion, host cell signalling and vaccine development. *Keio J Med* 2002; 51 (Suppl 2): 6-14.
49. Hatakeyama M. SagA of CagA in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11: 30-7.
50. Stein M, Rappuoli R, Covacci A. Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* CagA antigen after cag-driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1263-8.
51. Selbach M, Moese S, Hauck CR, et al. Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA protein in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002; 277: 6775-8.

52. Poppe M, Feller SM, Römer G, Wessler S. Phosphorylation of *Helicobacter pylori* CagA by c-Abl leads to cell motility. *Oncogene* 2007; 26: 3462-72.
53. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002; 295:683-6.
54. Argent RH, Kidd M, Owen RJ, et al. Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2004; 127: 514-23.
55. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-5.
56. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
57. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Metaanalysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636-44.
58. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI--Atheromatous affection of arteries. 1858. *Nutr Rev* 1989; 47: 23-5.
59. Balkwill F, and Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357: 539-45.
60. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315: 1650-9.
61. Moss SF, Blaser JM. Mechanisms of Disease: inflammation and the origins of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 90-7.
62. Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, et al. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 7415-21.
63. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002; 347: 1593-603.
64. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
65. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
66. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH, et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-79.
67. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-53.
68. Ekström AM, Held M, Hansson LE, et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; 121: 784-91.
69. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 281-91.
70. Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2003; 34: 148-50.
71. Bentires-Alj M, Paez JG, David FS, et al. Activating mutations of the Noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 gene in human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia. *Cancer Res* 2004; 64: 8816-20.
72. Judd LM, Alderman BM, Howlett M, et al. Gastric cancer development in mice lacking the SHP2 binding site on the IL-6 family co-receptor gp130. *Gastroenterology* 2004; 126: 196-207.
73. Correa P. Human gastric pathogenesis: a multistep and multi-factorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.
74. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568-71.



Gerçeği arayanlara inanın, bulduklarını iddia edenlerden çekinin...

ANDRE GIDE