



UPPSALA
UNIVERSITET

Helicobacter pylori

en potentiell carcinogen



Lisa Praski

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2008
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Helicobacter pylori är en spiralformad, gramnegativ, mikroaerofil bakterie som infekterar ungefär hälften av jordens befolkning. Bakterien är mer vanlig i låginkomstländer samt inom grupper med låg socioekonomisk status. Normalt smittas man som barn. Det är ännu inte helt klart hur bakterien överförs från en människa till en annan. Möjliga smittvägar är den fecal-orala, oral-orala eller gastro-orala smittvägen. Bakterien lyckas undvika sin värds immunförsvar och etablerar en livslång infektion om den inte behandlas. *H. pylori* koloniserar den nedre delen av magen, närmare bestämt slemskiktet med neutralt pH ovanpå magslemhinnans epitelcellager. Innan den når denna nisch exponeras bakterien för dödlig magsyra. Det ureas som bakterien producerar hydrolyserar urea i magen till basisk ammoniak, som neutraliserar syran närmast bakterien, som då skyddas. Bakteriens 4-8 flageller gör den mycket rörlig och bidrar till en kort exponering för syran. Väl på plats i sin nisch tillgodogör sig bakterien näring från sin värds epitelceller, som frigörs genom att *H. pylori* inducerar skador i dem. Värds immunsystem mobiliserar en stark immunrespons som svar på bakteriens närvaro. Immunceller i stora mängder infiltrerar magslemhinnan och orsakar en inflammation, gastrit. Alla infekterade drabbas av gastrit, vanligtvis utan symtom. Ca 20 % drabbas även av mag- eller tolvfingertarmsår pga av skador orsakade av bakterien och immuncellerna. *H. pylori* har även identifierats som en riskfaktor för magcancer, ca 1 % av de infekterade drabbas. Epidemiologiska data tyder på ett samband mellan bakterien och magcancer och år 1994 klassade Världshälsoorganisationen *H. pylori* som en definitiv carcinogen. Bakteriens cancerframkallande mekanismer är ännu ej helt klarlagda. Mycket tyder dock på att *H. pylori* kanske inte själv producerar carcinogena ämnen, utan istället kan skapa ”goda” förutsättningar i magslemhinnan för att cancer ska utvecklas.

Inledning

År 1984 publicerade australiensarna Barry Marshall och Robin Warren i tidskriften *The Lancet* sina första observationer och hypoteser om ett samband mellan en spiralformad gramnegativ bakterie, som senare namngavs *Helicobacter pylori*, och sjukdomar såsom gastrit (inflammation i magslemhinnan), magsår, tolvfingertarmsår och även magcancer (Marshall & Warren 1984). Detta skulle visa sig vara början på en ny era inom gastrisk mikrobiologi.

Sedan början av 1900-talet, långt innan Marshall och Warren publicerade sin artikel, har det flera gånger rapporterats om spiralformade bakterier i magsäcken hos människor. Bakterierna avfärdades dock som kontaminanter eller kommensaler. Dessutom lyckades ingen isolera bakterien, som då ignorerades och föll i glömska. År 1979 började patologen Warren att lägga märke till att spiralformade bakterier ofta fanns i vävnadsprover från magsäcken i områden där tecken på inflammation kunde observeras. Marshall, som vid den här tiden var i slutskedet av sin utbildning till allmänläkare, blev intresserad av Warrens observationer. Han läste in sig på ämnet, samlade in och undersökte vävnadsprover från patienter och lyckades, efter åtskilliga försök, att isolera bakterien från vävnadsproverna.

Forskar- och läkarkåren var dock inte övertygad pga gamla doktriner om att magens sura miljö var omöjlig att koloniserar av mikroorganismer och att magsår orsakades av överproduktion av syra, stress och kryddstark mat. Även läkemedelsbolagen, som värnade om inkomstbringande produkter, gjorde starkt motstånd. Marshall behövde bevisa att bakterien är patogen, men misslyckades med att infektera försöksdjur. Frustrationen över den misstro som rådde fick honom att helt enkelt använda sig själv. I juli 1984 svalde han *H. pylori*-bakterier. En vecka senare började han kräkas och fick dålig andedräkt. Det konstaterades att magsäcksväggen var inflammerad och att *H. pylori* var närvarande i de inflammerade områdena. Efter en veckas antibiotikakur var Marshall helt återställd. Sambandet mellan bakterien och sjukdom var fastställt.

Detta räckte dock inte för att övertyga omvärlden, men efter år av forskningsrapporter från världen över som stödde Marshall och Warrens hypoteser började den skepsis som dominerade att så sakteliga minska. Drygt tjugo år efter upptäckten, år 2005, belönades Barry Marshall och Robin Warren med nobelpriset i fysiologi eller medicin för sin banbrytande upptäckt. Detta visar att nyfikenhet, envishet och tro på sig själv och sin upptäckt är viktiga ingredienser i en forskares vardag.

Marshall och Warrens hypotes om att *H. pylori* även kan orsaka magcancer återstår dock att bevisas. Mycket forskning bedrivs för att fastställa via vilka mekanismer bakterien orsakar magcancer. I uppsatsen ska jag ge en översikt över de hypoteser som finns. Först presenterar jag bakterien och dess egenskaper och ger en bild av hur bakterien framkallar sjukdom. Är *H. pylori* en carcinogen? Därefter går jag igenom hur sjukdomarna diagnosticeras, behandlas samt bakteriens utbredning och spridning.

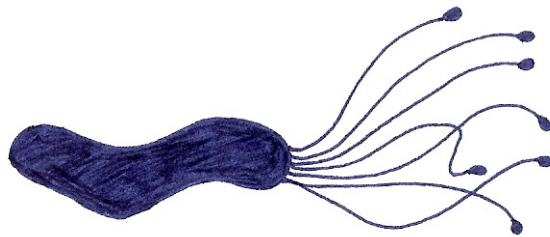
***H. pylori* egenskaper**

Helicobacter-släktet hör till epsilonproteobakterierna och innehåller ungefär 22 bekräftade arter som koloniserar framförallt mag-och-tarmkanalen hos olika djurarter (Solnick mfl 2006). *H. pylori* har ett antal egenskaper karakteristiska för arten.

Morfologi

Helicobacter pylori är en gramnegativ bakterie vars cell, som namnet antyder, är böjd till en S-formad stav liknande en helix, se figur 1. Bakterien är 2,5-5 μm lång med en diameter på ca 0,5 μm . Bakteriens ändar är mjukt rundade och den yttre cellväggen är jämn och följer det underliggande cytoplasmatiska membranet. *H. pylori* är mycket rörlig tack vare sina 4-8 unipolära eller bipolära flageller (Solnick mfl 2006), se figur 1. Varje flagell är ca 30 μm lång och ca 2,5 nm i diameter. Flagellerna är uppbyggda av två olika proteiner, FlaA och FlaB, vilket är ovanligt då flagellerna hos andra motila bakterier består av endast ett protein (Salyers & Whitt 2002). Dessutom är flagellerna överdragna med ett membran som är kontinuerligt med cellens yttre membran, vilket inte heller är vanligt förekommande bland andra bakterier. En hypotes är att detta överdrag fungerar som ett skydd mot proteaser i magen (Salyers & Whitt 2002). Överdraget ligger tätt kring flagellen, men i flagellens ände bildar överdraget som en liten knopp.

När bakterien odlas på agarplattor bildas små (1-2 mm), gråaktiga, genomskinliga kolonier (Solnick mfl 2006). Till att börja med har bakterien den vanliga helikala formen, men om kolonierna tillåts växa under en längre tid så att tillgången på kol och kväve i mediet minskat, dvs under stress, antar den en kockoid form (Cave 1997, Dunn mfl 1997). Detta kan tyda på att detta är en vilade form som bakterien antar vid ofördelaktiga förhållanden, liknande sporbildande bakterier. Det är dock fortfarande oklart om bakterien kan återgå till den aktiva helikala formen från kockoidformen (Andersen mfl 2000).



Figur 1. Avbildning av *H. pylori*. Bilden visar dess S-formade cellmorfologi och, i detta fall, unipolära flageller. Teckningen gjord av Lisa Praski.

Genom

*H. pylori*s genom består av en cirkulär kromosom med ca 1,67 miljoner baspar (Mb), vilket är ett relativt litet genom jämfört med andra bakteriers. Tex har *Escherichia coli* ett genom på ca 4,64 Mb. Ett litet genom är dock vanligt bland bakterier som specialiserat sig på att leva i en viss miljö och därför inte behöver en stor arsenal med olika genprodukter för att kunna anpassa sig till och överleva i många olika miljötyper. Genomet kodar för ca 1600 proteiner varav 1091 har motsvarigheter i tidigare identifierade gener hos andra organismer. Alla homologa regioner har dock inte en känd funktion och därför har endast en del av *H. pylori*-proteinernas funktion kunnat identifieras. Genomet har ett genomsnittligt GC-innehåll (halt guanin och cytosin i DNAt i procent) på 39 % och innehåller ett antal regioner med tydligt avvikande GC-innehåll. Eftersom de flesta gener i ett genom normalt har ungefär samma GC-innehåll tyder detta på att dessa gensekvenser har överförts horisontellt från andra bakterier. Vissa *H. pylori*-stammars genom innehåller tex en patogenitetsö kallad Cag (cytotoxin-associerad gen). Cag-patogenitetsön innehåller 31 gener varav vissa kodar för produkter som starkt bidrar till bakteriens förmåga att framkalla sjukdom hos värden. (Tomb mfl 1997)

H. pylori är en av de bakteriearter som har störst genetisk diversitet (Blaser & Berg 2001). Denna diversitet uppstår pga mutationer och/eller rekombination. Punktmutationer verkar ske i större utsträckning hos *H. pylori* än hos andra bakterier. Detta tyder på att bakterien saknar eller har ett otillräckligt DNA-reparationssystem. Detta stöds av att *H. pylori* saknar homologer till gener som i många andra bakterier är inblandade i DNA-reparation (Kang & Blaser 2006). Rekombinationen sker med DNA-fragment som överförs från andra bakterier antingen som fritt DNA eller förmedlat av en annan bakterie eller bakterievirus. Dessutom kan även deletioner och omflyttningar av gensekvenser bidra till diversiteten då *H. pylori*-genomet innehåller många repetitiva sekvenser.

Det finns olika hypoteser om varför *H. pylori* har mekanismer för att skapa denna ovanligt stora diversitet. En hypotes är att den möjliggör för bakterien att genomgå antigenvariation, då sekvensen hos ytproteiner varierar, vilket leder till att bakterien undgår att kännas igen av och aktivera värdens immunsystem. En annan hypotes är att diversiteten är en naturlig följd av bakteriens långa samevolution med människan. Genom stor genetisk diversitet ökar bakteriens chanser att anpassa sig till olika mikronischer i magen, nya värdar eller förändrade förutsättningar i en och samma värd över årens lopp. Detta kan förklara hur bakterien lyckas kolonisera sin värd under hela dess livstid trots sitt lilla genom. (Blaser & Berg 2001)

Respiration och metabolism

H. pylori är obligat mikroaerofil. Detta innebär att den behöver syre i sin metabolism, men för att bakterien ska tillväxa krävs att syrekonzentrationen är lägre än i luft (lägre än atmosfäriska nivåer). *H. pylori* erhåller energi genom att bryta ned organiska föreningar, dvs är kemoorganotrof. Ett exempel på näringskällor är glukos, som är bakteriens enda kolhydratkälla. Urea, ammoniak och vissa aminosyror utnyttjas av bakterien för att tillgodogöra sig kväve. (Hazell & Mendz 1997)

Virulensfaktorer

En virulensfaktor är en produkt eller mekanism hos en bakterie som bidrar till att sjukdom framkallas hos värden. Vissa faktorer är inte sjukdomsframkallande i sig, men är nödvändiga för att infektionen överhuvudtaget ska kunna etableras. Hos *H. pylori* är flageller, den spiralformade cellmorfologin, enzymet ureas och adhesiner¹ såsom BabA och SabA viktiga för koloniseringen (Salyers & Whitt 2002). Vävnadsskador induceras av faktorer som tex VacA-toxinet (vissa alleler kodar för ett mer aktivt toxin än andra) och CagA-proteinet (uttrycks oftast samtidigt som VacA). Cag-patogenitetsön innehåller de gener som kodar för CagA-proteinet och även gener som kodar för ett typ IV-sekretionssystem², som transporterar CagA från bakterien in i värdens epitelceller. Ureaset, CagA och lipopolysackarid³ (LPS) aktiverar värdens immunförsvar till att mobilisera en inflammatorisk respons.

***H. pylori* patogenes**

När *H. pylori* har kommit in i en ny värd måste den ta sig till och etablera sig i sin nisch. Bakteriens produkter och interaktioner med värdens celler och immunförsvar kan framkalla sjukdom.

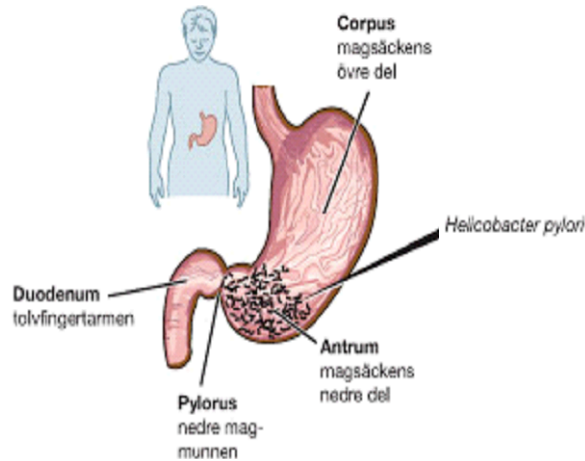
¹ Adhesiner är proteiner på bakteriens yta som kan binda till receptorer på ytan av värdens epitelceller.

² *H. pylori* typ IV sekretionssystem är en nålliknande proteinstruktur som sticker ut från ytan av bakteriecellen och etablerar kontakt med mageepitelcellen (Crabtree & Naumann 2006).

³ Lipopolysackarid är en komponent i yttermembranet hos *H. pylori* och andra gramnegativa bakterier.

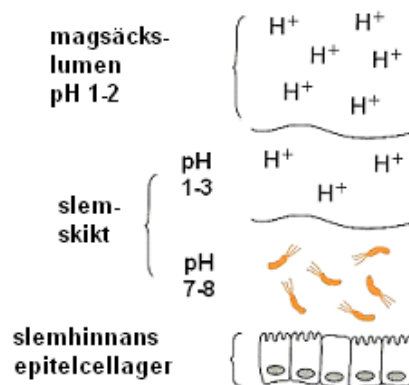
Habitat

H. pylori habitat är magsäcken. Mer specifikt koloniserar *H. pylori* det epitelcellstäckande slemskiktet i framförallt magsäckens nedre del, antrum, se figur 2. Koloniseringen sker fläckvis. De flesta bakterierna lever fritt i slemmet, men en viss andel, ca 20 %, fäster till ytan på epitelcellerna (Israel & Peek Jr. 2006).



Figur 2. Magsäcken och dess delar. *H. pylori* koloniserar framförallt antrum. Från Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 2005. © Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 2005. Återges med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

Epitelcellslagret utgör det yttersta lagret i magens slemhinna, mukosan. En del epitelceller utsöndrar ämnen som tex saltsyra eller slem. Saltsyran har bla som funktion att bryta ned fiberrika komponenter i födan samt döda bakterier och andra mikroorganismer som hamnat i magsäcken (Boron & Boulpaep 2005). Slemmet bildar ett kontinuerligt skikt ovanpå epitelcellerna och fungerar som en skyddande barriär mot saltsyran, nedbrytande enzymer och eventuella patogena mikroorganismer. I detta slemskikt bildas en skyddande pH-gradient då bikarbonatjoner, HCO_3^- , utsöndrade av epitelceller neutraliserar protoner som diffunderar från magsäckslumen in i slemskiktet. Den del av slemskiktet som är närmast epitelcellerna får då ett neutralt pH som *H. pylori* kan växa i, medan pH närmast lumen är 1-3 (Allen mfl 1993), se figur 3.



Figur 3. pH-gradient i slemskiktet ovanpå magslemhinnan. Inuti magsäcken är pH 1-2. I slemskiktet ovanpå slemhinnans epitelcellager bildas en pH-gradient med lågt pH närmast magsäckslumen och neutralt pH närmast epitelcellagret. *H. pylori* koloniserar den del av slemskiktet som har ett neutralt pH. Efter Salyers & Whitt 2002.

Innan *H. pylori* når slemskiktet ovanpå epitelcellerna där pH:t är mer neutralt måste den åtminstone för en kort tid kunna överleva i magens sura miljö. Det ureas som bakterien producerar gör detta möjligt. Ureaset hydrolyserar den urea som finns i magsäcken. Den basiska ammoniak som hydrolyseringen ger neutraliserar magsyran närmast bakterien, som

därmed skyddas. En av VacA-toxinets effekter är att epitelcellerna utsöndrar mer urea, vilket ökar bakteriernas möjligheter att skydda sig mot magsyran (Tombola mfl 2001). Med hjälp av sina 4-8 flageller och sin spiralformade cellmorfologi kan bakterien snabbt skruva sig genom både magsaften och det viskösa slemlagret, vilket kortar ned den tid som bakterien exponeras för syran. (Salyers & Whitt 2002)

För att kunna etablera en långvarig infektion är de *H. pylori*-bakterier som binder till ytan av epitelceller i magslemhinnan viktiga. Adhesionen minskar tex risken att bakterien sköljs in i den sura miljön i magsäckslumen eller in i tarmen i samband med muskelsammandragningar och tömningar. BabA-adhesinen binder till Lewis b, en kolhydrat, som uttrycks på ytan av epitelceller i magsäcksväggen. SabA-adhesinen binder till sialyl-Lewis^x, en annan kolhydrat som uttrycks på ytan hos epitelceller. (Israel mfl 2006)

H. pylori måste ta upp näringsämnen någonstans ifrån för att kunna leva och växa i slemskiktet. Det finns hypoteser om att bakterien frigör och tar upp näring genom att orsaka skador i epitelceller snarare än att de tillgodogör sig näringsämnen från den föda som bearbetas i magsäckslumen. Detta sker tex genom att VacA kan orsaka att de förbindelser som finns mellan epitelceller lossas upp, vilket ökar permeabilitet för ämnen från andra sidan epitelcellsbarriären till slemskiktet (Blaser & Atherton 2004).

Gastrit

I princip alla som är infekterade med *H. pylori* utvecklar en viss grad av inflammation i magsäckens slemhinna, gastrit, men de allra flesta har inga eller få symtom. Symtomatisk gastrit kan yttra sig i form av smärta i magen, dålig aptit och illamående (Lyngstam 2007a). Den gastrit som *H. pylori* orsakar kallas typ B-gastrit⁴. Inflammationen uppstår då i framförallt antrum. (Taylor & Blaser 1991).

En inflammation är kroppens svar på tex en infektion. Inflammationens funktion är att se till att immunförsvarets vita blodceller tar sig till infektionshärden och eliminerar inkräktaren. De vita blodcellerna tar sig från blodkärlen till den infekterade vävnaden och i samband med att de bekämpar patogenerna utsöndrar de signalämnen i form av cytokiner och kemokiner som ökar inflammationsresponsen genom att rekrytera och aktivera ytterligare vita blodceller. Ibland kan kroppens egna celler skadas i processen. (Kindt mfl 2007)

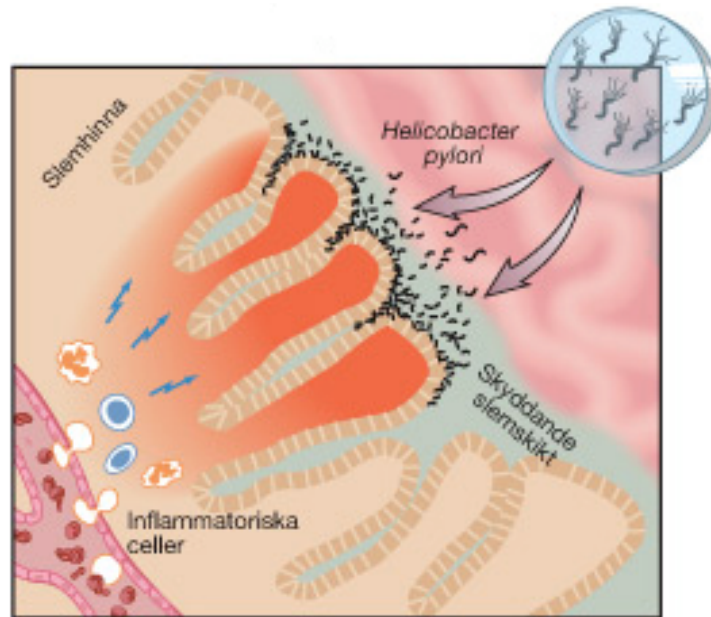
Den inflammation som *H. pylori* orsakar i magens slemhinna domineras i infektionens första stadier av att neutrofiler⁵ infiltrerar magslemhinnan, se figur 4. Neutrofilerna rekryteras och aktiveras delvis direkt av bakteriella faktorer, som tex fragment av LPS, peptidoglykan⁶ och flagellin som lossnar från bakterien (Ferrero 2005). När dessa fragment binder till receptorer på neutrofilerna fungerar det som en signal som får dem att ta sig till området för att bekämpa inkräktaren. Det finns hypoteser om att VacA kan orsaka cellskador som kan öka genomsläppligheten för dessa bakteriella produkter och därmed öka stimuleringen av inflammationen (Crabtree 1996). Neutrofilerna rekryteras även indirekt via IL-8 och andra inflammatoriska cytokiner. När *H. pylori* med hjälp av framförallt BabA binder till epitelcellerna överförs CagA via typ IV sekretionssystemet. Inuti epitelcellerna fosforyleras CagA av ett kinas. I den fosforylerade formen kan CagA aktivera olika signaltransduktions-

⁴ En annan typ av gastrit är typ A-gastrit som uppstår i den översta delen av magsäcken och anses vara en autoimmun sjukdom. Gastrit kan även orsakas av inflammationshämmande läkemedel och alkohol.

⁵ Neutrofiler är en sorts vita blodceller som fagocyterar (sväljer) patogener och i vakuoler inuti cellen dödar dem med hjälp av nedbrytande ämnen.

⁶ En komponent i bakteriens cellvägg.

vägar som bla kan leda till att epitelcellerna utsöndrar IL-8 (Hatakeyama & Brzozowski 2006). Cytokinerna diffunderar ut i slemhinnans underliggande lager och bildar en koncentrationsgradient av signalmolekylerna, vilket uppfattas av neutrofilerna. De känner av koncentrationen runt om sig själva och följer gradienten i riktning mot högre koncentrationer (kemotaxi). När neutrofilerna väl är på plats vid infektionen, förstärker de inflammationen genom att utsöndra andra cytokiner, som rekryterar ytterligare neutrofiler. Även makrofager och dendritiska celler⁷ aktiveras av ovan nämnda faktorer. De vita blodcellerna angriper bakterierna genom att fagocytera (svälja) dem och döda dem med hjälp av nedbrytande ämnen inuti cellen. (Kindt mfl 2007)



Figur 4. *H. pylori* i magsäcken leder till en inflammation. *H. pylori*s kolonisering av det skyddande slemskiktet ovanpå magens slemhinna attraherar immunceller till platsen, dvs orsakar en inflammation. Från Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 2005. © Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 2005. Återges med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

Även andra delar av immunförsvaret aktiveras. Makrofager och dendritiska celler som aktiverats av bakteriella komponenter enligt ovan har kapaciteten att aktivera B- och T-lymfocyter. B-lymfocyterna är en sorts vita blodceller som producerar antikroppar. Antikropparna gör de fagocyterande immuncellerna mer effektiva på att fagocytera och döda bakterier. Exempel på *H. pylori*-antigen som stimulerar B-lymfocyter till att utsöndra antikroppar är ureas, flageller, proteiner på yttermembranet, CagA och VacA (Andersen 2007).

T-lymfocyter är en annan sorts vit blodcell som finns i flera undertyper, T-mördarceller och T-hjälparceller. T-mördarceller tvingar celler som är infekterade med intracellulära patogener att begå självmord och därmed döda patogenen. T-hjälparceller har inte kapaciteten att döda inkräktare, utan dirigerar immunförsvaret, dvs bestämmer vilka immuncellstyper som ska aktiveras. De hjälper till att mobilisera och aktivera den immunrespons som behövs för just den typen av inkräktare som kroppen är invaderad av. T-hjälpar-cellerna åstadkommer detta genom att utsöndra olika uppsättningar av cytokiner. T-hjälpar-celler av typ1, TH1, utsöndrar en uppsättning cytokiner som aktiverar makrofager och T-mördarceller till att döda intracellulära patogener. T-hjälparceller av typ 2, TH2, aktiveras vanligtvis vid extracellulära

⁷ Makrofager och dendritiska celler är vita blodceller som bekämpar patogener på ungefär samma sätt som neutrofiler.

patogener och utsöndrar en annan uppsättning cytokiner som aktiverar B-celler till att producera och utsöndra antikroppar. *H. pylori* är en icke-invasiv bakterie, vilket enligt tidigare resonemang borde aktivera TH2. Paradoxalt nog genererar *H. pylori*-infektion vanligtvis istället TH1-celler. Den bakomliggande mekanismen är inte helt känd. Det finns teorier om att detta kan vara en bidragande orsak till att *H. pylori* lyckas undvika immunsystemet och etablera kronisk infektion (Ernst & Gold 2000).

Även andra faktorer bidrar till att *H. pylori* lyckas undvika immunförsvaret. LPS inducerar normalt en stark inflammatorisk respons från immunförsvaret. Den LPS-variant som *H. pylori* har är ovanlig då den triggar en mycket låg inflammatorisk aktivitet (Muotiala mfl 1992). *H. pylori* producerar även katalas, vilket är ett enzym som kan omvandla väteperoxid till syrgas och vatten och därför kan ge ett visst skydd mot immuncellernas attack (se nedan) (Salyers & Whitt 2002). VacA har även antiinflammatorisk aktivitet genom att förhindra monocytter från att mogna till makrofager. Dessa faktorer är viktiga för att bakterien ska kunna etablera en kronisk inflammation.

Detta betyder att magslemhinnan utsätts för stora mängder aktiverade vita blodceller under en väldigt lång tid. Detta kan leda till en mer allvarlig sjukdomsbild.

Magsår och tolvfingertarmsår

Hos en del individer blir inflammationen så pass allvarlig att sår i slemhinnan i magsäck eller tolvfingertarm utvecklas. Såret är ett ca 5 mm stort hål i slemhinnan som kan sträcka sig ned genom hela slemhinnan eller till och med djupare (Chan & Leung 2002). Vanliga symtom är smärta i maggropen, illamående, kräkningar och diarréer (Lyngstam 2007c). Vid magsår är det vanligt att syrasekretionen är låg i magsäcken, medan vid sår i tolvfingertarmen istället ofta en förhöjd syrasekretion ses. Detta kan yttra sig genom att besvären blir allvarligare respektive lindrigare när man äter. I princip alla som har sår i tolvfingertarmen och ca 75 % som har magsår är infekterade med *H. pylori* och har typ B-gastrit (Ernst & Gold 2000).

Det första steget i sårbildningen är att det yttersta cellagret, epitelcellerna, skadas. Detta kan i *H. pylori*-infektionsförloppet ske på flera sätt. En bidragande faktor är att när neutrofilerna, makrofagerna osv, angriper bakterierna händer det att det spiller ut en del av de reaktiva ämnen, tex reaktiva syre- och kväveföreningar⁸ samt olika nedbrytande enzymer, som de använder för att döda angriparen. Dessutom kan sådana ämnen läcka ut från döda immunceller. Dessa ämnen kan skada epitelcellerna. Ju längre tid slemhinnan utsätts för aktiverade immunceller, desto mer av de reaktiva ämnena släpps ut och desto mer skada kan åsamkas.

En annan faktor är att både VacA-toxinet och CagA-proteinet kan inducera apoptos i epitelcellerna (Blaser & Atherton 2004). Dessutom får de cytokiner som utsöndras av TH1-celler epitelcellerna att öka sitt uttryck av en molekyl på sin yta, vävnadstransplantationsantigen klass II (MHCII). *H. pylori* kan binda till MHCII och i och med detta startar en signalkaskad inuti epitelcellen som leder till att den går in i apoptos (Fan mfl 1998). En stor mängd apoptotiska epitelceller kan leda till att skador bildas om de döda cellerna inte byts ut tillräckligt snabbt.

När en skada i epitelcellagret väl har bildats exponeras den underliggande slemhinnan för magsyran och nedbrytande enzymer från magsäckslumen och skadan riskerar att vidgas och bli djupare (Ernst & Gold 2000). Även den ammoniak som bildas vid nedbrytningen av urea

⁸ Exempel på reaktiva syreföreningar är väteperoxid (H₂O₂) och superoxidjoner (O₂⁻). Exempel på reaktiva kväveföreningar är kväveoxid (NO) och kvävedioxid (NO₂). (Kindt mfl 2007)

kan skada cellerna (Salyers & Whitt 2002). Till slut kan skadan bli så stor att ett hål genom slemhinnan bildats, dvs ett sår.

Magcancer

Hos vissa individer kan den långvariga inflammationen till slut leda till att magcancer utvecklas. Sambandet mellan *H. pylori* och magcancer är dock inte helt utrett och olika uppfattningar finns. Det är dock viktigt att fortsätta studera detta då magcancer är den tredje vanligaste cancerformen i världen och den näst vanligaste orsaken till cancerrelaterad död (Correa mfl 2004). *H. pylori*-infektion förknippas framförallt med två cancerformer, gastriskt lymfom och gastriskt adenocarcinom.

Gastriskt lymfom

Gastriskt lymfom är cancer i lymfatisk vävnad i magen (Lyngstam 2007b). Bland de olika lymfomvarianter som finns förknippas *H. pylori* framförallt med icke-Hodgkins lymfom (Parsonnet mfl 1994). Denna cancerform involverar B- eller T-lymfocyter, vilka börjar dela sig ohämmat och därmed ökar drastiskt i antal. Detta får som följd att förstörade cellansamlingar, tumörer, bildas. B-cellslymfom är den vanligaste formen (Parsonnet mfl 1994). Icke-Hodgkins lymfom delas ofta in i lugnare respektive mer aggressiva varianter. De lugnare formerna har ett långsamt förlopp och kan yttra sig i form av förstörade lymfkörtlar på halsen, feber, svettningar och nedsatt ork. De aggressiva formerna har ett snabbare förlopp med svullna lymfkörtlar på flera olika ställen i kroppen, nedsatt allmäntillstånd, feber, nattliga svettningar, buksmärter och viktnedgång som vanliga symtom.

Gastriskt adenocarcinom

Gastriskt adenocarcinom är cancer i de epitelceller som finns i körtlar i magens slemhinna. När epitelcellerna börjar dela sig ohämmat bildas tumörer som tränger igenom slemhinnan och de underliggande lagren i magsäcksväggen. Vid histologisk undersökning kan två varianter av cancerformen observeras, tarmliknande samt diffust adenocarcinom. Vid tarmliknande adenocarcinom växer tumörcellerna på ett mer eller mindre sammanhängande sätt och bildar oregelbundna tumörstrukturer, medan cellerna vid diffust adenocarcinom växer på ett oorganiserat sätt och snarare gör magsäcksväggen tjockare än bildar distinkta strukturer. *H. pylori* är förknippad med båda varianterna (Dunn mfl 1997). Cancern kan vara svår att upptäcka då symtomen vid ett tidigt stadium är otydliga och kan påminna om dem vid magsår, tex smärta i maggropen, illamående och mättnadskänsla. Vid ett senare stadium kan ytterligare symtom vara viktnedgång, kräkningar och svullen buk. (Edqvist 2006)

Kan *H. pylori* orsaka magcancer?

Världshälsoorganisationen klassade år 1994 *H. pylori* som en första gradens carcinogen, dvs definitivt carcinogen (IARC 1994). Detta beslut baserades framförallt på epidemiologiska och histologiska data. Många studier visar på ett samband mellan magcancer och *H. pylori*-infektion (Parsonnet mfl 1991a, Nomura mfl 1991). I en studie i Kina fann man tex att i områden där många dör av magcancer är även en stor andel av populationen infekterad med *H. pylori* (Forman mfl 1990). I en annan studie gjord i USA kunde man konstatera att *H. pylori* fanns i vävnaden hos 89,2 % av de undersökta magcancerpatienterna (Parsonnet mfl 1991b).

Det samband mellan *H. pylori* och cancer som de epidemiologiska studierna tyder på måste dock backas upp av faktiska cancerframkallande mekanismer hos bakterien för att ha någon verklig betydelse. Det har föreslagits ett antal mekanismer via vilka *H. pylori* kan orsaka cancer. Den långvariga kroniska inflammationen som bakterien orsakar anses spela en viktig

roll. *H. pylori* genererar enligt tidigare resonemang en stor mängd apoptotiska epitelceller. För att ersätta de döda cellerna snabbas celldelningen på, vilket därmed också leder till snabbare DNA-replikation. Vid en sådan hyperproliferering fungerar DNA-reparationen sämre och därmed ökar risken för att mutationer och cancerceller kan bildas och gastriskt carcinom utvecklas (Goldstone mfl 1996). Ett liknande resonemang kan föras om B- och T-lymfocyter, som är inblandade i gastriskt lymfom. Den kontinuerliga och starka celldelningsstimulus som dessa celler utsätts för under den långvariga *H. pylori*-infektionen kan öka risken för att mutationer uppstår och cancerceller utvecklas.

Dessutom kan de reaktiva syre- och kväveföreningar som neutrofilerna och makrofagerna i den inflammatoriska responsen genererar skada DNA i kroppens celler. Det är vanligt att mutationer observeras i den gen som kodar för transkriptionsfaktorn p53 (Ernst & Gold 2000). Vid celldelningen har p53 som funktion att stoppa celcykeln när DNA-skador upptäcks för att möjliggöra DNA-reparation. Vid mutationer som gör p53 icke-funktionellt fortsätter celcykeln utan att reparera DNA-skador och mutationerna fixeras i genomet. Detta ökar risken att celler ackumulerar mutationer och utvecklas till cancerceller (Alberts mfl 2002).

En annan hypotes är att den miljö som inflammationen skapar kan leda till att stamcellerna inte lyckas generera funktionella epitelceller. Detta kan till slut leda till att atrofisk gastrit utvecklas, dvs att magslemhinnan förtunnas och att mängden körtlar minskar, vilket får som följd bla att magsyranivån sjunker. Detta skapar en miljö som inte passar *H. pylori*, som då försvinner. Detta kan öppna för kolonisering av andra bakterier från tex tarmarna, som normalt inte skulle kunna kolonisera magsäcken. Det är möjligt att dessa bakterier producerar carcinogena ämnen, tex reaktiva syre- och kväveföreningar. Hypoteser finns att det egentligen är dessa bakterier som orsakar cancer. Dessutom överlever de reaktiva syreföreningar som de inflammatoriska cellerna släpper ut längre i det högre pH som atrofin skapar, vilket öppnar för mer DNA-skador och risk för att cancerceller utvecklas. (Blaser & Atherton 2004)

En annan viktig aspekt är att endast en liten andel av dem som infekteras med *H. pylori* utvecklar magcancer, vilket tyder på att det är fler faktorer än enbart närvaron av bakterien som spelar in. Man har kommit fram till att det troligtvis föreligger en högre risk för cancer om man blir infekterad som barn och därför exponeras för den inflammatoriska aktiviteten under en mycket lång tid, har en diet med lågt intag av grönsaker och frukt vars antioxidanter kan motverka en del av den skada som de oxiderande ämnena kan ha och bär på en stam med Cag-patogenitetsön. (Parsonnet mfl 1991a)

Det finns även andra data som komplicerar sambandet mellan *H. pylori*-infektion och magcancer. Studier har tex visat att i Afrika, där nästan alla är infekterade med *H. pylori*, är det trots det väldigt få som utvecklar vare sig mag- och tolvfingertarmsår eller magcancer. En möjlig förklaring har dock lagts fram. Man har funnit att afrikaner oftast har en dominerande TH2-respons istället för en TH1-respons, vilket annars generellt är det vanligaste. TH2-celler utsöndrar cytokiner som aktiverar de immunceller som behövs för att bekämpa en extracellulär inkräktare, vilket *H. pylori* ju är. Det är därför möjligt att dessa individer därför lyckas hålla *H. pylori*-infektionen och därmed också inflammationen på en sådan nivå att skadan begränsas. TH2-aktiviteten kan bero på att afrikaner ofta samtidigt bär på en inälvsmask, även den en extracellulär inkräktare. (Blaser & Atherton 2004) Om denna teori är korrekt kan ”den afrikanska gåtan” trots allt stämma överens med övriga resonemang som tyder på ett samband mellan *H. pylori* och magcancer.

Slutligen är det viktigt att komma ihåg att många som utvecklar magcancer inte är infekterade med *H. pylori* överhuvudtaget (Ernst & Gold 2000). Detta innebär att även om mycket tyder på att det finns en koppling mellan *H. pylori* och cancer finns det även andra faktorer som kan orsaka sjukdomen.

Hantering av *H. pylori*-infektion

Det krävs pålitliga diagnostiska tester och behandlingsskurer för att kunna hantera *H. pylori*-infektioner på ett effektivt sätt.

Diagnostik

För att fastställa infektion av *H. pylori* finns både invasiva och icke-invasiva diagnostiska tester. Vid invasiva tester, odling av bakterien, histologisk undersökning, snabbureatest och PCR-analys, tas vävnadsprover, framförallt från antrum. Vävnadsproven tas med hjälp av ett gastroskop (en böjlig undersöknings slang), som också gör det möjligt att visuellt undersöka magen (Kechagias 2008). Gastroskopet, som har en kamera längst fram, förs ned genom svalget via matstruben till magen. Med hjälp av kanaler i gastroskopet kan instrument för provtagning föras ned. Då *H. pylori* koloniserar magsäcken fläckvis, är det viktigt att ta flera, åtminstone tre, vävnadsprov för att minska risken för falskt negativa resultat och fel diagnos (Solnick mfl 2006). De icke-invasiva testerna, serologiska tester och urea utandningstestet, kräver ingen gastroskopi eller vävnadsprovtagning.

Odling – invasiv metod

Det finns flera fördelar med att odla *H. pylori* från vävnadsprovet. Odling har tex en väldigt hög diagnostisk säkerhet samt gör det möjligt att testa om bakteriestammen har någon antibiotikaresistens för att man ska kunna välja rätt läkemedel vid behandlingen av infektionen. Om *H. pylori*'s antibiotikaresistens ökar i framtiden kan odling därför bli ett allt mer viktigt diagnostiskt test (Solnick mfl 2006). Det är dock svårt att odla *H. pylori* då den växer långsamt och riskerar att bli överväxt av andra bakterier. Testets användbarhet beror därför mycket på mikrobiologens erfarenhet och skicklighet. Testet är dock lämpligt och nödvändigt om patienten inte svarar på behandling och misstanke om antibiotikaresistens finns. När vävnadsprovet är taget homogeniseras och sprids det på agarplattor selektiva för *H. pylori*, tex blodbaserad *Campylobacter*-agar och inkuberas i mikroaerofil miljö med hög luftfuktighet och en temperatur på 35-37°C i 7-10 dagar (Hallander mfl 2002). Om provet är positivt kan *H. pylori*-kolonier identifieras efter 3 till 5 dagar. Dessa kolonier kan vidare analyseras för att bekräfta att det är *H. pylori* genom att gramfärga och utföra ureas-, katalas- och oxidastest (*H. pylori* är gramnegativ, ureas-, katalas- och oxidaspositiv). Om inga kolonier observeras efter inkubationstiden är provet negativt.

Histologi – invasiv metod

En histologisk undersökning går ut på att ett vävnadsprov studeras i mikroskop. Vävnadsprovet snittas i tunna sektioner som färgas med någon färgningsmetod för att visualisera det man vill studera. För att färga eventuella *H. pylori*-bakterier i ett prov används ofta hematoxylin och eosin⁹ (Dunn mfl 1997). Även om *H. pylori*'s morfologiska egenskaper och dess karakteristiska placering ovanpå epitelceller gör det lättare att skilja mellan *H. pylori* och andra bakterier, så är histologidiagnostikens precision och användbarhet till stor del beroende av histologens expertis.

⁹ I fall där hematoxylin och eosinfärgningen inte påvisar några bakterier trots att inflammation i vävnaden observerats, rekommenderas att istället använda en speciell variant av Giemsa-färgning, Warthin-Starry-silverfärgning eller Genta-färgning (Dunn mfl 1997).

Snabbureastest – invasiv metod

Det ureas som *H. pylori* producerar har en hög aktivitet, vilket utnyttjas i detta diagnostiska test (Howden & Hunt 1998). Snabbureastestet är ett av de snabbaste och billigaste testerna och har dessutom hög precision. Vävnadsprovet inkuberas i en agargel som innehåller urea och en pH-indikator. Om *H. pylori* finns i vävnadsprovet kommer dess ureasaktivitet att hydrolysera urea till koldioxid och ammoniak (ammoniumjoner, NH_4^+). Detta höjer pH i agargelen, vilket gör att pH-indikatorn ger utslag genom att ändra färg på agarn. En vanlig indikator är fenolrött som vid förhöjt pH ändrar agarns färg från beige till rosa eller magenta. Testet kräver en hög ureasaktivitet, vilket gör att det finns en risk för falskt negativt svar om vävnadsprovet innehåller väldigt få bakterier eller om patienten nyligen har ätit ämnen som hämmar bakterien, tex antibiotika eller protonpumpshämmare.

Polymeraskedjereaktion –invasiv metod

Polymeraskedjereaktionsmetoder baserade på amplifiering av tex *ureC*-genen finns. Denna gen ingår i det genkluster som kodar för ureas. (Lage mfl 1995)

Serologi – icke-invasiv metod

H. pylori stimulerar sin värds immunförsvar till att producera antikroppar, både lokalt i magen och systemiskt i blodet (Dunn mfl 1997). Detta gör det möjligt att diagnostisera *H. pylori*-infektion genom att analysera om antikroppar mot bakterien finns i patientens serum eller inte¹⁰. Dessa tester kan dock inte skilja på pågående och eliminerade infektioner. Detta beror på att antikroppar kan finnas kvar i blodet länge, till och med flera år, efter det att en infektion har eliminerats. Detta är också anledningen till att testet inte kan användas för uppföljning av patienter som har fått behandling mot infektionen eftersom det finns risk för falskt positiva svar. Fördelar med testet är att det är patientvänligt (icke-invasivt), relativt billigt och går snabbt och lätt att utföra. Testet används därför ofta när stora mängder individer ska testas, tex vid epidemiologiska undersökningar. En annan fördel är att utfallet av testet inte påverkas om patienten har ätit *H. pylori*-hämmande ämnen såsom antibiotika eller protonpumpshämmare.

Urea utandningstest – icke-invasiv metod

Hos en individ som inte är infekterad med *H. pylori* lämnar urea kroppen onedbrutet med urinen. Finns *H. pylori* i magen hydrolyseras urea med hjälp av bakteriens ureas till koldioxid och ammoniak: $\text{H}_2\text{N}(\text{CO})\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$. Koldioxiden diffunderar in i blodkärlen och förs via blodet till lungorna där det lämnar kroppen via utandningsluften (Semenova & Shubina 2004). Detta utnyttjas i utandningstestet. Kol förekommer naturligt till 98,852 % som isotopen ^{12}C och till 1,108 % som isotopen ^{13}C samt i obetydliga mängder som den radioaktiva isotopen ^{14}C . Patienten dricker en lösning eller sväljer en kapsel innehållande urea som har märkts med antingen ^{13}C eller ^{14}C . Koldioxiden i utandningsluften hos infekterade patienter kommer att ha en tydligt förändrad $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ - eller $^{14}\text{C}/^{12}\text{C}$ -kolisotopkvot. Andelen ^{13}C i utandningsproverna mäts med isotopmasspektrometri medan andelen ^{14}C mäts med en scintillationsmätare. Värdena i ett utandningsprov före och efter tillförsel av urea jämförs och infektion med *H. pylori* indikeras av en ökning av kvoten. (Dunn mfl 1997)

Behandling

Det är inte helt enkelt att välja läkemedel för att behandla en *H. pylori*-infektion då läkemedlen dels måste överleva den sura miljön i magsäckslumen, dels måste kunna penetrera slemlagret där bakterien befinner sig. Den behandlingsmetod som rekommenderas är en

¹⁰ Det finns många olika serologiska test på marknaden, oftast används dock enzymkopplad immunadsorberande analys. För fler detaljer om testet, se Kindt mfl 2007.

kombination av tre läkemedel, en protonpumpshämmare och två olika sorters antibiotika, under en veckas tid (Lyngstam 2007c). Protonpumpshämmaren minskar produktionen av syra i magsäcken genom att hämma de protonpumpar som finns i de epitelceller som utsöndrar syran. Detta är nödvändigt då vissa antibiotika är mindre verksamma i en för sur miljö (Suerbaum & Michetti 2002). *H. pylori* delar sig vid pH 6-8, men kan också överleva utan att dela sig vid pH 4-6. Både klaritromycin (inhiberar proteinsyntes) och amoxicillin (inhiberar cellväggsyntes) verkar endast då bakterien är i växande fas. En höjning av pH i magsäcken minskar antalet *H. pylori* som inte växer och därför inte påverkas av dessa antibiotika (Scott mfl 1998). Dessutom bidrar en mindre sur miljö i magsäcken till snabbare läkning av eventuella sår. De antibiotika som vanligen används är amoxicillin, klaritromycin och metronidazol (Lyngstam 2007c). Orsaken till att två och inte endast ett antibiotikum används är att det ökar sannolikheten att behandlingen lyckas om patienten bär på en stam som är resistent mot något antibiotikum (Suerbaum & Michetti 2002). En annan viktig orsak är att minska risken att selektera för resistent bakterier. I Skandinavien är 10-40 % av *H. pylori*-stammarna resistent mot metronidazol, färre än 3 % är resistent mot klaritromycin och ingen resistens mot amoxicillin har påvisats (Läkemedelsverket 1996). För närvarande finns inget vaccin mot infektioner av *H. pylori*. Det pågår dock mycket forskning inom området. (Dunn mfl 1997, Covacci mfl 1999)

Utbredning och överföring av *H. pylori*-infektion

Det är viktigt att identifiera förekomsten och överföringen av *H. pylori* för att kunna besluta om hur infektionen ska kunna förebyggas och kontrolleras.

Epidemiologi

H. pylori-infektion är en av de mest vanliga bakteriella infektionerna i världen. Ungefär hälften av världspopulationen bär på bakterien (Torres mfl 2000). Stora skillnader i bakteriens förekomst finns dock mellan tex olika länder, grupper med olika socioekonomisk status och åldersgrupper. I höginkomstländer är ca 25-50 % av populationen smittade, medan siffran i låginkomstländer stiger till 70-90 % (Dunn mfl 1997). Liknande trender observeras mellan grupper med olika socioekonomisk status, dvs att *H. pylori* är vanligare inom grupper med låg status (Taylor & Blaser 1991). I de flesta fall infekteras man av *H. pylori* som barn. I höginkomstländer är ca 10 % av barnen infekterade (Torres mfl 2000). Förekomsten stiger med ålder och vid 50 års ålder är ca 50 % infekterade (Solnick mfl 2006). Detta kan dock återspegla en kohorteffekt, dvs infektionen är vanligare bland äldre individer inom populationen eftersom de var barn under en tidsperiod då bakterien var mycket mer vanlig pga sämre levnadsförhållanden och sanitära förhållanden. I låginkomstländer är andelen barn som är koloniserade med *H. pylori* ca 50 % och bland vuxna ca 80 % (Solnick mfl 2006).

Olika riskfaktorer för infektion har identifierats. Många personer per rum eller kvadratmeter, som tex i fängelser, på dagis eller i stora familjer, verkar ha betydelse. Inom familjer är det oftast mamman och inte pappan som smittar barnen. En förklaring till detta kan vara att mamman ofta har en mer intim kontakt med barnen. Dålig hygien och dåliga sanitära förhållanden är andra riskfaktorer. Detta kan tex innebära att dela sanitära utrymmen med många andra, inte ha tillgång till varmt vatten, inte tvätta händerna eller tvätta händerna utan tvål mm. (Brown 2000)

Endast en liten andel av den stora mängden infekterade individer världen över utvecklar symtomatisk sjukdom. Ungefär 20 % utvecklar magsår eller tolvfingertarmsår och färre än

1 % utvecklar magcancer. I höginkomstländer är trenden att antalet infekterade och därmed också antalet som utvecklar sjukdom minskar. I låginkomstländer är infektionen dock fortfarande mycket vanlig och ingen sjunkande trend observeras. (Go 2002)

Smittvägar

Det är fortfarande, 25 år efter det att bakterien upptäcktes av Marshall och Warren, ej helt klarlagt hur *H. pylori* sprids. Människan och andra primater är de enda reservoarer för *H. pylori* som har kunnat påvisas (Dunn mfl 1997). Med tanke på bakteriens utbredning och hur sällan människan kommer i kontakt med andra primater verkar det troligt att den sprids från människa till människa. Då bakterien sällan har isolerats utanför magen är frågan hur den tar sig från en människas mage till en annan.

Den fecal-oral smittvägen är en möjlig väg. Spridningen kan ske direkt mellan människor vid tex trångboddhet, dålig hygien och dåliga sanitära förhållanden som möjliga riskfaktorer eller indirekt via vatten eller mat som kontaminerats med feces. *H. pylori* kan dock inte alltid isoleras från feces från infekterade individer (Parsonnet mfl 1999). Det faktum att bakterien är mikroaerofil och inte verkar kunna överleva vid den syrekonzentration som finns i miljön utanför magen talar också emot denna smittväg. Bakterien har dessutom endast sällan isolerats från vattenprover. (Brown 2000)

Den oral-oral smittvägen är en annan möjlighet. *H. pylori* har isolerats från bakteriebeläggning (plack) på tänderna och DNA från *H. pylori* har med hjälp av polymeraskedje-reaktion (PCR) identifierats från saliv. Detta talar för att smittspridning via den oral-oral smittvägen också är möjlig. PCR-analysen kan dock inte säga om DNA:t kommer från levande, och därmed överförbara, eller döda bakterier. (Ernst & Gold 2000) Det har även rapporterats om en förhöjd förekomst av *H. pylori* bland afrikanska barn vars mödrar förtuggar maten åt dem (Megraud 1995), vilket skulle kunna stödja teorin.

Den gastro-oral smittvägen kan vara trolig då det är magen som bakterien koloniserar. *H. pylori* har odlats från kräkningar och även från luft som omger en individ som just har kräkt (Parsonnet mfl 1999). Även i detta fall kan trångboddhet, dålig hygien och dåliga sanitära förhållanden vara möjliga riskfaktorer.

Det är även möjligt att bli smittad i samband med gastroskopi, sk iatrogen överföring. Otillräckligt rengjorda gastrokop kan överföra bakterier från en patient till en annan. Gastrokopet är pga dess komplexa struktur svårt att rengöra, men förbättrade desinficeringsrutiner har minskat risken att smittas på detta sätt. (Dunn mfl 1997, Brown 2000)

Med andra ord finns flera möjliga smittvägar, men ingen definitiv smittväg har kunnat fastställas. För att kunna förebygga spridningen av *H. pylori* och därmed också minska antalet människor som utvecklar sjukdom, är det dock avgörande att identifiera hur bakterien sprids och forskningen inom området fortsätter därmed.

Diskussion

Helicobacter pylori har under evolutionens gång anpassat sig väl till sin unika nisch i människans magsäck. Man uppskattar att bakterien finns i magen hos ungefär hälften av världens befolkning och den är därmed en av de mest framgångsrika bland människans patogener. Sedan bakterien upptäcktes för nästan 25 år sedan av Barry Marshall och Robin Warren har oerhört mycket forskning gjorts om bakterien. Mycket fakta om bakteriens egenskaper har lagts fram och dess samband med gastrit och mag- och tolvfingertarmsår är nu etablerat. Mycket återstår dock klarlägga. Det är tex avgörande att bakteriens smittvägar förstås för att man ska kunna sätta in lämpliga åtgärder för att begränsa antalet infekterade. Dessutom måste mer forskning om bakteriens koppling med magcancer bedrivas.

Epidemiologiska studier visar på en koppling mellan *H. pylori* och magcancer. Föreliggande studier gör det logiskt att det föreligger en risk för att en *H. pylori*-infektion kan leda till magcancer. Framlagda hypoteser tyder på att det inte är *H. pylori* själv som producerar carcinogena ämnen. Det verkar istället mycket troligt att bakterien skapar ”goda” förutsättningar för att cancer ska kunna utvecklas i och med att den starka och långvariga inflammation som *H. pylori* mobiliserar leder till frisättning av reaktiva syre- och kväveföreningar med kapacitet att skada DNA i kroppens celler och hyperproliferering av immunceller.

Om det faktiskt är så att *H. pylori* kan orsaka magcancer skulle det betyda att en veckas antibiotikakur för att eliminera infektionen eller ett framtida vaccin skulle kunna förhindra att magcancer utvecklas. Resultaten från en epidemiologisk studie gjord i Kalifornien tydde på att 60 % av alla fall av gastriskt adenocarcinom hade orsakats av *H. pylori*-infektion (Parsonnet mfl 1991a). Som Parsonnet mfl uttryckte det antyder detta att 60 % av denna cancerform skulle försvinna om *H. pylori* inte fanns. Det är en lockande tanke.

Med tanke på de allvarliga sjukdomar som *H. pylori* kan orsaka är det lätt att tänka att bakterien bör elimineras till varje pris. Bakterien har dock haft en lång samevolution med människan och har kanske inte bara patogena utan också symbiotiska egenskaper. Man har observerat att antalet fall av gastriskt adenocarcinom har minskat kraftigt i höginkomstländer under det senaste århundradet, vilket åtminstone till en viss del kan tillskrivas en minskning av antalet *H. pylori*-infekterade. Under samma tidsperiod har antalet fall av andra sjukdomar, tex matstrupscancer, ökat snabbt. Dessutom är förekomsten av gastroesofageal reflux, en sjukdom som ökar risken för matstrupscancer, ovanlig i länder där de flesta är infekterade med *H. pylori*. Hypoteser om ett samband mellan minskad *H. pylori*-utbredning och ökad förekomst av matstrupscancer har lagts fram. Kanske har *H. pylori* också en skyddande effekt. (Blaser 1999)

Tack

Jag är mycket tacksam för de värdefulla och konstruktiva synpunkterna och råden jag fått från min handledare Karin Carlson. Jag vill även tacka min seminariegrupp för givande återkoppling och diskussion under seminarierna.

Referenser

- Alberts, B.**, Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. 2002. Molecular Biology of the Cell. 4:e upplagan. Garland Science, New York.
- Allen, A.**, Flemström, G., Garner, A. & Kivilaakso, E. Gastroduodenal Mucosal Protection. *Physiological Reviews*. 73: 823-857.
- Andersen, L.P.**, Dorland, A., Karacan, H., Colding, H., Nilsson, H.O., Wadström, T. & Blom, J. 2000. Possible Clinical Importance of the Transformation of *Helicobacter pylori* Into Coccoid Forms. *Scand. J. Gastroenterol.* 35: 897-903.
- Andersen, L.P.** 2007. Colonization and Infection by *Helicobacter pylori* in Humans. *Helicobacter* 12 (Suppl. 2): 12-15.
- Blaser, M.J.** 1999. Hypothesis: The Changing Relationships of *Helicobacter pylori* and Humans: Implications for Health and Disease. *J. Infect. Dis.* 179: 1523-1530.
- Blaser, M.J. & Atherton, J.C.** 2004. *Helicobacter pylori* Persistence: Biology and Disease. *J. Clin. Invest.* 113: 321-333.
- Blaser, M.J. & Berg, D.E.** 2001. *Helicobacter pylori* Genetic Diversity and Risk of Human Disease. *J. Clin. Invest.* 107: 767-773.
- Boron, W.F. & Boulpaep, E.L.** 2005. Medical Physiology. Uppdaterad upplaga. Elsevier Inc., Philadelphia.
- Brown, L.M.** 2000. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission. *Epidemiol. Rev.* 22: 283-297.
- Cave, D.R.** 1997. Epidemiology and Transmission of *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology* 113 (Suppl. 1): 9-14.
- Chan, F.K.L. & Leung, W.K.** 2002. Peptic Ulcer Disease. *Lancet* 360: 933-941.
- Correa, P.**, Piazzuelo, M.B. & Camargo, M.C. 2004. The Future of Gastric Cancer Prevention. *Gastric Cancer* 7: 9-16.
- Crabtree, J.E.** 1996. Immune and Inflammatory Responses to *Helicobacter pylori* Infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 31 (Suppl.): 3-10.
- Crabtree, J.E. & Naumann, M.** 2006. Epithelial Cell Signaling in *Helicobacter pylori* Infection. *Current Signal Transduction Therapy* 1: 53-65.
- Dunn, B.E.**, Cohen, H. & Blaser, M.J. 1997. *Helicobacter pylori*. *Clin. Microbiol. Rev.* 10: 720-741.
- Edqvist, L.** 2006. Om magsäckscancer. http://www.cancerfonden.se/upload/Dokument/Patientbroschyrer/magsackscancer_060330.pdf. Hämtad 2008-05-10.

Ernst, P.B. & Gold, B.D. 2000. The Disease Spectrum of *Helicobacter Pylori*: The Immunopathogenesis of Gastroduodenal Ulcer and Gastric Cancer. *Annu. Rev. Microbiol.* 54: 615-40.

Fan, X.J., Crowe, S.E., Behar, S., Gunasena, H., Ye, G., Haeberle, H., Van Houten, N., Gourley, W.K., Ernst, P.B. & Reyes, V.E. 1998. The Effect of Class II MHC Expression on Adherence of *Helicobacter pylori* and Induction of Apoptosis in Gastric Epithelial Cells: a Mechanism for Th1 Cell-Mediated Damage. *J. Exp. Med.* 187: 1659–1669.

Ferrero, R.L. 2005. Innate Immune Recognition of the Extracellular Mucosal Pathogen, *Helicobacter pylori*. *Mol. Immunol.* 42: 879–885.

Forman, D., Sitas, F., Newell, D.G., Stacey, A.R., Boreham, J., Peto, R., Cambell, T.C., Li, J. & Chen, J. 1990. Geographic Association of *Helicobacter pylori* Antibody Prevalence and Gastric Cancer Mortality in Rural China. *Int. J. Cancer* 46: 608-611.

Go, M.F. 2002. Review Article: Natural History and Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16 (Suppl. 1): 3-15.

Goldstone, A.R., Quirke, P. & Dixon, M.F. 1996. Review Article: *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Cancer. *J. Pathol.* 179: 129-137.

Hallander, H., Thore, M. & Wollin, R. 2002. Referensmetodik för laboratoriediagnostik vid kliniskt mikrobiologiska laboratorier. www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/Referensmetodik_2002-11-27.pdf. Hämtad 2008-05-31.

Hatakeyama, M. & Brzozowski, T. 2006. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 11 (Suppl. 1): 14-20.

Hazell, S.L. & Mendz, G.L. 1997. How *Helicobacter pylori* Works: An Overview of the Metabolism of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2: 1-12.

Howden, C.W. & Hunt, R.H. 1998. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am. J. Gastroenterol.* 93: 2330-2338.

IARC. 1994. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. WHO International Agency for Research Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC, Frankrike.

Israel, D.A. & Peek Jr., R.M. 2006. The Role of Persistence in *Helicobacter pylori* Pathogenesis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 22: 3-7.

Kang, J. & Blaser, M.J. 2006. Bacterial Populations as Perfect Gases: Genomic Integrity and Diversification Tensions in *Helicobacter pylori*. *Nature Rev. Microbiol.* 4: 826-836.

Kechagias, S. 2008. Sjukvårdsrådgivningen – gastroskopi. www.sjukvardsradgivningen.se/artikel.asp?CategoryID=28537&PreView=. Hämtad 2008-05-10.

- Kindt, T.J.**, Goldsby, R.A. & Osborne, B.A. 2007. Immunology. 6:e upplagan. W.H. Freeman and Company, New York.
- Lage, A.P.**, Godfroid, E., Fauconnier, A., Burette, A., Butzler, J-P., Bollen, A. & Glupczynski, Y. 1995. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection by PCR: Comparison with Other Invasive Techniques and Detection of *cagA* Gene in Gastric Biopsy Specimens. *J. Clin. Microbiol.* 33: 2752-2756.
- Lyngstam, O.** 2007a. Mag- och tarmsjukdomar – kronisk magkatarr. www.fass.se/LIF/lakarbok/artikel.jsp?articleID=43925. Hämtad 2008-05-10.
- Lyngstam, O.** 2007b. Blodsjukdomar – malignt lymfom. www.fass.se/LIF/lakarbok/artikel.jsp?articleID=97371. Hämtad 2008-05-10.
- Lyngstam, O.** 2007c. Mag- och tarmsjukdomar – magsår. www.fass.se/LIF/lakarbok/artikel.jsp?articleID=5630. Hämtad 2008-05-10.
- Läkemedelsverket.** 1996. Behandling av *Helicobacter pylori*-infektioner. <http://www.lakemedelsverket.se/upload/Hälsa-%20och%20sjukvård/behandlingsrek/helicobacterpylori.pdf>. Hämtad 2008-05-10.
- Marshall, B.J. & Warren, J.R.** 1984. Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration. *Lancet* 1: 1311-1314.
- Megraud, F.** 1995. Transmission of *Helicobacter pylori*: Faecal-Oral versus Oral-Oral Route. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 9 (Suppl.2):85-91.
- Muotiala, A.**, Helander, I.M., Pyhala, L., Kosunen, T.U. & Moran, A.P. 1992. Low Biological Activity of *Helicobacter pylori* Lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 60: 1714-1716.
- Nobelkommittén för fysiologi eller medicin.** 2005. Pressmeddelande: Nobelpriset i Fysiologi eller Medicin år 2005. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press-sv.html. Hämtad 2008-05-20.
- Nomura, A.**, Stemmermann, G.N., Chyou, P-H., Kato, I., Perez-Perez, G.I. & Blaser, M.J. 1991. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Carcinoma Among Japanese Americans in Hawaii. *N. Engl. J. Med.* 325: 1132-1136.
- Parsonnet, J.**, Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., Chang, Y., Vogelman, J.H., Orentreich, N. & Sibley, R.K. 1991a. *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Gastric Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 325: 1127-1131.
- Parsonnet, J.**, Vandersteen, D.P., Goates, J., Sibley, R.K., Pritkin, J. & Chang, Y. 1991b. *Helicobacter pylori* Infection in Intestinal- and Diffuse-Type Gastric Adenocarcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 83: 640-43.
- Parsonnet, J.**, Hansen, S., Rodriguez, L., Gelb, A.B., Warnke, R.A., Jellum, E., Orentreich, N., Vogelman, J.H. & Friedman, G.D. 1994. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 330: 1267-1271.

- Parsonnet, J.**, Shmueli, H. & Haggerty, T. 1999. Fecal and Oral Shedding of *Helicobacter pylori* from Healthy Infected Adults. *JAMA* 282: 2240-2245.
- Salyers, A.A. & Whitt, D.D.** 2002. Bacterial Pathogenesis – a Molecular Approach. 2:a upplagan. ASM Press, Washington.
- Scott, D.**, Weeks, D., Melchers, K. & Sachs, G. 1998. The Life and Death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 43 (Suppl.1): 56-60.
- Semenova, N.V. & Shubina, N.A.** 2004. Characteristics of the Behavior of *Helicobacter pylori* Colonies in the Human Body. *Human Physiology* 30: 241-245.
- Solnick, J.V.**, O'Rourke, J.L., Vandamme, P. & Lee, A. 2006. The Genus *Helicobacter*. I: Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, K-H. & Stackebrandt, E. (red.), *The Prokaryotes – A Handbook on the Biology of Bacteria*, volym 7, 3:e upplagan, s. 139-177. Springer Science+Business Media, LCC, New York.
- Suerbaum, S. & Michetti, P.** 2002. *Helicobacter pylori* Infection. *N. Engl. J. Med.* 347: 1175-1186.
- Taylor, D.N. & Blaser, M.J.** 1991. The Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Epidemiol. Rev.* 13: 42-59.
- Tomb, J-F.**, White, O., Kerlavage, A.R., Clayton, R.A., Sutton, G.G., Fleischmann, R.D., Ketchum, K.A., Klenk, H.P., Gill, S., Dougherty, B.A., Nelson, K., Quackenbush, J., Zhou, L., Kirkness, E.F., Peterson, S., Loftus, B., Richardson, D., Dodson, R., Khalak, H.G., Glodek, A., McKenney, K., Fitzgerald, L.M., Lee, N., Adams, M.D., Hickey, E.K., Berg, D.E., Gocayne, J.D., Utterback, T.R., Peterson, J.D., Kelley, J.M., Cotton, M.D., Weidman, J.M., Fujii, C., Bowman, C., Watthey, L., Wallin, E., Hayes, W.S., Borodovsky, M., Karp, P.D., Smith, H.O., Fraser, C.M. & Venter, J.C. 1997. The Complete Genome Sequence of the Gastric Pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 388: 539-547.
- Tombola, F.**, Morbiato, L., Del Giudice, G., Rappuoli, R., Zoratti, M. & Papini, E. 2001. The *Helicobacter pylori* VacA Toxin is a Urea Permease that Promotes Urea Diffusion Across Epithelia. *J. Clin. Invest.* 108: 929-937.
- Torres, J.**, Perez-Perez, G., Goodman, K.J., Atherton, J.C., Gold, B.D., Harris, P.R., la Garza, A.M., Guarner, J. & Munoz, O. 2000. A Comprehensive Review of the Natural History of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Arch. Med. Res.* 31: 431-469.