

## КЛИНИЧКЕ ИМПЛИКАЦИЈЕ ИНФЕКЦИЈЕ СА CAG A И VAC A ПОЗИТИВНИМ СОЈЕВИМА *HELICOBACTER PYLORI*

Александра СОКИЋ-МИЛУТИНОВИЋ<sup>1</sup>, Вера ТОДОРОВИЋ<sup>2</sup>, Томица МИЛОСАВЉЕВИЋ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд; <sup>2</sup>Институт за медицинска истраживања, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

У раду су сумирана досадашња сазнања о клиничком значају инфекције са цитотоксичним сојевима *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Познато је да инфекција са *H. pylori* има улогу у патогенези хроничног гастритиса, улкуса желуца и дуоденума, аденокарцинома желуца и В-ћелијског лимфома малог степена малигнитета. Експресија два протеина *H. pylori*, протеина удруженог са цитотоксином (*cag A*) и вакуолизационог цитотоксина (*vac A*), довољна је у везу са степеном патогености различитих сојева бактерије. Међутим, досадашња сазнања указују на то да присуство *cag A* позитивних (*cag A*<sup>+</sup>) сојева има улогу у настанку улкуса, али исто тако делује протективно, спречавајући настанак рефлуксне болести једњака. С друге стране, иако је инфекција са *cag A*<sup>+</sup> сојевима честа код особа с аденокарциномом желуца и В-ћелијским лимфомом, изгледа да одређени подтипови *vac A* цитотоксина носе већи ризик за настанак ових обољења. Екстрагастричне манифестације инфекције са *H. pylori* највероватније укључују *acne rosacea* и хроничну уртикарију. Нека испитивања су показала да је инфекција са *cag A*<sup>+</sup> *H. pylori* чешћа код болесника који имају *acne rosacea*, цереброваскуларни инсулт и коронарну болест. Још није јасно објашњење да ли инфекција са *H. pylori* има улогу у патогенези других стања, као што су застој у расту код деце, сидеропенијска анемија и идиопатска тромбоцитопенијска пурпура.

**Кључне речи:** *Helicobacter pylori*, протеин удружен са цитотоксином (*cag A*), вакуолизациони цитотоксин (*vac A*)

### УВОД

Инфекција са *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) доводи до хроничног активног гастритиса и има важну улогу у патогенези улкуса желуца и дуоденума, као и настанку аденокарцинома желуца и лимфома *MALT* (*mucosa associated lymphoid tissue – MALT*) [1, 2]. Осим тога, и патогенеза неких екстрагастричних болести доводи се у везу с инфекцијом са *H. pylori* у желуцу. На исход инфекције са *H. pylori* утичу фактори вируленције бактерије и особине домаћина.

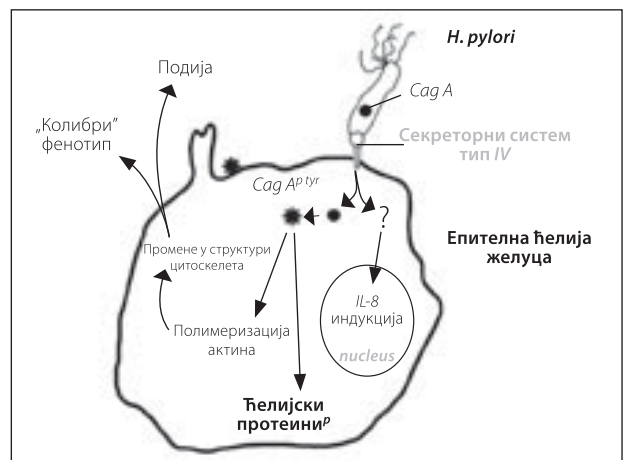
Међу факторима вируленције бактерије експресија два протеина, вакуолизационог цитотоксина (*vac A*) и протеина удруженог са цитотоксином (*cag A*), до сада је најчешће довољна у везу са степеном патогености различитих сојева *H. pylori*. Присуство протеина *cag A* и *vac A* повезује се са настанком улкуса дуоденума, атрофије слузнице желуца и карцинома желуца [2, 3].

### СТРУКТУРА И ФУНКЦИЈА CAG A ГЕНА И ПРОТЕИНА

Ген *cag A* је лоциран у склопу патогеног острва *cag*, генског локуса који садржи 31 ген [2]. Овај ген кодира синтезу истоименог протеина молекулске масе од 120 kDa, присутан је код око 60% свих сојева *H. pylori* и специфичан због потпуне експресије (све бактерије са геном *cag A* синтетишу протеин *cag A*) [1, 4].

*Cag A* протеин по завршеној синтези бива транспортован у ћелију домаћина, где у фосфорилисаном облику доводи до промене у структури протеина ћелије и реорганизације актинског цитоскелета [1, 2, 4], што је приказано на схеми 1. *Cag A* позитивни (*cag A*<sup>+</sup>) сојеви *H. pylori* изазивају опсежни-

је оштећење слузнице домаћина због мање ацидорезистентности, што их смешта ближе епителном слоју слузнице желуца и омогућава интензивнију интеракцију са ћелијама домаћина. Такође, *cag A*<sup>+</sup> сојеви *H. pylori* изазивају интензивнију секрецију проинфламационих цитокина, пре свега интерлеукина 8 (*IL-8*), *IL-1 $\alpha$* , *IL-1 $\beta$*  и *IL-2* [3], затим активацију неутрофила, а индиректним механизмом оштећују и ДНК домаћина [1]. Осим тога, показано је да су густина бактеријске колонизације, активност инфламације и степен атрофије слузнице желуца већи код особа код којих је дијагностикована инфекција са *cag A*<sup>+</sup> сојевима *H. pylori* [5].



**СХЕМА 1.** Промене у структури и функцији епителне ћелије желуца изазване инфекцијом са *cag A* позитивним сојем *Helicobacter pylori*.  
**FIGURE 1.** Changes of the gastric epithelial cell structure and function caused by *cag A* positive *Helicobacter pylori* infection.

Прилагођено према / Adapted from: Megraud F. Impact of *Helicobacter pylori* virulence in the outcome of gastroduodenal diseases: lessons from the microbiologist. *Dig Dis* 2001; 19:99-103.

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИЈА ВАКУОЛИЗАЦИОНОГ ЦИТОТОКСИНА

Ген *vac A* кодира синтезу прекурсора вакуолизационог токсина молекулске масе од 140 *kDa*. Иако се овај ген налази у ћелијама свих сојева *H. pylori*, активни цитотоксин (87 *kDa*) продукује свега око 50% сојева. Цитотоксин *vac A* активира се при малој вредности *pH*, дисоцијацијом олигомерних протеина на мономере [2, 6].

*Vac A* испољава цитотоксичне ефекте у условима *in vitro* на епителне ћелије у култури, а вероватно и *in vivo* [2]. Цитотоксин *vac A* доводи до вакуолизације цитоплазме и дегенерације ћелија слузнице желуца домаћина. Механизам дејства *vac A* укључује појачано лучење киселих хидролаза, поремећаје у структури цитоскелета са прераспоредом актинских филамената, те слабљење спојних комплекса између ћелија и смањење вискозности мукуса [2, 7]. Токсин продире у ћелије и везује се за аденозинтрифосфатазе, спречавајући њихову активност. Прекид оксидационе фосфорилације и ћелијског дисања доводи до интрацелулног нагомилавања позитивних јона водоника ( $H^+$ ) и ацидозе. Долази до поремећаја пропустљивости ћелијске мембране, пасивне дифузије екстрацелулних супстанци које за собом повлаче воду и отока ћелије. Пуцањем мембране наступа смрт ћелије. Присуство протеина *vac A* само појачава цитотоксичне особине одређеног соја *H. pylori*, јер сојеви који не синтетишу *vac A* остварују цитотоксични ефекат на слузницу желуца путем амонијака ослобођеног активношћу уреазе [2].

Токсин *vac A* изазива хемотактичку активност мастоцита уз истовремену стимулацију секреције проинфламационих цитокина (*TNF  $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *IL-10* и *IL-13*) из мастоцита пореклом из костне сржи, што указује на улогу *vac A* у стимулацији раног имунског одговора домаћина и патогенези гастритиса који изазива *H. pylori* [6]. У условима *in vitro* је такође показано да цитотоксин *vac A* индукује апоптозу у епи-

телним ћелијама слузнице желуца ослобађањем цитохрома *C* из митохондрија и успорава деградиацију касних ендозома и лизозома, повећавајући секрецију киселих хидролаза из лизозома у екстрацелулни простор. Исто тако, *vac A* доводи до промена интрацелулног распореда актинских филамената, што ремети структуру цитоскелета и доводи до слабљења интраепителних међућелијских веза [6, 7].

## УЛОГА *CAG A* И *VAC A* У НАСТАНКУ УЛКУСА ЖЕЛУЦА И ДУОДЕНУМА

У патогенези улкусне болести улогу имају генетски и негенетски фактори ризика и инфекција са *H. pylori*. Генетски фактори ризика су нулта крвна група (0), мушки пол, кисела желудачна секреција, док негенетски фактори обухватају пушење цигарета, употребу шећера у чају или кафи и низак социјални статус [8]. Од свих особа инфицираних са *H. pylori* код 15-25% се развије дуоденумски, а код још 12-13% улкус желуца [1]. Преваленција инфекције са *H. pylori* је, према истраживањима различитих аутора, 90-95% код особа са улкусом дуоденума [8], а сматра се да је, када се искључе други познати етиолошки фактори, *H. pylori* одговоран за 96% идиопатских улкуса желуца [1].

Настанак улкуса је, по мишљењу већине аутора [1, 6], повезан са присуством протеина *cag A* и *vac A*, мада има и другачијих мишљења [1]. Преваленција инфекције са *cag A*<sup>+</sup> сојевима *H. pylori* показује географску дистрибуцију, а повезана је и са расном и етничком припадношћу испитаника. Због тога, значај серолошке потврде присуства *anti-cag A* антитела зависи од испитиване популације. У табели 1 је показана преваленција инфекције са *cag A*<sup>+</sup> сојевима *H. pylori* на различитим географским подручјима.

Присуство *anti-cag A* антитела је адекватан и поуздан серолошки показатељ повећаног ризика за развој улкусне болести у популацији са ниском прева-

ТАБЕЛА 1. Преваленција инфекције са *cag A* позитивним сојевима *Helicobacter pylori* код испитаника са диспепсијом на различитим географским подручјима.

TABLE 1. Prevalence of the infection with *cag A* positive strains of *Helicobacter pylori* in different geographic regions.

Аутор Author	Држава Country	<i>Cag A</i> позитивни сојеви (%) / <i>Cag A</i> positive strains (%)	
		Болесници са улкусом Ulcer patients	Болесници без улкуса Non ulcer patients
Lambert [1]	САД USA	78	43
Takata [4]	Јапан Japan	98	61
Demiturk [5]	Турска Turkey	100	75
Lamarque [9]	Француска France	84	37
El-Mahdi [10]	Судан Sudan	100	80
Zheng [11]	Сингапур Singapore	88	88
Pan [12]	Кина China	97	97
Rota [13]	Бразил Brazil	92	55
Sokić-Milutinović [14]	Србија и Црна Гора Serbia and Montenegro	100	69
Orsini [15]	Италија Italy	86	52

ленцијом инфекције са *cag A*<sup>+</sup> сојевима *H. pylori*, као што су Сједињене Америчке Државе и земље западне Европе [1, 9]. С друге стране, у земљама Азије и Африке преваленција инфекције са *cag A*<sup>+</sup> сојевима у асимптоматској популацији је превисока да би серолошко одређивање *anti-cag A* антитела могло указивати на озбиљније лезије слузнице гастродуоденума [4, 10]. Стога присуство других антигена *H. pylori* – на пример, Луисовог (*Lewis*) антигена – у овим подручјима може бити показатељ повећаног ризика за појаву улкусне болести [11]. Постојање генотипа *H. pylori* који је специфичан за географско подручје или етничку заједницу дефинитивно је показано. Тако су, на пример, резултати студије спроведене у Белгији показали да је преваленција *cag A*<sup>+</sup> сојева *H. pylori* код испитаника мароканског порекла настањених у Белгији у току најмање 30 година и даље нижа него код Белгијанаца [8].

Фигура (*Figura*) и сарадници [7] су показали да активни цитотоксин *vac A* има 67% испитаника код којих је дијагностикован улкус и 30% испитаника код којих улкус не постоји. Према резултатима неких студија, цитотоксин *vac A* је чешће утврђен код испитаника с улкусном болешћу [6, 7], мада друге студије нису доказале повезаност активности цитотоксина *vac A* са настанком улкуса [4, 16].

#### CAG A И VAC A У РЕФЛУКСНОЈ БОЛЕСТИ ЈЕДЊАКА

Улога инфекције са *H. pylori* у рефлуксној болести једњака (*gastroesophageal reflux disease – GERD*) је детаљно испитана, а резултати истраживања указују на то да инфекција са вирулентним сојевима *H. pylori* штити од настанка *GERD*. Наиме, испитаници са рефлуксном болести једњака инфицирани су мање вирулентним *cag A* и *vac A* негативним сојевима *H. pylori*, што говори у прилог протективном дејству *cag A*<sup>+</sup> и *vac A*<sup>+</sup> у рефлуксној болести једњака [16].

#### CAG A И VAC A У КАРЦИНОМУ ЖЕЛУЦА

Код око 1% болесника са инфекцијом са *H. pylori* развије се аденокарцином желуца, а свега 7% свих карцинома желуца јавља се код особа које нису инфициране са *H. pylori*. Преваленција карцинома желуца је у складу са распрострањеношћу инфекције са *H. pylori*. Већа учесталост инфекције са *H. pylori* код оболелих од интестиналног и дифузног типа аденокарцинома желуца (50-100%), у односу на општу популацију, не обезбеђује доказе о узрочној вези, јер се инфекција и карцином откривају у исто време [2, 17]. Већа преваленција *cag A*<sup>+</sup> сојева *H. pylori* код испитаника са карциномом желуца показана је у неким студијама [18], мада има резултата који оспоравају повезаност гена *cag A* са појавом карцинома желуца [17]. Студија спроведена у Америци показала је да пушење и инфекција имају синергистичко дејство у процесу карциногенезе [17], а синергизам у настанку карцинома доказан је и за присуство *cag A*<sup>+</sup> сојева бактерије и полиморфизам гена који кодира синтезу

*IL-1β*. Бјаоки (*Biaocchi*) и сарадници [19] су показали да *anti-cag A* антитела у серуму само индиректно указују на повећан ризик од настанка карцинома желуца, док, према резултатима других студија, нема разлике у преваленцији инфекције са *cag A*<sup>+</sup> сојевима између испитаника без симптома постојања карцинома и испитаника с аденокарциномом [17].

Улога *vac A* у карциногенези није детаљно испитивана, али је показано да одређени генотипови за *vac A*, пре свега, *vac As1* и *vac Am1*, повећавају ризик за настанак карцинома [20]. Облик *vac As1* је 4,2 пута чешћи код особа оболелих од аденокарцинома желуца него код особа са гастритисом [21].

#### CAG A И VAC A У ЛИМФОМУ MALT

Лимфом желуца *MALT* је В-ћелијски лимфом ниског степена малигнитета. Студије *in vitro* су показале да неки сојеви *H. pylori* могу да изазову пролиферацију В лимфоцита. Велика преваленција *cag A*<sup>+</sup> сојева *H. pylori* показана је код болесника са лимфомом *MALT*, мада има и резултата према којима су код свега 56% оболелих особа утврђена антитела на протеин *cag A*. Посебан проблем представља и то што је антигени профил код болесника са лимфомом желуца веома сличан профилима испитаника са неулкусном диспепсијом, односно не постоји антигени профил специфичан за лимфому [9].

Већи клинички значај него протеин *cag A* у лимфому *MALT* има алелска форма гена *vac A*. Наиме, од неколико алелских форми *vac A* јасно је дефинисана једна која се чешће јавља код болесника са лимфомом *MALT*. *Vac Am2* алел се најчешће јавља код болесника са лимфомом *MALT*, а у комбинацији са *vac As1* алелом пет пута је чешћи него код болесника с хроничним активним гастритисом [21].

#### ЕКСТРАГАСТРИЧНЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ ИНФЕКЦИЈЕ СА *H. PYLORI* И *CAG A* И *VAC A*

Предложени патогенетски механизми којима се објашњава повезаност инфекције са *H. pylori* и екстраинтестиналних обољења укључују директан утицај бактерије, активацију запаљењских процеса, ослобађање цитокина и медијатора запаљења у циркулацију са следственим системским ефектима и мимикрију између антигена бактерије и домаћина.

Студије из дерматологије и алергологије углавном су се бавиле повезаношћу инфекције са *H. pylori* са патогенетским механизмом настанка хроничне уртикарије и *acne rosacea*. За сада је једино показано да се код 67% испитаника с *acne rosacea* јављају антитела на протеин *cag A*, али да ли и какав клинички значај имају *cag A* и *vac A* позитивни сојеви бактерије није разјашњено [22].

Предложени патогенетски механизам оштећења крвних судова код испитаника са инфекцијом са *H. pylori* је постојање унакрсне реактивности између антигена *cag A* и антигена зида крвних судова домаћина. Показано је да постоји корелација између инфекције са *cag A*<sup>+</sup> сојевима *H. pylori* и дебљине зида коро-

нарних судова код оболелих од коронарне болести, као и чешћа инфекција са *cag A*<sup>+</sup> сојевима *H. pylori* код испитаника са шлогом. С друге стране, акутни инфаркт миокарда се не јавља чешће код испитаника инфицираних са *cag A*<sup>+</sup> сојевима *H. pylori* [23, 24].

Постојали су покушаји да се обољења као што су застој у расту, рефракторна сидеропенијска анемија, моноклонска гамапатија, идиопатска тромбоцитопенијска пурпура и реуматоидни артритис повежу са инфекцијом са *H. pylori*, али до сада спроведене студије нису показале да су присуство *cag A* и *vac A* релевантан фактор у патогенези ових болести [24].

Значај присуства фрагмената ДНК *H. pylori* у хепатобилијарном тракту није до краја разјашњен, али изгледа да већи значај имају друге врсте бактерија из рода *Helicobacter* (*H. bilis* и *H. hepaticus*) [23, 24].

### ПРЕВАЛЕНЦИЈА *CAG A* И *VAC A* У НАШОЈ ПОПУЛАЦИЈИ

У нашој средини приближно три четвртине особа код којих су дијагностиковане диспепсијске тегобе инфицирано је са *H. pylori*. *Cag A*<sup>+</sup> сојеви бактерије присутни су код 95% свих особа са инфекцијом са *H. pylori*. Због тако високе преваленције инфекције са *cag A*<sup>+</sup> сојевима *H. pylori*, одређивање антитела на протеин *cag A* у серуму у нашој популацији није адекватан показатељ повећаног ризика за појаву улкусне болести ни карцинома желуца

Од свих инфицираних особа у нашој средини код 39% је утврђена експресија цитотоксина *vac A*, која је нешто чешћа у улкусној болести у односу на неулкусну диспепсију (55% према 34%) [14].

### ЗАКЉУЧАК

Улога *cag A* и *vac A* које продукује *H. pylori* у патогенези оштећења слузнице гастроуденума је сложене природе. У коначном исходу тока инфекције улогу играју и фактори домаћина, те у клиничком предвиђању тока и исхода инфекције треба у обзир узети, осим особина бактерије, и одлике и особине домаћина.

### ЗАХВАЛНИЦА

Рад је резултат пројекта „Регулаторни пептиди, цитокини и фактори раста неуроендокриноимнолошке осовине у онтогенези, онкогенези и инфламацији дигестивног тракта” (Пројекат 1752), који је у оквиру Основних истраживања финансирао Министарство за науку, технологију и развој Републике Србије за период од 2002. до 2004. године.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lambert JR, Lin SK. Prevalence/disease correlates of *H. pylori*. In: *Helicobacter pylori*-basic mechanisms to clinical cure. Hunt RH, Tytgat GNJ (eds). Boston: Kulwer Academic Publishers; 1998. p. 95-112.
2. Megraud F. Impact of *Helicobacter pylori* virulence in the outcome

- of gastroduodenal diseases: lessons from the microbiologist. *Dig Dis* 2001; 19:99-103.
3. Peek RM. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. IV. *Helicobacter pylori* strain-specific activation of signal transduction cascades related to gastric inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G525-G530.
4. Takata T, Fujimoto S, Anzai K, et al. Analysis of the expression of *cagA* and *vacA* and the vacuolating activity in 167 isolates from patients with either peptic ulcers or non ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:30-4.
5. Demitürk L, Ozel AM, Yazgan Y, et al. *CagA* status in dyspeptic patients with and without peptic ulcer disease in Turkey: association with histopathological findings. *Helicobacter* 2001; 6:163-8.
6. Supajatura V, Ushio H, Wada A, et al. Cutting edge: *vacA*, a vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* directly activates mast cell for migration and production of proinflammatory cytokines. *J Immunol* 2002; 168:2603-7.
7. Figura N, Vindigni C, Covacci A, et al. *CagA* positive and negative *Helicobacter pylori* strains are simultaneously present in the stomach of most patients with non-ulcer dyspepsia: relevance to histological damage. *Gut* 1998; 42:772-8.
8. Hamlet A, Thoreson A-C, Nilsson O, Svennerholm A-M, Olbe L. Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in *cagA* genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1999; 116:259-68.
9. Lamarque D, Gilbert T, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Chaudette MT, Delchier JC. Seroprevalence of eight *Helicobacter pylori* antigens among 182 patients with peptic ulcer, MALT gastric lymphoma or non-ulcer dyspepsia. Higher rate of seroreactivity against *CagA* and 35-kDa antigens in patients with peptic ulcer originating from Europe and Africa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:721-6.
10. El-Mahdi AM, Patchet S, Char S, Domizio P, Fedail S, Kumar P. Does *cagA* contribute to ulcer pathogenesis in a developing country, such as Sudan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:313-6.
11. Zheng P, Hua J, Yeoh K, Ho B. Association of peptic ulcer with increased expression of Lewis antigens but not *cagA*, *iceA* and *vacA* in *Helicobacter pylori* isolates in an Asian population. *Gut* 2000; 47:18-22.
12. Pan ZJ, Van der Hulst R, Feller M, et al. Equally high prevalences of infection with *cagA* positive *Helicobacter pylori* in Chinese patients with peptic ulcer disease and those with chronic gastritis associated dyspepsia. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1344-7.
13. Rota CA, Pereira-Lima JC, Blaya C, Beyer M, Nardi N. Consensus and variable region PCR analysis of *Helicobacter pylori* 3' region of *cagA* gene isolates from individuals with and without peptic ulcer. *J Clin Microbiol* 2001; 2:606-12.
14. Sokić-Milutinović A. Karakteristike *Helicobacter pylori* infekcije u bolesnika sa sindromom gornje dispepsije [supspecijalistički rad]. Beograd: Medicinski fakultet; 2003.
15. Orsini B, Ciancio G, Surrenti E, et al. Serologic detection of *cagA* positive *Helicobacter pylori* infection in Northern Italian population: its association with peptic ulcer disease. *Helicobacter* 1998; 3:15-20.
16. Arents NL, Van Zwet AA, Thijs JC, et al. The importance of *vacA*, *cagA*, and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(9):2603-8.
17. Nardone G, Morgner A. *Helicobacter pylori* and gastric malignancies. *Helicobacter* 2003; 8:S45-S53.
18. Gurbuz AK, Ozel AM, Yazgan Y, et al. Seropositivity against *Helicobacter pylori CagA* in Turkish gastric cancer patients. *G J Clin Gastroenterol* 2001; 33:389-92.
19. Biaocchi GL, Vettoretto N, Colombrita D, et al. Is there an association between *Helicobacter pylori* cytotoxin *CagA* seropositivity and risk for gastric cancer? *Ann Ital Chir* 2002; 73:571-6.
20. Miehleke S, Kirsch C, Agha-Amiri K, et al. The *Helicobacter pylori vacA* s1, m1 genotype and *cagA* is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer* 2000; 87:322-7.
21. Koehler CI, Mues MB, Dienes HP, Kriegsmann J, Schirmacher P, Odenthal M. *Helicobacter pylori* genotyping in gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma by multiplex PCR analyses of paraffin wax embedded tissues. *Mol Pathol* 2003; 56:36-42.
22. Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, Bielanski W, Pytko-Polonec J, Konturek SJ. *Helicobacter pylori* and its eradication in rosacea. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50:777-86.

23. Gasbarrini A, Carloni E, Gasbarrini G, Menard A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. Other Helicobacters. Helicobacter 2003; 8:S68-S76.

24. Perez-Perez GI, Peek RM, Legath AJ, Heine PR, Graff LB. The role of CagA status in gastric and extragastric complications of Helicobacter pylori. Physiol Pharmacol 1999; 50:833-45.

---

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF INFECTION WITH CAG A AND VAC A POSITIVE HELICOBACTER PYLORI STRAINS

Aleksandra SOKIĆ-MILUTINOVIĆ<sup>1</sup>, Vera TODOROVIĆ<sup>2</sup>, Tomica MILOSAVLJEVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute for Medical Research, Belgrade

### ABSTRACT

Clinical relevance of infection with different Helicobacter pylori strains was reviewed in this paper. Helicobacter pylori (H. pylori) infection plays a role in pathogenesis of chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma. Extragastric manifestations of H. pylori infection most probably include acne rosacea and chronic urticaria, while the importance of H. pylori infection for pathogenesis of growth retardation in children, iron deficiency anemia, coronary heart disease, stroke and idiopathic thrombocytopenic purpura remains vague. The expression of two H. pylori proteins, cytotoxin associated protein (cag A) and vacuolization cytotoxin (vac A) is considered to be related with pathogenicity of the bacterium. It is clear that presence of cag A<sup>+</sup> strains is important for development of peptic ulcer; nevertheless, it is also protective against esophageal reflux disease. On the other hand, cag A<sup>+</sup> strains are common in gastric adenocarcinoma

and MALT lymphoma patients, but it seems that certain subtypes of vac A cytotoxin are more important risk factors. Infection with cag A<sup>+</sup> strains is more common in patients with acne rosacea, stroke and coronary heart disease.

**Key words:** Helicobacter pylori, cytotoxin associated protein (cag A), vacuolization cytotoxin (vac A)

Aleksandra SOKIĆ-MILUTINOVIĆ  
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju  
Institut za bolesti digestivnog sistema  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 7777 / lokal 3734  
Faks.: 011 361 5432  
E-mail: asokic@eunet.yu

---

\* Рукопис је достављен Уредништву 1. 12. 2003. године.