



УДК 616.33-008.97:579 835.12:576.385.5



КЛИМНЮК С.И., КОВАНОВА Э.Н., ТВОРКО М.С.
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского
Министерства здравоохранения Украины»

НОВЫЙ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПУТЬ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С *HELICOBACTER PYLORI*

Резюме. Новый эпигенетический путь канцерогенеза *Helicobacter pylori* инициируется триггерами-онкогенами бактерии. Главный механизм канцерогенеза — тирозинкиназное фосфорилирование с избыточной активацией тирозинкиназ и активированием ERK MARK сигнальных путей нормальной пролиферации клетки, что нарушает нормальную пролиферацию и приводит к неконтролируемому росту клеток, трансформации и, как результат, к туморогенезу.

Ключевые слова: эпигенетический, генетический, канцерогенез, онкогены, *Helicobacter pylori*.

Многие исследователи до сегодняшнего дня считают механизм непосредственного участия в канцерогенезе *Helicobacter pylori* окончательно не установленным и ассоциируют его с опосредованным влиянием цитокинов, генотоксических веществ, свободных радикалов, активных форм кислорода [1–3]. Предположение о том, что *H. pylori* может служить пусковым механизмом, связанным с развитием рака желудка, вызывает скептическое отношение ряда исследователей [4].

Как известно, рак остается одной из основных причин смерти во всем мире, а бактериальная желудочная неоплазия — первой и пока единственной онкопатологией, ассоциированной с бактериями. Раскрытие особенностей механизма хеликобактерного канцерогенеза позволит, прежде всего, по-новому оценить возможные риски раковых заболеваний у инфицированных хеликобактером людей, разработать новые подходы к профилактике и лечению хеликобактериозов с использованием таргетной терапии, направленной сразу на мишени.

В последние десятилетия при изучении молекулярных механизмов главного фактора патогенности *H. pylori* — высокомолекулярного протеина CagA в результате исследований М. Natakeyama и др. [5–38] было

показано, что CagA — продукт гена *cagA* непосредственно проникает в эпителиальные клетки, используя систему IV типа секреции (T4SS), и подвергается тирозинкиназному фосфорилированию киназами семейства Src. Тирозин-фосфорилированный CagA присоединяется и фосфорилирует тирозинфосфатазу SHP-2, ненормально активирует ERK MAP киназы клетки, что индуцирует ее морфологическую трансформацию, ассоциирующуюся с утратой полярности, усилением подвижности, нарушением межклеточных контактов, а также с формированием «колибри-фенотипа».

Как отмечают М. Natakaeyama (2006) [6, 7], Н. Higashi et al. (2002) [12–14] и др., трансформирующими свойствами обладают только CagA-положительные штаммы *H. pylori*. Дальнейшее накопление генетических и эпигенетических изменений, по мнению авторов, может способствовать развитию многоступенчатого желудочного канцерогенеза. Главная детерминанта патогенности *H. pylori* — *cag PAI*, содержащийся в геноме CagA-положительных штаммов, непосредственно детерминирует систему IV типа секреции и ассоцииру-

© Климнюк С.И., Кованова Э.Н., Творко М.С., 2015

© «Гастроэнтерология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

ется с раком желудка [34, 35]. Как отмечают E. Bessede et al. [36], CagA ответствен за «колибри-фенотип», выражающийся в удлинении клеток подобно эпителиально-мезенхимальной транзиции ЕМТ [36].

Риск развития рака желудка у людей с CagA-положительной инфекцией подтверждается исследованиями V. Parsonnet et al. [37]. В опытах на белых мышах N. Ohnich et al. [38] доказали способность CagA, как онкобелка, индуцировать множественную малигнизацию, в том числе гастроинтестинальную карциному [38]. Значительную роль, как показали исследования, в канцерогенезе играет также ген vacA (локализован в хромосоме 100 % штаммов *H.pylori*), детерминирующий продукцию уникального цитотоксина VacA. С геном vacA ассоциируется активация клеточных тирозинкиназ и сигнальных путей пролиферации [39, 40].

В 2007 году J. Rhead et al. [41] обнаружили новую детерминанту вакуолизирующего цитотоксина — *intermediateregion* — регион *i* и отмечали строгую корреляцию *i1*-региона с аденокарциномой желудка [41]. Эта корреляция оказалась более строгой, чем ассоциация с *m*-типами и *cag*-статусом. Типы *s1* и *i1* ассоциировались с раком желудка [34]. C. Figuerido et al. (2001) [42] определяли генотипы *cagA*, *vacA* в образцах биопсии и сделали заключение, что большинство *cag*-положительных штаммов имели генотип *vacAs 1* [42]. Эффект VacA в клетке-хозяине проявляется в индукции вакуолизации цитоплазмы, митохондриальных нарушениях, апоптозе и иммунном уклонении [43].

В ряде исследований доказана синергичность действия генов *cagA*, *vacA*, *babA2* при кишечной метаплазии, а присутствие в геноме бактерии гена адгезии *babA2* одного или в сочетании с *cagA vacA s1* статистически достоверно ассоциируется с развитием пренеопластических изменений в желудке пациентов [44]. Кроме того, *H.pylori* может активировать и вызывать гиперэкспрессию рецептора эпидермального фактора роста EGFR, активировать сигнальную транскрипцию [45–49].

Таким образом, приведенные выше исследования свидетельствуют о наличии у *H.pylori* генетического канцерогенного потенциала, который в экспериментах может фенотипически проявляться в виде «раннего рака».

На основании анализа этих и других исследований по данной проблеме предложена прокариот-генетическая эпигенетическая теория канцерогенеза и впервые выявлен новый, неизвестный ранее генетико-эпигенетический путь малигнизации.

Согласно предложенной теории, хеликобактерный канцерогенез может развиваться вследствие избыточного активирования тирозинкиназ при фосфорилировании продуктов онкогенов бактерии и самофосфорилировании рецептора эпидермального роста EGFR. Схема канцерогенеза, индуцированного *H.pylori*, представлена на рис. 1.

Триггерную функцию в канцерогенезе выполняют гены *cagA*, *vacA*, *babA2* хеликобактера, ранее рассматриваемые только как гены, отвечающие за факторы

патогенности бактерии. В качестве таких генов патогенности бактерии *cagA*, *vacA*, *babA2* детерминируют адгезию бактерии на поверхности эпителиоцитов, последующее проникновение внутрь клеток продуктов онкогенов — белков CagA и VacA и воспалительную реакцию.

Цитотоксин VacA (продукт онкогена *vacA*) поступает в клетку по типу АВ-токсинов: экзотоксин адсорбируется на поверхности клетки фракцией В, и после присоединения эпидермального фактора роста EGF в оболочке формируется отверстие для проникновения внутрь фракции А.

Поступление в клетку онкобелка CagA (продукт онкогена *cagA*) происходит, как известно, по IV типу секреции, когда в оболочке клетки с помощью генов острова патогенности *cagPAI* образуется отверстие, через которое онкобелок поступает (впрыскивается) внутрь клетки. В дальнейшем процесс тирозинкиназного фосфорилирования CagA в клетке протекает эпигенетически, и, таким образом, имеет место комбинация генетической инициации канцерогенеза под влиянием триггеров, онкогенов бактерии *cagA*, *vacA*, *babA2* и последующего эпигенетического механизма его развития.

H.pylori, как правило, только персистирует под слоем слизи на поверхности эпителиоцитов (особенно в межклеточных промежутках) и внутрь клеток не проникает. Вследствие этого онкогены бактерии весь период инфицирования сохраняют внеклеточную локализацию, детерминируя проникновение в клетку продуктов онкогенов — бактериального онкобелка и цитотоксина. Этим обусловлено то обстоятельство, что в отличие от вирусных онкогенов бактерии не могут интегрировать в хромосомы клеток и изменять их генотип. Однако, как и при вирусном онкогенезе, бактериальный онкопротеин CagA и цитотоксин VacA, проникая внутрь клеток, способны вызывать их малигнизацию в процессе фосфорилирования.

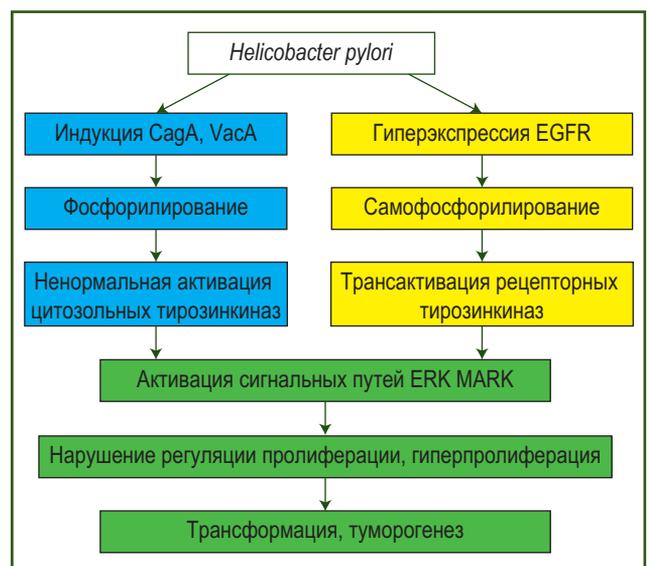


Рисунок 1 — Схема канцерогенеза, индуцированного *H.pylori*

В отличие от онкогенных вирусов, у которых канцерогенез клеток детерминруется исключительно вирусными онкогенами, при хеликобактерном, кроме бактериальных онкогенов, в процесс вовлекается также рецептор эпидермального фактора роста клетки EGFR и в случаях хеликобактерного канцерогенеза отмечается его гиперэкспрессия.

Главный, ключевой механизм бактериального канцерогенеза — тирозинкиназное фосфорилирование, пусковым механизмом которого является активация тирозинкиназ семейства Src. Активированные тирозинкиназы запускают фосфорилирование и активацию каскада ERK MARK киназ путей сигнальной трансдукции клетки, что инициирует транскрипцию ДНК, митоз клеток, нарушение регуляции и туморогенез. Следует отметить, что аберрантное ацетилирование гистонов при хеликобактерной гистоновой модификации также запускает транскрипцию [50]. Следовательно, эффект нарушения транскрипции в эпигенетических путях канцерогенеза хеликобактера может достигаться аллостерически в процессах фосфорилирования и ацетилирования.

Онкобелок CagA, продукт онкогена *cagA*, после поступления в клетку фосфорилируется тирозинкиназами семейства Src клетки (детерминруется протоонкогеном *c-src*). Фосфорилированный CagA активирует фосфатазу SHP-2 и Sck-киназу. Активированные тирозинкиназы инициируют запуск каскада ERK MARK киназ клетки и активируют пути сигнальной трансдукции нормальной пролиферации, что может приводить к инициации транскрипции, нарушению нормальной регуляции пролиферации, гиперпролиферации и трансформации.

Фосфорилирование CagA протекает подобно нормальным метаболитам клетки, однако не регулируется клеткой и протекает автономно, встраиваясь в нормальные сигнальные пути рецептора EGFR, что приводит к ненормальной, дополнительной по отношению к нормальной активации цитозольных тирозинкиназ. VacA также активирует клеточные тирозинкиназы и тем самым усиливает эффект активации тирозинкиназ. Особенностью экспрессии *vacA*-гена, которая имеет место примерно у 50 % штаммов *H. pylori*, является ее ассоциация с аллелями *s1m1*.

Гиперэкспрессия EGFR, инициированная *H. pylori*, сопровождается трансактивацией рецепторных тирозинкиназ, что является пусковым механизмом для активации митогенных путей сигнальной трансдукции ERK MARK и приводит к нарушению митоза клеток, гиперпролиферации и трансформации клеток. Как известно, при самофосфорилировании EGFR используются собственные тирозинкиназы внутриклеточного домена рецептора, который самофосфорилируется.

Итак, в процессе хеликобактерного канцерогенеза, детерминированного онкогенами *H. pylori*, в процессе тирозинкиназного фосфорилирования продуктов онкогенов и самофосфорилирования EGFR создается избыточная активация тирозинкиназ, которая лежит в основе тирозинкиназного механизма канцерогенеза.

Активация тирозинкиназ осуществляется с помощью SH-2-доменов. EGFR активируется собственными SH-2-доменами, и вследствие этого его внутриклеточный домен приобретает тирозинкиназную активность. При фосфорилировании CagA аналогично используются SH-2-домены SHP-2-тирозинфосфатазы клетки [51, 52].

S. Yokota et al. [53] отмечают ассоциацию тирозинзависимого фосфорилирования с нарушением цитоскелета клеток и межклеточных контактов, изменением полярности и подвижности, а также стимуляцию пролиферации париетальных клеток желудка. Тирозинкиназа может нарушать контактное торможение и стимулировать трансформацию клеток, играя существенную роль в их малигнизации.

Согласно мутационной теории рак рассматривается как генетическое заболевание, обусловленное изменением последовательности нуклеотидов ДНК клетки. Однако в последние годы много внимания уделяется исследованию эпигенетических путей малигнизации, которые также могут обуславливать туморогенез, однако без генетической детерминации. На основании изучения механизма развития канцерогенеза под влиянием хеликобактера G. Nardone et al. [54] пришли к заключению, что рак желудка человека — это эпигенетическое заболевание. Вместе с тем, учитывая то, что при хеликобактерном эпигенетическом пути канцерогенеза триггерную роль в фосфорилировании играют онкогены бактерии, рак желудка следует отнести к заболеваниям с генетико-эпигенетическим туморогенезом.

Тирозинкиназное фосфорилирование характерно для многоклеточных организмов в незначительном объеме — около 0,01 % и ассоциируется в основном с тирозинкиназными регуляторными системами организма. В случаях раковых заболеваний отмечается значительное увеличение количества фосфотирозинкиназы. Обращает на себя внимание, что для различных описанных ранее эпигенетических путей хеликобактерного канцерогенеза, как и для нового, ассоциированного с тирозинкиназным фосфорилированием, характерны, как правило, количественные, а не качественные изменения молекулярных механизмов метаболизма клетки. Так, при тирозинкиназном фосфорилировании дозовый эффект канцерогенеза проявляется в избыточной активации тирозинкиназ, а при метилировании ДНК и модификации гистонов — в количественных изменениях процессов метилирования ДНК и ацетилирования гистонов вследствие аберрантного метилирования и аберрантного ацетилирования. Аналогичный «эффект дозы онкогена» при тирозинкиназном фосфорилировании детерминруется *v-src* онкогеном вируса саркомы Рауса.

Особенностью нового эпигенетического пути хеликобактерного канцерогенеза, инициированного онкогенами бактерии, является использование бактерией сигнальных путей клетки ERK MARK, по которым при нормальной пролиферации сигнал от эпидермального фактора роста EGF передается в ядро. Новый генетико-эпигенетический путь канцерогенеза начинается с

адгезии бактерии, взаимодействия с рецепторами поверхности клетки, и в дальнейшем сигнал передается в ядро. Между тем вследствие aberrантного метилирования, ацетилирования, активации некодирующей РНК, эффекта экспрессии генов и других эпигенетических хеликобактерных механизмов, как правило, пролиферация нарушается на более поздних ее этапах.

Эпигенетический тирозинкиназный механизм малигнизации, с одной стороны, отличается от других эпигенетических путей хеликобактерной малигнизации, в том числе ассоциированных с метилированием ДНК, модификацией гистонов, и, с другой стороны, подобен такому же, но генетическому, тирозинкиназному механизму развития канцерогенеза ретровирусов, вируса гепатита В, как и тирозинкиназному механизму немелкоклеточного рака легкого. Длительное, в течение десятилетий персистирование канцерогенных хеликобактеров в организме инфицированных людей приводит к устойчивому эпигенетическому влиянию на слизистую оболочку желудка, подобно тому, как это может иметь место вследствие наследуемых генетических нарушений.

Итак, механизм нового генетико-эпигенетического тирозинкиназного пути *H. pylori* отличается от известных, характерных для бактерии эпигенетических путей желудочной малигнизации и ассоциируется с сигнальными путями нормальной пролиферации клетки. Канцерогенез инициируется триггерами-онкогенами бактерии. Главный механизм малигнизации — тирозинкиназное фосфорилирование с избыточной активацией тирозинкиназ и активированием ERK MARK сигнальных путей. Нарушение нормальной пролиферации приводит к трансформации, неконтролируемому росту клеток и, как результат, к туморогенезу.

Ассоциация главного механизма канцерогенеза с тирозинкиназным фосфорилированием раскрывает перспективу использования для таргетной терапии канцерогенных хеликобактериозов моноклональных антител по отношению к внеклеточному домену рецептора EGFR и препаратов — ингибиторов тирозинкиназ.

Список литературы

1. *Altered states: Involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular changes by Helicobacter pylori* / E.D. Segal, J. Cha, J. Lo [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 1999. — 96 (27). — P. 14559-14564.
2. *Leung W.K. Helicobacter pylori and Gastric Neoplasia* / W.K. Leung // *Infection and Inflammation: Impact on Oncogenesis. Contribution to Microbiology*. — 2006. — 13. — P. 66-80.
3. *Ding S.Z. Helicobacter pylori infection induced gastric cancer advance in gastric stem cell and the remaining challenges* / S.Z. Ding, P.V. Zheng // *Gut Pathogens*. — 2012. — 4. — 8.
4. *Helicobacter pylori — Herpesviridae асоціації в етіопатогенезі поражень желудка, сучасні аспекти изучения* / В.Н. Чернявський, С.В. Бирюкова, А.В. Мартынов [и др.] // *Мечніківський інститут*. — 2005. — 1. — С. 48-65.
5. *SHP-2 Tyrosine Phosphatase as an Intracellular Target of Helicobacter pylori CagA protein* / H. Higashi, R. Tsutsumi, S. Muto [et al.] // *Science*. — 2002. — 295. — P. 683-686.

6. *Hatakeyama M. The role of Helicobacter pylori CagA in gastric cancerogenesis* / M. Hatakeyama // *Int. J. Hemathol*. — 2006. — № 84. — P. 301-308.

7. *Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA — a bacterial intruder conspiring carcinogenesis* / M. Hatakeyama // *Int. J. Cancer*. — 2006. — № 15. — P. 1217-1223.

8. *Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA — a potential bacterial oncoprotein that functionally mimics the mammalian Gab family to adaptor proteins* / M. Hatakeyama // *Microbes infect*. — 2003. — 5, 2. — P. 143-150.

9. *Hatakeyama M. Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking Helicobacter pylori virulence factor CagA* / M. Hatakeyama // *Oncogene*. — 2008. — 24-27, 55. — P. 704-754.

10. *Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis* / M. Hatakeyama, H. Higashi // *Cancer Sci*. — 2005. — 96. — P. 835-843.

11. *Hatakeyama M. Oncogenic mechanism of Helicobacter pylori* / M. Hatakeyama // *Nihon Rinsho Meneki Kaishi*. — 2008. — 31, 6. — P. 132-140.

12. *Higashi H. Biological activity of the Helicobacter pylori virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites* / H. Higashi, R. Tsutsumi, M. Hatakeyama // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2002. — 99 (22). — P. 14428-14433.

13. *Biological activity of the Helicobacter pylori virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites* / H. Higashi, R. Tsutsumi, A. Fujita [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2002. — 99, 22. — P. 14428-14432.

14. *SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori CagA protein* / H. Higashi, R. Tsutsumi, Muto [et al.] // *Science*. — 2002. — 295, 5555. — P. 683-686.

15. *Azuma T. Helicobacter pylori CagA protein variation associated with gastric cancer in Asia* / T. Azuma // *J. Gastroenterol*. — 2004. — 39, 2. — P. 97-103.

16. *The role of CagA in Helicobacter pylori infection with East Asian-type CagA was associated with gastric atrophy and cancer* / H. Tanaka, M. Yoshido, T. Asuma [et al.] // *Nihon Rinsho*. — 2009. — 67, 12. — P. 2245-2249.

17. *The CagA protein of Helicobacter pylori is translocated into epithelial cells and binds to SHP-2 in human gastric mucosa* / S. Yamasaki, A. Yamakawa, Y. Oto [et al.] // *J. Infect. Dis*. — 2003. — 187, 2. — P. 334-337.

18. *Interaction of host genetic factors and Helicobacter pylori infection* / T. Ando, Y. Goto, K. Ishiguro [et al.] // *Inflammo pharmacology*. — 2007. — 15. — P. 10-14.

19. *Tsutsumi R. Helicobacter pylori CagA and SHP-2 tyrosine phosphatase* / R. Tsutsumi, M. Hatakeyama // *Seikadaku*. — 2005. — 71, 10. — P. 1269-1273.

20. *Attenuation of Helicobacter pylori CagA-SHP-2 signaling by interaction between CagA and C terminal kinase* / R. Tsutsumi, H. Higashi, M. Higuchi [et al.] // *BiolChem*. — 2003. — 278, 6. — P. 3664-3670.

21. *Focal Adhesion Kinase is a Substrate and Downstream Effector of SHP-2 Complex with Helicobacter pylori CagA* / R. Tsutsumi, A. Takahashi, T. Azuma [et al.] // *Molecular and cellular Biology*. — 2006. — 26, 1. — P. 261-276.

22. *Cag A mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in Helicobacter pylori — related cancerogenesis* / Y. Hayashi, M. Tsujii, W. Jun [et al.] // *Gut*. — 2013. — 62, 11. — P. 1536.

23. Asaka M. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* infection — from gastritis to gastric cancer / M. Asaka // *Nihon Rinsho*. — 2005. — 63, suppl. 11. — P. 185-190.
24. Asaka M., Kimura T., Kato M. et al. Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development // *Cancer*. — 1994. — 73, 11. — P. 2691-2694.
25. Sugiyama T. Development of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection / T. Sugiyama // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2004. — 54, suppl. 1. — P. 12-20.
26. Sugiyama T. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer / T. Sugiyama, M. Asaka // *Med. Electron. Microsc.* — 2004. — 37, 3. — P. 149-157.
27. Ishikawa S., Oto T., Hatakeyama M. Stability of *Helicobacter pylori* Cag A oncoprotein in gastric epithelial cells. — 2009. — *FEBS letters*. — 583, 14. — P. 2414-2418.
- 28 *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer / N. Uemura, S. Okamoto, S. Yamamoto [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2001. — 345. — P. 784-789.
29. Watanabe T. *Helicobacter pylori* infection induced gastric cancer in Mongolian gerbils / T. Watanabe // *Gastroenterology*. — 1998. — 115. — P. 642-648.
30. Crucial role of *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of gastric cancer and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma / H. Ota, N. Asano, K. Yamauchi [et al.] // *Rinsho Byori*. — 2009. — 57, 9. — P. 861-869.
31. *Helicobacter pylori* CagA interacts with E cadherin and deregulates the beta catenin signal that promotes intestinal transdifferentiations gastric epithelial cells / N. Murata-Kamijiya, Y. Kurashima, Y. Teishikata [et al.] // *Oncogene*. — 2007. — 32. — P. 4617-4626.
32. Machado G. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastric carcinoma / G. Machado, A. Morgner // *Gastroenterol.* — 2003. — 125, 2. — P. 364-371.
33. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer / N. Uemura, S. Okamoto, S. Yamamoto [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2001. — P. 784-789.
34. Clinical Relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA Gene Polymorphisms / D. Basso, C.F. Zambon, D.P. Letley [et al.] // *Gastroenterol.* — 2008. — 135. — P. 91-99.
35. *Helicobacter pylori* strain-specific genotypes and modulation of the gastric epithelial cell cycle / R.M. Jr. Peek, M.J. Blaser, D.J. Mays [et al.] // *Cancer. Res.* 1999. — 59, 24. — P. 6124-6131.
36. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes / E. Bessede, C. Staedel, L.A. Acuna Amador [et al.] // *Oncogene*. — 2013. — 10. — P. 1038.
37. Risk for gastric cancer in people with cagA positive or cagA negative *Helicobacter pylori* infection / J. Parsonnet, G.D. Friedman, N. Orentreich [et al.] // *Gut*. — 1997. — 40. — P. 297-301.
38. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse / N. Ohnishi, H. Yase, S. Tanako [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2008. — 105, 3. — P. 1003-1008.
39. Cover T.L. *Helicobacter pylori* VacA paradigm for toxin multifunctionality / T.L. Cover, S.R. Blanke // *Nature Reviews Microbiology* IAOP, published online 10 March 2005; doi: 10.38/nrmicro 1095.
40. Isomoto H. Pleotropic actions of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin VacA / H. Isomoto, J. Moss, T. Hirayama // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2010. — 220, 1. — P. 3-14.
41. A new determinant vacuolating cytotoxin *Helicobacter pylori* — intermediated region is associated with gastric cancer / J.L. Rhead, D.P. Letley, M. Mohamandi [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — 133, 3. — P. 926-936.
42. Assesment of *Helicobacter pylori* vacA and cagA Genotypes and Host serological Response / C. Figueiredo, W. Guint, N. Nouban [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2001. — 39, 4. — P. 1339-1344.
43. Wen S., Moss S.F. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis // *Cancer. Lett.* — 2009. — 8, 282, 1. — P. 1-8.
44. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial turnover and prevalent gastric lesions / J. Yu, W.K. Leung, M.Y. Go [et al.] // *Gut*. — 2002. — 51. — P. 480-484.
45. Pachathundikandi S.K. Signal transduction of *Helicobacter pylori* during interaction with host cell protein receptors of epithelial and immune cells / S.K. Pachathundikandi, N. Tegmever, S. Buckert // *Gut. Microbes*. — 2013. — 6. — P. 4-6.
46. The Effect of *Helicobacter pylori* on Epidermal Growth Factor Receptor — induced Signal Transduction and the Preventive Effect of Celecoxib in Gastric Cancer Cells / J. Kim, N. Kim, J.N. Park [et al.] // *Gut. Liver*. — 2013. — 7, 5. — P. 552-559.
47. Epidermal growth factor receptor activation protects gastric epithelial cells from *Helicobacter pylori* — induced apoptosis / V. Fang, C. Hanwei, R. Chaturvedi [et al.] // *Gastroenterol.* — 2009. — 1, 36, 4. — P. 1297-1308.
48. In Cell Western analysis of *Helicobacter pylori* — induced phosphorylation of extracellular — signal related kinase via the epidermal growth factor receptor / V. Du, K. Danjo, P.A. Robinson [et al.] // *Microbes Infect.* — 2007. — 9, 7. — P. 838-846.
49. Tabassam F.H. *Helicobacter pylori* activates epidermal growth factor receptor and phosphatidylinositol 3-OH kinase-dependent Akt and glycogen synthase kinase 3 beta phosphorylation / F.H. Tabassam, D.V. Graham, V. Vamaoka // *Cell Microbiol.* — 2009. — 11, 1. — P. 70-82.
50. Ding S.Z. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis / S.Z. Ding, J.B. Goldberg, M. Hatakeyama // *Summary Future Oncology*. — 2010. — 6. — P. 851-856.
51. SHP-2 Tyrosine Phosphatase as an Intracellular Target of *Helicobacter pylori* CagA protein / H. Higashi, R. Tsutsumi, S. Muto [et al.] // *Science*. — 2002. — 295. — P. 683-686.
52. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* and carcinogenesis / M. Hatakeyama // *J. Gastroenterology*. — 2009. — 44 (4). — P. 239-248.
53. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides upregulate toll-like receptor 4 expression and proliferation of gastric epithelial cells via the MEK1/2/ERK1/2 mitogen-activated protein-kinase pathway / S. Yokota, T. Okabayashi, M. Rehli [et al.] // *Infect. Immun.* — 2010. — 76, 1. — P. 468-476.
54. *Helicobacter pylori* and epigenetic mechanisms underlying gastric carcinogenesis / G. Nardone, D. Compare, P. De Colibus [et al.] // *Dig. Dis.* — 2007. — 25 (3). — P. 225-229.

Получено 03.06.15 ■

Климнюк С.І., Кованова Е.М., Творко М.С.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України»

НОВИЙ ЕПІГЕНЕТИЧНИЙ ШЛЯХ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО З *HELICOBACTER PYLORI*

Резюме. Новий епігенетичний шлях канцерогенезу *Helicobacter pylori* ініціюється триггерами-онкогенами бактерії. Головний механізм канцерогенезу — тирозинкіназне фосфорильовання з надлишковою активацією тирозинкіназ і активуванням ERK MARK сигнальних шляхів нормальної проліфе-

рації клітини, що порушує нормальну проліферацію і веде до неконтрольованого росту клітин, трансформації і, як результат, до туморогенезу.

Ключові слова: епігенетичний, генетичний, канцерогенез, онкогени, *Helicobacter pylori*.

Klymniuk S.I., Kovanova E.M., Tvorko M.S.

State Higher Educational Institution «Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevskyi of Ministry of Healthcare of Ukraine», Ternopil, Ukraine

NEW EPIGENETIC PATHWAY OF CARCINOGENESIS ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

Summary. New epigenetic pathway of *Helicobacter pylori* carcinogenesis is initiated by trigger oncogenes of the bacteria. The main mechanism of carcinogenesis — tyrosine kinase phosphorylation with excessive activation of tyrosine kinases and activation of MAPK ERK signaling pathways of normal

cell proliferation, that disturbs normal proliferation and leads to uncontrolled cell growth, transformation and, as a result, to tumorigenesis.

Key words: epigenetic, genetic, carcinogenesis, oncogenes, *Helicobacter pylori*.