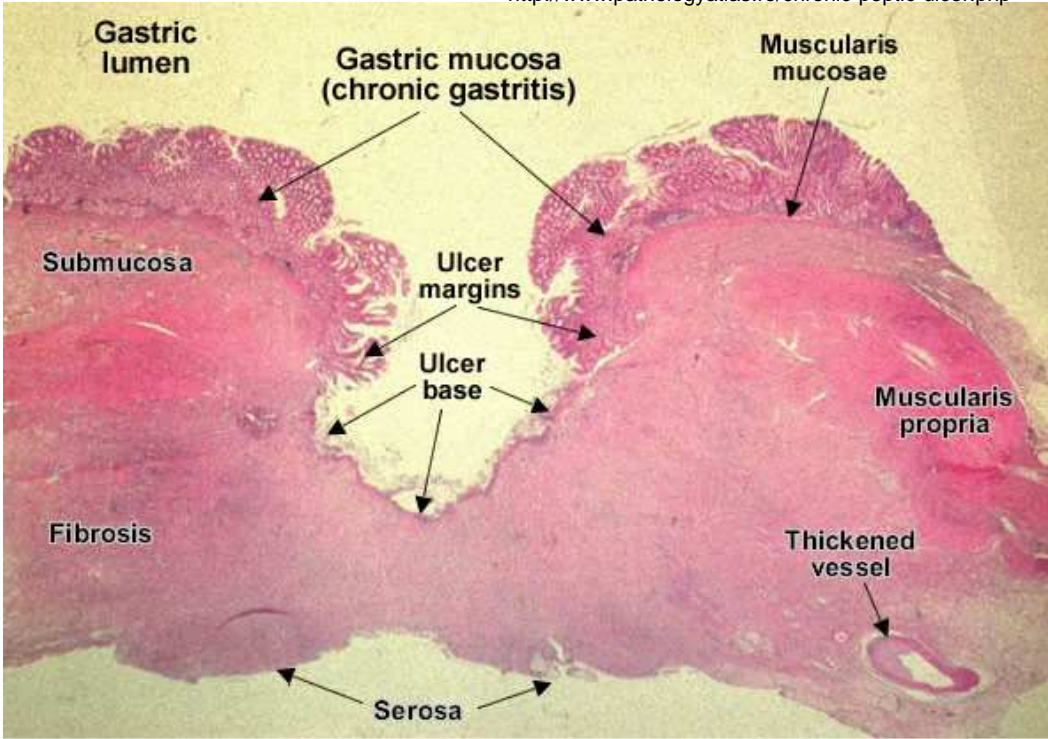
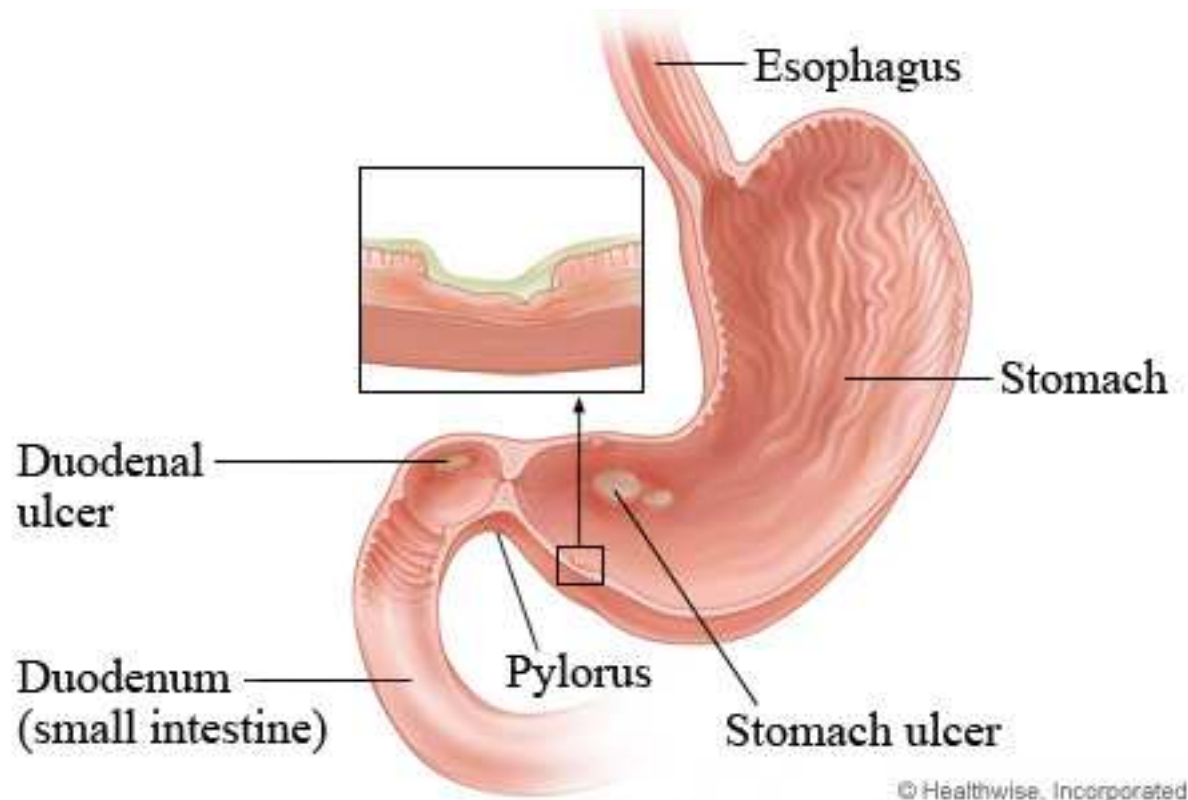


ULCERA PEPTICA

<http://www.pathologyatlas.ro/chronic-peptic-ulcer.php>



- Ulcera: lesione della mucosa del tratto gastro-intestinale che si estende attraverso la muscolaris mucosae fino agli strati sottostanti
- Le ulcere peptiche sono lesioni croniche, spesso singole, che possono verificarsi in qualunque segmento del tratto alimentare esposto all'azione aggressiva della secrezione clorido-peptica
- Si presentano nel 98% dei casi nella prima porzione del duodeno o nello stomaco a livello antrale (4:1)



Epidemiologia

- Frequentemente diagnosticata nell'età adulta-anziana, ma può comparire anche in giovane età
- La malattia va incontro a fasi alterne ed è quindi difficile ottenere dati accurati sulla sua prevalenza
- Negli U.S.A. circa 4 milioni di persone soffrono di ulcera peptica (duodenale e gastrica) e vengono diagnosticati 350.000 nuovi casi all'anno
- Ogni anno circa 100.000 pazienti vengono ospedalizzati e circa 3000 muoiono per cause legate alla malattia ulcerosa
- Le stime attuali suggeriscono che tra la popolazione americana 2.5% dei maschi e 1.5% delle femmine soffrono di ulcera peptica. Per entrambi i sessi la probabilità di svilupparla, nel corso della vita, è di circa il 10%
- Per le ulcere duodenali il rapporto maschio-femmina è di circa 3:1 mentre per le ulcere gastriche è di 1,5-2:1
- Nelle ultime decadi, per ragioni sconosciute, vi è stata una significativa diminuzione dell'incidenza dell'ulcera duodenale, mentre quella dell'ulcera gastrica è rimasta pressoché invariata



Cause e fattori di rischio

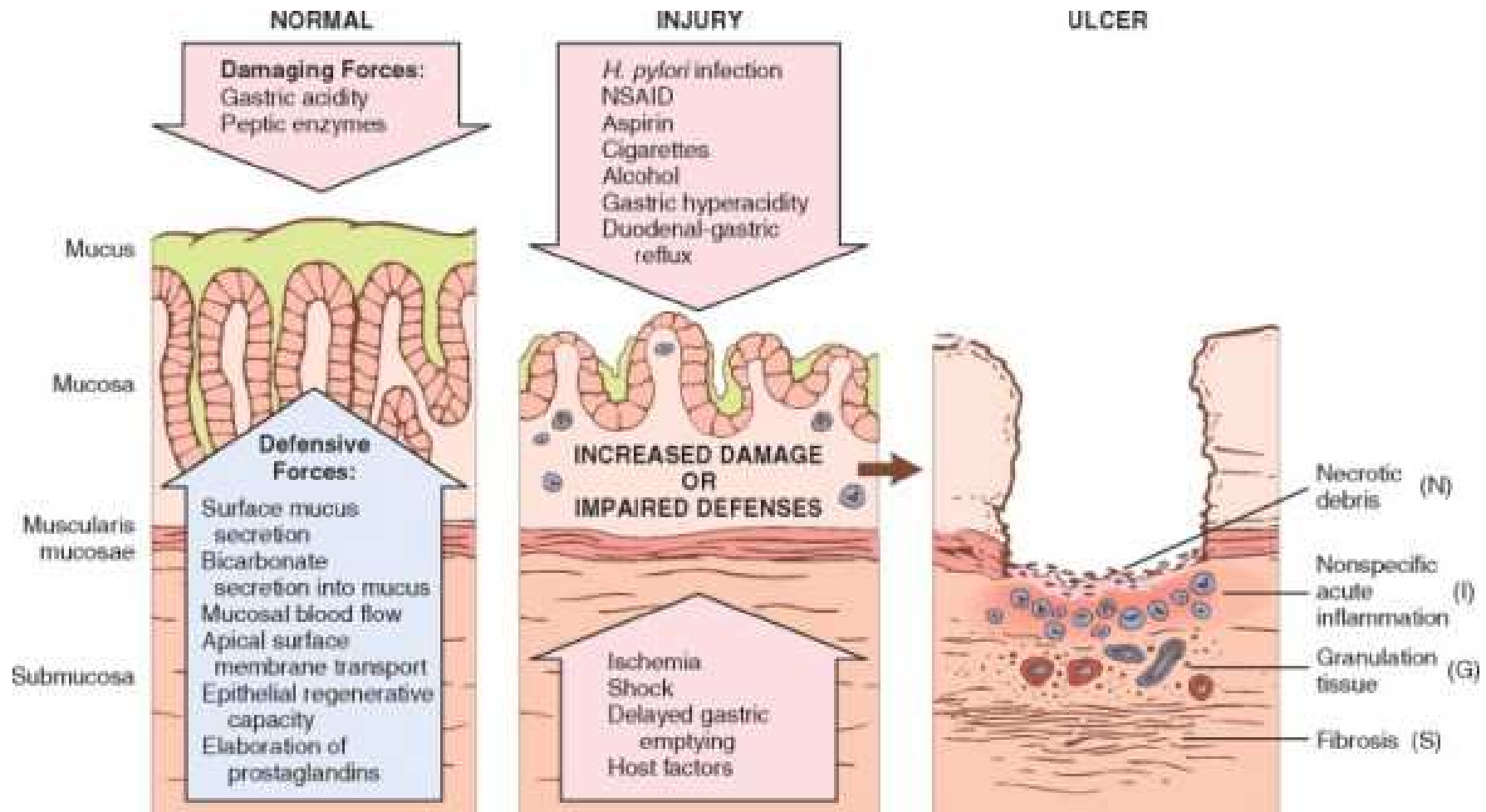
Le ulcere peptiche (Peptic Ulcer Disease) sono prodotte da uno squilibrio tra i meccanismi di difesa della mucosa gastro-intestinale e vari AGENTI aggressivi, tra cui:

- Infezione da *Helicobacter pylori*
- Utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) (ibuprofene, aspirina etc...)
- Concomitanza di altre patologie (sindrome di Zollinger-Ellison)

Fattori predisponenti che aumentano il rischio di incorrere in questa patologia:

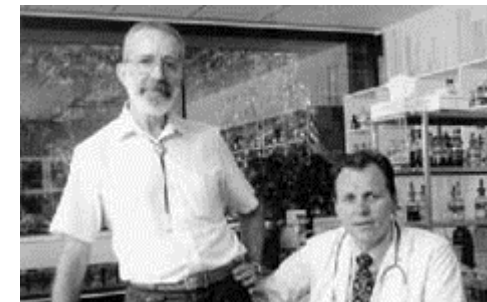
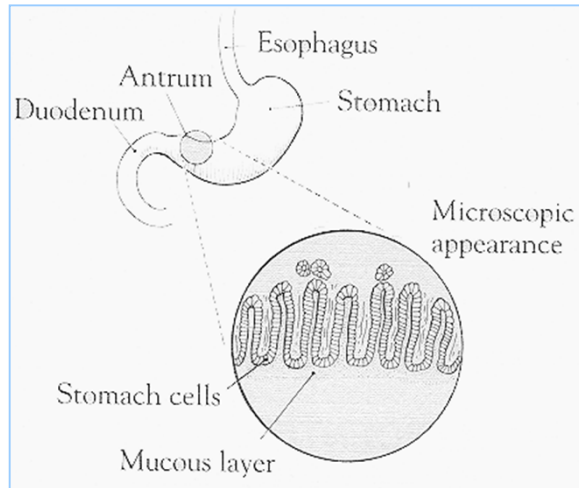
- Età
- Fumo di sigaretta
- Assunzione abituale di bevande alcoliche o caffè
- Stress

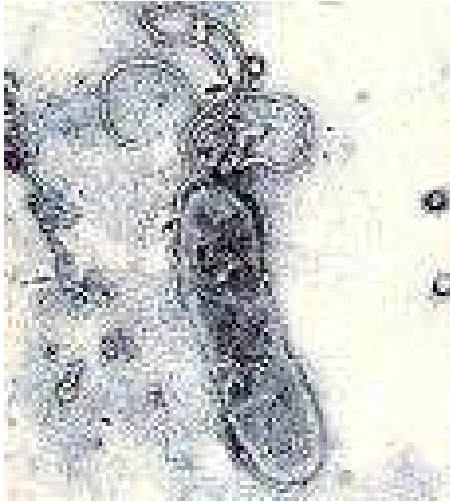
The gastric hyperacidity that drives PUD may be caused by *H. pylori* infection, parietal cell hyperplasia, excessive secretory responses, or impaired inhibition of stimulatory mechanisms such as gastrin release. For example, Zollinger-Ellison syndrome, in which there are multiple peptic ulcerations in the stomach, duodenum, and even jejunum, is caused by uncontrolled release of gastrin by a tumor and the resulting massive acid production. More common cofactors in peptic ulcerogenesis include **chronic NSAID (FANS)** use, which causes direct chemical irritation while **suppressing prostaglandin synthesis** necessary for mucosal protection; **cigarette smoking**, which impairs mucosal blood flow and healing; and **high-dose corticosteroids** that suppress **prostaglandin synthesis and impair healing**. Duodenal ulcers are more frequent in individuals with alcoholic cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure, and hyperparathyroidism. In the latter two conditions, **hypercalcemia** stimulates gastrin production and therefore increases acid secretion. Finally, self-imposed or exogenous **psychologic stress** may increase gastric acid production.



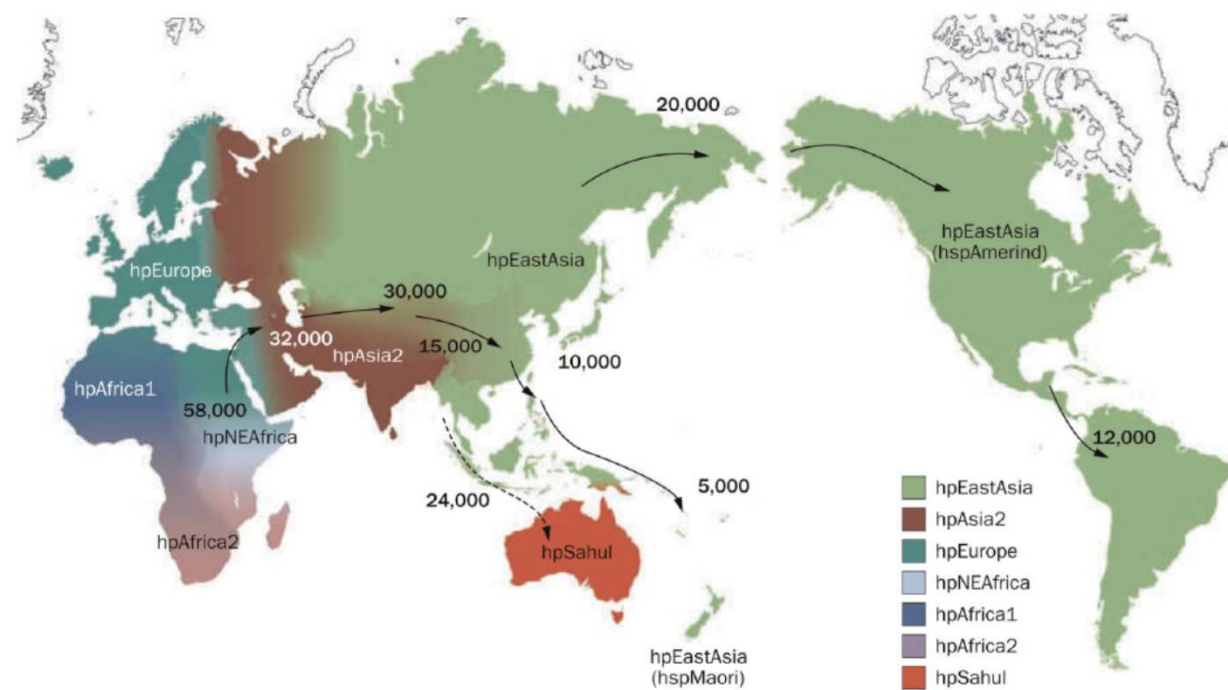
Helicobacter pylori

80% di ulcere gastriche (95% duodenale) sono attribuibili ad *Helicobacter*, e trattando i pazienti con antibiotici, in associazione con antiacidi, si ottiene un'efficacia terapeutica del 90%. Mentre prima si riteneva che fosse la produzione di acidi la causa del disturbo, i due Nobel osservarono che nella metà dei pazienti era presente un'inflammatione in particolare nelle zone di colonizzazione batterica, ed era questa la causa del disturbo. Quindi anche se si inibiva la produzione di acidi (cosa che per altro favoriva la crescita batterica) si aveva un'attenuazione dei sintomi ma solo temporanea, perché i batteri rimasti in loco continuavano ad alimentare lo stato infiammatorio.





Helicobacter pylori



Genere: *Helicobacter*

Famiglia: Spirochete

Gram: negativo

Morfologia: bacillo spiraliforme, 3,5 x 0,5 μm , flagelli ad una estremità

Caratteristiche: non sporigeno, microaerofilo, mesofilo, fermenta il glucosio-ossidasi e catalasi positivo

-Elaborazione di ureasi: che produce NH_3 e CO_2 a partire dall'urea endogena

-Produzione di tossine: citotossina associata al gene A (CagA) e la tossina vacuolizzante associata al gene A (vacA)

Presenza riscontrata in oltre il 95% dei pazienti affetti da ulcera duodenale e da oltre il 70-80% dei pazienti con ulcera gastrica.

La prevalenza dell'infezione da *H. pylori* è strettamente correlata allo stato socio-economico. Negli Stati Uniti la probabilità di venire infettati è maggiore per le persone anziane (>50anni=50%), per la minoranze etniche (afro-americani 40-50%) e gli immigrati dai paesi in via di sviluppo (Sud America 60%, Est Europa 50%).

TRASMISSIONE: è generalmente di tipo interumano anche se non si possono escludere del tutto l'infezione da una comune fonte esogena.

Dopo l'esposizione iniziale a *H. pylori*, la gastrite si manifesta con due pattern principali:

- gastrite antrale con elevata produzione di acido e rischio elevato di ulcera duodenale
- pangastrite seguita da atrofia ghiandolare multifocale, con diminuita secrezione di acidi e rischio elevato di sviluppare carcinoma gastrico



Helicobacter pylori patogenesi

Produce l'enzima UREASI che idrolizza l'urea (normalmente presente nelle secrezioni gastriche) dando luogo alla produzione di ammoniaca e bicarbonati. L'ammoniaca liberata porta ad una neutralizzazione del microambiente ed il batterio può allora sopravvivere e moltiplicarsi ad un pH per lui ottimale. L'ammonio prodotto inoltre facilita la penetrazione del batterio intervenendo nell'idrolisi e nella rottura dello strato mucoso. In queste condizioni favorevoli procede, spinto dai flagelli, verso l'epitelio gastroduodenale

Produzione di ENZIMI ISTOLESIVI quali proteasi e fosfolipasi A2 e C che permettono di rompere le catene fosfolipidiche della porzione idrofobica di muco. Questo consente di attraversare lo strato di muco vischioso con perdita graduale della vischiosità e conseguente retrodiffusione degli ioni H^+ . Queste proteine sono inoltre immunogeniche e richiamano elementi infiammatori

Fattori di virulenza

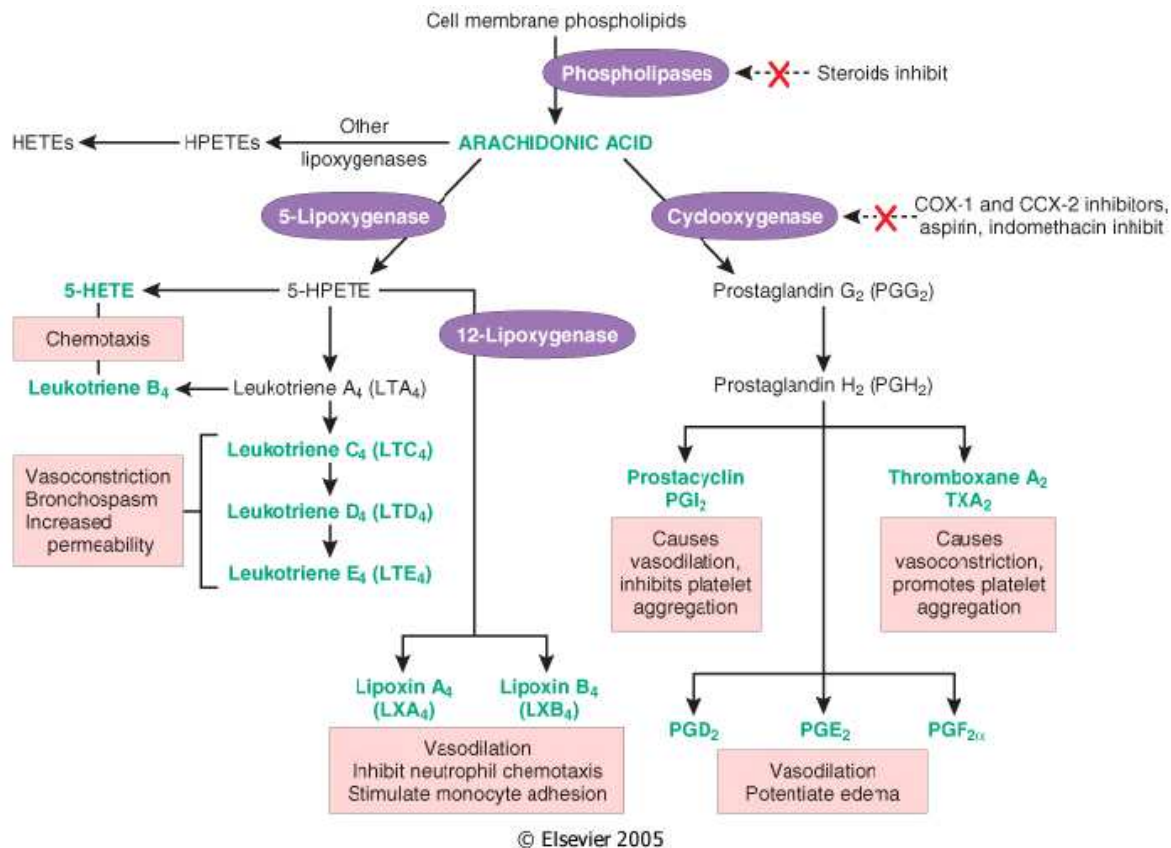
cytotoxin-associated gene A product (CagA),
vacuolating cytotoxin (VacA),
outer inflammatory protein (OipA),
duodenal ulcer promoting (DupA)



FANS

Nei pazienti senza infezione da *Helicobacter pylori* la causa principale che determina ulcera peptica è rappresentata dall'uso costante di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Gli effetti tossici che questi possono avere sulla mucosa gastro-intestinale aumentano con l'età, la dose ed il consumo prolungato. Risultano maggiormente a rischio i pazienti anziani che soffrono di patologie croniche reumatiche che tradizionalmente vengono trattate proprio con questi farmaci che hanno una quadruplice azione: antipiretica, anti-infiammatoria, analgesica ed antiaggregante.

L'azione tossica è rappresentata dall'inibizione, a livello mucosale, della ciclossigenasi che interviene nella sintesi delle prostaglandine. La diminuzione delle prostaglandine determina un aumento nella sintesi di acido cloridrico e riduzione nella produzione di bicarbonato e mucina degradazione della mucosa.



Trattamento

Il trattamento è differente a seconda che l'ulcera sia indotta da *H. pylori* o da FANS
con infezione da *H. pylori*:

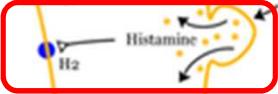
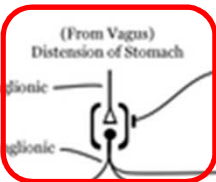
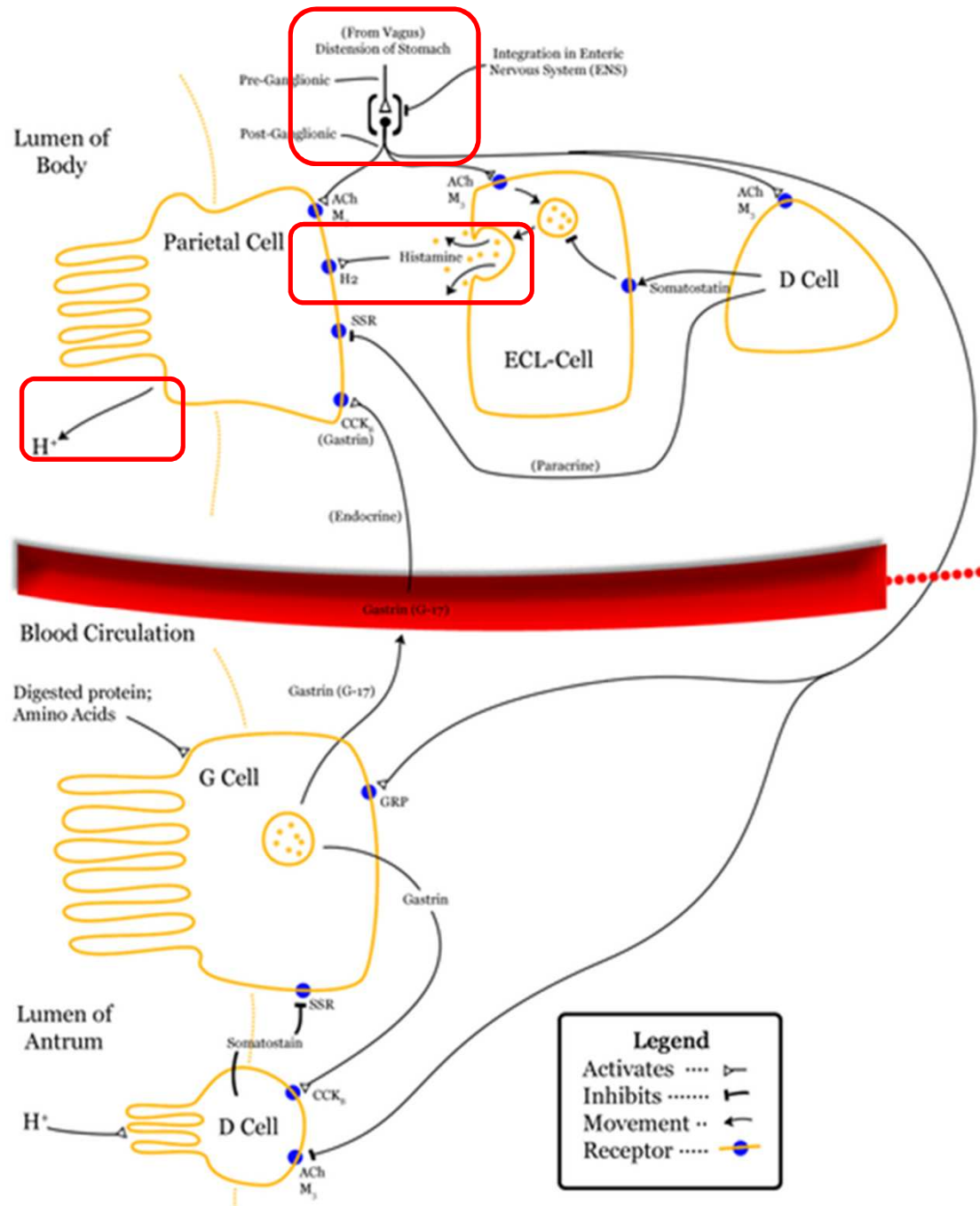
- Antibiotici (metronidazolo, tetraciclina, claritromicina, amoxicillina)
- H2 blockers (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina)
- Inibitori della pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo)
- Protettori gastrici (subsalicilato di bismuto)

senza infezione da *H. pylori*:

- H2 blockers
- Inibitori della pompa protonica
- Protettori gastrici

Generalmente la prognosi è di 6-8 settimane anche se per la completa guarigione possono essere necessari anche tempi più lunghi visto la tendenza recidiva dell'ulcera. Le ulcere, se non trattate, richiedono in media 15 anni per guarire

L'intervento chirurgico (vagotomia, gastrectomia) può essere necessario in caso di mancata risposta al trattamento



modelli animali

La prevalenza di Helicobacter nel cane è del 72%

popolazione oggetto di studio

-frequente riscontro in pazienti asintomatici di *H. heilmannii*.

Apparentemente commensale in quanto non induce lesioni

-infezione mista *H. heilmannii* + *H. felis*: edema ed atrofia della mucosa

-*H. canis*: si ritrova nelle vie biliari, nelle feci e non presenta attività ureasica. E' in grado di colonizzare il fegato (foci multipli di necrosi coagulativa epatocellulare ed epatite)



La prevalenza di Helicobacter nel gatto è compresa tra 42-100% nei soggetti clinicamente sani, mentre nei soggetti con sintomi gastroenterici è del 53-75%

-*H. heilmannii* è la specie con prevalenza maggiore

-*H. felis*

-*H. canis*

-*H. pylori*



Table 1. Host range and tissue tropism of *Helicobacter* species

<i>Helicobacter</i> taxon	Source(s)	Primary site	Secondary site
<i>H. acinonychis</i>	Cheetah, tiger	Stomach	
<i>H. aurati</i>	Hamster	Stomach, intestine	
<i>H. bilis</i>	Mouse, dog, rat, cat, gerbil, human	Intestine	Liver (mouse), gallbladder (human)
<i>H. bizzozeronii</i> ^a	Human, cat, dog, cheetah, nonhuman primate, wild rat	Stomach	
' <i>H. bovis</i> '	Cattle	Abomasum	
<i>H. canadensis</i>	Human, wild geese	Intestine	
<i>H. canis</i>	Human, cat, dog	Intestine	Liver (dog)
<i>H. cetorum</i>	Dolphin, whale	Stomach	
<i>H. cholecystus</i>	Hamster	Gallbladder	
<i>H. cinaedi</i>	Human, hamster, macaque, dog	Intestine	Blood, brain, joint (human), liver (macaque)
<i>H. felis</i>	Cat, dog, human	Stomach	
<i>H. fennelliae</i>	Human	Intestine	
<i>H. ganmani</i>	Mouse	Intestine	
<i>H. hepaticus</i>	Mouse, gerbil	Intestine	
<i>H. marmotae</i>	Woodchuck, cat	Intestine	Liver (woodchuck)
<i>H. mesocricetorum</i>	Hamster	Intestine	
' <i>H. muricola</i> '	Korean wild mice	Intestine	
<i>H. muridarum</i>	Mouse, rat	Intestine	Stomach (mouse)
<i>H. mustelae</i>	Ferret, mink	Stomach	
<i>H. pametensis</i>	Wild birds, swine	Intestine	
<i>H. pullorum</i>	Human, chicken	Intestine	Liver (chicken)
<i>H. pylori</i>	Human, nonhuman primate, cat	Stomach	
' <i>H. rappini</i> ' ^b	Human, cat, dog, mouse, sheep, swine	Intestine	Placenta/fetus/liver (sheep), blood (humans)
<i>H. rodentium</i>	Mouse, rat	Intestine	
<i>H. salomonis</i>	Dog	Stomach	
' <i>H. suis</i> '	Swine	Stomach	
' <i>H. suncus</i> '	House musk shrew	Stomach	
<i>H. trogontum</i>	Rat	Intestine	
<i>H. typhlonius</i>	Mouse, rat	Intestine	
<i>H. winghamensis</i>	Human	Intestine	
Unnamed novel helicobacters GenBank or MIT accessions	Source	Primary site	Reference
AF333338, AF333339	Rhesus macaque	Intestine	(84)
AF107494	Cotton-top tamarin	Intestine	(207)
MIT 97-6535	Ferret	Liver	(104)
MIT 266-1	Ferret	Intestine	(90)
AF336947	Cat	Intestine	(211)
MIT 01-5926	Sea otter	Intestine	Unpublished (Fox)
MIT 03-5765	Sea lion	Intestine	Unpublished (Fox)
AFAY203898, AFAY203899	Harp seal	Stomach	(124)
AF320621	Mouse	Intestine, liver	(217)
MIT 94-022	Mouse	Intestine	Unpublished (Fox)

modelli animali: roditori

Table 4. Summary of key rodent models of *Helicobacter* gastrointestinal and liver cancer^a

Rodent	Infective agent/ transgene	Tumor	Comment
C57BL/6 mice	<i>H. felis</i>	Gastric adenocarcinoma	Natural feline pathogen, but lacks <i>vacA</i> and PAI
INS-GAS FVB mice	<i>H. felis</i> and <i>H. pylori</i>	Gastric adenocarcinoma	Constitutive hypergastrinemia promotes tumorigenesis
Mongolian gerbil	<i>H. pylori</i>	Gastric adenocarcinoma	Closely mimics human disease; long time course and few reagents
BALB/c mice	Several <i>Helicobacter</i> spp.	Gastric MALT lymphoma	Usually requires 18-24 months
Genetically engineered mice: IL10 ^{-/-} mice, especially on 129Sv background	“Endogenous microbiota” or <i>H. hepaticus</i>	Large intestinal carcinoma (cecum ± colon)	Bacteria in endogenous microbiota models not well defined; <i>H. hepaticus</i> reliably induces disease
Lymphocyte-deficient mice: SCID or Rag ^{-/-} ; especially on 129Sv background	<i>H. hepaticus</i>	Large intestinal carcinoma (cecum ± colon)	Often used for adoptive transfer studies; <i>H. hepaticus</i> induces tumors in untreated Rag2 ^{-/-} mice
A/JCr and other mice	<i>H. hepaticus</i>	Hepatocellular carcinoma	Natural murine pathogen induces chronic active hepatitis and HCC

^aTable adapted from Rogers and Fox (201).

MALT = Mucosa-associated lymphoid tissue; HCC = hepatocellular carcinoma.

A Standardized Mouse Model of *Helicobacter pylori* Infection: Introducing the Sydney Strain

ADRIAN LEE,* JANI O'ROURKE,* MARIA CORAZON DE UNGRIA,* BRONWYN ROBERTSON,* GEORGE DASKALOPOULOS,† and MICHAEL F. DIXON§

Background & Aims: Currently available *Helicobacter pylori* models show variable and, in some instances, poor colonization. There is a need for a strain with high colonizing ability to act as a standard for animal studies. **Methods:** After screening a range of fresh clinical isolates and long-term adaptation in mice, a strain of *H. pylori* has been isolated with a very good colonizing ability. **Results:** This strain, named the Sydney strain of *H. pylori* (strain SS1), is *cagA* and *vacA* positive. High levels of colonization (10^6 – 10^7 colony-forming units/g tissue) were achieved consistently in C57BL/6 mice. Colonization levels varied depending on the mouse strain used with BALB/c, DBA/2, and C3H/He, all being colonized but in lower numbers. In all strains of mice, bacteria were clearly visible at the junctional zone between the antrum and the body. The phenotype was stable with colonizing ability remaining after 20 subcultures in vitro. The bacterium attached firmly to gastric epithelium. During 8 months, a chronic active gastritis slowly developed, progressing to severe atrophy in both C57BL/6 and BALB/c mice. **Conclusions:** The Sydney strain of *H. pylori* is available to all and will provide a standardized mouse model for vaccine development, compound screening, and studies in pathogenesis.

Helicobacter pylori Gastric Infection in Gnotobiotic Beagle Dogs

M. JUDITH RADIN,^{1*} KATHRYN A. EATON,¹ STEVEN KRAKOWKA,¹ DONNA R. MORGAN,²
ADRIAN LEE,³ GLEN OTTO,⁴ AND JAMES FOX⁴

INFECTION AND IMMUNITY, Aug. 1990, p. 2606–2612



cani di razza beagle gnotobiotici infettati con *Helicobacter pylori* (Hp) per via orale

- Densità di colonizzazione < di quella osservata nell'uomo
- Produzione di IgG specifiche verso Hp dopo 30 gg dall'infezione
- isto: follicoli linfoidi, moderata infiltrazione di granulociti neutrofili e eosinofili



Il batterio colonizza gli stomaci dei cani per almeno 1 mese e le lesioni ricordano quelle viste nell'uomo.

Helicobacter pylori-induced Gastritis in Experimentally Infected Conventional Piglets

T. POUTAHIDIS, T. TSANGARIS, G. KANAKOUDIS, I. VLEMMAS, N. ILIADIS, AND D. SOFIANOU

Vet Pathol 38:667–678 (2001)

Maialini convenzionali (non gnotobiotici) infettati con Hp per via orale
Caratteristiche di infezione e lesioni simili all'uomo



Helicobacter pylori infection potentiates aspirin induced gastric mucosal injury in Mongolian gerbils

N Yoshida, N Sugimoto, F Hirayama, Y Nakamura, H Ichikawa, Y Naito, T Yoshikawa

Gut 2002;50:594-598



+



Scopo: valutare gli effetti dell'infezione da Hp sul danno della mucosa gastrica indotto dall'aspirina

Modello animale: gerbilli della Mongolia, maschi germ-free

Il gerbillo è un buon modello perché dopo infezione con Hp presenta:

- gastrite dopo 6 settimane dall'infezione
- ulcere dopo 6 mesi dall'infezione

Methods: infezione con Hp per via orale a 7 settimane di età.

Somministrazione per via orale di aspirina dopo 3 settimane.

Analisi di: grado di erosione gastrica, mieloperossidasi (MPO), perossidazione lipidica (TBARS), citochina chemoattrattiva (KC/GRO)

Results:

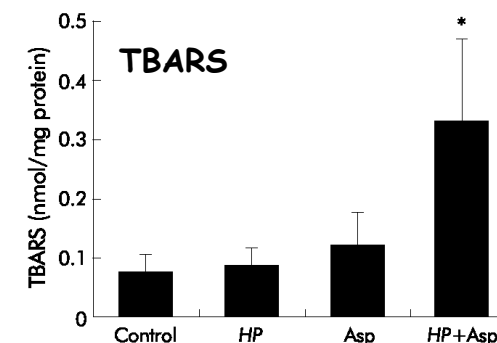
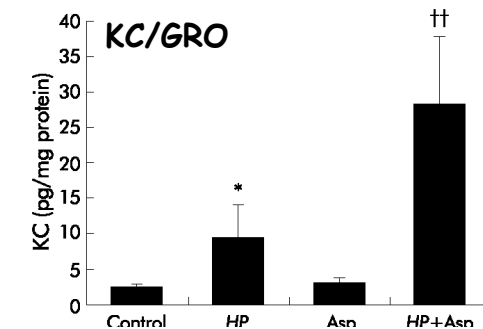
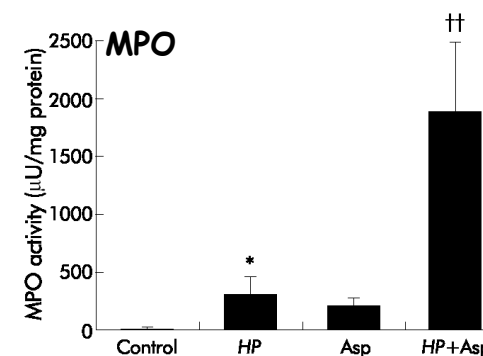
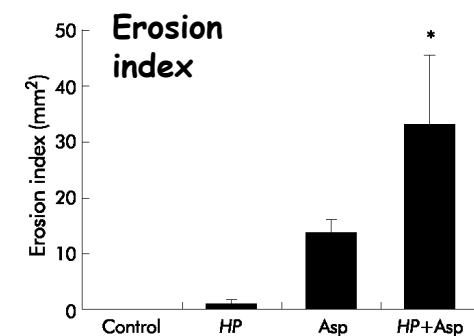
nei gerbilli infettati con Hp + aspirina c'è un grado di erosione 2.5 volte maggiore rispetto ai gerbilli trattati solo con aspirina

Nei gerbilli infettati con Hp + aspirina l'attività della MPO (mieloperossidasi) è più alta che nei gerbilli che hanno ricevuto o solo Hp o solo aspirina

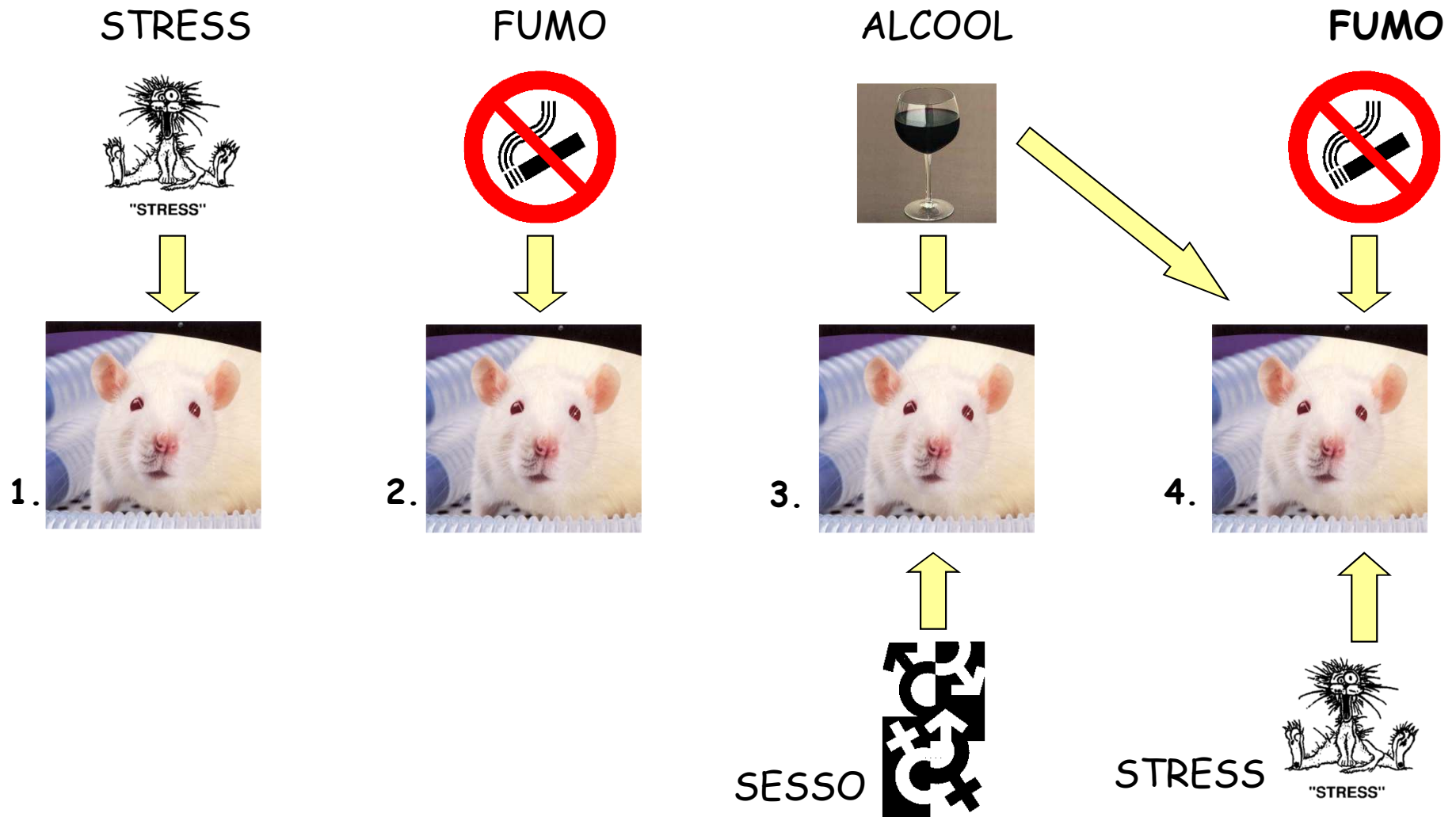
Nei gerbilli infettati con Hp + aspirina il contenuto di KC (citochina chemoattrattiva) nella mucosa gastrica è più alto che nei gerbilli che hanno ricevuto o solo Hp o solo aspirina

Nei gerbilli infettati con Hp + aspirina il contenuto di TBARS (indice della perossidazione lipidica) nella mucosa gastrica è più alto che nei gerbilli che hanno ricevuto o solo Hp o solo aspirina

L'infezione da parte di Hp potenzia il danno alla mucosa gastrica causato dall'aspirina



MODELLI ANIMALI per lo studio dei FATTORI di RISCHIO nell'ulcera gastrica





Partial sleep deprivation compromises gastric mucosal integrity in rats

Jin Sheng Guo^{a,b}, Jenny Fung Ling Chau^a, Chi Hin Cho^a,
Marcel Wing Leung Koo^{a,*}

Life Sciences 77 (2005) 220–229



Modello animale: ratti Sprague-Dawley

Parziale privazione del sonno (PSD) per 7 o 14 giorni

Results:

- lesioni gastriche in 30-50%
- ↑ livelli di noradrenalina, gastrina e istamina
- ↑ acidità gastrica

Effetti dannosi del PSD sulla mucosa gastrica=> stress da PSD è fattore di rischio per la formazione dell'ulcera gastrica





CIGARETTE SMOKE AND ITS EXTRACT DELAYS ULCER HEALING AND REDUCES NITRIC OXIDE SYNTHASE ACTIVITY AND ANGIOGENESIS IN RAT STOMACH



L Ma, JYC Chow, ESL Liu and CH Cho

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (1999) 26, 828–829

Modello animale: ratti con ulcera sono stati esposti al fumo di sigaretta e ai suoi estratti

Results:

- ↓ angiogenesi
- ↓ attività costitutiva della NOS (sintetasi dell'ossido nitrico della mucosa gastrica: coinvolto nell'angiogenesi e dell'irrorazione sanguigna)
- ↓ riparazione dell'ulcera

Il fumo di sigaretta e i suoi estratti determinano una diminuzione dell'angiogenesi e dell'attività della NOS durante la riparazione tissutale nella mucosa gastrica



Influence of gender difference and gastritis on gastric ulcer formation in rats

EDGAR SL LIU,* BENJAMIN CY WONG† AND CHI-HIN CHO*

Journal of Gastroenterology and Hepatology (2001) 16, 740–747

Modello animale: ratti

Induzione di gastrite acuta in ratti maschi e femmine tramite etanolo e acido acetico

-Nei maschi con gastrite acuta >incidenza di ulcera gastrica

Nelle femmine rispetto ai maschi:

- ↑ velocità di riparazione dell'ulcera
- ↑ il livello di muco
- ↑ i livelli di PGE2
- ↓ rapporto apoptosi/proliferazione

La differenza di sesso gioca un ruolo nella patogenesi della formazione dell'ulcera

PGE2 insieme con il muco gastrico partecipa al processo di riparazione dell'ulcera nello stomaco



Gastroenterology

Volume 113, Issue 4 , October 1997, Pages 1188-1197

J Y Chow , L Ma , M Zhu and C H Cho



+



"STRESS"

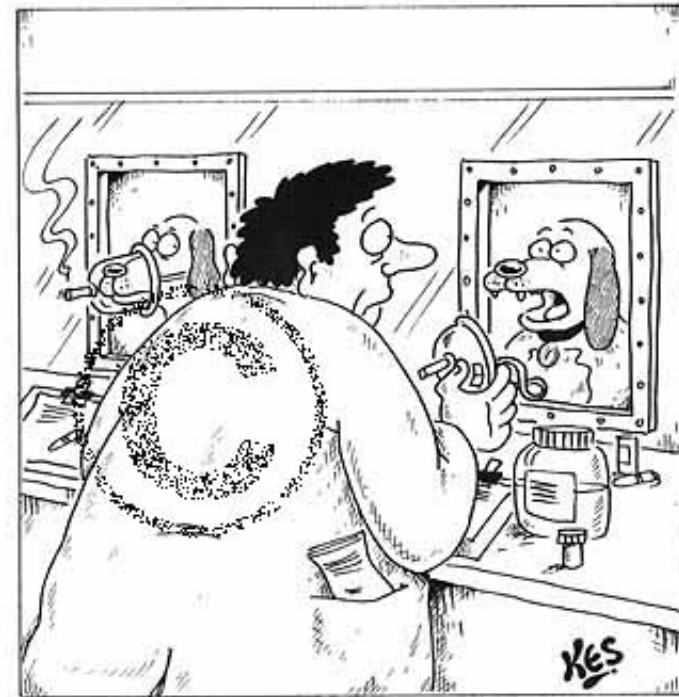
The potentiating actions of cigarette smoking on ethanol-induced gastric mucosal damage in rats

Modello animale: ratti esposti al fumo di sigaretta seguito da somministrazione di etanolo al 70% o stress da freddo

L'esposizione al fumo di sigaretta:

- ↑ la formazione di ulcera da etanolo
- NON ↑ la formazione di ulcera da stress
- ↓ PGE2
- ↑ l'attività della mieloperossidasi

La ↓ della PGE2 e ↑ attività della mieloperossidasi (accumulo di granulociti neutrofili) sono i fattori che aggravano il danno gastrico indotto da etanolo



"No thanks, I've started rolling my own"

Carcinoma gastrico

Eziologia

ipotesi:

- appartenenza a determinati gruppi etnici
- condizioni socio-economiche
- gruppo sanguigno
- tipo di alimentazione



Condizioni predisponenti:

- Acloridria
- Ipocloridria
- Anemia perniciosa
- Poliposi gastrica
- Gastrite atrofica
- Metaplasia intestinale
- Ulcera gastrica cronicizzata



Fattori di rischio

- Eccessivo consumo di cibi salati, carne, alcool (nitrati, nitriti)
- Deficit vitaminico e di proteine animali
- Flora batterica riducente
- *Helicobacter pylori*

***Helicobacter pylori* infection and gastric carcinogenesis in animal models**

Gastric Cancer (2003) 6: 1-7

MASAE TATEMATSU, KOJI NOZAKI, and TETSUYA TSUKAMOTO



➡ **Infezioni da *H. pylori* e carcinoma gastrico nell'uomo**

Studi precedenti (1993) hanno dimostrato che un'infezione cronica da *H. pylori* è correlata ad elevata incidenza di carcinoma gastrico

L'eradicazione di *H. pylori* porta alla guarigione da ulcera gastrica e le successive prospettive di studio andranno a mostrare la correlazione tra l'infezione da *H. pylori* con la gastrite e la metaplasia intestinale

➡ **Infezione da *H. pylori* in modelli animali**

-suini

L'infezione da *H. pylori* in maialini gnotobioti porta ad edema, iperplasia della mucosa gastrica e un progressivo sviluppo dei follicoli linfoidi della mucosa.

-cani

Comparsa di lesioni gastriche e infiltrato di granulociti neutrofili ed eosinofili nella lamina propria

-primati

Cynomolgus, Rhesus e Japanese Rhesus. Le giapponesi hanno dimostrato che infezioni croniche da *H. pylori* predispongono a gastrite atrofica. L'eradicazione di *H. pylori* porta effettivamente ad una riduzione dell'infiammazione. Una prolungata infezione non porta all'insorgenza di metaplasia intestinale e carcinoma.

-gatto

Helicobacter felis. Topi infettati con questo ceppo hanno riportato acute risposte infiammatorie con granulociti eosinofili, neutrofili, linfociti e follicoli linfoidi nella sottomucosa

□ 1: [Scand J Gastroenterol](#). 1998 May; 33(5): 454-60.

Gastric ulcer, atrophic gastritis, and intestinal metaplasia caused by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils.

[Honda S](#), [Fujioka T](#), [Tokieda M](#), [Gotoh T](#), [Nishizono A](#), [Nasu M](#).

E' stata indotta ulcera gastrica e metaplasia intestinale nel gerbillo con *H. pylori*. I risultati sono stati gastrite cronica, ulcera peptica e metaplasia intestinale con delle lesioni molto simili a quelle dell'uomo.

Dopo l'infezione lo stomaco ghiandolare del gerbillo mostra dei cambiamenti iperplastici, erosione, infiltrazioni di cellule infiammatorie e proliferazione di ghiandole gastriche nella sottomucosa, formazione di lesioni displastiche chiamate "heterotopic proliferation glands" (HPG). Queste lesioni, circondate da fibre collagene, determinano una metaplasia nello stomaco con comparsa di cellule di Paneth. L'eradicazione di *H. pylori* riduce le lesioni gastriche.

62-72 settimane post-infezione si è osservata la comparsa di carcinoma gastrico



□ 1: [Gastroenterology](#). 1998 Sep; 115(3):642-8.

Comment in:

[Gastroenterology](#). 1998 Sep;115(3):780-3.

Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils.

[Watanabe T](#), [Tada M](#), [Nagai H](#), [Sasaki S](#), [Nakao M](#).



Al Gerbillo della Mongolia è stato inoculato oralmente *H. pylori* passate 62 settimane si è andati a visualizzare i cambiamenti morfologici nello stomaco

Risultati:

a 26 settimane comparsa di ulcera, gastrite cronica, metaplasia intestinale.

A 63 settimane sviluppo di carcinoma nella zona pilorica nel 37% degli animali infettati

Conclusione:

nel gerbillo l'infezione cronica da *H. pylori*, determina lo sviluppo di carcinoma

□ 1: [Gastroenterology](#). 1999 Dec;117(6):1316-25.

Comment in:

[Gastroenterology](#). 2000 Nov;119(5):1414-6.

Treatment of *Helicobacter pylori* infection in rhesus monkeys using a novel antiadhesion compound.

[Mysore JV](#), [Wigginton T](#), [Simon PM](#), [Zopf D](#), [Heman-Ackah LM](#), [Dubois A](#).



modello animale: macaca rhesus

Hp può essere eradicato dalla somministrazione di antibiotici, ma sono emersi ceppi resistenti.
Nuovi approcci terapeutici: 3' sialilattosio sale sodico (3'SL), oligosaccaride presente nel latte bovino e umano che inibisce l'adesione di Hp alle cellule epiteliali umane in vitro

Lesioni gastriche indotte da *H. pylori* (Hp)

trattamento:
scimmie positive ad Hp + 3'SL
scimmie positive ad Hp + 3'SL + omeprazolo
scimmie positive ad Hp + 3'SL + bismuto di subsalicilato

risultati: lesioni gastriche eliminate solo negli animali (2) diventati Hp negativi dopo somministrazione di 3'SL

conclusioni: la terapia antiadesiva riduce/cura l'infezione da Hp nelle scimmie e l'aggiunta di omeprazolo o bismuto di subsalicilato non incrementa il tasso di cura/guarigione

□ 1: [Eur J Gastroenterol Hepatol](#). 2000 Dec;12(12):1299-313.

Helicobacter pylori infection delays healing of ischaemia-reperfusion induced gastric ulcerations: new animal model for studying pathogenesis and therapy of H. pylori infection.

[Konturek SJ](#), [Brzozowski T](#), [Konturek PC](#), [Kwiecien S](#), [Karczewska E](#), [Drozdowicz D](#), [Stachura J](#), [Hahn EG](#).



modello animale: ratto

induzione del danno: riperfusione ischemica (I/R) tramite legatura per 30' dell'arteria celiaca seguita da riperfusione per 1h e inoculo gastrico di Hp

trattamento: tripla terapia con amoxicillina, omeprazolo e tinidazolo

risultati:

alone ischemico => caduta del flusso sanguigno gastrico inibizione delle secrezioni gastriche (no lesioni)

Riperfusione => lesioni erosive gastriche acute che diventano ulcere gastriche profonde

Hp => rallenta la guarigione delle lesioni indotte da I/R e accelera la progressione in ulcere croniche profonde

diminuzione del flusso sanguigno gastrico e incremento di IL1- β e TNF- α

CONCLUSIONE: l'infezione con Hp ritarda la guarigione delle lesioni gastriche acute poiché indebolisce la microcircolazione gastrica, causa un eccessivo rilascio di citochine e inibisce l'espressione di TGF- α

Synergism of *Helicobacter pylori* infection and stress on the augmentation of gastric mucosal damage and its prevention with α -tocopherol

Tae Young Oh^{a,1}, Marie Yeo^{a,1}, Sang Uk Han^a, Yong Kwan Cho^a, Young Bae Kim^a,
Myung Hee Chung^b, Yong Seok Kim^a, Sung Won Cho^a, Ki-Baik Hahm^{a,*}

Modello animale: ratto

Induzione del danno: stress mediante immersione in acqua (WIRS) e successivamente in alcuni soggetti inoculo di *H. pylori* (Hp)

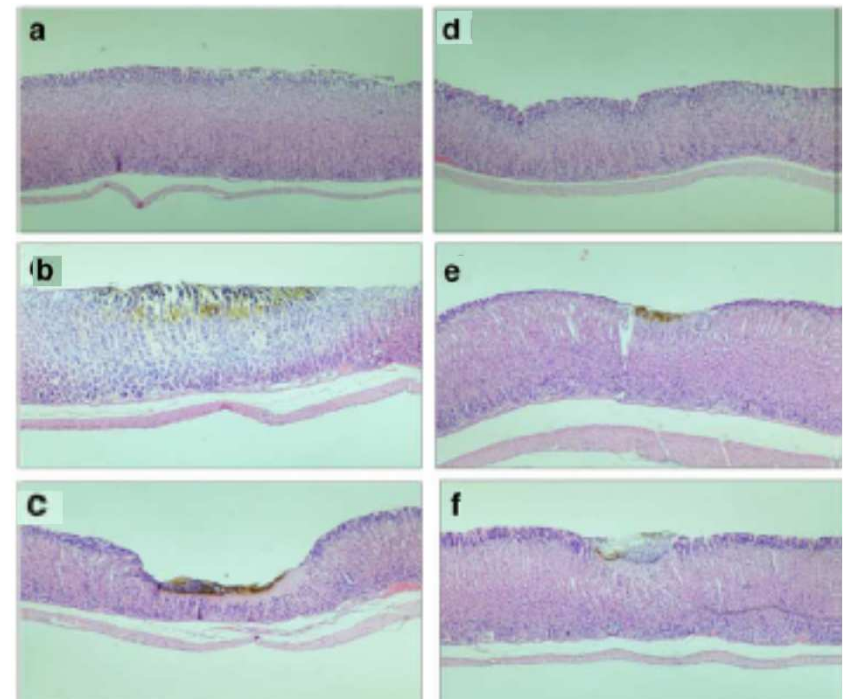
Pre-trattamento: α -tocoferolo – Vit. E - (antiossidante)

Risultati: incrementi delle lesioni nel gruppo infettato da Hp stress ossidativo > nel gruppo infettato da Hp

(a, b, c): A 30, 120 e 480 minuti di WIRS con infezione di Hp

(d, e, f): A 30, 120 e 480 minuti di WIRS con infezione di Hp con pretrattamento con α -tocoferolo

CONCLUSIONI: il pre-trattamento con α -tocoferolo impedisce il danno alla mucosa gastrica causato da WIRS in presenza di Hp



Protective effect of astaxanthin on naproxen-induced gastric antral ulceration in rats

Jeong-Hwan Kim^a, Young-Sik Kim^b, Gwan-Gyu Song^c, Jong-Jae Park^{d,*}, Hyo-Ihl Chang^a

modello animale: ratto

induzione del danno: ulcere gastriche indotte da naprossene (FANS)

trattamento: somministrazione orale di astaxantina (isolata da *Xanthophyllomyces dendrorhous*): importante funzione metabolica, potenzia la risposta immunitaria, favorisce la conversione della vitamina A, rimozione dei radicali liberi

risultati: astaxantina ha incrementato l'attività degli enzimi (superossido dismutasi, catalasi, glutationperossidasi) protettori dai radicali liberi



A: mucosa gastrica di ratto non trattato.

B: mucosa gastrica di ratto trattato con naproxene

C: mucosa gastrica di ratto pre-trattato con astaxantina

CONCLUSIONI: l'astaxantina rimuove la perossidazione lipidica e i radicali liberi, costituendo un potenziale rimedio per l'ulcera