

Molekulare Mechanismen der *H. pylori*-Infektion: Rolle von gastrischen Epithelzellen und Granulozyten

Helicobacter pylori besiedelt den menschlichen Magen und kann Gastritis, Magengeschwüre und Magenkrebs induzieren. Für die unterschiedlichen klinischen Manifestationen sind sowohl genetische Faktoren des Bakteriums als auch des Wirts verantwortlich.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die bidirektionale Wechselwirkung von acht genetisch unterschiedlichen *H. pylori* Stämmen, die aus Patienten mit unterschiedlichen klinischen Symptomen isoliert wurden, mit unterschiedlichen Zielzellen untersucht. Es erfolgte die Analyse der Genexpressionsprofile von ausgewählten *H. pylori*-Pathogenitätsfaktoren während der Infektion von Magenepithelzellen (AGS) und polymorphkernigen Granulozyten (PMNs). Unter Verwendung der quantitativen Echtzeit-PCR, wurde die mRNA-Expression von *cagA*, *ureA*, *napA*, *katA*, *vacAs1* und *vacAs2* in einer Zeitspanne von 1 bis 6 Stunden bestimmt. Die Expressionsprofile der untersuchten Gene variieren von Stamm zu Stamm und werden während der Wechselwirkung mit AGS-Zellen überwiegend hoch reguliert oder bleiben unverändert. Im Vergleich dazu werden die Gene während der Interaktion mit PMNs überwiegend runter reguliert. Folgende Hauptaussagen konnten während der Untersuchung beobachtet werden: (i) genetisch unterschiedliche *H. pylori* Stämme zeigen unterschiedliche mRNA-Expressionsprofile, (ii) die Expressionsmuster sind stammspezifisch und zeitabhängig und (iii) die Regulation der Expressionsprofile sind wirtszellabhängig.

Parallel erfolgte die Untersuchung von wirtszellspezifischen Erkennungsstrukturen (Toll-ähnliche Rezeptoren) des angeborenen Immunsystems, die bestimmte bakterielle Komponenten erkennen können, was zur Induktion von Immunantworten führt. Durch die Verwendung der quantitativen Echtzeit-PCR und Western Blot-Analyse wurde die mRNA-Expression und Proteinexpression von TLR2, TLR4, TLR5 und TLR9 durch AGS-Zellen und PMNs während der Infektion mit genetisch unterschiedlichen *H. pylori* Stämmen untersucht. Die mRNA-Expressionsprofile von TLR2, TLR4 und TLR9 zeigen eine simultane Expression bzw. Regulation in beiden Zelltypen. Die Hauptaussage dieser Untersuchung ist, dass TLR2 und TLR9 auf mRNA-Ebene während der Infektion mit *H. pylori* reguliert werden, während TLR4 nicht reguliert wird. Die Expression von TLR5 und TLR9 auf Protein-Ebene zeigt ebenfalls keine Regulation.

Weitere Untersuchungen erfolgten an PMNs, die als professionelle Phagozyten ein Bestandteil des angeborenen Immunsystems sind. Sie sind in der Lage aus der Blutbahn ins Gewebe zum Ort der Infektion zu infiltrieren und Mikroorganismen zu phagozytieren. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Expression von PMN-spezifischen Oberflächenmolekülen, die bei der transendothelialen Migration eine Rolle spielen untersucht. Durch FACS-Analyse konnte eine erhöhte Expression des Integrins Mac-1 (CD11b/CD18) und des fMLP-Rezeptors, sowie eine Abnahme der Expression vom L-Selektin CD62L und des Chemokinrezeptors CXCR2 während der Preinkubation mit verschiedenen *H. pylori* Stämmen und der Postinkubation mit fMLP, PMA und NaF beobachtet werden. Parallel wurde die Freisetzung von IL-8 und der Lipidmediatoren LTB₄ und PGE₂ durch infizierte PMNs analysiert. Die Hauptaussage ist, dass die Expression der PMN-spezifischen Proteine und der Freisetzung von anderen Mediatoren *H. pylori* Stamm-unabhängig und zumeist Stimulus-unabhängig ist.