

## Zusammenfassung

Das Bakterium *Helicobacter pylori* besiedelt die humane Magenschleimhaut im Bereich der Antrum- und Corpus-Region und ist heute als Hauptverursacher von chronischen Gastritiden und der peptischen Ulkuserkrankung identifiziert. Das Bakterium induziert in seinen Wirtszellen eine Entzündungsreaktion und trägt zur Entstehung von Magenkarzinomen bei. Unter chronischen Entzündungsbedingungen trägt die extrazelluläre Sekretion von Matrix Metalloproteinasen (MMPs) beträchtlich zur Zerstörung der Gewebestruktur bei. MMPs spielen daher in der Pathogenese von Magenkrankungen eine wichtige Rolle.

Um die Pathogenese von *H. pylori* im Magen unter *in vivo*-näheren Bedingungen untersuchen zu können, wurde zusätzlich zu etablierten Zellkulturmodellen in dieser Arbeit eine Methode zur Isolierung primärer Magenepithelzellen etabliert. *H. pylori* veränderte das Genexpressionsmuster von Magenepithelzellen: von 96 Genen des eingesetzten cDNA-Microarrays, die in Prozessen wie zellulärem Wachstum, extrazellulärem Matrixumbau und Signaltransduktion involviert sind, wurden 17 Gene signifikant hoch- und 19 Gene signifikant herunterreguliert. Da MMP-1 den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge das am stärksten unter *H. pylori*-Einfluss hochregulierte Gen ist, wurden alle folgenden Untersuchungen auf diese Protease fokussiert.

Die *H. pylori*-induzierte MMP-1 Expressionserhöhung wurde auf mRNA- (quantitative PCR) und Protein-Ebene (Western Blot, MMP-1 Aktivitäts-ELISA, Immunhistochemie) sowohl *in vitro* (AGS- und primäre Magenepithelzellen) als auch *in vivo* (Biopsiematerial) bestätigt. Die MMP-1 Expressionserhöhung ist im Gewebe ein additiver Effekt von Epithelzellen und den Fibroblasten der Stromas. Die MMP-1 Expressionserhöhung in AGS- und primären Magenepithelzellen ist weiterhin abhängig vom Vorhandensein des funktionellen TypIV-Sekretionssystems, jedoch nicht von *cagA*. Obwohl die Zytokine IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  *in vitro* eine deutliche Erhöhung von MMP-1 auf mRNA- und Proteinebene auslösen konnten, hatte die Neutralisierung dieser Faktoren während der *H. pylori*-Infektion keine signifikante Reduktion des MMP-1 Levels zur Folge. Für die Expressionssteigerung von MMP-1 müssen also andere Faktoren und Signale eine Rolle spielen. In dieser Arbeit wurden ERK 1/2 und JNK Signalkaskaden als essentielle Faktoren der MMP-1 Expressionserhöhung in AGS- und primäre Magenepithelzellen nach Infektion mit *H. pylori* nachgewiesen.

Weitere Studien zur funktionellen Beteiligung von MMP-1 an Prozessen des Gewebeumbaus im Rahmen der Entwicklung von Magengeschwüren und Karzinomen und Untersuchungen zur Entschlüsselung von Faktoren, deren Funktionen und beteiligten Regulationskaskaden der *H. pylori*-induzierten MMP-1 Expressionserhöhung sind nötig, um ein besseres Verständnis für die molekularen Zusammenhänge und potentielle neue Therapiekonzepte zu erhalten.