

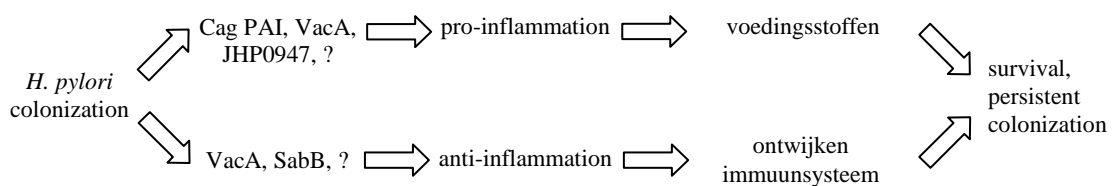
Titel proefschrift: Diversity of *Helicobacter pylori* virulence mechanisms  
Promotie-datum: 15 september 2004

De maagbacterie *Helicobacter pylori* heeft de maag van meer als de helft van de wereldbevolking gekoloniseerd. Kolonisatie met *H. pylori* is persistent en leidt meestal tot asymptomatische gastritis, maar kan ook leiden tot maagzweren, of zelfs maagkanker. De verklaring voor deze verschillende ziektebeelden is nog onduidelijk, maar het is bekend dat de genetische achtergrond van de bacterie hierin een belangrijke rol speelt. Ons onderzoek had tot doel meer inzicht te krijgen in de *H. pylori* factoren die bijdragen tot ernstigere ziektebeelden en langdurige kolonisatie.

In het proefschrift worden nieuwe mogelijke *H. pylori* virulentiefactoren beschreven. Ten eerste is met behulp van verschillende technieken gevonden dat de genen *jhp0947* en *jhp0949* betrokken zijn bij stimulatie van de pro-inflammatoire ontstekingsrespons *in vitro*. De genen *jhp0947* en *jhp0949* zijn echter niet in alle *H. pylori* stammen aanwezig. *In vivo* blijkt dat de aanwezigheid van de *jhp0947* en *jhp0949* genen significant geassocieerd is met duodenale zweren in vergelijking met asymptomatische gastritis.

In tegenstelling tot de ontstekingsstimulerende werking van JHP0947 en JHP0949 blijkt dat expressie van het *sabB* adhesine geassocieerd is met minder ernstigere ziektebeelden in *H. pylori* geïnfecteerde patiënten. De proefdierstudies beschreven in dit proefschrift laten inderdaad zien dat het *H. pylori* SabB eiwit kan functioneren als anti-inflammatoir eiwit en dit kan de buitengewone chronisiteit van *H. pylori* kolonisatie helpen verklaren. Daarnaast blijken twee andere *H. pylori* adhesines, AlpA en AlpB, essentieel te zijn voor langdurige *H. pylori* kolonisatie van de maag van cavia's.

In dit proefschrift worden *jhp0947-jhp0949* en *sabB* beschreven als mogelijke nieuwe markers voor ziekteuitkomst tijdens *H. pylori* kolonisatie. De werking van JHP0947-0949 en SabB lijkt tegengesteld te zijn. Echter, juist de combinatie van het stimuleren en het remmen van de ontstekingsrespons kan essentieel zijn voor de overleving van *H. pylori* in de maag (Fig. 1). Meer kennis over de *H. pylori* factoren, die betrokken zijn bij het evenwicht tussen *H. pylori* kolonisatie en de ontstekingsrespons van de gastheer zal uiteindelijk kunnen leiden tot nieuwe methoden voor het behandelen van *H. pylori* infectie.



**Figuur 1.** Schematische weergave van de interactie van *H. pylori* factoren met het immuunsysteem. *H. pylori* virulentiefactoren als het Cag “pathogenicity island (PAI)”, het VacA eiwit en JHP0947 zijn betrokken bij een stimulatie van de ontstekingsrespons. Dit leidt tot verhoogde afgifte van voedingsstoffen, wat de overleving van *H. pylori* in de maag bevordert. Daarnaast kan *H. pylori* de ontstekingsremmende respons stimuleren door productie van VacA en SabB. Op deze wijze kan *H. pylori* het immuunsysteem ontwijken, hetgeen bijdraagt aan persistente kolonisatie. De gecombineerde stimulatie van beide responsen zorgt ervoor dat *H. pylori* de maag persistent kan koloniseren.