

Surviving the enterohepatic tract: molecular mechanisms of stress adaptation in *Helicobacter hepaticus*

Clara Belzer
14 november 2007

Samenvatting:

Een chronische ontsteking is een voorbode voor metaplasie en dysplasie van het betreffende weefsel en kan leiden tot kanker. Lever kanker kan het gevolg zijn van chronische hepatitis veroorzaakt door een infectie met het hepatitis B of C virus, alcohol en medicijn misbruik. Echter, in een aanzienlijk percentage van de patiënten is de oorzaak van hepatitis niet te herleiden naar een van deze factoren. Een infectie met de bacterie *Helicobacter* is mogelijk de oorzaak bij deze patiënten. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de door *Helicobacter pylori* geïnduceerde ontsteking van de maag en de ontwikkeling van maag kanker zou tevens kunnen gelden voor de door een *Helicobacter* geïnduceerde hepatitis en de ontwikkeling van lever kanker. *Helicobacter hepaticus* is een bacterie die muizen infecteert. Een infectie met deze bacterie kan leiden tot hepatitis, leverkanker, chronische darm ontsteking en zelfs galstenen. Deze bacterie is daarom te gebruiken als model organisme voor een mogelijke associatie van *Helicobacter* in de humane hepatitis.

H. hepaticus koloniseert zowel de darmen de lever als de galwegen van zijn gastheer. Dit duidt op dat de bacterie in staat is zich aan te passen aan de verschillende omstandigheden die zich voordoen in deze organen. In de gastheer wordt de bacterie geconfronteerd met veel schadelijke componenten als het gevolg van zowel de afweer van de gastheer en eventuele medicatie die bedoeld is de bacterie te bestrijden.

Dit proefschrift beschrijft moleculaire mechanismen die *H. hepaticus* gebruikt om zich te wapenen en aan te passen aan verschillende stress volle situaties die zich kunnen voordoen in de gastheer. De verkregen resultaten geven ons mogelijk een beter inzicht in de rol van *H. hepaticus* in ziekte ontwikkeling. Alsmede, de mogelijke rol van zulke moleculaire mechanismen in het evolutionaire aanpassings vermogen van *Helicobacter* soorten.

Samenvattend zijn de conclusies van dit proefschrift dat *H. hepaticus* goed is aangepast aan stress factoren uit zijn omgeving. Een lage concentratie ijzer is een belangrijk signaal voor de bacterie en leidt tot activatie van genen die betrokken zijn bij het overleven van deze stress situaties. Een juiste antibiotica kuur gericht tegen *H. hepaticus* zou het ontstaan van zowel galstenen, hepatitis en lever kanker in knaagdieren kunnen voorkomen, alsmede de reproduceerbaarheid van dier experimenten kunnen verbeteren. Ten slotte mocht er een enterohepatische *Helicobacter* in mensen gevonden worden dan zou dit mogelijk het ontstaan van hepatitis en galstenen kunnen verklaren in patiënten waar geen van de bekende oorzaken te achterhalen zijn. Deze patiënten zouden dan gebaat zijn bij een antibiotica kuur gericht tegen deze enterohepatische *Helicobacter* soort.