

Titel proefschrift: Gene Regulation and Host Adaptation in *Helicobacter pylori*

Door: Nicolette de Vries

Promotiedatum: 10 oktober 2003

Ruim de helft van de wereldbevolking is geïnfecteerd met de bacterie *Helicobacter pylori*. Deze bacterie koloniseert de maagmucosa en dit resulteert in gastritis en verhoogd risico op ontwikkeling van maagzweren en maligniteiten.. Infecties zijn chronisch, tenzij behandeld, en dit impliceert een gedegen aanpassing van de bacterie aan het maagmilieu. In haar proefschrift beschrijft dr. de Vries een aantal mechanismen die betrokken zijn bij deze gastheeradaptatie, namelijk genregulatie, genetische variatie en fasevariatie. Doel was om met de opgedane kennis tot een beter begrip van de pathogenese van *H. pylori* te komen.

In haar onderzoek heeft dr. de Vries een *Helicobacter pylori* mutantenbank met random genomische *lacZ* reporter-genfusies geconstrueerd en gescreend op gereguleerde genen. Hierbij vond zij ondermeer het stress-gereguleerde *hsp12* gen waarvan thansnog geen functie bekend is. De belangrijke bacteriële regulator Fur blijkt betrokken te zijn bij de regulatie van *hsp12* gen, en dit impliceert een rol in virulentie. Het *hsp12* gen bleek bovendien genetische variatie te vertonen tussen klinische *H. pylori* isolaten, maar er bleek geen relatie te zijn tussen de verschillende *hsp12* allelen en het ziektebeeld van de patient. Naast het stress-gereguleerde *hsp12* gen werd er ook een mutant geïdentificeerd in een genetisch locus dat fasevariatie vertoont. Dit betrof een restrictie-modificatiesysteem, waarbij de fasevariatie via een voor *H. pylori* nieuw mechanisme bleek te verlopen. De transcriptie van het locus is daarbij gekoppeld aan de translatie. Hierdoor verloopt het fasevariatieproces energetisch gezien efficiënter dan bij het voor *H. pylori* eerder beschreven mechanisme, dat wordt gemedieerd door C tracts.

Het onderzoek van dr. de Vries heeft geleid tot nieuwe inzichten in de rol van gen-regulatie in *H. pylori*, en laat zien dat *H. pylori* specifieke aanpassingen kent waarmee de bacterie zich aanpast aan het maag milieu.

Legenda figuur:

De linkerfoto laat de stress-geïnduceerde transcriptie van het *hsp12* gen zien in een RNA spot blot analyse. Spot blots met RNA van *H. pylori* gekweekt onder standaard kweekcondities (geen stress: de transcriptie staat UIT) en onder stresscondities (stress; transcriptie AAN) werden gehybridiseerd met een voor het *hsp12* gen specifieke probe. De rechterfoto laat blauwe, witte en gesectorde (zie pijl) kolonies zien van *H. pylori* transformant MOD525. Deze transformant vertoont fasevariatie van een restrictie-modificatiesysteem met het daaraan gefuseerde *lacZ*. Alleen in de blauwe (delen van) kolonies staan de betrokken genen aan.

Constructie genomische transcriptionele *lacZ* reportergenfusie bank in *H. pylori*

Screening van bank op gereguleerde *H. pylori* genen

Stress-gereguleerd *hsp12* gen



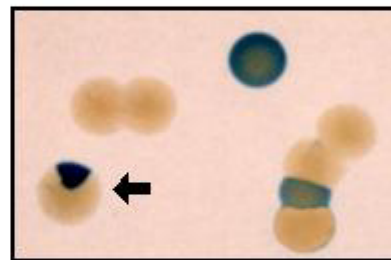
Transcriptie: UIT AAN

Stressregulatie: aan of uit switchen van genen onder invloed van omgevingsstress

Vindingen

- Het *hsp12* locus vertoont genetische variatie tussen *H. pylori* isolaten, maar er is geen relatie met ziektebeeld
- Fur is betrokken bij *hsp12* regulatie door temperatuurstress

Fasevariërend restrictie-modificatie systeem



Fasevariatie: het willekeurig en reversibel aan en uit switchen van genen

Vindingen

- Een voor *H. pylori* nieuw mechanisme van fasevariatie:
- transcriptie-translatie koppeling
- efficiënte, energiezuinige vorm van fasevariatie