

Streszczenie w języku polskim

Pałeczki *H. pylori* są głównym czynnikiem etiologicznym zapalenia błony śluzowej żołądka u ludzi, które może prowadzić do rozwoju wrzodów żołądka lub dwunastnicy, a nawet raka żołądka. Przypuszcza się, że przewlekły stan zapalny będący następstwem zakażenia *H. pylori* wraz z komponentami tych bakterii przyczynia się do rozwoju procesów patologicznych w nabłonku żołądka. Wiedza na temat roli komponentów *H. pylori* w destabilizacji bariery nabłonkowej żołądka oraz ich oddziaływania na komórki odpornościowe jest niewystarczająca. Jej pogłębienie jest niezbędne do zrozumienia patogenezы zakażeń *H. pylori*, ich zróżnicowanego przebiegu, poszukiwania wyznaczników reakcji zapalnej i odpornościowej, które będą pomocne w opracowaniu zaawansowanej diagnostyki, skutecznych sposobów leczenia oraz immunoprofilaktyki takich zakażeń.

Celem pracy była ocena oddziaływania pałeczek *H. pylori* i zdefiniowanych komponentów tych bakterii na barierę nabłonkową żołądka, w zakresie kolonizacji i utrwalenia zakażenia, destabilizacji bariery nabłonkowej żołądka a także ingerencji w procesy naprawcze. Rozważając ogólnoustrojowe konsekwencje zakażenia *H. pylori* wzięto pod uwagę możliwości indukowania przez pałeczki *H. pylori* wytwarzania przeciwciał potencjalnie autoreaktywnych w następstwie mimikry antygenowej. Cele pracy realizowano w badaniach *in vivo* na modelu doświadczalnego zakażenia *H. pylori* u kawii domowych oraz w badaniach *in vitro* na modelach komórkowych: pierwotnych komórkach nabłonkowych żołądka oraz fibroblastach tych zwierząt.

Wykazano znaczenie mucyny MUC5AC pokrywającej komórkę nabłonkową żołądka i wchodzące w jej skład determinanty LeX i LeY w procesie kolonizacji *H. pylori*. Efektem ekspozycji komórek bariery nabłonkowej żołądka na te bakterie lub ich rozpuszczalne komponenty, był wzrost wytwarzania MUC5AC i ekspozycji determinantów LeX i LeY, w powiązaniu z nasileniem adhezji pałeczek *H. pylori*, co może sprzyjać rozwojowi infekcji przewlekłej. Można sugerować, iż modulacja wytwarzania mucyny i determinantów LeX/LeY w odpowiedzi na zakażenie *H. pylori* stanowi mechanizm przystosowawczy tych bakterii umożliwiający rozwój i utrwalenie zakażenia oraz przewlekłej odpowiedzi zapalnej, która zaburza homeostazę bariery nabłonkowej żołądka. Reakcja ta we wczesnym etapie zakażenia charakteryzuje się infiltracją nabłonka żołądka przez granulocyty w tym eozynofile, przy jednoczesnym zmieszeniu ich liczby na obwodzie, a także limfocyty T CD4+. W późnym etapie zakażenia w tkance żołądka gromadzą się limfocyty T CD8+ oraz

tworzą się pęcherzyki limfocytarne. Reakcji zapalnej indukowanej przez pałeczki *H. pylori* i ich rozpuszczalne komponenty towarzyszy nasilony stres oksydacyjny w powiązaniu ze wzrostem odsetka komórek ulegających apoptozie. Proces ten ulega nasileniu w środowisku egzogennej metaloproteinazy 9 (MMP-9), której źródłem *in vivo* są komórki gospodarza ekspozowane na komponenty tych bakterii. W odpowiedzi na zaburzenie integralności bariery nabłonkowej będącej następstwem ubytku komórek ulegających apoptozie, inicjowane są procesy naprawcze, w których pośredniczy IL-33. Cytokina ta stymuluje migrację oraz proliferację komórek nabłonkowych, w powiązaniu z hamowaniem apoptozy komórek. Wykazano, że podczas zakażenia białko HspB *H. pylori* indukuje przeciwciała krzyżowo-reagujące z ludzkim białkiem Hsp60 i wspólną sekwencją aminokwasową obu tych białek. Istotnie podwyższony poziom takich przeciwciał u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zakażonych *H. pylori* może wskazywać na ogólnoustrojową konsekwencją zakażenia. Na modelu kawii domowych potwierdzono znaczenie eksperymentalnego zakażenia *H. pylori* w indukcji takich przeciwciała

Gonciarz Weronika

*Streszczenie w języku
angielskim*

Helicobacter pylori bacteria are the main etiological agent of gastritis in humans, which can lead to the development of gastric or duodenal ulcers and even gastric cancer. Chronic inflammation resulting from *H. pylori* infections thought to contribute to the development of pathological processes, locally in the gastric mucosa and potentially also systemically. Knowledge about the role of *H. pylori* components in the destabilization of the gastric epithelial barrier as well as impact of on immune cells is insufficient. It is deepening is necessary to understand the pathogenesis of *H. pylori* infections, their diverse course, searching for determinants of inflammatory and immune responses that will help to develop of advanced diagnostic procedures, effective treatments and immunoprophylaxis of such infections.

The aim of the study was to assess the impact of *H. pylori* and their defined components on the gastric epithelial barrier in terms of colonization and maintenance of infection, disintegration of this barrier, as well as interference with the repair processes. When considering the systemic consequences of *H. pylori* infection, the possibility of *H. pylori* rods to induce the production of potentially autoreactive antibodies due to antigenic mimicry was considered. The aims of the study were carried out *in vivo* using experimental model of *H. pylori* infection in *Caviae porcellus* (guinea pigs) and *in vitro* on cellular models of primary gastric epithelial cells and fibroblasts of these animals.

The significance of gastric mucine MUC5AC and Lewis determinants, LeX and LeY, in the colonization of gastric epithelial cells by *H. pylori* has been demonstrated. The exposure of gastric epithelial barrier to these bacteria or their components resulted with an increase in the production of mucin and LeX as well as LeY determinants, in conjunction with increased adhesion of *H. pylori*. It can be suggested that the modulation of mucin production, in conjunction with LeX/LeY determinants, in response to *H. pylori* infection is and adaptive mechanism for these bacteria to enable infection to develop and persist. *H. pylori* induce a chronic inflammatory response that brakes the gastric epithelial barrier homeostasis. This reaction at the early stage of infection is characterized by infiltration of gastric epithelium by granulocytes, including eosinophils, while reducing their peripheral number, as well as CD4 + T cells. At a late stage of infection, CD8 + T cells accumulate in the gastric tissue and lymphoid follicles are formed. The inflammatory reaction induced by

H. pylori and their soluble components is accompanied by increase oxidative stress, in association with an increase in the percentage of cells undergoing apoptosis. This process is intensified in the milieu of exogenous metalloproteinase 9 (MMP-9), which *in vivo* is delivered by immunocompetent cells of the host, mainly granulocytes, infiltrating the inflammatory zone. In response to the disruption of epithelial barrier integrity, as a result of the loss of cells undergoing apoptosis, IL-33-mediated repair processes are initiated. This cytokine stimulates epithelial cell migration and proliferation in association with inhibition of apoptosis. During *H. pylori* infection, immune processes are initiated. The heat shock protein (Hsp) B of these bacteria has been shown to induce the cross-reactive antibodies to the human Hsp60 protein and the common amino acid sequence of both of these proteins. Significantly elevated levels of such antibodies in patients with coronary heart disease, infected with *H. pylori*, may indicate systemic consequences of infection.

Gomeiarz Weronika