

HELICOBACTER PYLORI SİNYAL YOLAKLARININ DÜNYASI

THE WORLD OF HELICOBACTER PYLORI SIGNAL PATHWAYS

Meryem GÜVENİR, Özlem YILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

İletişim / Correspondence:

Özlem YILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 35340 İnciraltı, İZMİR
E-mail: ozlem.yilmaz@deu.edu.tr

ÖZET

Helicobacter pylori (*H. pylori*) üreaz, dış membran proteinleri ile kolonizasyon ve tutunma aşamasında, ayrıca VacA ve CagA ile çeşitli sinyal mekanizmalarını uyararak *H. pylori* infeksiyon patogenezinde rol oynayan virulans faktörlerine sahiptir. *cagA* geninin kodladığı CagA proteini tip IV sekresyon sistemi (T4SS) ile gastrik epitel hücreye girer ve tirozin fosforilasyonu bağımlı ve bağımsız yollarla ile çeşitli sinyal ileti mekanizmalarını uyarır. Önemli bir virulans faktörü olan VacA ise *H. pylori* suşlarının yaklaşık %50'sinde kodlanan, epitel hücrelerde vakuolizasyonu uyaran immunojenik bir proteindir ve CagA'dan farklı giriş yolları ile gastrik hücreye girerek farklı sinyal ileti mekanizmalarını uyarır. *H. pylori* birçok farklı mekanizma ile nükleer faktör kapp B (NF-κB)'yi aktive etmekte ve T4SS ile CagA ve peptidoglikanın translokasyonu IL-8 ve diğer proinflamatuar sitokinleri uyarmaktadır. Bu derleme yazıda, *H. pylori* infeksiyon patogenezinde hücre içi sinyal mekanizmalarının önemi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, sinyal yolları, *H. pylori* infeksiyon patogenez

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) play a role in pathogenesis by virulence factors such as urease and outer membrane in colonization and adherence process, VacA and CagA which stimulate the variable signal mechanisms. The *cagA* gene encodes CagA protein that is injected into gastric cells by type IV secretion system (T4SS) and stimulates different signal mechanisms by tyrosine-dependent and -independent pathways. One of the important virulence factors VacA is immunogenic protein which stimulates vacuolization in epithelial cell in approximately 50% of *H. pylori* strains and injected into gastric cells by different mechanism from CagA and stimulates different signal mechanisms. *H. pylori* activates nuclear factor kapp B (NF-κB) by different mechanisms and the translocation of CagA and peptidoglycan by T4SS stimulates IL-8 and other proinflammatory cytokines. In this review, we discussed that the importance of intracellular cell signal mechanisms in the pathogenesis of *H. pylori* infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, signal pathways, the pathogenesis of *H. pylori* infection

GİRİŞ

H. pylori Gram negatif, flajellalı, spiral yapıda mikroaerofilik bir bakteridir (1,2). *H. pylori* gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, gastrik karsinoma ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma da major patojen olarak bildirilmektedir (3,4). *H. pylori*, IACR tarafından Sınıf I karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (4-6). *H. pylori* enfeksiyonu ile oluşan gastroduodenal hastalıklar gözönüne alındığında bu bakterinin halk sağlığı açısından önemli bir rolü bulunmaktadır (2).

H. pylori'nin sahip olduğu çeşitli virulans faktörleri infeksiyon patogenezinde rol oynamaktadır (7). *H. pylori*'nin hastalık yapma yeteneği vakuol oluşturan sitotoksin (VacA), kan grup antijeni bağlayan adezin (BabA), nötrofil-aktif edici protein (HP-NAP), dış inflammatuar protein A (OipA), duodenal-ülser oluşumunu destekleyen gen (*dupA*) ve *cag* patojenite adası (*cag* PAI) gibi birçok virulans faktörünü eksprese etmesi ile ilişkilidir (8). *cagA* geninin kodladığı ~120-145 kDa'luk CagA proteini tip IV sekres-

yon sistemi (T4SS) ile gastrik epitel hücreye girer ve plazma membranına yerleşir (1,3,5,9,10). CagA'nın tirozin fosforilasyonu, 5 amino asitten (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) oluşan EPIYA motif bölgesinde gerçekleşir (6,9-15)

Birçok EPIYA motifi içeren *H. pylori* suşları gastrik kanser ve atrofik gastrit ile ilişkili olarak; hücre iskeletinin yeniden düzenlemesine ve yüksek seviyede CagA fosforilasyonuna sebep olur (16). CagA'nın T4SS ile translokasyonu başlar ve aynı zamanda focal aktivasyon kinaz (FAK) ve Src kinaz uyarılır (17).

95-kDa'luk VacA proteini *H. pylori* suşlarının çoğunda vakuolizasyonu uyarır (18). Sinyal sekanslar (s1a-c), orta (intermediate) bölgesi (i1,i2) ve middle bölgesi (m1,m2) olarak farklı tipte bulunan VacA proteininde (19) özellikle s1m1 daha virulandır (20). s1m2 eksprese eden suşlarda çok miktarda toksin üretilir fakat HeLA hücrelerinde aktivite gözlenmemiştir (20). Virulans faktörü olarak VacA'nın, CagA'nın yanı sıra gastrik kanser patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (21). Ayrıca *H. pylori*'nin hem doğal bağışıklık sistemindeki hem de apoptozdaki rolü *H. pylori* enfeksiyonunda önem kazanmıştır.

HELICOBACTER PYLORI - KONAK HÜCRE ETKİLEŞİMİ

H. pylori kolonizasyon faktörlerinden üreaz ve hidrogenaz için gerekli metal kofaktörü olan nikel kazanımına gereksinim duyar. NixA (HP1077) sitoplazmik membranda lokalize nikel için yüksek afiniteye sahip olan 37-kDa'luk proteindir. *nixA* geninde mutasyon olması durumunda nikel transportunda ciddi bir azalma ve üreaz aktivitesinde düşmeye sebep olur (18). Wolfram ve ark (22) organizmalardaki spesifik nikel uptake sistemini tanımlayan nikel permeaz NixA ekspresyonunda *H. pylori*'nin sentezlediği NixA nikel permeazın fazla toksik oluşu ve nikel kazanımı arasındaki etkiyi dengeleyen nikel-yanıtında düzenleyici olduğunu bildirmişlerdir.

H. pylori'nin gastrik epitel hücrelere tutunmasında LPS O-antijeninin rol oynadığı bilinmektedir. Fowler ve ark (23) O-antijeninin β -galaktozid bağlayan lektin olan galektin-3'e spesifik olarak bağlandığı bildirilmiştir. Maciorkowska ve ark (24) *H. pylori* enfeksiyonlu çocuklarda adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1 ve P-selektin seviyelerini değerlen-

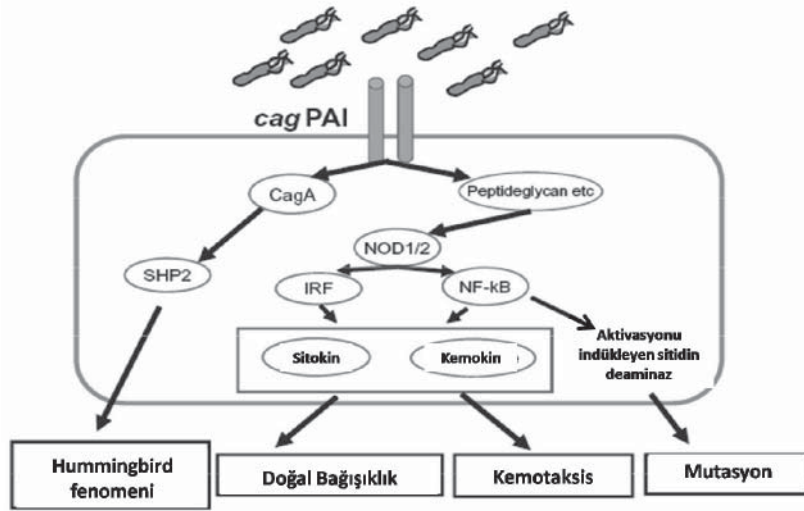
direrek gastriti olan bu çocuklarda VCAM-1 en yüksek seviyeye ulaşırken ICAM ve P-selektin'in *H. pylori* negatif ve *H. pylori* pozitif gruplarda bir farklılık göstermedikleri bildirilmiştir. Chan ve ark (25) kaderin gibi adezyon glikoprotein ailesinin sadece adezyon da görev almadıklarını tümör-oluşumu ve karsinogenezden sorumlu olduklarını bildirmişlerdir. Bütün bu bilgilere göre; adezyon molekülü VCAM-1 ve kaderin *H. pylori*'nin uyardığı gastrik mukozal inflamasyonun patogenezine katılabilir. *muc1* genotipi (kısaca *muc1* alleli) gastrik adenokarsinoma ile bağlantılı ve *H. pylori*'nin uyardığı gastrit ve gastrik adenokarsinoma ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. *H. pylori* enfeksiyonu patogenez ve kolonizasyonunda *Muc1* ekspresyonunun etkisi araştırılmış, *Muc1*(-) farelerde wild-tip farelere göre önemli derecede daha fazla kolonizasyon ve daha ciddi atrofik gastrit gözlenmiştir. Bu çalışmalar, *Muc1*'in *H. pylori* kolonizasyonunu sınırlayan bir koruyucu bariyer olduğunu doğrulamıştır (26).

HÜCRE İÇİ SİNYAL YOLAKLARININ BAŞLANGICI

CagA proteininin ve peptidoglikanın indüklediği sinyal yolları

NF- κ B ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) doğal bağışık yanıt ve inflamasyon da önemli düzenleyicilerdir. Hücre içerisine giren CagA hem tirozin fosforilasyonuna bağlı hem de bağımsız olarak birçok konak hücre molekülü ile etkileşime girer; *H. pylori*'nin NF- κ B'yi aktive ettiği ve bundan dolayı T4SS ile CagA'nın değil, peptidoglikanın, translokasyonu ile IL-8 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri uyardığı bildirilmiştir. Brandt ve ark (27) CagA'nın tirozin fosforilasyonundan bağımsız olarak Ras-MAPK yolağı ile NF- κ B'yi aktive ettiğini, Hirata ve ark (28) ise gastrik epitel hücrelerde I κ B kinazı (IKK) uyarılması ile NF- κ B'nin aktive edildiğini ve *H. pylori*'nin birçok farklı mekanizma ile NF- κ B transkripsiyonunu aktive ettiğini göstermişlerdir.

H. pylori enfeksiyonunda CagA'nın aktive ettiği MAPK yolağı ile eksprese edilen galektin-3 seviyesinin arttığı bildirilmiştir (29). *cagPAI* dışında; HSP60 ve DNA bağımlı RNA polimerazın β -alt ünitesini kodlayan *rhoB* gen polimorfizminin epitel hücrelerinden IL-8 indüksiyonunda rol oynayan faktörler olduğu gösterilmiştir (30). Cho ve ark (31) *H. pylori*'nin



Şekil 1. CagA ve peptidoglikanın indüklediği intrasellüler sinyal yolları (32).

NF-κB ve MAPK aktivasyonu arasındaki ilişkide *H. pylori* enfekteli AGS hücrelerinde ERK'nin IκBα fosforilasyonunu uyardığını bildirmişlerdir.

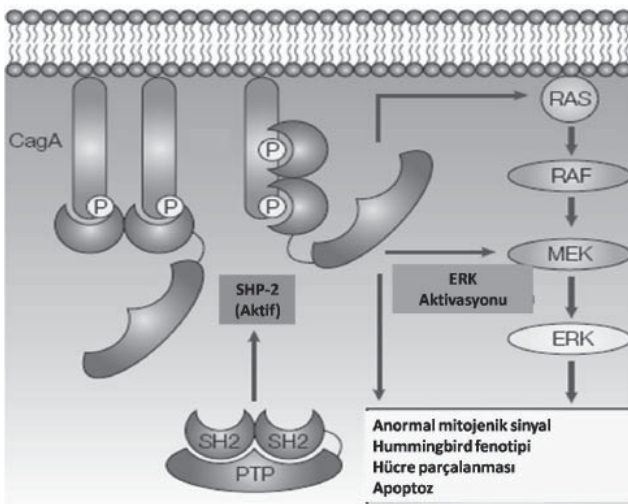
CagA hücre dışı pH'nın düşmesi sonucu dış sitoplazmik membrandan geçer. Translokasyon, proton bağımlı üre kanalı Ure1'ya bağlıdır ve *H. pylori*'nin T4SS ile CagA'nın etkileşimini hızlandırmak için proton bağımlı intrasellüler transport sistemine sahip olduğunu gösterir (29).

SHP-2 fosfataz, CagA'nın en çok bilinen hücre hedefidir (29). CagA morfojenetik aktivasyonunda, SHP-2'nin ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) sinyallerinin Ras'dan bağımsız modifikasyonu ile ilişkisi bulunmuştur. Konak hücredeki translokas-

yondan sonra CagA, Src ailesi kinazı tarafından fosforillenir ve "hummingbird fenotipi" olarak adlandırılan konak hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini uyarır. Ancak, "hummingbird fenotipi" fenomeni tanımı hala tartışmalıdır. Hücre uzaması ve hücre hareketinden sorumlu olan hummingbird fenomeninin tanımının tam olarak yapılması için hücre yanıtındaki moleküler mekanizmanın ve CagA sinyallerinin daha iyi anlaşılması gerektiği bildirilmiştir (Şekil 1) (30).

Ayrıca diğer bir önemli faktör fokal adezyon kinazın (FAK), SHP-2 için downstream efektör ve substrat olduğu bildirilmiştir. SHP-2 tarafından FAK'nin defosforilasyonu FAK aktivitesini inhibe eder. CagA eksprese eden hücrelerde hücre hareketinin artması ve hücre şeklinin değişmesi ile FAK'nin azaldığı görülmüştür (29). CagA hem SHP-2 bağımlı hem de bağımsız mekanizmalar ile ERK MAPK aktivasyonu sağlar (Şekil 2). CagA tarafından ERK'in regülasyonunun bozulması, G1-S progresini sağlayan siklin D1'i indükler, gastrik stromayı parçalayan matris metalloproteaz 1'in (MMP-1) salınımına yol açar (13,17,33). Chang ve ark (34) *H. pylori*'nin uyardığı hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli olan siklin D1 ekspresyonunun *cagA* mutantlarında azaldığını ve API ve CAMP yanıt elemanlarının (CRE) siklin D1 ekspresyonunu uyardığını buldular.

Goto ve ark (36) gastrik atrofi ve gastrik kanser ile PTPN11 geni tarafından kodlanan SHP-2'deki intron-3 (SNP; JSTO57927; G'e göre T) tek nükleotit polimorfizm (SNP) ilişkisinde PTPN11 genotipinin A



Şekil 2. CagA tarafından SHP2'nin dereglasyonu (35).

alleli ile gastrik atrofinin düşük düzeyde ilişkisi olduğunu ve PTPN11 genindeki G/A SNP'in gastrik atrofi ve gastrik kanser oluşumunda risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Birçok maliniteli hastada görülen SHP-2'yi kodlayan PTPN11 genindeki mutasyonlar, gastrik kanser oluşumunda CagA tarafından SHP-2'nin aktivasyon deregulasyonunda önemlidir (15).

VacA proteininin indüklediği sinyaller

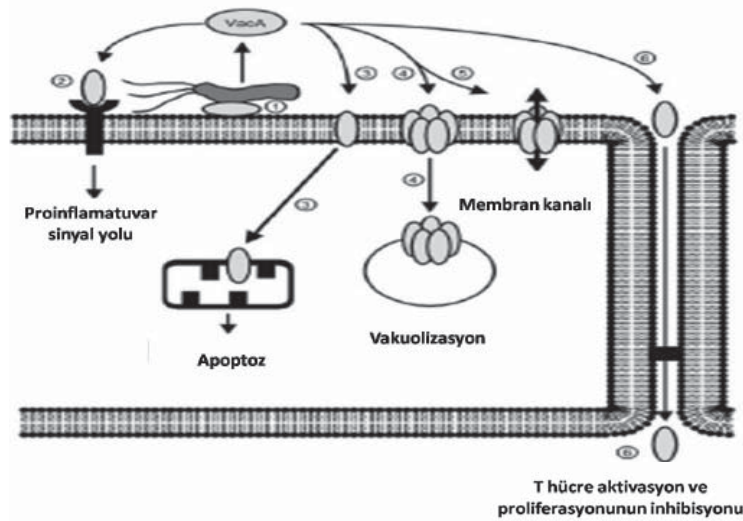
VacA proteini 140-kDa'luk protoksin benzer ve salgılandığında 95-kDa olgun forma dönüşür (18). Salgılanan VacA toksini (88 kDa) anyon seçici membran kanallarının oluşumu için düzlemsel bilayer yağ tabakalarının iç kısmına yerleşebilmektedir. Bu kanalların oluşumunun sitotoksik aktivite için gerekli olduğu bildirilmiştir (30). VacA hücre membranında por oluşturarak konak hücreden üre ve anyonların salınımını uyarır (Şekil 3) (18). Geisse ve ark (37) VacA'nın lipid tabakasına etkin bağlanmasında kolesterolün gerekliliğini göstermişlerdir. VacA ayrıca kolesterol, sfingomiyelin ve dioleoilfosfatidilkolinden oluşan iki katmanlı yapı ile etkileşim halindedir ve genellikle sfingomiyelin zengin bölgeleri hedef aldığı bilinmektedir.

Torres ve ark (38) VacA'nın iki domaini p33 ve p55'in birbirleri ile moleküller arası etkileşimi ile bağlanmada, hücreye alınmada ve VacA'nın vakuol oluşturma aktivitesinde rolleri bildirilmiştir. VacA'nın ilk olarak Rac1 GTPaz ile kontrol edilen F-aktin yapısının altındaki plazma membran bölgesine bağlandığı bildirilmiştir. VacA daha sonra

klatrinden bağımsız Cdc24 ile kontrol edilen erken endositik kompartman içinde pinositoz edilir ve vakuol oluşumunu uyaran geç endozom oluşur (29). CD2-associated proteininin (CD2AP) VacA içeren erken endozom ile filamentöz aktin (F-aktin) arasında köprü kurduğu bildirilmiştir. CD2AP, F-aktin yapısını düzenler ve VacA'nın erken endozomdan geç endozoma transferi için gereklidir (26). *H. pylori* ile enfekte epitel hücre kültüründe kullanılan golgi parçalama ajanı Brefeldin A (BFA)'nın VacA'nın indüklediği hücre vakuolasyonunu artırdığı ve ayrıca VacA'nın düşük toksik formları ile hücre vakuolizasyonu indüklediği gösterilmiştir (30).

VacA, T hücre proliferasyonu inhibisyonunda rol alır. Transforme T hücre hattında, VacA optimal T-hücre aktivasyonu için gerekli olan transkripsiyon faktörü nükleer faktör aktive edici T hücreleri'ni (NFAT) inhibisyonu ile T-hücresi canlılığı ve proliferasyonu için gerekli olan IL-2 salınımını bloke eder. Sundrud ve ark (39) VacA'nın NFAT aktivasyonu ve IL-2 ekspresyonundan bağımsız olarak, aktive CD4+ T-hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir.

VacA sitozol içine geçer, mitokondri iç membranında toplanarak endojen mitokondri kanalları aktive olur ve böylece apoptoz uyarılır. VacA'nın proapoptotik etkisi hücre tipine bağlıdır ve gastrik epitel hücrelerde sınırlı kalacağı düşünülmektedir. CagA'dan farklı olarak VacA'nın T hücre apoptozunu uyarmadığı ve T hücre proliferasyonunu önemli derecede azalttığı ve böylece *H. pylori* enfeksiyo-



Şekil 3. VacA'nın hücre içerisine girişi ve indüklediği sinyaller (18).

nu patogeneze yeni bir bakış açısı kazandıracığı düşünülmektedir (5). Ayrıca, VacA, Bax ve Bak proapoptotik proteinlerini aktive ederek mitokondri-den sitokrom-c salınımını uyarır ve böylece VacA ile uyarılmış apoptozun hücrenin vakuolizasyonundan bağımsız olduğu gösterilmiştir (29).

HELICOBACTER PYLORI ENFEKSİYONU PATOMEKANİZMASI

H. pylori infeksiyon patolojisi gastrik mukozada kaskad olayları şeklinde gerçekleşir. Bakterinin gastrik mukozada kolonizasyonu kronik gastrit ile sonuçlanır, bazı hastalarda ise kronik gastrit ülser veya kansere dönüşebilmektedir. *H. pylori* infeksiyonu kanser oluşumunda, ilerlemesinde ve kanser hücrelerinin yayılımında önemli rol oynamaktadır (29).

H. pylori'nin indüklediği patolojik değişikliklerin mekanizması proinflamatuvar sitokin olan NF- κ B'nin aktivasyonunu ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırır. NF- κ B uyarıcı kinaz (NIK) ve p21 uyarıcı kinaz 1 (PAK1) arasındaki direkt etkileşim *H. pylori* infekte epitel hücrelerde gösterilmiş ve proinflamatuvar sitokinlerinden TNF- α 'nın endojen tümör promotörü olduğu bildirilmiştir. *H. pylori*'de gastrik kanser oluşumunda yeni proteinler TNF-uyarıcı protein (T α lpha) gen ailesi ve HP-MPI'nin, Ras protein ve NF- κ B aktivasyonu ile tümör-destekleyici aktivitesinin ortak çalıştığı gösterilmiştir (29).

KONAK HÜCRE YANITI

Doğal bağışıklık sistemi, patojene karşı savunmanın ilk bariyeridir. Toll-like reseptörler (TLRs) ve Nod proteinleri; lipoproteinler ve peptidoglikan (TLR2), lipopolisakkarit (TLR4), flajellin (TLR5), bakteriyel DNA'nın CpG motifleri (TLR9) ve peptidoglikan (Nod1 ve Nod2) gibi bakteriyel komponentleri düzenleyen konak molekülleridir. *H. pylori*'ye karşı sitokin yanıtı TLR2, TLR5 ve TLR9 (ama TLR4 değil) yoluyla aracılı doğal bağışıklık reseptörleridir (30). Ekstrasellüler TLR4, peptidil-prolil sis-trans izomeraz HP0175 ile direkt olarak etkileşir. HP0175'in uyardığı IL-6 gen ekspresyonunun, monositik hücrelerde MAPK ve TLR4 bağımlı NF- κ B aktivasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir. TLR2 ve TLR4, makrofajlardan IL-1 β ve IL-6 gibi *H. pylori*'nin uyardığı sitokin eks-

presyonu için gereklidir. Ayrıca, TLR2'ye bağımlı NF- κ B ve MAPK sinyallerinin IL-8 salınımını uyararak HSP60 için gerekliliğinin ve NF- κ B ve MAPK gibi TLR-ilişkili sinyal transdüksiyon yolaklarının *H. pylori* enfeksiyonu patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (16).

NF- κ B, NF-IL6 ve cAMP yanıt elementinin (CRE) *H. pylori* enfeksiyonu aracılı COX-2 indüklenmesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (30). Chan ve ark (40) *H. pylori*'nin uyardığı COX-2 ekspresyonunun COX-2 promotörü ile CRE ve AP-1 aktivasyonu sonucu downstream transkripsiyon faktörleri (CREB-1, ATF-2, c-jun, c-fos) ve özellikle p38'in MAPK'ı aktive ettiğini, TLR2/TLR9 yoluyla anjiyogenez oluşumunu ve kanser hücre yayılmasını arttırdığını; bunun etkisinin hem NS398 hem de celecoxib spesifik COX-2 inhibitörü ile inhibe olduğu bildirilmiştir.

HELICOBACTER PYLORI VE APOPTOZ

H. pylori aracılı patogeneze apoptoz da düzensizlik ve anti-apoptotik yolak önemli faktörler olarak tanımlanmıştır (16). Sitokrom-c gibi Bcl-2 protein ailesi ile *H. pylori*'nin uyardığı hücre ölümü ispat edilmiştir. Son yıllarda, apoptozu düzenleyen mekanizma bazı araştırmacılar tarafından aydınlatılmıştır. Ashktorab ve ark. (41) fonksiyonel ARF ve p53 proteini mitokondriyal modifikasyonu uyarır ve bunda *H. pylori*'nin de önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir.

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) kanser oluşumu ile ilgili proinflamatuvar sitokindir (16). Beswick ve ark (42) *H. pylori*'nin CagA'ya bağlı olarak MIF'ı uyardığını, MIF'in epitel proliferasyon ve prokarsinogenezdeki rolünün *H. pylori* rekombinantında hücre proliferasyonunu artırdığını göstermişlerdir.

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) pro-mitotik ve antiapoptotiktir ve aşırı ekspresyonunun kontrolsüz proliferasyon ve gastrik neoplazi riskinin artmasına yol açabileceği düşünülmektedir. EGFR ekspresyonunun *H. pylori* infeksiyonu üzerindeki etkisi AGS hücrelerinde çalışılmıştır. *cagPAI*-pozitif suşlarda; EGFR transaktivasyonu, ERK fosforilasyonu ve Src aktivasyonunu ile EGFR ekspresyonunun önemli derecede artış gösterdiği bulunmuştur (26). Galgani ve ark (43) *H. pylori* suşlarının fonksiyonel *cag PAI*'nin ekspresyonu ile insan monositlerinde apoptozu uyardığını göstermişlerdir. Eguchi ve ark (44) ise siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p27'nin *H.*

pylori'ye karşı gastrik epitel hücrelerdeki apoptotik yanıtın bir kısmını düzenlediğini bildirmişlerdir.

Ayrıca eksternal membran vezikülü olan gama-glutamil transpeptidaz ve VacA gibi virulans faktörlerinin apoptoz için uyarıcı oldukları gösterilmiştir. CagA'nın pro ve anti-apoptotik faktörler arasındaki ilişkisi rapor edildi (16). CagA'nın Mek → Erk → SRE yoluyla ile antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (3). CagA pozitif suşlar ile enfeksiyon, atrofi oluşumunda önemli görevi olan çoğunlukla sinusa ait küçük kıvrımlarda bulunan gastrik mukozadaki pro-apoptotik proteinlerin aşırı ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Bu etkide monositler ve bakteri arasında direkt bağlantı gereklidir fakat VacA ve CagA'dan farklı olarak tanımlanmamış faktörlere de gereksinim duyar. İlginç olarak, *in vitro* üretilmiş monosit türevi dendritik hücreler *H. pylori*'nin uyardığı apoptoza dirençlidirler (21).

SONUÇ

Konak hücre faktörleri ile birlikte *H. pylori* hücre içi sinyal ileti mekanizmalarının belirlenmesinin, *H. pylori* enfeksiyonu patogenezindeki öneminin anlaşılmasına ışık tutacağı ve *H. pylori* enfeksiyonu eradikasyonunda yeni stratejik noktalar belirlenmesinde rol oynayacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Rudi J, Kolb C, Maiwald M, Kuck D, Sieg A, Galle PR, Stremmel W. (1998) Diversity of *Helicobacter pylori* vacA ve cagA genes and relationship to VacA and CagA protein expression, cytotoxin production, and associated diseases. J Clin Microbiol; 36(4): 944-8.
- Lage AP, Godfroid E, Fauconnier A, Burette A, Butzler JP, Bollen A, Glupczynski Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR: Comparison with other invasive techniques and detection of cagA gene in gastric biopsy specimens. (1995) J Clin Microbiol; 33(10): 2752-6.
- Kamali-Sarvetani E, Bazargani A, Masoudian M, Lankarani K, Taghavi A, Saberifiroozi M. (2006) Association of *H. pylori* cagA and vacA genotypes and IL-8 gene polymorphisms with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases. World J Gastroenterol; 12(32): 5205-10.
- Palestro G, Pellicano R, Fronda GR, Valente G, Giuli MD, Soldati T, Pugliese A, Taraglio S, Garino M, Campra D, Cutufia MA, Margaria E, Spinzi G, Ferrara A, Marengo G, Rizzetto M, Ponzetto A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia in subjects who had undergone surgery for gastric adenocarcinoma in Northwest Italy. World J Gastroenterol 2005;11(45):7131-7135.
- Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, Hatakeyama M. (2002). Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. Proc Natl Acad Sci U S A; 99 (22): 14428-33
- Higashi H, Yokoyama K, Fujii Y, Ren S, Yuasa H, Saadat I, Murata-Kamiya N, Azuma T, Hatakeyama M. (2005) EPIYA motif is a membrane-targeting signal of *Helicobacter pylori* virulence factor CagA in mammalian cells. J Biol Chem; 280 (24): 23130-7.
- Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis. A molecular approach. Second edition. ASM Press, Washington DC 2002;339-351.
- Chomvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, Mairiang P, Sangchan A, Sripa B, Tor-Udom S, Vilaichone RK. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA and babA2 genotypes in Thai dyspeptic patients. Int J Infect Dis 2008;12:30-36
- Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis. (2006) Int J Cancer; 119: 1217-23.
- Hatakeyama M. SagA of CagA in *Helicobacter pylori* pathogenesis. (2008) Curr Opin Microbiol; 11:30-7.
- Argent RH, Zhang Y, Atherton JC. Simple method for determination of the number of *Helicobacter pylori* CagA variable-region EPIYA tyrosine phosphorylation motifs by PCR. (2005) J Clin Microbiol; 43(2): 791-5.
- Choi KD, Kim N, Lee DH, Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS. (2007) Analysis of the 3' variable region of the cagA gene of *Helicobacter pylori* isolated in Koreans. Dig Dis Sci; 52: 960-6.
- Lu H, Yamaoka Y, Graham YD. *Helicobacter pylori* virulence factors: facts and fantasies. (2005) Curr Opin Gastroenterol; 21: 653-9
- Kurashima Y, Murata-Kamiya N, Kikuchi K, Higashi H, Azuma T, Kondp S, Hatakeyama M. (2007) Deregulation of β -catenin signal by *Helicobacter pylori* CagA requires the CagA-multimerization sequence. Int J Cancer; 112: 823-31.
- Ren S, Higashi H, Lu H, Azuma T, Hatakeyama M. Structural basis and functional consequence of *Helicobacter pylori* CagA multimerization in cells. (2006) Curr Opin Microbiol; 281(43): 32344-52.
- Maeda S, Mentis AF. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2007;12 (Suppl. 1): 10-14.
- Panayotopoulou EG, Sgouras DN, Papadakis K, Kalliaropoulos A, Papatheodoridis G, Mentis AF, Archimandritis AJ. (2007) Strategy to characterize the number and type of repeating EPIYA phosphorylation motifs in the carboxyl terminus of CagA protein in *Helicobacter pylori* clinical isolates. J Clin Microbiol; 45(2): 488-95.
- Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev 2006;19(3):449-490.
- Sewald X, Fischer W, Haas R. Sticky socks: *Helicobacter pylori* VacA takes shape. Trends Microbiol 2008;16(3):89-92
- D'Elia MM, Montecucco C, Bernard M. VacA and HP-NAP, Ying and Yang of *Helicobacter pylori*-associated gastric inflammation. Clinica Chimica Acta 2007;381:32-38
- Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2005;10 (Suppl. 1): 14-20.
- Wolfram L, Haas E, Bauerfeind P. Nickel represses the synthesis of the nickel permease NixA of *Helicobacter pylori*. J Bacteriol 2006;188:1245-1250.
- Fowler M, Thomas RJ, Atherton J, Roberts IS, High NJ. Galectin-3 binds to *Helicobacter pylori* O-antigen: it is upregulated and rapidly secreted by gastric epithelial cells in response to *H. pylori* adhesion. Cell Microbiol 2006;8:44-54.

24. Maciorkowska E, Kaczmarek M, Panasiuk A, Kondej-Muszynska K, Kemonai A. Soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P-selectin in children with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005;11:6745-6750.
25. Chan AO. E-cadherin in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:199-203.
26. Torres J, Backert S. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008;13 (Suppl. 1):13-17.
27. Brandt S, Kwok T, Hartig R, König W, Backert S. NF- κ B activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9300-9305.
28. Hirata Y, Maeda S, Ohmae T, Shibata W, Yanai A, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. *Helicobacter pylori* induces I κ B kinase nuclear translocation and chemokine production in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2006;74:1452-1461.
29. Hatakeyama M, Brzozowski T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11 (Suppl. 1): 14-20.
30. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005;10 (Suppl. 1): 14-20.
31. Cho SO, Kim KH, Kim H. Extracellular signal-regulated kinase induces phosphorylation of IkappaB α in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial AGS cells. *Inflammopharmacology* 2007;15:26-30.
32. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;1-7
33. Pillinger MH, Marjanovic N, Kim SY, Lee YC, Scher JU, Roper J, Abeles AM, Izmirly PI, Axelrod M, Pillinger MY, Tolani S, Dinsell V, Abramson SB, Blaser MJ. (2007) *Helicobacter pylori* stimulates gastric epithelial cell MMP-1 secretion via CagA-dependent and -independent ERK activation. *J Biol Chem*; 282 (26): 18722-31.
34. Chang YJ, Wu MS, Lin JT, Lin JT, Pestell RG, Blaser MJ, Chen CC. Mechanisms for *Helicobacter pylori* CagA-induced cyclin D1 expression that affect cell cycle. *Cell Microbiol* 2006;8:1740-1752.
35. Hatakeyama M. Oncogenic Mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA Protein. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 688-694.
36. Goto Y, Ando T, Yamamoto K, Tamakoshi A, El-Omar E, Goto H, Hamajima N. Association between serum pepsinogens and polymorphism of *PTPN11* encoding SHP-2 among *Helicobacter pylori* seropositive Japanese. *Int J Cancer* 2006;118:203-208.
37. Geisse NA, Cover TL, Henderson RM, Edwardson JM. Targeting of *Helicobacter pylori* vacuolating toxin to lipid raft membrane domains analysed by atomic force microscopy. *Biochem J* 2004;381:911-917.
38. Torres VJ, Ivie SE, McClain MS, Cover TL. Functional properties of the p33 and p55 domains of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin. *J Biol Chem* 2005;280:21107-21114
39. Sundrind MS, Torres VJ, Unutmaz D, Cover TL. Inhibition of primary human T-cell proliferation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) is independent of vacA effects on IL-2 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:7727-7737.
40. Chang YJ, Wu MS, Lin JT, Chen CC. *Helicobacter pylori*-induced invasion and angiogenesis of gastric cells is mediated by cyclooxygenase-2 induction through TLR2/TLR9 and promoter regulation. *J Immunol* 2005;175:8242-8245.
41. Ashktorab H, Frank S, Khaled AR, Durum SK, Kifle B, Smoot DT. Bax translocation and mitochondrial fragmentation induced by *Helicobacter pylori*. *Gut* 2004;53:805-813.
42. Beswick EJ, Pinchuk IV, Suarez G, Sierra JC, Reyes VE. *Helicobacter pylori* cagA-dependent macrophage migration inhibitory factor produced by gastric epithelial cells binds to CD47 and stimulates procarcinogenic events. *J Immunol* 2006;176:6794-6801.
43. Galgani M, Busiello I, Censini S, Zappacosta S, Racioppi L, Zarrilli R. *Helicobacter pylori* induces apoptosis of human monocytes but not monocyte-derived dendritic cells: role of the cag pathogenicity island. *Infect Immun* 2004;72:4480-4485.
44. Eguchi H, Carpentier S, Kim SS, Moss SF. P27kip1 regulates the apoptotic response of gastric epithelial cells to *Helicobacter pylori*. *Gut* 2004;53:797-804.