

Received: 2011.10.07
Accepted: 2011.12.23
Published: 2012.01.30

Rola mucyn żołądkowych w oddziaływaniach z *Helicobacter pylori*

The role of gastric mucins in interactions with *Helicobacter pylori*

Iwona Radziejewska

Zakład Chemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Helicobacter pylori jest Gram-ujemną bakterią kolonizującą żołądek ponad 50% populacji ludzkiej. Patogen jest odpowiedzialny za wiele chorób, w tym stany zapalne, wrzody, a także nowotwory żołądka. Uważa się, że przyleganie bakterii do komórek nabłonka odgrywa główną rolę w rozwoju infekcji. Dwie mucyny żołądkowe, będące składnikami śluzu, pełnią przypuszczalnie ważną rolę w zapobieganiu adhezji, a tym samym w rozwoju zakażenia. Są to: mucyna wydzielnicza MUC5AC, wytwarzana przez komórki śluzowe nabłonka oraz mucyna błonowa MUC1, obecna na szczytowej powierzchni komórek nabłonkowych. Oddziaływanie z bakteriami zachodzi między antygenami cukrowymi mucyn a swoistymi adhezynami obecnymi na powierzchni *Helicobacter pylori*. W pracy przedstawiono najnowszą wiedzę ukazującą ciekawe zależności między obiema mucynami i ich interakcje z patogenem prowadzące do ograniczenia rozwoju zakażenia.

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori* • MUC1 • MUC5AC

Summary

Helicobacter pylori is a Gram-negative bacterium which colonizes the stomach of over 50% of the world's population. The pathogen is responsible for many diseases including gastritis, ulcers and also gastric cancers. It is said that adherence of bacteria to epithelial cells plays a key role in infection development. Two gastric mucins, components of mucus, are assumed to have an important role in protection against adhesion and in this way in progression of infection. These are a secretory MUC5AC mucin, produced by mucous epithelial cells, and a membrane-bound MUC1 mucin, expressed by apical surfaces of epithelial cells. Interactions with bacteria occur between carbohydrate antigens of mucins and specific adhesins of the *Helicobacter pylori* surface. In this paper we present the latest knowledge about these intriguing interactions of both mucins and their interplay with the pathogen providing protection against infection.

Key words: *Helicobacter pylori* • MUC1 • MUC5AC

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=979396>

Word count: 2082

Tables: –

Figures: 2

References: 79



Adres autorki: dr Iwona Radziejewska, Zakład Chemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok; e-mail: iwona@umb.edu.pl

Wykaz skrótów: **ADAM 17** – dezintegryna i metaloproteaza (a desintegrin and metalloprotease); **AlpA** – związana z adhezją lipoproteina A (adherence-associated lipoprotein A); **AlpB** – związana z adhezją lipoproteina B (adherence-associated lipoprotein B); **BabA** – adhezyna wiążąca antygeny grup krwi (blood group antigen-binding adhesin); **babA2** – gen kodujący adhezynę BabA; **Fuc** – fukoza; **Gal** – galaktoza; **GlcNAc** – N-acetyloglukozamina; **HopZ** – jedno z białek należących do grupy zewnętrznych białek błonowych (*Helicobacter* outer membrane protein); **IARC** – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer); **IL-8** – interleukina 8; **LPS** – lipopolisacharyd; **MT1-MMP** – membranowa metaloproteaza macierzy (membrane-type matrix metalloprotease); **NeuAc** – kwas sialowy; **OipA** – zewnętrzne białko zapalne A (outer inflammatory protein A); **OMPs** – zewnętrzne białka błonowe (outer membrane proteins); **SabA** – adhezyna wiążąca kwas sialowy; **sabA** – gen kodujący adhezynę SabA; **VNTR** – zmienna liczba tandemowych powtórzeń aminokwasów (variable number of tandem repeats).

WPROWADZENIE

Helicobacter pylori jest mikroaerofilną, Gram-ujemną bakterią o spiralnym kształcie, zasiedlającą ludzki żołądek. Po raz pierwszy została wyizolowana przez Marshalla i Warrena w 1983 roku ze śluzu żołądkowego pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym [42,76]. Za odkrycie *Helicobacter pylori* i wyjaśnienie jej roli w indukcji stanu zapalnego błony śluzowej żołądka oraz choroby wrzodowej obaj naukowcy zostali nagrodzeni w 2005 roku Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny [46]. Poza stanami zapalnymi i wrzodami bakteria odpowiedzialna jest także za nowotwory żołądka. W 1994 roku, w oparciu o wyniki badań epidemiologicznych, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała *Helicobacter pylori* jako czynnik rakotwórczy I klasy [15]. Zakażenie *Helicobacter pylori* jest jedną z najbardziej powszechnych infekcji u ludzi [12]. Uważa się, że zainfekowana jest ponad połowa populacji ludzkiej, przy czym objawy kliniczne wykazuje tylko niewielka część, a nowotwór rozwija się zaledwie u około 1% zakażonych [1,4]. Szacuje się, że *Helicobacter pylori* jest przyczyną około 65% wszystkich nowotworów żołądka [6,54]. Rozpowszechnienie infekcji, która może trwać latami, różni się znacząco pomiędzy państwami, uzależnione jest w dużym stopniu od statusu socjoekonomicznego [58]. W krajach rozwijających się infekcja dotyczy około 70–90% dorosłych, a w krajach rozwiniętych 25–50% [21,22]. W Polsce zakażonych jest 40–60% ludzi [19]. Niski odsetek osób z objawami klinicznymi w stosunku do liczby zainfekowanych sugeruje istnienie mechanizmów obronnych gospodarza. Rozwój choroby zależy przede wszystkim od bakteryjnych czynników wirulencji, indywidualnych cech gospodarza, a także w pewnym stopniu od czynników środowiskowych np. palenia papierosów, diety [1].

Poznanie dokładnych mechanizmów oddziaływań zachodzących między bakterią i gospodarzem wydaje się podstawowym punktem w opracowaniu skutecznych strategii obrony przed patogenem. Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach sugerują istotną rolę mucyn żołądkowych, szczególnie MUC5AC i MUC1, w zapobieganiu infekcji. W pracy skupiono się na omówieniu najnowszej wiedzy dotyczącej interakcji *Helicobacter pylori* z wymienionymi mucynami.

ŚLUZ I MUCYNY ŻOŁĄDKOWE

Komórki nabłonkowe żołądka tworzą rodzaj zwartej pokrywy wysłanej śluzem. Śluz żołądkowy można podzielić na dwie warstwy: zewnętrzną, luźno przylegającą, grubszą część od strony światła żołądka oraz bardziej wewnętrzną, ściśle przylegającą do komórek nabłonka. Średnia grubość obu warstw wynosi około 300 µm [37]. Luźno przylegająca warstwa śluzu zewnętrznego jest stale usuwana i odnawiana. Śluz chroni komórki nabłonkowe przed szkodliwymi czynnikami chemicznymi, enzymatycznymi, mikrobiologicznymi i mechanicznymi [57]. W warstwie śluzu dochodzi do reakcji neutralizacji między jonami wodorowęglanowymi wydzielanymi przez komórki nabłonkowe i protonami przedostającymi się do śluzu ze światła żołądka. pH warstwy śluzowej przybiera wartości między kwasnym w świetle żołądka i obojętnym na powierzchni komórek nabłonkowych [49].

Tak więc zasadniczą funkcją warstwy śluzu jest blokadanie dostępu różnych czynników do komórek nabłonka [27,49]. Te ochronne właściwości śluzu przypisuje się głównie mucynom, których struktury cukrowe uczestniczą także w oddziaływaniach z adhezynami *Helicobacter pylori*.

Mucyny będące głównym składnikiem śluzu to wielkocząsteczkowe glikoproteiny o masach cząsteczkowych 250–2000 kDa, syntetyzowane przez komórki nabłonkowe. Łańcuchy cukrowe mucyn związane są głównie z seryną i treoniną rdzenia białkowego, tworząc liczne wiązania O-glikozydowe. Cukry stanowią najczęściej ponad 50% masy cząsteczki (często nawet 70–80%). Każda mucyna może zawierać do 100 różnych struktur oligosacharydowych [14,65]. Typową terminalną modyfikacją łańcuchów oligosacharydowych jest występowanie antygenów Lewis [39,49]. Węglowodany skupione są głównie w tzw. obszarach zmiennej liczby tandemowych powtórzeń aminokwasów (VNTR). Rozmiar i liczba tych powtórzeń są uzależnione od typu mucyny. W przypadku wielu genów mucynowych występuje polimorfizm liczby powtórzeń [37].

W zdrowym żołądku obecne są głównie dwie mucyny wydzielnicze MUC5AC i MUC 6 oraz mucyna związana z błoną komórkową MUC1. Mucyna MUC5AC jest wytwarzana przez komórki nabłonkowe powierzchniowe, natomiast

MUC6 przez komórki nabłonkowe gruczołów żołądkowych [26,50,63,65]. MUC5AC jest dominującym składnikiem śluzu żołądkowego [26,38,39,57]. Mucyny wydzielnicze występują głównie w formie oligomerycznych podjednostek połączonych ze sobą za pośrednictwem mostków disiarczkowych [37]. Mucyna błonowa MUC1, występująca w zdecydowanie mniejszej ilości w stosunku do mucyn wydzielniczych, obecna jest na powierzchni szczytowej komórek nabłonkowych. Składa się z domeny cytoplazmatycznej, transbłonowej i pozakomórkowej. Domena zewnętrzna może być proteolitycznie odłączana i może mieszać się z mucynami wydzielniczymi [75].

W śluzie żołądkowym może być obecna również mucyna ślinowa MUC5B [38], a także, szczególnie w przypadku zmian nowotworowych, mucyna jelitowa MUC2 [9,64].

ADHEZYNY *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori jest jedynym znanym organizmem zdolnym do kolonizacji nieprzyjaznego środowiska żołądka ludzkiego. Bakteria ginie w ciągu kilku minut w niskim pH światła żołądka. Mimo to ocenia się, że gęstość kolonizacji może dochodzić do 100 milionów bakterii/ml śluzu żołądkowego. Szacuje się, że około 20% komórek *Helicobacter pylori* w żołądku bytuje w obszarze obejmującym około 0–25 µm nad powierzchnią komórek nabłonka (gdzie odczyn jest bliski obojętnemu), częściowo przylegając do ich powierzchni [1,25,51]. Bakterie, które nie przylegają do nabłonka, są dość szybko usuwane z powierzchni komórek nabłonkowych i warstwy śluzu [30].

W celu kolonizacji śluzówki żołądka, patogen musi początkowo pokonać barierę mucyn wydzielniczych, a następnie albo przyłączyć się do struktur obecnych na szczytowej powierzchni komórek nabłonka lub uwolnić swoiste toksyny [1,56]. Bliski kontakt między *Helicobacter pylori* i nabłonkiem umożliwia bakterii zainicjowanie wielu zmian prowadzących do pełnego rozwoju infekcji, w tym stymulacji do wytwarzania czynników prozapalnych, np. IL-8 w komórkach nabłonka, nacieku granulocytów i uszkodzenia warstwy śluzowej [2,11,18,53,59]. Ponadto powierzchnia żołądka może być miejscem namnażania bakterii [1,77]. Tak więc przyleganie komórek bakterii do nabłonka żołądkowego wydaje się głównym etapem podczas rozwoju zakażenia [39,52].

Genom *Helicobacter pylori* zawiera ponad 30 genów determinujących ekspresję zewnętrznych białek błonowych (OMPs), do których należą m.in. adhezyny odpowiedzialne za oddziaływanie z antygenami cukrowymi mucyn, a także z innymi strukturami powierzchni nabłonka żołądkowego [1,7,67,79]. Przypuszcza się, że białka te odgrywają ważną rolę w optymalnej adaptacji bakterii do nieprzyjaznego środowiska, w którym bytuje. W latach 90 ub.w. zidentyfikowano dwa fukozylowane antygeny: H typ I i Lewis b jako mediatory w adhezji *Helicobacter pylori* do komórek nabłonkowych żołądka [7,39,78]. W 1998 r. Ilver i wsp. odkryli na powierzchni bakterii adhezynę, która rozpoznawała wspomniane struktury [28]. Adhezyna ta, najlepiej dotychczas poznana, określana jako BabA – adhezyna wiążąca antygeny grup krwi, kodowana jest przez gen *babA2* [78]. Kolejną poznaną adhezyną na powierzchni bakterii jest struktura SabA – adhezyna wiążąca kwas sjałowy,

kodowana przez gen *sabA* [41,66]. Minimalną strukturą rozpoznawaną przez SabA jest NeuAcα2-3Gal obecna w antygenie sjałowy Lewis x, którego podwyższone stężenie obserwuje się zwłaszcza w stanie zapalnym błony śluzowej żołądka [3,41]. Wśród białek błonowych *Helicobacter pylori* znajduje się wiele innych struktur uznawanych za adhezyny, dla których nie scharakteryzowano jednak odpowiadających im receptorów. Należą tu m.in. lipoproteiny AlpA, AlpB, HopZ [16,53,55], a także zidentyfikowane ostatnio zewnętrzne białko błonowe OipA, występujące w bardziej patogennych szczepach [17].

Ciekawym przystosowaniem *Helicobacter pylori* do środowiska, w którym bytuje jest występowanie lipopolisacharydów (LPSs; fosforylowanych lipoglikanów) na powierzchni zewnętrznej ściany komórkowej. LPS jest złożony z długołańcuchowego kwasu tłuszczowego, rdzeniowego łańcucha cukrowego o stałej budowie i zmiennego fragmentu łańcucha cukrowego, nazywanego antygenem O. Antygen ten wykazuje strukturalną homologię z antygenami Lewis występującymi w śluzie żołądkowym i na powierzchni nabłonka [47]. Uważa się, że struktury Lewis x i Lewis y są typowe dla 80–90% szczepów *Helicobacter pylori*; Lewis a i Lewis b są znacznie mniej powszechne [24,43,68]. Dane literaturowe donoszą, że szczególnie struktura Lewis x może brać udział w adhezji bakterii do komórek nabłonka. Jednak znaczenie tych interakcji i rodzaj odpowiednich receptorów nie są dokładnie poznane; przypuszcza się, że mogą tu mieć znaczenie oddziaływania typu lektynowego [20,40]. Występowanie LPS mającego struktury cukrowe homologiczne do struktur nabłonka żołądkowego może być rodzajem mimikry antygenowej. Zjawisko to może się przyczyniać do tolerancji immunologicznej antygenów bakteryjnych lub do wytwarzania auto-przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom nabłonka gospodarza, co jest obserwowane u pacjentów z przewlekłymi stanami zapalnymi żołądka [23,30,48].

Badania eksperymentalne wykazały, że szczepy *Helicobacter pylori* mogą adoptować ekspresję zewnętrznych białek błonowych do zmian zachodzących w środowisku gospodarza, w tym zmian w profilu glikozytacji składników śluzu żołądkowego, poprzez „włączanie” lub „wylączenie” ekspresji odpowiednich genów [5,69,70]. Wykazano także, że infekcja może do takich zmian doprowadzać. Badania eksperymentalne dowodzą, że zakażenie *Helicobacter pylori* może hamować syntezę mucyn żołądkowych biorących udział w oddziaływaniach z bakterią; po skutecznej eradykacji obserwuje się powrót do stanu prawidłowego [8,13,60].

MUCYNY ŻOŁĄDKOWE W ODDZIAŁYWANIACH Z *HELICOBACTER PYLORI*

Wyniki badań prowadzonych w różnych laboratoriach wskazują, że w bezpośrednich oddziaływaniach z *Helicobacter pylori* uczestniczą dwie mucyny żołądkowe. Jest to przede wszystkim mucyna wydzielnicza MUC5AC [30,34,73], a także według ostatnich doniesień mucyna błonowa MUC1 [34,36,44,45,61]. Według niektórych autorów żołądkowa mucyna wydzielnicza MUC6 nie uczestniczy w wiązaniu z bakterią, może jednak wykazywać działanie antybakteryjne przez hamowanie biosyntezy ważnego błonowego lipidu bakteryjnego, cholesterolo-α-D-glukopiranozydu



w rozwoju zakażenia. Wykazano, że antygeny cukrowe tej mucyny, a szczególnie Lewis b, sjało Lewis a czy sjało Lewis b mogą również wiązać bakterie za pośrednictwem adhezyn BabA i SabA [35,36,62]. Uważa się, że mucyna MUC1 ze względu na długą, sztywną, nitkowatą strukturę jej domeny pozakomórkowej (o długości 200–500 nm) oraz występowanie na szczytowej powierzchni komórek nabłonkowych, mogłaby być miejscem pierwszego, bliskiego kontaktu między komórkami gospodarza i *Helicobacter pylori* penetrującym warstwę mucyn wydzielniczych [45]. Mucyny wykazują duży polimorfizm genetyczny z powodu zmienności obszarów zmiennej liczby tandemowych powtórzeń aminokwasów (VNTR) w rdzeniu białkowym [37]. W przypadku mucyny MUC1 skutkuje to występowaniem domeny pozakomórkowej o różnej długości. Badania epidemiologiczne wykazały, że długość domeny pozakomórkowej jest powiązana z ciężkością zakażenia. W przypadku dłuższej domeny, mucyna efektywniej hamuje dostęp bakterii do nabłonka tworząc rodzaj przeszkody przestrzennej [45]; w przypadku krótszej domeny łatwiej dochodzi do rozwoju zakażenia ponieważ bakteria ma łatwiejszy dostęp do powierzchni komórek żołądka [10,75]. Powyższą tezę potwierdzono w badaniach na modelach zwierzęcych. Wykazano, że u myszy pozbawionych genu *Muc1*, odpowiedzialnego za wytwarzanie mucyny błonowej, obserwuje się zdecydowanie gęstszą kolonizację *Helicobacter pylori* i co za tym idzie myszy te są bardziej podatne na rozwój zakażenia w porównaniu z myszami mającymi wspomniany gen [45].

Na podstawie dostępnych danych literaturowych proponuje się następujący model oddziaływań między wspomnianymi mucynami a patogenem (ryc. 2). Ze względu na obfitość mucyny MUC5AC w śluzie żołądkowym i jej koekspresję z odpowiednimi receptorami bakterii, początkowo *Helicobacter pylori* penetruje warstwę śluzu przylegając do odpowiednich antygenów tej mucyny, kierując się w stronę powierzchni nabłonka zgodnie z rosnącym pH. Bakteria jest zdolna do rozrywania oligomerycznej struktury mucyn wydzielniczych, co może pomagać poruszać się bakterii w warstwie śluzu [12]. Na tym etapie część bakterii może być z powrotem wymywana do światła żołądka, a część może trafiać na odpowiednie receptory znajdujące się na domenie pozakomórkowej mucyny błonowej MUC1 wymieszanej z oligomerami MUC5AC. Przypuszcza się, że do pewnego stopnia MUC1, dzięki swojej, sztywnej strukturze jej domeny pozakomórkowej, daleko wystającej ponad powierzchnię nabłonka, może tworzyć rodzaj

fizycznej przeszkody i nie dopuszczać części bakterii do dalszego przenikania w kierunku komórek nabłonka żołądkowego. Poza tym MUC1 może działać jako rodzaj „uwalnianego” wabika. Jej domena pozakomórkowa, po związaniu z bakterią może być odłączana z komórek nabłonka żołądkowego przez działanie m.in. enzymów proteolitycznych ADAM 17 i MT1-MMP [71,72]. Przypuszcza się, że przyleganie komórek *Helicobacter pylori* do antygenów cukrowych MUC1 może stymulować sygnalizację wewnątrzkomórkową, w wyniku której dochodzi np. do aktywacji wspomnianych enzymów proteolitycznych i wielu zmian hamujących rozwój zakażenia. Podobne oddziaływanie wykazano dla *Pseudomonas aeruginosa* w badaniach na modelu komórkowym [33]. To, czy patogen wiąże się z antygenami mucyny wydzielniczej czy błonowej, zależy w dużym stopniu od glikozylacji mucyn i obecności swoistych adhezyn na powierzchni *Helicobacter pylori*.

PODSUMOWANIE

Podstawowym celem *Helicobacter pylori* w trakcie rozwoju zakażenia jest dotarcie do komórek nabłonka żołądkowego. Bezpośrednia adhezja bakterii do tkanki ma na celu przede wszystkim niszczenie komórek nabłonka, indukację procesu zapalnego i dostarczenie toksyn. Adhezja może umożliwić także uniknięcie mechanicznego „wymycia” bakterii z żołądka, promować inwazyjność i trwałość zakażenia. Ponadto powierzchnia komórek nabłonka może być miejscem namnażania bakterii.

Wyniki badań wskazują, że dwie mucyny żołądkowe, jako główne składniki śluzu, mogą pełnić główną rolę w ochronie przed rozwojem zakażenia *Helicobacter pylori*.

Przedstawiony w pracy model oddziaływań uwzględni zależności zachodzące między dwiema mucynami żołądkowymi, mucyną wydzielniczą MUC5AC i błonową MUC1 i *Helicobacter pylori*. Należy podkreślić, iż wiele aspektów proponowanych oddziaływań wymaga dokładniejszego zbadania. Ponadto bakteria oddziałuje prawdopodobnie także z innymi glikoproteinami powierzchni żołądka, zawierającymi swoiste antygeny cukrowe rozpoznawane przez adhezyny bakteryjne. Do częściczek tych należą na przykład integryny działające jako receptory adhezyny, pośredniczące w oddziaływaniach między komórkami [31]. Takie interakcje mogą mieć znaczenie zarówno w rozwoju zakażenia, jak też chronić przed infekcją.

PIŚMIENICTWO

- [1] Amieva M.R., El-Omar E.M.: Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 2008; 134: 306–323
- [2] Amieva M.R., Salama N.R., Tompkins L.S., Falkow S.: *Helicobacter pylori* enter and survive within multivesicular vacuoles of epithelial cells. *Cell Microbiol.*, 2002; 4: 677–690
- [3] Aspholm M., Olfat F.O., Norden J., Sonden B., Lundberg C., Sjostrom R., Altraja S., Odenbreit S., Haas R., Wadström T., Engstrand L., Semino-Mora C., Liu H., Dubois A., Teneberg S., Arnqvist A., Borén T.: SabA is the *H. pylori* hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans. *PLoS Pathog.*, 2006; 2: e110
- [4] Atherton J.C.: The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu. Rev. Pathol.*, 2006; 1: 63–96
- [5] Backstrom A., Lundberg C., Kersulyte D., Berg D.E., Boren T., Arnqvist A.: Metastability of *Helicobacter pylori* bab adhesin genes and dynamics in Lewis b antigen binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 16923–16928
- [6] Benjamin J.B., Jayanthi V., Devaraj H.: MUC 1 expression and its association with other aetiological factors and localization to mitochondria in preneoplastic and neoplastic gastric tissues. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411: 2067–2072
- [7] Boren T., Falk P., Roth K.A., Larson G., Normark S.: Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*, 1993; 262: 1892–1895
- [8] Byrd J.C., Yan P., Sternberg L., Yunker C.K., Scheiman J.M., Bresalier R.S.: Abberant expression of gland-type gastric mucin in the surface epithelium of *Helicobacter pylori*-infected patients. *Gastroenterology*, 1997; 113: 455–464
- [9] Carvalho F., David L., Aubert J.P., Lopez-Ferrer A., de Bolos C., Reis C.A., Gartner F., Peixoto A., Alves P., Sobrinho-Simoes M.: Mucin and mucin-associated carbohydrate antigens expression in gastric carcinoma-cell lines. *Virchows. Arch.*, 1999; 435: 479–485



- [10] Carvalho F., Seruca R., David L., Amorim A., Seixas M., Bennett E., Clausen H., Sobrinho-Simões M.: Muc1 gene polymorphism and gastric cancer – an epidemiological study. *Glycoconj. J.*, 1997; 14: 107–111
- [11] Censini S., Lange C., Xiang Z.Y., Crabtree J.E., Ghiara P., Borodovsky M., Rappuoli R., Covacci A.: Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 14648–14653
- [12] Clyne M., Dolan B., Reeves E.P.: Bacterial factors that mediate colonization of the stomach and virulence of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2007; 268: 135–143
- [13] Cooke C.L., An H.J., Kim J., Canfield D.R., Torres J., Lebrilla C.B., Solnick J.V.: Modification of gastric mucin oligosaccharide expression in Rhesus macaques after infection with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2009; 137: 1061–1071
- [14] Corfield A.P., Carroll D., Myerscough N., Probert C.S.: Mucins in the gastrointestinal tract in health and disease. *Front. Biosci.*, 2001; 6: D1321–D1357
- [15] Correa P., Houghton J.: Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2007; 133: 659–672
- [16] de Jonge R., Durrani Z., Rijpkema S.G., Kuipers E.J., van Vliet A.H., Kusters J.G.: Role of *Helicobacter pylori* outer-membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach. *J. Med. Microbiol.*, 2004; 53: 375–379
- [17] Dossumbekova A., Prinz C., Mages J., Lang R., Kusters J.G., Van Vliet A.H., Reindl W., Backert S., Saur D., Schmid R.M., Rad R.: *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of hopH gene polymorphism. *J. Infect. Dis.*, 2006; 194: 1346–1355
- [18] Dubois B., Boren T.: *Helicobacter pylori* is invasive and it may be a facultative intracellular organism. *Cell Microbiol.*, 2007; 9: 1108–1116
- [19] Dzieniszewski J., Jarosz M., grupa Robocza PTG: Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori* (rok 2004). Wytuczne opracowane przez grupę roboczą Polskiego Towarzystwa Genetycznego. *Gastroenterol. Pol.*, 2004; 11: 41–48
- [20] Edwards N.J., Monteiro M.A., Faller G., Walsh E.J., Moran A.P., Roberts I.S., High M.J.: Lewis X structures in the O antigen side-chain promote adhesion of *Helicobacter pylori* to the gastric epithelium. *Mol. Microbiol.*, 2000; 35: 1530–1539
- [21] Everhart J.E.: Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2000; 29: 559–578
- [22] Farinha P., Gascoyne R.D.: *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology*, 2005; 128: 1579–1605.
- [23] Heneghan M.A., McCarthy C.F., Janulaityte D., Moran A.P.: Relationship of anti-Lewis x and anti-Lewis y antibodies in serum samples from gastric cancer and chronic gastritis patients to *Helicobacter pylori*-mediated autoimmunity. *Infect. Immun.*, 2001; 69: 4774–4781
- [24] Heneghan M.A., McCarthy C.F., Moran A.P.: Relationship of blood group determinants on *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide with host Lewis phenotype and inflammatory response. *Infect. Immun.*, 2000; 68: 937–941
- [25] Hessey S.J., Spencer J., Wyatt J.L., Sobala G., Rathbone B.J., Axon A.T., Dixon M.F.: Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis. *Gut*, 1990; 31: 134–138
- [26] Ho S.B., Takamura K., Anway R., Shekels L.L., Toribara N.W., Ota H.: The adherent gastric mucous layer is composed of alternating layers of MUC5AC and MUC6 mucin proteins. *Dig. Dis. Sci.*, 2004; 49: 1598–1606
- [27] Hooper L.V., Gordon J.I.: Glycans as legislators of host-microbial interactions: spanning the spectrum from symbiosis to pathogenicity. *Glycobiology*, 2001; 11: 1R–10R
- [28] Ilver D., Arnqvist A., Ogren J., Frick I.M., Kersulyte D., Incecik E.T., Berg D.E., Covacci A., Engstrand L., Borén T.: *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*, 1998; 279: 373–377
- [29] Kawakubo M., Ito Y., Okimura Y., Kobayashi M., Sakura K., Kasama S., Fukuda M.N., Fukuda M., Katsuyama T., Nakayama J.: Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science*, 2004; 305: 1003–1006
- [30] Kobayashi M., Lee H., Nakayama J., Fukuda M.: Roles of gastric mucin-type O-glycans in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Glycobiology*, 2009; 19: 453–461
- [31] Kwok T., Zabler D., Urman S., Rohde M., Hartig R., Wessler S., Misselwitz R., Berger J., Sewald N., König W., Backert S.: *Helicobacter pylori* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature*, 2007; 449: 862–866
- [32] Lee H., Wang P., Hoshino H., Ito Y., Kobayashi M., Nakayama J., Seeberger P.H., Fukuda M.: α 1,4GlcNAc-capped mucin-type O-glycan inhibits cholesterol α -glucosyltransferase from *Helicobacter pylori* and suppresses *H. pylori* growth. *Glycobiology*, 2008; 18: 549–558
- [33] Lillehoj E.P., Kim H., Chun E., Kim K.C.: *Pseudomonas aeruginosa* stimulates phosphorylation of the epithelial membrane glycoprotein Muc1 and activates MAP kinase. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2004; 287: L809–L815
- [34] Linden S., Nordman H., Hedenbro J., Hurtig M., Boren T., Carlstedt I.: Strain- and blood group dependent binding of *Helicobacter pylori* to human gastric MUC5AC glycoforms. *Gastroenterology*, 2002; 123: 1923–1930
- [35] Linden S.K., Mahdavi J., Hedenbro J., Boren T., Carlstedt I.: Effects of pH on *Helicobacter pylori* binding to human gastric mucins: identification of binding to non-MUC5AC mucins. *Biochem. J.*, 2004; 384: 263–270
- [36] Linden S.K., Sheng Y.H., Every A.L., Miles K.M., Skoog E.C., Florin T.H.J., Sutton P., McGuckin M.A.: MUC 1 limits *Helicobacter pylori* infection both by steric hindrance and by acting as a releasable decoy. *PLoS Pathog.*, 2009; 5: e1000617
- [37] Linden S.K., Sutton P., Karlsson N.G., Korolik V., McGuckin M.A.: Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol.*, 2008; 1: 183–197
- [38] Linden S.K., Wickström C., Lindell G., Gilshenan K., Carlstedt I.: Four models of adhesion are used during *Helicobacter pylori* binding to human mucins in the oral and gastric niches. *Helicobacter*, 2008; 13: 81–93
- [39] Magalhaes A., Reis C.A.: *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells is mediated by glycan receptors. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2010; 43: 611–618
- [40] Mahdavi J., Boren T., Vandenbroucke-graels C., Appelmek B.J.: Limited role of lipopolysaccharide Lewis antigens in adherence of *Helicobacter pylori* to the human gastric epithelium. *Infect. Immun.*, 2003; 71: 2876–2880
- [41] Mahdavi J., Sonden B., Hurtig M., Olfat F.O., Forsberg L., Roche N., Angstrom J., Larsson T., Teneberg S., Karlsson K.A., Altraja S., Wadström T., Kersulyte D., Berg D.E., Dubois A., Petersson C., Magnusson K.E., Norberg T., Lindh F., Lundskog B.B., Arnqvist A., Hammarström L., Borén T.: *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science*, 2002; 297: 573–578
- [42] Marshall B.J., Warren J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984; 323: 1311–1315
- [43] Marshall D.G., Hynes S.O., Coleman D.S., O'Morain C.A., Smyth C.J., Moran A.P.: Lack of a relationship between Lewis antigen expression and cagA, CagA, vacA and VacA status of Irish *Helicobacter pylori* isolates. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 1999; 24: 79–90
- [44] McAuley J.L., Linden S.K., Png C.W., King R.M., Pennington H.L., Gendler S.J., Florin T.H., Hill G.R., Korolik V., McGuckin M.A.: MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 2313–2324
- [45] McGuckin M.A., Every A.L., Skene C.D., Linden S.K., Chionh Y.T., Swierczak A., McAuley J., Harbour S., Kaparakis M., Ferrero R., Sutton P.: Muc1 mucin limits both *Helicobacter pylori* colonization of the murine gastric mucosa and associated gastritis. *Gastroenterology*, 2007; 133: 1210–1218
- [46] Megraud F.: A humble bacterium sweeps this year's Nobel Prize. *Cell*, 2005; 123: 975–976
- [47] Monteiro M.A., Chan K.H., Rasko D.A., Taylor D.E., Zheng P.Y., Appelmek B.J., Wirth H.P., Yang M., Blaser M.J., Hynes S.O., Moran A.P., Perry M.B.: Simultaneous expression of type 1 and type 2 Lewis blood group antigens by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. Molecular mimicry between *H. pylori* lipopolysaccharides and human gastric epithelial cell surface glycoforms. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 11533–11543
- [48] Moran A.P.: Relevance of fucosylation and Lewis antigen expression in the bacterial gastroduodenal pathogen *Helicobacter pylori*. *Carbohydr. Res.*, 2008; 343: 1952–1965
- [49] Moran A.P., Gupta A., Joshi L.: Sweet talk: role of host glycosylation in bacterial pathogenesis of the gastrointestinal track. *Gut*, 2011; 60: 1412–1425
- [50] Nordman H., Davies J.R., Lindell G., de Bolos C., Real F., Carlstedt I.: Gastric MUC5AC and MUC6 are large oligomeric mucins that differ in size, glycosylation and tissue distribution. *Biochem. J.*, 2002; 364: 191–200

- [51] Nowak J.A., Forouzandeh B., Nowak J.A.: Estimates of *Helicobacter pylori* densities in the gastric mucus layer by PCR, histologic examination, and CLOtest. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1997; 108: 284–288
- [52] Odenbreit S.: Adherence properties of *Helicobacter pylori*: impact on pathogenesis and adaptation to the host. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2005; 295: 317–324
- [53] Odenbreit S., Swoboda K., Barwig I., Ruhl S., Boren T., Koletzko S., Haas R.: Outer membrane protein expression profile in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Infect. Immun.*, 2009; 77: 3782–3790
- [54] Parkin D.M.: The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer*, 2006; 118: 3030–3044
- [55] Peck B., Ortkamp M., Diehl K.D., Hundt E., Knapp B.: Conservation, localization and expression of HopZ, a protein involved in adhesion of *Helicobacter pylori*. *Nucleic Acids Res.*, 1999; 27: 3325–3333
- [56] Petersson C., Forsberg M., Aspholm M., Olfat F.O., Forslund T., Borén T., Magnusson K.E.: *Helicobacter pylori* SabA adhesin evokes a strong inflammatory response in human neutrophils which is down-regulated by the neutrophil-activating protein. *Med. Microbiol Immunol.*, 2006; 195: 195–206
- [57] Phillipson M., Johansson M.E., Henriksnas J., Petersson J., Gendler S.J., Sandler S., Persson A.E., Hansson G.C., Holm L.: The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2008; 295: G806–G812
- [58] Portal-Celhay C., Perez-Perez G.I.: Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes. *Clin. Sci.*, 2006; 110: 305–314
- [59] Rad R., Gerhard M., Lang R., Schoniger M., Rosch T., Schepp W., Becker I., Wagner H., Prinz C.: The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *J. Immunol.*, 2002; 168: 3033–3041
- [60] Radziejewska I., Borzym-Kluczyk M., Kisiel D.G., Namiot Z., Gindzieński A.: The influence of *Helicobacter pylori* patients' treatment on MUC1 content in gastric juice. *Hepatogastroenterology*, 2008; 55: 1887–1889
- [61] Radziejewska I., Borzym-Kluczyk M., Namiot Z., Stefańska E.: Glycosylation of mucins present in gastric juice: the effect of *Helicobacter pylori* eradication treatment. *Clin. Exp. Med.*, 2011; 11: 81–88
- [62] Radziejewska I., Leszczyńska K., Borzym-Kluczyk M., Namiot Z.: Assessment of interactions between mucins of gastric juice and *Helicobacter pylori* – preliminary study. *Hepatogastroenterology*, 2010; 57: 367–371
- [63] Reis C.A., David L., Carvalho F., Mandel U., de Bolos C., Mirgorodskaya E., Clausen H., Sobrinho-Simoes M.: Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and co-expression of other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. *J. Histochem. Cytochem.*, 2000; 48: 377–388
- [64] Reis C.A., David L., Correa P., Carneiro F., de Bolos C., Garcia E., Mandel U., Clausen H., Sobrinho-Simoes M.: Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) expression. *Cancer Res.*, 1999; 59: 1003–1007
- [65] Seregini E., Botti C., Massaron S., Lombardo C., Capobianco A., Boggi A., Bombardieri E.: Structure, function and gene expression of epithelial mucins. *Tumori*, 1997; 83: 625–632
- [66] Sheu B.S., Odenbreit S., Hung K.H., Liu C.P., Sheu S.M., Yang H.B., Wu J.J.: Interaction between host gastric sialyl-Lewis x and *H. pylori* SabA enhances *H. pylori* density in patients lacking gastric Lewis b antigen. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101: 36–44
- [67] Sheu B.S., Yang H.B., Yeh Y.Ch., Wu J.J.: *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric epithelium: a bug's first step is a novel target for us. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010; 25: 26–32
- [68] Sheu S.M., Sheu B.S., Yang H.B., Lei H.Y., Wu J.J.: Anti-Lewis X antibody promotes *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2007; 75: 2661–2667
- [69] Solnick J.V., Hansen L.M., Salama N.R., Boonjakuakul J.K., Syvanen M.: Modification of *Helicobacter pylori* outer membrane protein expression during experimental infection of Rhesus macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 2106–2111
- [70] Styer C.M., Hansen L.M., Cooke C.L., Gundersen A.M., Choi S.S., Berg D.E., Benghezal M., Marshall B.J., Peek R.M.Jr, Borén T., Solnick J.V.: Expression of the BabA adhesin during experimental infection with *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.*, 2010; 78: 1593–1600
- [71] Thathiah A., Blobel C.P., Carson D.D.: Tumor necrosis factor- α converting enzyme/ADAM 17 mediates MUC1 shedding. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 3386–3394
- [72] Thathiah A., Carson D.D.: MT1-MMP mediates MUC1 shedding independent of TACE/ADAM17. *Biochem J.*, 2004; 382: 363–373
- [73] Van de Bovenkamp J.H., Mahdavi J., Korteland-Van Male A.M., Buller H.A., Einerhand A.W., Boren T., Dekker J.: The MUC5AC glycoprotein is the primary receptor for *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Helicobacter*, 2003; 8: 521–532
- [74] Van den Brink G.R., Tytgat K.M., Van der Hulst R.W., Van der Loos C.M., Einerhand A.W., Büller H.A., Dekker J.: *H. pylori* colocalises with MUC5AC in the human stomach. *Gut*, 2000; 46: 601–607
- [75] Vinal L.E., King M., Novelli M., Green C.A., Daniels G., Hilken J., Sarner M., Swallow D.M.: Altered expression and allelic association of the hypervariable membrane mucin MUC1 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterology*, 2002; 123: 41–49
- [76] Warren J.R., Marshall B.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983; 321: 1273–1275
- [77] Wunder C., Churin Y., Winau F., Warnecke D., Vieth M., Lindner B., Zähringer U., Mollenkopf H.J., Heinz E., Meyer T.F.: Cholesterol glycosylation promotes immune evasion by *Helicobacter pylori*. *Nat. Med.*, 2006; 12: 1030–1038
- [78] Yamaoka Y.: Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World. J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 4265–4272
- [79] Yamaoka Y., Ojo O., Fujimoto S., Odenbreit S., Haas R., Gutierrez O., El-Zimaity H.M., Reddy R., Arnqvist A., Graham D.Y.: *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut*, 2006; 55: 775–781

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.

