

Christof Alexander Kolb

Dr. med.

Bedeutung der *Helicobacter pylori*-Pathogenitätsfaktoren CagA und VacA bei *Helicobacter pylori*-assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen

Geboren am 16.08.1971 in Stuttgart

Reifeprüfung am 14.06.1991 in Bad Wimpfen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991 bis WS 1998

Physikum am 06.09.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in St. Gallen, Luzern und Pforzheim

Staatsexamen am 11.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Stremmel

Die 1982 von Warren und Marshall entdeckte *Helicobacter pylori*-Infektion des Magens ist Ursache der chronischen TypB-Gastritis, der gastroduodenalen Ulkuserkrankung, des Magenkarzinoms sowie des MALT-Lymphoms des Magens. Gleichwohl erkrankt nur ein geringer Teil der Infizierten an einer der Folgeerkrankungen bzw. bleibt die *Helicobacter pylori*-induzierte Gastritis bei der Mehrzahl asymptomatisch. Ziel der Arbeit war, die *Helicobacter pylori*-Pathogenitätsfaktoren CagA und VacA als Risikofaktoren für das Magenkarzinom zu untersuchen und unterschiedliche *cagA*- und *vacA*-Allele in Beziehung zu *Helicobacter pylori*-assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen zu setzen.

Im ersten Teil der Studie wurden in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mittels EIA und einem geeigneten Western Blot-Verfahren Seroprävalenzen von Antikörpern gegen *Helicobacter pylori* und die hochimmunogenen Proteine VacA und CagA zwischen Magenkarzinompatienten und einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Sowohl in der Karzinom- als auch in der Kontrollgruppe traten *Helicobacter pylori*-Antikörper gleich häufig auf. In der

Gruppe der unter 65jährigen Patienten zeigte sich für *Helicobacter pylori*-Infizierte ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko, das in der Subpopulation der unter 50jährigen mit einem achtfach erhöhten relativen Risiko den höchsten Wert annahm.

Weiter konnte gezeigt werden, daß Infektionen mit CagA- und VacA-positiven *Helicobacter pylori*-Stämmen das Risiko einer Karzinomentstehung auf das Doppelte erhöhten. Während CagA-Antikörper in allen Altersgruppen unter den Karzinompatienten häufiger anzutreffen waren, traten Antikörper gegen VacA nur in der Gruppe der unter 65jährigen Karzinompatienten signifikant häufiger als in der zugehörigen Kontrollgruppe auf.

Antikörper gegen die Proteine CagA und VacA erhöhten das Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms des diffusen Typs und möglicherweise auch des intestinalen Typs. Das Geschlecht der Patienten hatte weder in der Karzinom- noch in der Kontrollgruppe einen Einfluß auf die Häufigkeit von Infektionen mit CagA- oder VacA-positiven *Helicobacter pylori*-Stämmen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden 71 *Helicobacter pylori*-Stämme aus Magenbiopsien und zwei Referenzstämme bezüglich Allele im *cagA*- und *vacA*-Gen, ihrer Expression der Proteine CagA und VacA sowie ihrer in vitro-Zytotoxizität untersucht und in Beziehung zur endoskopischen Diagnose gesetzt.

Patienten mit gastroduodenalen Ulkuserkrankungen waren häufiger mit *cagA*-positiven *Helicobacter pylori*-Stämmen infiziert als Patienten mit chronischer Gastritis. Stämme mit einer geringen Anzahl an Inserts in einem definierten Genabschnitt von *cagA* zeigten dabei eine signifikante Assoziation zur Ulkuserkrankung.

Gleiches gilt für das *vacA*-Allel s1. Stämme des Genotyps s1 waren signifikant mit gastroduodenale Ulzera assoziiert, während Stämme des Genotyps s2 in der Regel nur zu einer Gastritis führten. Die *vacA*-Allele s1 und m1 zeigten darüber hinaus eine enge Korrelation zum Expressionsverhalten von VacA und zur Präsenz des *cagA*-Gens. *Helicobacter pylori*-Stämme des *vacA*-Genotyps m1 oder m2 waren jedoch nicht mit dem klinischen Erscheinungsbild verknüpft. Ebenso zeigte die in vitro-Zytotoxizität von *Helicobacter pylori*-Stämmen an HeLa- oder HS 726T-Zellen keine signifikante Assoziation zu einem bestimmten Krankheitsbild.

Über die Genotypisierung von *Helicobacter pylori*-Isolaten ist eine Vorhersage des klinischen Erscheinungsbildes der *Helicobacter pylori*-Infektion möglich. Die größte Aussagekraft kommt dabei der Unterscheidung in die *vacA*-Subtypen s1 und s2 sowie der Bestimmung der Anzahl von Insertionen im *cagA*-Gen zu.