

Resüme

Helicobacter pylori (*H. pylori*) on Gram-negatiivne bakter, mis koloniseerib inimese mao limaskestast. Ligi pool maailma populatsioonist on nakatunud helikobakteriga. Tavaliselt saadakse infektsioon juba lapseas ning ravimata kestab see kogu elu. Nakatumine *H. pylori*-ga on tihti asümptomaatiline, aga mõningatel juhtudel võib põhjustada tõsiseid haiguseid, näiteks kroonilist gastriiti, maohaavandeid ja mao adenokartsinoomi. Seepärast on *H. pylori* esimese bakterina klassifitseeritud Maailma Terviseorganisatsiooni poolt kui I klassi kartsinogeen.

H. pylori nakkust seostatakse üldiselt maoga, aga bakter mõjutab ka teisi elundeid, näiteks maksa. Maks on inimkeha suurim näär, mille peamiseks ülesandeks on ainevahetuse regulatsioon. *H. pylori* võib olla riskifaktoriks erinevatele maksa patoloogiatele, näiteks hepatiidile, mitte-alkohoolsele rasvmaksale või hepatotsellulaarsele kartsinoomile. Vaatamata sellele, et *H. pylori* kahjulikku mõju maksale on näidatud, ei ole päris selge, millised mehhanismid neid kahjustusi põhjustavad. Maksarakkudes tekitab *H. pylori* invadosoome. Invadosoomid on väikesed F-aktiini rikkad rakk-maatriksi kontaktid, mis vahendavad kinnitumist maatriksile, keskkonna mehhanilist tunnetamist, migratsiooni ning maatriksi lagundamist.

Lõputöö teoreetilises osas antakse ülevaade *H. pylori*-st, sealhulgas kirjeldatakse bakteri virulentsusfaktoreid ning *H. pylori* erinevaid tüvesid. Lisaks kirjeldatakse *H. pylori* võimet indutseerida rakkude epiteliaal-mesenhümaalset üleminekut (EMT) ning bakteri rolli haiguste tekkes. See- järel kirjeldatakse maksa ehitust ja funktsiooni ning *H. pylori* mõju sellele elundile. Viimasena antakse ülevaade invadosoomidest, nende komponentidest ning moodustamiseks vajalikest signaalidest.

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida *H. pylori* infektsiooni poolt põhjustatud muutusi Huh7 maksavähi rakuliinis.

Töö eksperimentaalses osas uuriti *H. pylori* poolt põhjustatud põletikuvastust, EMT markerite reguleerimist ja signaaliradades esinevaid muutusi Huh7 rakkudes. Lisaks uuriti *H. pylori* poolt indutseeritud invadosoome ning nende markerite esinemist Huh7 rakkudes. Eksperimentaalse osa lõpus on näidatud primaarsete hepatotsüütidega tehtud katsete tulemused.

Käesoleva töö tulemustena näidati, et nakatamine *H. pylori*-ga põhjustab muutuseid Huh7 rakkude põletikuliste tsütokiinide regulatsioonis, EMT markerite tootmises ning signaliseerimises.

Töö tulemused on järgmised:

1. Huh7 rakkudes on põletikuline tsütokiin IL8 üles reguleeritud ning sekreteeritud vastusena erinevate *H. pylori* tüvedega nakatamisele. Selline rakuvastus on sarnane põletikuvastusega maoepiteeli rakkudes. Tsütokiin IL6-e ekspressioon on Huh7 rakkudes *H. pylori* poolt üles reguleeritud, mis erineb seni maoepiteeli rakkude kohta avaldatud tulemustest, kus IL6-e ekspressioon varieerub.

2. EMT marker CD44 on üles reguleeritud ning toodetud *H. pylori*-ga nakatamise vastusena Huh7 rakkudes sarnaselt maoepiteeli rakkudele. Markerid VIM ja FN1, mis on üles reguleeritud maoepiteeli rakkudes, ei näidanud muutusi maksarakkudes. CD44 lokaliseerub *H. pylori*-ga nakatatud Huh7 rakkude invadosoomides, näidates võimalikku CD44 rolli invadosoomide tekkes ning ka EMT protsessis.

3. Esialgsed signaaliradade uurimisega seotud tulemused näitavad, et *H. pylori*-ga nakatatud Huh7 rakkudes toimub ABL ning ERK kinaaside fosforüleerimine sarnaselt mao adenokartsinoomi AGS rakuliini rakkudele, aga SRC ja FAK kinaaside aktivatsiooni on vajalik edasi uurida optimeerides nakatamise ajaskaalat.

4. Töö tulemusena optimeeriti primaarsete hepatotsüütide eraldamise protokoll. Esialgsed tulemused kinnitavad, et põletikuvastus primaarsetes hepatotsüütides ja Huh7 rakkudes on sarnane. Stimuleeritud primaarsed hepatotsüüdid on võimelised moodustama Huh7 rakkudele sarnaste komponentidega invadosoome. Ka CD44 molekul lokaliseerub invadosoomides. Järelikult sobib Huh7 maksarakkude uurimise mudeliks, peegeldades primaarsete hepatotsüütide käitumist.

Käesolev töö annab ülevaate *H. pylori* tüvede poolt põhjustatud muutustest Huh7 rakkudes. Lõputöö tulemused annavad hea aluse *H. pylori*-ga nakatunud maksa edaspidiseks uurimiseks.