

***Helicobacter pylori* nakkusest tingitud muutused maksarakkude transkriptoomis ja NF-κB signaalirajas**

Johanna Kristina Tamm

Helicobacter pylori (*H. pylori*) on spiraalikujuline gram-negatiivne bakter, mis koloniseerib peamiselt inimese mao limaskestast umbes poolel maailma elanikkonnast. Enamjaolt nakatatakse bakteriga juba lapseas ja umbes 80% inimestest elavad kogu elu asümptomaatiliselt. *H. pylori* avastati 1982. aastal Austraalia arstide Robin Warreni ja Barry Marshalli poolt. 2005. aastal pälvisid nad füsioloogia või meditsiini Nobeli auhinna bakteri avastamise ning selle rolli tõestamise eest gastriidi ja peptilise haavandtõve korral. Maailma Terviseorganisatsioon on klassifitseerinud *H. pylori* 1. klassi kantserogeeniks, kuna ligikaudu 1%-l nakatunud isikutel areneb mao adenokartsinoom. *H. pylori* infektsioon võib kaasa aidata paljudele maovälistele haigustele, sealhulgas hepatiidile, mittealkohoolsele rasvmaksale ja hepatotsellulaarsele kartsinoomile. Kuigi on teada, et *H. pylori* võib kahjustada maksa, siis pole teada täpne mehhanism, mille abil *H. pylori* maksakahjustusi esile kutsub.

H. pylori nakkus põhjustab maksarakkudes aktiini tsütoskeleti ümberkorraldusi ning meie tööühma avaldamata andmed lubavad arvata, et see on osaliselt tingitud NF-κB signaaliraja aktivatsioonist ja sellega seotud põletikuvastusest. Varasemalt on näidatud, et NF-κB signaaliraja aktivatsioon on *H. pylori* virulentsusfaktorist CagA sõltuv ning raja aktiveerimine põhjustab ka CXCL8 ekspressioonitaseme tõusu, mis omakorda kutsub esile erinevaid patoloogiaid. Käesoleva töö eesmärgiks oli välja selgitada erineva patogeensusega *H. pylori* tüvede nakkuse mõju kahe maksa rakuliini geeniekspressioonile ning uurida NF-κB signaaliraja aktivatsiooni mRNA ekspressiooni tasandil. Magistritöö tulemusena:

1. Leiti, et Huh7 rakuliini ja IHH rakkude transkriptoomid on väga erinevad. Lisaks joonistus välja, et mõlemas rakuliinis on tugev nakatumisefekt *H. pylori* poolt, kuid Huh7 puhul avaldub see suuremalt.
2. Selgus, et nakatumise efekt on suurem, kui *H. pylori* tüvede vaheline varieeruvus. CagA-positiivsed tüved 7.13 wt ja J99 põhjustavad omavahel sarnaseid geeniekspressiooni muutusi. CagA-negatiivse tüve X47 poolt nakatatud rakkude muutused on unikaalsemad.
3. Analüüsi NF-κB signaaliraja aktivatsiooni ning leiti, et Huh7 rakuliinis on NF-κB signaaliraja komponendid tugevamalt mõjutatud *H. pylori*-ga nakatumisest kui IHH rakkude puhul.
4. Tuvastati NF-κB signaaliraja märklauageeni CXCL8 statistiliselt oluline ülesregulatsioon kõikide tüvedega nakatamise tulemusena Huh7 rakuliinis ning 7.13 wt ja J99 tüvedega nakatamise tulemusena IHH rakuliinis. CXCL8 on NF-κB signaaliraja märklauageen Huh7 rakkudes vastuseks *H. pylori* bakteritüvedega 7.13 wt ja J99 nakatamisele, kuid mitte X47 tüve puhul.

Antud magistritöö on esimene *H. pylori*-ga nakatatud maksarakkude transkriptoomi uuring ning annab hea aluse edasisteks uuringuteks. Üheks magistritöö edasiarenduseks võiks olla nakatamata maksarakkude omavaheline võrdlus, mis aitaks mõista nende erinevusi. Lisaks võiks kaasata teisi *H. pylori* tüvesid ja erinevaid nakatamise ajapunkte. Valideerimise osas saaks tulevastel uuringutes kasutada rohkemaid NF-κB signaaliraja märklauageene, mis kinnitaks sekveneerimistulemusi. Lisaks võiks uurida ekstratsellulaarse maatriksi komponentide ekspressiooni muutusi peale *H. pylori*-ga nakatamist, kuna meie laborigrupi avaldamata andmed näitavad, et kollageen I ja fibronectiin stimuleerivad podosoomi rosettide esilekutsumist Huh7 rakuliinis.