

Czynniki infekcyjne a proces apoptozy w błonie śluzowej przewodu pokarmowego

Infectious factors and a process of apoptosis in the mucosa of the gastrointestinal tract

Elżbieta Maciorkowska¹, Ewa Ryszczuk², Maciej Kaczmarski²

¹Zakład Medycyny Wieku Rozwojowego i Pielęgniarstwa Pediatricznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (6): 293–297

Słowa kluczowe: apoptoza, *Helicobacter pylori*.

Key words: apoptosis, *Helicobacter pylori*.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Maciorkowska, Zakład Medycyny Wieku Rozwojowego i Pielęgniarstwa Pediatricznego, Uniwersytet Medyczny, ul. Waszyngtona 15, 15-274 Białystok, tel. +48 85 745 05 65, faks +48 85 745 05 68, e-mail: emaciorkowska@o2.pl

Streszczenie

W zakażeniu *Helicobacter pylori* częstość występowania apoptozy, będącej naturalną, zaprogramowaną śmiercią komórki, zwiększa się z 2–3 do 16% (średnio 8%). Jednym ze szlaków patogenetycznych procesu apoptozy w błonie śluzowej przewodu pokarmowego jest szlak zewnątrzkomórkowy, zwany receptorowym, w którym aktywacji ulegają receptory Fas oraz receptor naskórkowego czynnika wzrostowego (EGFR). Kolejnym szlakiem patogenetycznym jest szlak wewnątrzkomórkowy, zwany mitochondrialnym, w którym dochodzi do aktywacji pobudzających i hamujących białek mitochondrialnych z rodziny Bcl-2. W badaniach wykazano, że *H. pylori* indukuje proces apoptozy błony śluzowej żołądka poprzez wyspę patogenności cag A, ureazę, lipopolisacharyd (LPS), cytotoksynę Vac A, monochloraminę, a także tlenek azotu. Indukcja procesu apoptozy przez *H. pylori* skutkuje powstaniem przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka i choroby wrzodowej. Z kolei inhibicja procesu apoptozy i indukcja procesu proliferacji ma związek z rozwojem procesu nowotworowego.

Wprowadzenie

Apoptoza jest naturalną, fizjologiczną, zaprogramowaną śmiercią komórki, niezbędną do prawidłowego funkcjonowania organizmu i utrzymania homeostazy wewnątrzkomórkowej. W błonie śluzowej żołądka fizjologiczna śmierć i odnowa komórek zachodzi co 3–5 dni, w tym 2–3% komórek błony śluzowej żołądka fizjologicznie podlega procesowi apoptozy. Z kolei w zakażeniu *Helicobacter pylori* częstość występowania komórek apoptotycznych w błonie śluzowej żołądka zwiększa się z 2–3 do 16% (średnio 8%).

Abstract

In gastric colonization by *Helicobacter pylori*, the frequency of apoptosis, a natural programmed death of a cell, increases from 2–3 to 16% (mean 8%). One of pathogenic pathways of apoptosis in the mucosa of the gastrointestinal tract is an extracellular pathway, called a receptive pathway, in which Fas receptors and an epidermal growth factor receptor (EGFR) get activated. Another pathogenic pathway is an intracellular pathway, called a mitochondrial pathway, in which mitochondrial proteins from the Bcl-2 family get activated or inhibited. The studies proved that *H. pylori* induced apoptosis of gastric mucosa via: cag A pathogenicity island, urease, lipopolisaccharide (LPS), cytotoxin Vac A as well as monochloramine and nitrogen oxide. A process of apoptosis induced by *H. pylori* results in chronic gastritis and ulcer disease, whereas inhibition of apoptosis and induction of proliferation is related to the development of a cancerous process.

Patomechanizm receptorowy apoptozy w błonie śluzowej przewodu pokarmowego

Proces apoptozy w błonie śluzowej przewodu pokarmowego przebiega za pośrednictwem dwóch niezależnych szlaków patogenetycznych. Jednym z nich jest szlak zewnątrzkomórkowy, zwany inaczej receptorowym, w przebiegu którego dochodzi do aktywacji mającego proapoptotyczne właściwości receptora Fas, nazywanego także receptorem CD95 czy też receptorem apoproteiny 1 (Apo-1), oraz działającego antyapoptotycznie receptora naskórkowego czynnika wzrostowego (*epidermal growth factor receptor* – EGFR).

Po przyłączeniu liganda (FasL) do receptora Fas dochodzi do jego przegrupowania, oligomeryzacji, a następnie wzbudzenia białek adaptorowych i utworzenia kompleksu wzbudzającego sygnały apoptotyczne (*death inducing signal complex* – DISC), w skład którego wchodzi receptor Fas i jego ligand „domena śmierci”, związana z receptorem Fas (FADD), oraz prokaspaza 8 [1]. Receptor CD95 poprzez tzw. domenę śmierci łączy się z pasującą domeną FADD, co powoduje wzbudzenie i oligomeryzację kaspazy 8. Wskutek powyższych przemian kaspaza 8 katalizuje aktywację efektorowych kaspaz, takich jak kaspaza 3 oraz kaspaza 7, będących wykonawczym elementem szlaku patogenetycznego apoptozy [2].

Kolejnym receptorem szlaku zewnątrzkomórkowego procesu apoptozy, który działa hamująco na procesy apoptozy, a pobudzająco na procesy proliferacji, jest EGFR. Receptor ten jest zbudowany z domeny zewnątrzkomórkowej, łączącej się poprzez domenę przez-błonową z domeną wewnątrzkomórkową, mającą aktywność kinazy tyrozynowej. Domena zewnątrzkomórkowa zawiera cztery podregiony, w tym domenę III odpowiedzialną za przyłączenie liganda [3].

Aktywacja EGFR prowadzi do jego homodimeryzacji, a następnie heterodimeryzacji, co z kolei powoduje autofosforylację jego pięciu reszt tyrozynowych (Tyr 1173, Tyr 1148, Tyr 1086, Tyr 1068, Tyr 992). Rezultatem powyższych procesów jest aktywacja kinazy tyrozynowej, prowadząca do wzbudzenia wielu szlaków patogenetycznych, w których biorą udział ras/raf/kinaza białkowa 1, aktywowana przez miogen, fosfolipaza C, kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), co z kolei aktywuje procesy proliferacji, a hamuje procesy apoptozy [4].

Patomechanizm mitochondrialny apoptozy w błonie śluzowej przewodu pokarmowego

Kolejnym szlakiem patogenetycznym procesu apoptozy jest szlak wewnątrzkomórkowy, zwany także mitochondrialnym, w przebiegu którego dochodzi do aktywacji zarówno białek pobudzających (Bax, Bak, Bok, Bad, Bim) i białek hamujących (Bcl-2, Bcl-xl) należących do rodziny Bcl-2.

W rodzinie białek pobudzających wyróżnia się dwie podgrupy:

- 1) białka zawierające dwa lub trzy regiony domeny (BH), zalicza się tu białka Bax, Bak, Bok, tj. BH1, BH2, BH3 i niezawierające regionu domeny BH4,
- 2) białka, takie jak Bad, Bim, w skład których wchodzi tylko jeden region BH3 domeny (BH) [5].

W badaniach dotyczących delekcji i mutagenезy genu kodującego α -helikalny segment domeny BH3 wykazano, że jest to najważniejsza domena warunkująca proapoptotyczne działanie białek pobudzających proces apoptozy. Na skutek translokacji białek proapoptotycznych

w obrębie błon mitochondrium, uwolniony z przestrzeni międzybłonowej cytochrom C łączy się z apoptotycznym czynnikiem 1 aktywującym proteazy (APAF-1), co z kolei powoduje przyłączenie nukleotydów dATP i ATP oraz następową oligomeryzację kompleksu cytochrom C–czynnik APAF-1. Cytochrom C wraz z czynnikiem APAF-1 oraz kaspazą 9 wchodzi w skład apoptosomu, którego aktywacja powoduje wzbudzenie efektorowych kaspaz apoptozy, tj. kaspazy 3 oraz kaspazy 7 [6]. Substratami kaspaz są białka strukturalne, enzymy przemian metabolicznych komórki oraz białka uczestniczące w cyklu komórkowym [7].

Czynniki infekcyjne a proces apoptozy

Znanych jest wiele bakterii patogennych indukujących bądź też hamujących proces apoptozy w organizmie gospodarza. Proces apoptozy wzbudzają enteropatogenne bakterie, takie jak *Salmonella typhimurium* [8], *Shigella* [9] i *Yersinia* [10].

Inwazyjny szczep *S. typhimurium* indukuje proces apoptozy makrofagów. Patomechanizm apoptozy wzbudzany przez tę bakterię nie został wyjaśniony, postuluje się udział wielu przekaźników, takich jak wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia, fosfolipaza A2, leukotrieny, kinaza białkowa, których produkcja wzrasta w zakażeniu inwazyjnym szczepem *S. typhimurium* [8].

Shigella wzbudza także proces apoptozy makrofagów, przebiegający przy udziale enzymu konwertującego, którego aktywacja powoduje z kolei zwiększenie produkcji IL-1 β inicjującej wzbudzenie wielu cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6, IL-8 oraz czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) [9].

Kolejną bakterią o proapoptotycznym działaniu jest *Streptococcus pyogenes*, który powoduje uszkodzenie mitochondrium i uwolnienie cytochromu C przy udziale białka mitochondrialnego Bax. W wyniku wyżej opisanych procesów dochodzi do aktywacji kaspazy 3 oraz kaspazy 9, będących enzymami wykonawczymi procesu apoptozy [11].

Bakterie *Pseudomonas aeruginosa* [12] i *Campylobacter jejuni* [13] aktywują procesy apoptozy poprzez oddziaływanie na strukturę porów zewnętrznej błony mitochondrium.

Escherichia coli z kolei hamuje proces apoptozy na drodze aktywacji kinazy tyrozynowej, a inhibicji fosfatydyloinozytolokinazy 3, stymulacji kinazy białkowej C oraz aktywacji jądrowego czynnika κ B (NF- κ B) [14].

Kolejną bakterią hamującą proces apoptozy jest *Chlamydia psittaci*, która – infekując komórki – prowadzi do translokacji białka mitochondrialnego Bax, ale w procesie tym nie dochodzi do aktywacji układu kaspaz. Antyapoptotyczne działanie *C. psittaci* wynika z blokowania

przez tę bakterię uwalniania z mitochondrium cytochromu C i następowej aktywacji układu kaspaz [15].

Bakterie *Chlamydia trachomatis* i *Rickettsia rickettsii* nie mają zdolności indukowania procesu apoptozy, co umożliwia tym patogenom wewnątrzkomórkowy wzrost i przetrwanie. *Rickettsia rickettsii* powoduje zwiększenie produkcji w komórkach organizmu gospodarza NF- κ B, który z kolei zapobiega procesowi apoptozy indukowanemu przez TNF- α , promieniowanie jonizujące oraz chemioterapeutyki [16].

Bakteria *H. pylori* indukuje proces apoptozy w błonie śluzowej przewodu pokarmowego za pośrednictwem szlaku receptorowego i białek mitochondrialnych Bcl-2.

Patomechanizm apoptozy w błonie śluzowej przewodu pokarmowego w zakażeniu *Helicobacter pylori*

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że proces apoptozy błony śluzowej żołądka w zakażeniu *H. pylori* indukowany jest przez czynniki wydzielane bezpośrednio przez tę bakterię, takie jak białko Cag A [17], ureaza [15], lipopolisacharyd (LPS) [18], cytotoksyna Vac A [19], monochloramina, a także tlenek azotu [20].

Białko Cag A o masie cząsteczkowej 120–140 kDa kodowane jest przez gen *cagA*, który wchodzi w skład grupy genów określanych mianem „wyspy patogenności”. „Wyspa patogenności” *cagA* odpowiada za aktywację NF- κ B, który z kolei jest czynnikiem regulującym aktywność genów uczestniczących w procesach zapalnych, proliferacji komórek i apoptozy [21]. Antyapoptotyczne działanie NF- κ B wiąże się z aktywacją przez ten czynnik transkrypcyjny ekspresji genów kodujących komórkowe inhibitory apoptozy c-IAP1 oraz c-IAP2. Proapoptotyczne działanie NF- κ B jest związane z kolei z indukcją procesu apoptozy w komórkach poddanych działaniu nadtlenu wodoru [22].

Wszystkie szczepy *H. pylori* wydzielają ureazę, której zasadniczą rolą, poza rozkładem mocznika, jest uwalnianie wielu proapoptotycznych cytokin, takich jak IL-6, IL-8 oraz TNF- α .

Lipopolisacharyd bakterii *H. pylori* jest mitogenem aktywującym monocyty, wpływającym na uwalnianie reaktywnego tlenu oraz stymulującym produkcję wielu działających proapoptotycznie interleukin, takich jak IL-1 β , TNF, IL-6 oraz IL-8 [23].

Cytotoksyna Vac A (białko o masie cząsteczkowej 95 kDa) prowadzi do aktywacji białka mitochondrialnego Bax, co z kolei skutkuje uwolnieniem z mitochondrium cytochromu C i wzbudzeniem procesu apoptozy.

Potthoff i wsp. metodą Western-blot dowiedli, że inkubacja komórek nabłonka błony śluzowej żołądka z bakterią *H. pylori* powoduje 4-krotne w porównaniu z grupą kontrolną zwiększenie aktywacji kaspazy 9,

2-krotne zwiększenie aktywacji kaspazy 8 i kaspazy 6, a aż 6-krotne zwiększenie aktywacji kaspazy 3. Nie obserwowali wpływu *H. pylori* na aktywność kaspazy 1 oraz kaspazy 7 [24].

Uwalniany w trakcie procesu zapalnego błony śluzowej żołądka tlenek azotu wykazuje działanie zarówno proapoptotyczne, jak i antyapoptotyczne. Proapoptotyczny wpływ poprzez stymulację procesu apoptozy ma miejsce w komórkach nabłonka i makrofagach. Antyapoptotyczne działanie tlenu azotu wynika z inaktywacji enzymów wzbudzających proces apoptozy, takich jak enzym konwertujący IL-1 β , białka proteazy cysteinowej, kaspaz oraz tkankowej transglutaminazy [25].

Chociaż większość badaczy podkreśla znaczenie bakterii *H. pylori* w indukcji procesu apoptozy w komórkach nabłonka błony śluzowej żołądka, to do pełnego zrozumienia patogennego wpływu tej bakterii w tym procesie ważne są także jej interakcje z komórkami układu immunologicznego gospodarza. Badacze Kim i wsp. postulują, że proces apoptozy neutrofilów w zakażeniu bakterią *H. pylori* odbywa się poprzez zewnętrzny szlak patomechanizmu apoptozy, tj. przy udziale receptora Fas i jego liganda FasL [26].

Menaker i wsp. wskazują, że indukcja apoptozy makrofagów w zakażeniu *H. pylori* moduluje odpowiedź immunologiczną ze strony gospodarza i prowadzi do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego. Podkreślają oni także, że indukcja procesu apoptozy makrofagów przez *H. pylori* odbywa się poprzez aktywację kaspazy 8, wzrost przepuszczalności błony mitochondrialnej i uwolnienie cytochromu C [27].

Gobert i wsp. dowodzą z kolei, że proces apoptozy makrofagów w wyniku infekcji *H. pylori* wiąże się z produkcją tlenu azotu w przebiegu zakażenia. Związek ten aktywuje arginazę II, enzym występujący w makrofagach, i powoduje przemianę L-argininy w L-ornitynę, która pod wpływem dekarboksylazy ornityny powoduje powstanie amin biogenych. Aminy biogenne (putrescyna, spermina i spermidyna) mają zdolność regulacji procesów migracji komórek, proliferacji i apoptozy [25]. Putrescyna ulega przemianom do spermidyny i sperminy, a podczas metabolizmu tych dwóch amin biogenych odpowiednio przez oksydazę sperminy i oksydazę spermidyny dochodzi do powstania nadtlenu wodoru aktywującego proces apoptozy poprzez depolaryzację błony mitochondrium, uwolnienie cytochromu C i aktywację kaspazy 3.

Infekcja *H. pylori* wiąże się z przewlekłym naciekaniem błony śluzowej antrum przez różnego typu komórki zapalne, w tym limfocyty T produkujące cytokiny odpowiedzi immunologicznej Th₁ (IL-2, IL-4, INF- γ), regulujące immunologiczno-zapalną odpowiedź gospodarza na zakażenie *H. pylori*. Indukcja procesu apoptozy przez tę

bakterię w puli komórek prezentujących antygen oraz w limfocytach T jest ważnym mechanizmem, za pośrednictwem którego dochodzi do zmiany odpowiedzi immunologicznej gospodarza z Th₂ do Th₁ [28]. Pod wpływem zakażenia *H. pylori* dochodzi do aktywacji prezentującej antygen komórki dendrytycznej i zwiększenia produkcji IL-8 aktywującej neutrofile oraz wielu cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6, IL-12, będących składową odpowiedzi Th₁ [29]. *Helicobacter pylori* nasila odpowiedź immunologiczną gospodarza poprzez stymulację procesu apoptozy, a zahamowanie procesu proliferacji limfocytów T na drodze wzrostu ekspresji w tych komórkach receptora Fas i jego liganda FasL [30].

Proces apoptozy błony śluzowej żołądka odgrywa ważną rolę w utrzymaniu jej integralności. Równowaga między procesami proliferacji i apoptozy błony śluzowej żołądka warunkuje jej homeostazę. Nieprawidłowa regulacja procesu apoptozy może wpływać na rozwój wielu chorób, takich jak przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa czy choroba nowotworowa. Indukcja procesu apoptozy w błonie śluzowej żołądka przez bakterię *H. pylori* skutkuje powstaniem przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka i choroby wrzodowej. Inhibicja procesu apoptozy i indukcja procesu proliferacji ma z kolei związek z rozwojem procesu nowotworowego.

Piśmiennictwo

1. Stoicov C, Cai X, Li H, et al. Major histocompatibility complex class II inhibits Fas antigen-mediated gastric mucosal cell apoptosis through actin-dependent inhibition of receptor aggregation. *Infect Immun* 2005; 73: 6311-29.
2. Sharp DA, Lawrence DA, Ashkenazi A. Selective knockdown of the long variant of cellular FLICE inhibitory protein augments death receptor-mediated caspase-8 activation and apoptosis. *J Biol Chem* 2005; 280: 19401-9.
3. Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, Poulsen HS, Poulsen HS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol* 1997; 8: 1197-206.
4. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127-37.
5. Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 1999; 13: 1899-911.
6. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 2001; 15: 2922-33.
7. Shibayama K, Doi Y, Shibata N, et al. Apoptotic signaling pathway activated by *Helicobacter pylori* infection and increase of apoptosis-inducing activity under serum-starved conditions. *Infect Immun* 2001; 69: 3181-9.
8. Monack DM, Raupach B, Hromockyj AE, Falkow S. Salmonella typhimurium invasion induces apoptosis in infected macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9833-8.
9. Zychlinsky A, Sansonetti PJ. Apoptosis as a proinflammatory event: what can we learn from bacteria-induced cell death? *Trends Microbiol* 1997; 5: 201-4.
10. Monack DM, Meccas J, Ghori N, Falkow S. Yersinia signals macrophages to undergo apoptosis and YopJ is necessary for this cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10385-90.
11. Nakagawa I, Nakata M, Kawabata S, Hamada S. Cytochrome c-mediated caspase-9 activation triggers apoptosis in *Streptococcus pyogenes*-infected epithelial cells. *Cell Microbiol* 2001; 3: 395-405.
12. Buommino E, Morelli F, Metafora S, et al. Porin from *Pseudomonas aeruginosa* induces apoptosis in an epithelial cell line derived from rat seminal vesicles. *Infect Immun* 1999; 67: 4794-800.
13. Zhu J, Meinersmann RJ, Hiatt KL, Evans DL. Apoptotic effect of outer-membrane proteins from *Campylobacter jejuni* on chicken lymphocytes. *Curr Microbiol* 1999; 38: 244-9.
14. Crane JK, Majumdar S, Pickhardt DF. Host cell death due to enteropathogenic *Escherichia coli* has features of apoptosis. *Infect Immun* 1999; 67: 2575-84.
15. Fan X, Gunasena H, Cheng Z, et al. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165: 1918-24.
16. Clifton DR, Goss RA, Sahn SK, et al. NF-kappa B-dependent inhibition of apoptosis is essential for host cell survival during *Rickettsia rickettsii* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4646-51.
17. Le'Negrate G, Ricci V, Hofman V, et al. Epithelial intestinal cell apoptosis induced by *Helicobacter pylori* depends on expression of the cag pathogenicity island phenotype. *Infect Immun* 2001; 69: 5001-9.
18. Kawahara T, Teshima S, Kuwano Y, et al. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide induces apoptosis of cultured guinea pig gastric mucosal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G726-34.
19. Yamasaki E, Wada A, Kumatori A, et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic proteins Bax and Bak, leading to cytochrome c release and cell death, independent of vacuolation. *J Biol Chem* 2006; 281: 11250-9.
20. Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 16-26.
21. Beuerle PA, Baltimore D. NF-kappaB: ten years after. *Cell* 1996; 87: 13-20.
22. Dumont A, Hehner SP, Hofmann TG, et al. Hydrogen peroxide-induced apoptosis is CD95-independent, requires the release of mitochondria-derived reactive oxygen species and the activation of NF-kappa B. *Oncogene* 1999; 18: 747-57.
23. Bliss CM Jr, Golenbock DT, Keates S. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide binds to CD14 and stimulates release of interleukin-8, epithelial neutrophil-activating peptide 78, and monocyte chemoattractant protein 1 by human monocytes. *Infect Immun* 1998; 66: 5357-63.
24. Potthoff A, Ledig S, Martin J, et al. Significance of the caspase family in *Helicobacter pylori* induced gastric epithelial apoptosis. *Helicobacter* 2002; 7: 367-77.
25. Gobert AP, Cheng Y, Wang JY, et al. *Helicobacter pylori* induces macrophage apoptosis by activation of arginase II. *J Immunol* 2002; 168: 4692-700.

26. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS, Kim CY. Apoptosis of human gastric epithelial cells via caspase-3 activation in response to *Helicobacter pylori* infection: possible involvement of neutrophils through tumor necrosis factor alpha and soluble Fas ligands. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 40-8.
27. Menaker RJ, Ceponis PJM, Jones NL. *Helicobacter pylori* induces apoptosis of macrophages in association with alterations in the mitochondrial pathway. *Infect Immun* 2004; 72: 2889-98.
28. Mohammadi M, Czinn S, Redline R, Nedrud J. *Helicobacter*-specific cell-mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. *J Immunol* 1996; 156: 4729-38.
29. Kranzer K, Söllner L, Aigner M, et al. Impact of *Helicobacter pylori* virulence factors and compounds on activation and maturation of human dendritic cells. *Infect Immun* 2005; 73: 4180-9.
30. Koyama S. Apoptotic depletion of infiltrating mucosal lymphocytes associated with Fas ligand expression by *Helicobacter pylori* – infected gastric mucosal epithelium: human glandular stomach as a site of immune privilege. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 773-80.