

## 인간 위 속 헬리코박터 파이로리: 공생인가 질병인가?

정대영, 김태호

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

### *Helicobacter pylori* in Human Stomach: Can It Be Called Mutualism or a Disease?

Dae Young Cheung and Tae Ho Kim

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has been a major concern as a gastric pathogen with unique features since discovered in the end of the 20th century. Recent data on comparative genome study have revealed that *H. pylori* has successfully survived with its host though over 58,000 years of evolution and migration from continent to continent. To maintain the symbiotic relationship with human, *H. pylori* has come up with ways to induce host tolerance as well as exert harmful injuries. Studies about *H. pylori* have accumulated the knowledge about how the cellular and molecular interactions are controlled and regulated to decide whether the symbiotic relationship is directed to diseases or peaceful mutualism. We reviewed recent literatures and research outcomes about the *H. pylori* and host interaction in molecular and cellular basis. (Korean J Gastroenterol 2012;59:329-337)

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Immunity; Tolerance; Symbiosis

## 서론

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)는 지난 세기말 Warren과 Marshall에 의해 발견된 이후 감염병의 새로운 모델이자 위암의 원인으로써 꾸준히 연구의 대상으로 주목되어 왔다. 인간과 *H. pylori*의 공존의 역사에 대하여 아직 명확한 결론은 없으나 유전체의 비교분석 연구를 통하여 *H. pylori*가 적어도 5만 8천년 전 동아프리카 대륙의 인류와 함께 대륙을 이동하고 진화하였다는 사실은 알려져 있다.<sup>1</sup> 전세계 인구의 반 이상에서 *H. pylori*는 위점막 내에 존재하고 있으며, 이중 1-15%에서만 관련된 질병이 일어난다는 사실은 *H. pylori*와 인간 숙주와의 관계가 감염 질환인지 또는 상리/편리 공생의 관계인지 명확하게 구분하는 것을 쉽지 않게 한다. 향후 인류와 *H. pylori*의 안전한 공생의 유지 또는 백신 개발 등을 통한 적절한 방어 수단의 개발을 위해서는 *H. pylori*와 인간 숙주

와의 관계를 체계적이고도 면밀하게 분석할 필요가 있다. 이 글에서는 분자 세포학적 측면에서 *H. pylori*와 위 상피세포의 상호작용과 실제 임상현상과 관련하여 해석하는 최근의 노력들을 고찰해 보고자 한다.

## 본론

### 1. *H. pylori*와 인간 숙주 간 공생의 특성

공생은 세균에 의한 감염이 일어나기 위한 생물학적 선제 조건이다. 그러나 세균이 인체의 피부나 점막의 물리적 장벽을 극복하고 침습하여 증식하는 감염의 상태가 모든 종의 인간 숙주 내 세균에서 발생하는 사건은 아니다. 공생은 세균과 숙주의 이롭고 해로움의 방향에 따라서 상리공생(mutualism)과 편리공생(commensalism), 편해공생(amensalism), 그리고 기생(parasitism)으로 구분할 수 있다. 위장관 내 존재

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김태호, 420-717, 부천시 원미구 소사로 327, 가톨릭대학교 부천성모병원 내과

Correspondence to: Tae Ho Kim, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea. Tel: +82-32-340-7017, Fax: +82-32-340-7227, E-mail: kimtaeho@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

하는 정상 세균총은 숙주에 해를 미치지 않는 편리공생이라는 것이 과거의 개념이었으나, 최근 위장관 내 정상 세균총이 인간의 개체의 면역 형성에 기여하고 vitamin을 생산하며 병원성 세균의 정착을 억제하는 바가 알려짐에 따라 상리공생의 형태로 분류하고 있다.

인간 숙주에 대한 *H. pylori*의 관계는 명확하게 단정하기는 어렵다. *H. pylori*는 인체 숙주에서 소화성 궤양과 만성 위축성 위염, 위선암으로 연결되는 소화기질환의 원인이다. 일부 림프종과 특발성 혈소판 감소성 자반증은 *H. pylori*의 감염과 관련되어 발병하고 제균 후 치료가 된다. *H. pylori* 감염 후 interleukin (IL)-1, IL-6, INF- $\alpha$ 와 TNF- $\alpha$  등 염증성 사이토카인의 분비는 혈중지질농도를 변화시켜 총 콜레스테롤, 저밀도지단백, 지단백(a), 아포-B와 중성지방의 농도를 높이고 HDL을 저하시킬 뿐 아니라,<sup>2</sup> 동맥경화와 관상동맥질환의 발생과 양의 상관관계를 가지고 있다.<sup>3</sup> 그러나 *H. pylori*에 의한 숙주의 보호 효과도 존재한다. *H. pylori* 감염은 인간 숙주의 면역계를 Th1 방향으로 유도함으로써 *Mycobacterium tuberculosis*에 노출 시 숙주의 면역반응을 항진시키므로 결핵의 발병을 간접적으로 억제하는 효과가 있다.<sup>4</sup> 또 *H. pylori*의 보균율과 소아 알러지성 천식의 유병률이 서로 역상관관계에 있는 것은 잘 알려진 사실이다. 동물 실험에서 *H. pylori*의 감염은 살모넬라에 의한 장염의 증상을 완화시키며,<sup>5</sup> 사람과 연관된 현상으로서 *H. pylori*의 보균과 염증성 장질환의 발생이 역 상관관계를 가지고 있다.<sup>6,7</sup> 이러한 *H. pylori*와 인간 숙주 사이 상호작용 결과의 다양성은 *H. pylori* 자체의 세균적 특성, 숙주의 유전적 감수성과 식습관을 포함한 다양한 외부 환경적 요인이 복합적으로 작용할 것이다. 현재까지 *H. pylori*의 역할에 대하여 옹호론적 주장은 그 근거가 아직 많지 않고, 상대적으로 열악한 것이 사실이다.

그러나 *H. pylori*의 위장 내 존재가 보편적이었던 과거 시대의 인간 숙주에서, 즉 매우 열악한 위생 환경에 살았던 인간 숙주에게서 *H. pylori*가 일정 부분 면역계의 균형 추로서 작용하였거나 현재보다 낮은 수준의 병원성을 가지고 공생하였을 가능성이 있다. *H. pylori*의 최소 유전자 세트는 약 1,200개의 유전자로 매우 잘 보존되어 있는 한편, 변이체(variome)는 지역에 따라 상이한 균주와 숙주의 생리적 생태적 변화에 따라 그 조합과 구조가 매우 다양하기 때문에 미생물의 적응과 진화 모델로서 연대 진화(chronological evolution) 연구의 매우 흥미로운 대상이다. 이러한 연구에서 남미대륙의 페루인에서 분리한 균주의 유전자 분석은 페루 원주민의 Cags island (CagPAI) 유전자에서는 *cagA* 유전자가 포함되어 있지 않으나 유럽인의 도래 이후 유럽인의 *cagA* 유전자가 새로이 삽입된 페루인의 CagPAI 유전자가 존재하는 것을 확인하였다.<sup>8</sup> 또 다른 유전자 분석연구는 *cagA* 염기 서열을 비교하

여 인도인 균주에서 인도아리아인과 초승달 지역의 신석기인의 유전자가 서로 혼재된 것으로도 확인한 바 있다.<sup>9</sup> 이렇게 CagA와 VacA를 포함하여 지역별로 다르게 나타나는 *H. pylori*의 유전적 다양성은 *H. pylori*의 병원성이 진화와 이동의 과정 동안 *H. pylori*의 생존과 적응 과정에서 외인성으로 획득된 특성일 가능성을 시사한다.

## 2. *H. pylori*에 의한 위점막 손상과 면역반응

*H. pylori* 감염 시 관찰되는 위점막에 발생하는 염증은 중성구, 림프구, 형질세포 및 대식세포 등 다양한 염증세포의 침윤 및 활성화가 주된 소견이다. 상피세포와 염증세포로부터 유리된 다양한 사이토카인은 염증세포의 침윤을 조절할 뿐 아니라 위점막 상피세포에 직접적 손상과 세포 내 단백질과 DNA의 변성을 야기하여 염증성 질환과 암성 변화를 일으킨다. 특히 *H. pylori* 감염 초기에 위점막에서 관찰되는 다양한 급성 염증세포 중 다형 백혈구를 유도하는 물질이 염증반응의 주요 매개체이다.

### 1) *H. pylori*의 접촉에 따른 점막 상피의 화학적 손상

*H. pylori*의 감염 후 점막 상피의 화학적 손상은 반응 산소종(reactive oxygen species, ROS)과 반응 질소종(reactive nitrogen species, RNS) 등 산화 스트레스의 정도에 비례하여 발생한다.<sup>10,11</sup> *H. pylori*의 감염 후 ROS/RNS의 생산은 중성구, 혈관내피세포, 위 점막세포와 *H. pylori* 자체에서 유도되며, 이중 중성구가 가장 주된 ROS/RNS 분비 세포로 여겨지고 세포 내 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate 산화효소(NADPH oxidase, Nox)가 그 생산에 촉매로 작용한다.<sup>12,13</sup> ROS에 의한 손상 기전은 *H. pylori*를 포식한 중성구 내부의 식포(phagosome)에서는 초과산화물(superoxide,  $O_2^-$ )이 생산되고, 초과산화물은 과산화물제거효소(superoxide dismutase, SOD)에 의해 과산화수소( $H_2O_2$ )로 전환된다.  $H_2O_2$ 는 세포막을 투과하여 세포 외 공간에서 myeloperoxidase (MPO)에 의하여 치아염소산(hypochlorous acid, HOCl)으로 전환되는데 이는  $H_2O_2$ 보다 100배 이상의 독성을 가진다.  $H_2O_2$  중 일부는  $O_2^-$ 와 반응하여 hydroxyl radicals (OH)를 만든다. 이 두 가지의 ROS, HOCl과 OH는 일반적으로 인접한 세균에 독성을 가지고 사멸을 유도하지만, 위점막 내에서 *H. pylori*에 대한 효과는 상대적으로 매우 낮아 ROS의 과생산이 유도되고 이로 인하여 점막 세포의 손상이 초래된다. 위점막 상피세포에서의 ROS 생산은 *H. pylori*의 TLR4 활성화와 CagA 독소 단백질의 세포 내 작용을 통하여 일어난다. *H. pylori*의 지질다당류(Lipopolysaccharide, LPS)는 세포막의 TLR4를 통하여 세포 내 Nox 발현을 증가시키고 이로써 초과산화물을 생산하게 된다.<sup>14</sup> 또 *H. pylori*의 세포 독성 요소인 CagA와 peptidoglycan은 type IV secretion

system (T4SS)을 통하여 상피세포 안으로 직접 주입되는데, CagA는 상피세포 내 미토콘드리아로부터 ROS 생산을 증가시키고 세포의 성장을 촉진한다.<sup>15</sup> RNS에 의한 산화 스트레스는 *H. pylori*의 urease에 의해 발생한다. Urease는 위점막 내 요소를 분해하여 암모니아(NH<sub>3</sub>)를 생산하는데, 이 NH<sub>3</sub>는 중성구에서 분비된 HOCl과 반응하여 더욱 독성이 강한 monochloramine (NH<sub>2</sub>Cl)이 된다. NH<sub>2</sub>Cl은 세포막을 자유롭게 통과하여 세포 내 성분을 산화시키게 된다.

## 2) *H. pylori*의 접촉에 따른 점막 상피세포 형태 및 운동성 변화

*H. pylori*와 위 상피세포의 접촉에 따른 변화를 알아보기 위하여 인간 위 상피세포주와 *H. pylori*를 같이 배양하며 관찰하면 시간에 따른 형태학적 변화를 알 수 있다. 첫 1-2시간 동안 고정된 세포가 운동성을 가지게 되고 3-4시간째 원형의 세포가 길쭉하게 외형이 변화하여 벌새 모양(hummingbird phenotype)으로 되고, 3-6시간째에는 세포질 내 공포가 형성되며 24-48시간째 세포자멸이 생긴다. 이러한 변화에는 *H. pylori*의 독소인 CagA가 중요한 역할을 한다. CagA는 CagPAI에 의해 코딩되어 있으며, CagPAI에는 CagA와 함께 T4SS를 구성하는 CagY, CagL, CagE 등의 단백질의 코드를 함께 포함하고 있다. CagY는 T4SS의 막관통단백질(transmembrane domain)을 구성하고, CagL은 T4SS가 상피세포의 세포막  $\alpha 5\beta 1$ -integrins에 부착할 수 있도록 하며, CagE는 NTPase로서 CagA가 능동적으로 T4SS를 통하여 전달될 수 있도록 역할을 하고 있다. 이 중 CagL은 유전자의 결실(in-frame deletion) 또는 중복(duplication)이 빈번하여 숙주 항체로부터의 면역반응을 회피하는 데 기여하고 있다.

세포질 내로 이동한 CagA는 Src에 의하여 인산화 활성화되며, 활성화된 CagA는 scr homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 2 (SHP-2)를 활성화하고, SHP-2는 ras, raf, MEK, ERK 신호전달계를 활성화함으로써 핵 내 IL-8 전사를 증가시키는 한편, 세포의 형태학적 변화와 비정상적 세포분열 신호를 유도한다. 이 과정에서 matrix metalloproteinase (MMP)-7가 활성화되어 상피세포의 이동을 용이하게 한다.<sup>16</sup> 세포질 내 증가된 활성화 CagA는 c-src tyrosine kinase (csk)를 인산화하고, 활성화된 csk는 src의 인산화 위치를 Y418에서 Y527로 이동시킴으로써 인산화 src의 구조를 변화시키며 기능적 불활성화를 유도한다. Src의 기능적 불활성화는 세포 간 adhesion과 신호전달을 조절하는 Vinculin 단백질, actin 결합에 관여하는 Cortactin 단백질, 세포막의 미세융모의 표현, 막 단백질과 필라멘트 actin의 연결에 관여하는 Ezrin 단백질의 기능의 억제로 연결되어 세포의 형태와 운동성, 침습성의 변화를 야기한다. Scr 외 Abl tyrosine kinase도 CagA 인산화 활성화에 관여한다. CagA/Abl/CrkII

복합체는 Rac1-GTP계 신호전달을 유도하고, actin-세포골격 재배열(cytoskeletal rearrangement)을 일으켜 결국 세포의 분산과 신장을 유발한다.<sup>17</sup>

CagA는 인산화를 통한 활성화 뿐 아니라 탈인산화된 형태에서도 세포 내 신호전달계를 활성화하여 세포 내 변화를 유도한다. 탈인산화된 CagA는 상피세포의 밀착결합 골격단백질(tight-junction scaffolding protein)인 ZO-1과 결합접착 분자(junction adhesion molecule, JAM)에 변화를 유발하여 상피층의 장벽기능을 파괴하고 상피세포의 이행성 변화(dysplastic alteration)를 유도한다. 종합적으로, 세포질 내로 이동한 CagA에 의한 상피세포의 형태와 운동성의 변화는 *H. pylori*에 의한 암화에서 좀더 진행된 표현형을 형성하는 데 기여하게 된다.<sup>18</sup> 위 상피세포의 *H. pylori*에 의한 운동성 증가에 대하여 선택 COX 억제제인 celecoxib는 *H. pylori*의 flagella 운동성을 감소시키고 flagellin과 urease 등의 발현을 감소시키며 상피세포의 부착도 억제한다.<sup>19</sup> 이는 NSAID 사용자에서 위암의 발생이 상대적으로 낮은 것을 간접적으로 설명한다.<sup>20</sup>

## 3) *H. pylori*의 접촉에 따른 점막 상피세포 회전율의 변화 (alteration in cellular turnover)

*H. pylori* 감염은 위 상피세포의 회전율, 즉 증식과 자멸(apoptosis)의 속도를 변화시킴으로써 위 상피의 위축이나 과증식을 일으킬 수 있다. *H. pylori*에 의한 상피세포의 자멸에는 *H. pylori* 균주의 독소인 VacA로 인한 기전과 활성화된 T세포에 의한 기전이 관여한다. VacA 단백질은 vacA 유전자에 의해 전사되는 87-95 kD 크기의 독소로서 *H. pylori* 균주의 세포막 밖으로 분비된다. VacA 독소는 상피세포의 막 수용체에 부착한 후 세포막에서 소중합체(oligomer)를 형성하여 세포질 내로 이동하는데, 이 소중합체는 음이온 선택 통로(anion selective channel)로 기능하여 세포질 내 공포(vacuole)를 만들거나 미토콘드리아의 내막에서 막전위를 감소시키고, cytochrome c를 방출하여 caspase-3를 활성화함으로써 세포 자멸을 유도한다.<sup>21</sup> *H. pylori*의 urease도 세포 자멸에 관여한다. Urease는 상피세포의 class II MHC molecules에 결합하여 세포 자멸을 유도하는데,<sup>22</sup> 상피세포의 class II MHC 표현은 *H. pylori* 감염 후 증가하게 되어 일종의 양성 되먹임으로 세포 자멸이 이루어진다.<sup>23</sup> 활성화 T세포에 의한 상피세포 자멸은 perforin 매개 직접적 세포 독성, Fas-FasL 매개 세포 자멸 기전, TNF- $\alpha$ 에 의한 세포 자멸 기전이 주된 경로이다. 이중 Fas-FasL 매개 세포 자멸에 대하여는 *H. pylori* 감염이 간접적 영향을 미치게 되는데, 감염된 상피세포에서 Fas 수용체의 발현이 증가됨으로써 세포 자멸의 감수성이 더욱 높아지게 되는 것이다.<sup>24,25</sup> 이러한 증거로 Fas 결핍 마우스는 야생종 마우스에 비해 *H. felis* 감염 후 위점막 염증과 세포

자멸사 정도가 적다.<sup>26</sup> 그 외 산화 스트레스도 세포 자멸의 원인 중 하나이다. 과도한 산화 스트레스는 세포 핵 내 DNA의 손상을 일으키고 세포 자멸을 초래한다.<sup>27</sup> 또한 숙주의 유전자인 IL-1 $\beta$  gene promoter의 다형성이 *H. pylori*에 의한 위축성 위염이나 위암의 위험인자로 알려졌는데,<sup>28</sup> 이는 IL-1 $\beta$ 가 Fas, NF- $\kappa$ B 그리고 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 등 다양한 세포 내 신호전달체계를 자극하여 세포자멸사를 유도하기 때문이다.

반대로 *H. pylori* 감염은 상피세포의 증식을 유도한다. 비정상적 증식에는 *H. pylori*의 CagA 독소와 다양한 사이토카인이 관여하고 있다. *H. pylori*의 CagA는 src tyrosine kinase에 의해 인산화 활성화되거나, 또는 탈인산화한 형태로 ras 신호 전달계를 활성화하여 세포 증식을 유도한다. 또 다른 경로로는 cagA가 NF $\kappa$ B와 무관하게 MAPK 경로를 통하여 상피세포의 세포 주기 조절인자인 cyclin D1의 전사를 증가시킴으로써 증식을 유도하는 것이 알려져 있다.<sup>29</sup> Gastrin, iNOS 및 COX-2의 증가 또한 세포 증식을 유도한다.<sup>30</sup> Epithelial growth factor (EGF)와 vascular epithelial growth factor (VEGF) 등과 같은 세포 성장인자와 염증을 유도하는 사이토카인과 케모카인도 세포 성장을 유도한다.<sup>31</sup> T세포 화학유인물질인 IL-16은 *H. pylori*에 감염된 위 장상피화생이나 위암 세포에서 murine double minute 2 (MDM2)의 과발현을 유도한다.<sup>32</sup> MDM2는 인간의 여러 종양에서 과발현되어 발견되는데, 세포 자멸과 세포 주기 증지를 억제하는 p53를 불활성화하는 것으로 알려져 있다. 따라서 IL-16과 MDM2 과발현이 *H. pylori*에 의한 염증 반응 후 상피세포의 증식에 관여하여 암화에 기여할 것으로 추정할 수 있다.

위 상피세포의 자멸과 증식의 불균형은 질병의 발생과 진행에 관련하여 중요성을 갖는다. 자멸 속도의 증가는 벽세포나 주세포의 소실에 의한 세포 계통 결손(cell lineage depletion)을 야기함으로써 위산분비 교란, 위선 감소, 위축성 위염을 유발한다. 이러한 *H. pylori*에 의해 증가되는 상피세포의 세포 자멸은 *H. pylori*의 제균 후 정상적인 수준으로 회복될 수 있다. 그러나 증가된 상피세포의 세포증식은 제균 후에도 지속된다.<sup>33</sup> 이는 *H. pylori*에 의해 유도되는 상피세포의 세포 자멸은 초기 급성반응인 데 반하여 세포 증식은 지속적인 자극에 의한 세포 자멸에 저항성을 나타내는 클론 확장(clonal expansion)에 따른 후기 반응으로, 이는 만성 감염에 의해 초래되는 암화에 기여하리라 생각한다. 특히 산화스트레스로 인한 DNA 손상 등이 적절히 보수되거나 제거되지 않은 상태에서 증식은 위암의 발생에 기여할 것으로 보인다. 이러한 상반되는 결과를 결정 또는 조절하는 분자 및 기전에 대해 깊이 있는 연구가 진행되어야 한다.

#### 4) *H. pylori*의 직접 접촉에 따른 선천성 면역반응

*H. pylori*는 위 상피세포와 직접적인 접촉을 통해 IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8과 TNF- $\alpha$  등 여러 가지의 염증 사이토카인의 생산을 유도하여 염증을 유발한다. CagA는 *H. pylori*의 가장 강력한 염증과 면역반응의 유도 인자이다. CagA는 T4SS와 함께 *H. pylori*의 CagPAI 유전자에 의해 encoding되어 있으며, T4SS는 cagA와 peptidoglycan같은 세포 독성물질을 세포 내로 직접 주입함으로써 세포 내 신호전달계를 활성화시키고 그 결과로 세포 증식이 자극되어 여러 염증 사이토카인 생성이 증가된다. 세포질 내로 주입된 cagA는 src tyrosine kinase에 의해 인산화됨으로써 활성화되고, 활성화된 cagA는 NF- $\kappa$ B를 활성화하여 핵 내에서 염증성 사이토카인의 전사를 증진시키게 된다. 이 중에서 IL-8은 위 상피세포에서 분비되며 강력한 다형 백혈구 유도물질이다.<sup>34,35</sup> 따라서 IL-8의 생산은 직접적으로 위염의 정도와 관련이 있다. 이때 cagA 단백질의 인산화는 Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) motif에 이루어지는데, EPIYA motif의 반복되는 수에 비례하여 위축성 위염이나 위암의 위험도가 증가한다.

위 상피세포와 *H. pylori* 사이의 접촉에 따른 IL-8의 생산은 CagA 독소 외, 세가지 경로를 통해 활성화된다. 첫째는 CagA와 함께 세포질 내로 직접 주입된 peptidoglycan에 반응하여 NOD1/2의 활성화, 둘째는 EGF 수용체를 통한 MAPK 신호 활성화, 셋째는 toll-like 수용체(TLR)를 통한 NF- $\kappa$ B의 활성화이다. Peptidoglycan에 의한 NOD1과 NOD2의 활성화는 NF- $\kappa$ B 뿐 아니라 MAPK와 AP-1을 직접 활성화하여 염증반응의 사이토카인 전사를 증가시킨다. 최근에는 NOD-1을 표적으로 하여 음성 되먹임을 유도하는 olfactomedin 4 (OLFM4)가 과도한 염증 반응을 억제함으로써 *H. pylori*의 집락 형성과 유지에 기여하는 것이 알려졌다.<sup>36</sup> *H. pylori*의 LPS에 대한 패턴인식수용체(pattern recognition receptor, PRR)로서 TLR는 TLR2가 주된 수용체로서 반응하여 하위 신호 전달계를 활성화하며, TLR4는 오히려 길항적으로 반응하는 것이 특이하다 할 수 있다.<sup>14,37-39</sup> 세포질 내의 NF- $\kappa$ B의 활성화는 p21-activated kinase 1 (PAK1)과 NF- $\kappa$ B-inducing kinase (NIK)가 주된 역할을 하고 있으며 tumor progression locus 2 (TPL2)와 transforming growth factor beta-activated kinase 1 (TAK1)과 같은 mitogen-activated protein kinase kinase kinase (MAP3K)의 영향은 거의 없다.<sup>40</sup> IL-8 유전자는 promoter region에 NF- $\kappa$ B, NF-IL6, c-fos와 c-jun의 결합요소로 구성된 AP-1 및 interferon-stimulated responsive element (ISRE) 전사 인자 등에 대한 결합부위를 가지고 있다.<sup>41</sup> *H. pylori*의 균체가 많은 경우 IL-8의 생산은 CagA 등 virulent factor의 유무에 관계 없이 주로 NF- $\kappa$ B의 활성을 통하여 신호 전달되며, *H. pylori*의 균체가

적은 경우에는 CagA+에서 IL-8 생산이 증가된다.<sup>42</sup> MAPK 신호 전달은 extracellular signal regulated kinase (ERK), p38, c-Jun N-terminal kinase (JNK)로 구성되며 Cag+ 균주에서 활성화가 더 두드러진다.<sup>43</sup> ERK의 인산화는 EGF 수용체의 활성화를 통한 GTP-binding protein Ras의 활성화에 의해 일어나며 이 역시 Cag+ 균주에서 더욱 강력하다.<sup>44</sup> 이러한 것은 CagA+인 *H. pylori*가 T4SS를 통하여 CagA 단백질과 함께 peptidoglycan을 상피세포의 세포질로 직접 주입하고, 주입된 peptidoglycan이 NOD1과 반응하여 NF- $\kappa$ B 경로와 TRAF 경로를 활성화하기 때문이다. 결과적으로 *H. pylori*에 의한 염증반응은 다양한 신호전달 경로에 의해 IL-8 유전자를 활성화시키고, 특히 NF- $\kappa$ B를 통한 신호전달은 NF- $\kappa$ B가 세포질 내에 이미 존재하고 새로이 만들어지는 과정을 거치지 않기 때문에 매우 신속하게 IL-8의 전사를 증가시킬 수 있는 특성이 있다. IL-8 이외에도 IL-6, IL-12, IL-2, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  등도 매우 중요한 위염에 관여되는 사이토카인이며 이들은 위염의 발생은 물론 암화의 과정에 관련되어 있다.

##### 5) 적응 면역으로서 체액성 면역반응(humoral responses as adaptive immunity)

*H. pylori*의 위집락은 다양한 항원을 노출하여 전신 또는 국소 면역반응을 유발한다. 실험실에서는 *H. pylori*가 항체와 보체에 의해 탐식되고 제거될 수 있지만, 실제 인체에서 감염에 의해 생성된 항체는 균을 제거하지는 못한다. 이런 비효율적인 면역반응은 *H. pylori*의 감염 상태를 지속시키고 병원성에 기여할 것으로 생각된다. 초창기 연구에서 *H. pylori*의 항원으로 유도된 면역 혈청은 인체 위점막과 강한 교차 반응을 일으켜 *H. pylori* 감염이 자가 면역성 위염의 기전으로 생각되었다.<sup>45</sup> 이중 *H. pylori*의 LPS는 Lewis 혈액형의 epitope와 유사한 구조의 분자모방을 가지고 있다. 동물 실험에서 *H. pylori*의 LPS는 anti-Lewis x, anti-Lewis y, 또는 anti-H type I 반응을 유도하고 위 벽세포 분비 세포관(secretory canaliculi)의 H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase beta 사슬에 존재하는 Lewis y epitope와 반응함으로써 자가면역성의 위염을 유발시킨다.<sup>46</sup> 그러나 실제 인체에서 *H. pylori*의 Lewis 항원의 발현은 면역 반응을 유도하는 대신 면역 관용을 유도하는 것으로 보이며 균주의 위상피 부착을 도와 집락 형성에 필수적 요인으로 기여한다.<sup>47</sup> 이러한 보고들은 *H. pylori*에 대한 면역반응이 위점막 염증과 상피세포 손상을 촉발시키고 유지시키는 것임을 시사한다.

##### 6) 세포매개성 면역반응(T lymphocyte-mediated responses)

T helper 세포는 사이토카인의 분비와 계통 특이 전사인자(lineage specific transcription factor)에 따라 구분된다. Th1 cell은 IL-2와 INF- $\gamma$ 를 생산하고 세포매개성 면역반응을 유도하고, Th2 cell은 IL-4, IL-5, IL-6와 IL-10을 분비하고

B cell 활성화와 분화에 관여한다. Th17 세포는 Th1과 유사한 면역을 유도하지만 분비하는 사이토카인은 IL-17를 주로 분비한다. 일반적으로 세포 내 세균은 Th1 반응을 유발하고, 세포 외 세균은 Th2 반응을 유발한다. 과거 *H. pylori*는 위 상피세포에 대하여 비 침습적인 감염상태를 유지하고 체액성 반응을 유도하기 때문에 *H. pylori*에 감염된 위점막에 Th2 반응이 주로 일어날 것으로 추측하였으나, *H. pylori*에 감염된 위점막에서 추출된 T cell은 CD4+T cell과 CD8+T cell이 모두 존재하며 분비되는 주된 사이토카인은 INF- $\gamma$ 와 IL-2이고<sup>48</sup> INF- $\gamma$ 는 IL-12의 생산 증가와 연관되어 나타난다.<sup>49</sup> 반면 INF- $\gamma$  결핍 마우스에 *H. pylori*를 감염시키면 Th1 반응이 일어나지 않고 야생종 마우스에 비해 위점막 염증이 약하게 일어난다.<sup>50</sup> 숙주의 면역학적 특성에 따라서도 위점막에 유발되는 염증의 정도와 *H. pylori*의 집락 형성의 정도에 차이가 나타난다. C57BL/6 mice에서는 감염 초기 강한 염증반응이 일어나고 집락의 수는 시간에 따라 감소하는 양상을 보이지만, BALB/c mice의 경우에는 반대로 집락은 장기간 유지되고 염증의 정도는 상대적으로 낮다.<sup>51</sup> 이는 인체에서 보이는 *H. pylori* 감염에 따른 집락의 형성과 염증의 유발, 만성 위축성 위염의 진행과 유사한 형태이다. *H. pylori* 감염에서 Th2 response는 live *H. pylori*가 아닌 사세포 추출액(killed cell extract)이나 urease로 자극하여 얻을 수 있고 그 결과는 점막내 균 집락의 감소로 나타난다. 이는 *H. pylori* 감염으로 감염된 마우스의 비장에서 얻은 Th2 cell line을 전달받은 마우스에서 *H. pylori*의 위점막 내 개체수가 급감하는 것과 같은 원리로 생각할 수 있다.<sup>52</sup> 같은 개념의 실험으로 *H. pylori* 감염 마우스에서 기생충 감염이 동반되는 경우 Th2 반응이 유도되어 *H. pylori*의 집락수는 지속적으로 유지되면서도 Th1 cell에서 유리되는 사이토카인의 양이 감소하고 위염의 정도도 감소하는 것이 보고되었다.<sup>53</sup> 이러한 관찰의 결과는 실제 인간 숙주에서 *H. pylori*의 감염이 *M. tuberculosis*의 노출에 선행하는 경우 INF- $\gamma$  등의 면역반응을 증폭하여 현성 결핵으로 발병하는 것을 억제하는 효과에서 확인할 수 있다.<sup>4</sup> 최근 연구에서는 IL-17의 중화와 IL-17 유전자의 전사를 차단하였을 때 위점막의 염증반응이 유의하게 감소하는 것과 *H. pylori*에 감염된 점막에서 Th17 세포가 존재함이 알려졌다.<sup>54-56</sup> 전체적으로 *H. pylori*에 대한 조력 T세포의 반응은 Th1/Th17 면역반응이 우세하다.

세포 매개성 면역반응과 대응하여 면역 관용은 *H. pylori* 감염의 가장 큰 특성이다. 면역 관용에는 *H. pylori*의 VacA 인자와 위점막의 수지상 세포가 주된 역할을 한다. 상피세포와 직접 접촉 후 균주에서 분비되어 상피세포 층의 세포간 공간을 통해 점막고유층으로 전달된 VacA는 T세포의 integrin  $\beta$ 2에 결합하여 세포질 내 Ca<sup>++</sup> 농도를 감소시킴으로

써 phosphatase인 calcineurin의 활성을 억제하고, 억제된 calcineurin은 이후의 nuclear factor of activated T-cell (NFAT)에 의한 T세포의 활성화와 분화를 억제하게 된다. *H. pylori*의 대표적 독성 인자인 CagA와 VacA가 서로 다른 방향으로 숙주 반응을 유도하는 것이 흥미로운 부분이다. 수지상 세포는 TLR-2, TLR-9 그리고 MyD88 의존 경로로 *H. pylori*를 인지하는데, 면역 관용 기전에서는 dendritic cell specific C type lectin ICAM-3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN) 수용체가 주로 작용한다. 수지상 세포의 DC-SIGN은 *H. pylori*의 Lewis<sup>x</sup> 분자의 결합 후 장간막 림프절로 이동하여 T세포의 분화를 유도하는데, 이때 IL-12 생산은 감소하고 반대로 TGF- $\beta$ 와 IL-10의 분비는 증가되어 T세포는 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg으로 분화가 이루어지고, 전체적 면역반응은 면역 관용을 이루게 된다.<sup>57</sup> 이러한 증거로 알리지성 천식의 마우스 모델에서 *H. pylori*의 감염은 Treg의 분율(population)을 증가시키고 폐포 내 호산구와 IL-5의 양을 감소시켰다.<sup>58</sup> 또한 마우스를 이용한 백신 실험에서 dc-specific *cd11* promotor (*cd11c*-DTR tg)를 억제함으로써 Treg을 고갈(depletion)시키면 Th1과 Th17 세포의 분포가 증가하고 접종 후 감염을 유지하는 균주의 colony-forming unit (CFU)가 감소하여, Treg 세포가 면역억제를 통한 균주의 유지에 기여하는 것을 시사하였다.<sup>59</sup>

### 3. *H. pylori* 감염과 암 발생의 기전

*H. pylori*의 감염이 암 발생에 미치는 영향에 대하여 역학 연구를 바탕으로 하여 World Health Organization에서는 *H. pylori*를 제1종 발암인자로 인정한 바 있으나, 아직 실험실에서 동물 모델을 이용한 *H. pylori*와 위암 발생의 명확한 인과 관계를 보고하는 연구는 극히 드물고, 그 재현성에 의문이 제기되고 있는 실정이다. 반면, 위암의 발생과 관련되어 있는 질소화합물 등 기타의 발암물질과 *H. pylori*가 동시에 존재하는 경우 암 발생의 빈도와 정도가 증가하는 것은 널리 받아들여지고 있다. 따라서 현재까지 얻어진 근거들은 *H. pylori*가 암 발생의 각 단계에서 어떠한 역할을 할 수 있는가 하는 것에 집중하여 보고하고 있다. 암 발생을 촉발하는 사이토카인과 관련해서는, *H. pylori*에서 분비되는 Tip alpha 단백질(TNF- $\alpha$ -inducing protein)이 cagA와는 별도로 상피세포의 핵 내로 직접 이동하여 유전자의 특정부위에 결합함으로써 TNF- $\alpha$  유전자 발현을 증가시킨다. 이런 *H. pylori*의 Tip alpha에 의한 TNF- $\alpha$ 의 과발현이 암 발생에 관여할 것으로 생각된다.<sup>60</sup> 암 발생에 수반되는 신생혈관의 조성에서 VEGF의 역할은 잘 알려져 있다. *H. pylori* 감염 위 상피세포에서도 VEGF의 전사와 생산이 증가되어 있으며 조직 내 미세 신생혈관의 형성

이 증가되어 있어, *H. pylori*에 의한 VEGF의 과발현이 암 발생에 기여할 것으로 추정할 수 있다.<sup>61</sup> 암 발생에 대한 COX-2 과발현의 역할과 관련하여 *H. pylori*는 TLR2/TLR9 감작을 통하여 MAPKs를 활성화시키고, 이후 그 하위 전사 인자인 CREB-1, ATF-2, c-jun, c-fos가 COX-2 promotor에 결합하여 COX-2의 과발현이 발생한다. 이후 COX-2 의존 PGE2의 증가가 암 세포의 침습성과 혈관 형성에 기여하게 된다.<sup>62</sup> 일종의 양성 되먹임으로써 과발현된 COX-2와 염증성 사이토카인은 전사 조절인자인 NF- $\kappa$ B의 활성을 유도하고, TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$ 의 생산을 증가시킬 수 있고, 이 순환은 NF- $\kappa$ B anti-sense oligonucleotides를 처치함으로써 억제된다.<sup>63</sup>

*H. pylori* 감염에 따른 산화 스트레스는 점막의 손상으로 나타날 뿐 아니라 암화 과정에도 기여한다. 세포 내에서 DNA의 손상을 유발하여 상피세포의 암화 과정에서도 역할을 할 것으로 생각된다. 위암에서 흔히 나타나는 유전자 이상은 p53의 C : G  $\rightarrow$  A : T 변환인데, 이는 methylated cytosine (C)이 nitric oxide (NO)에 의해 deaminate되어 Thymine (T)로 전환 되기 때문이다. 핵 내에서 thymine은 repair system을 쉽게 지나칠 수 있고 이로 인해 DNA 복제 후 C : G의 염기쌍은 A : T로 고정 변환된다. 위암에서 C : G  $\rightarrow$  A : T 전환이 많이 나타나는 것이 이러한 기전의 근거이다.<sup>64</sup> 또 산화 스트레스에 의한 DNA 손상은 여러 단계의 보수가 필요한데 이러한 보수 유전자가 산화스트레스에 의해 손상되는 것이 암화에 기여하는 부분이다.

## 결론

위암과 소화성궤양의 원인인자로서 *H. pylori*는 항생제 치료의 대상이 되었고, 우리나라를 포함하여 구미와 유럽에서 점차 낮아지는 *H. pylori*의 보균율은 개인과 공공의 위생환경 개선의 효과로 긍정적 평가를 받기도 한다. 그러나 이러한 지역에서 *H. pylori*의 감소는 위식도역류질환과 식도선암의 발생률과 역상관관계를 나타내고 있으며, 소아의 알리지성 천식도 증가하는 것으로 보고되고 있다. 또한 인도 등의 특정지역은 *H. pylori*의 보균율이 매우 높음에도 불구하고 위암의 발생률은 다른 지역보다 오히려 낮다.<sup>65</sup> 이렇게 *H. pylori*가 인간 숙주에 미치는 영향의 방향을 단순화하기는 쉽지 않다. 따라서 *H. pylori*와 인간 숙주와의 관계를 이해하기 위해서는 유전학적 분석과 분자 세포학적 특성을 파악하는 것이 중요하다. 이러한 이해는 향후 *H. pylori* 뿐 아니라 다양한 인간 숙주 내 세균의 병원성을 극복하고 새로운 이용 가치를 발견하는 출발점이 될 것으로 기대한다.

## REFERENCES

1. Linz B, Balloux F, Moodley Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445:915-918.
2. Scharnagl H, Kist M, Grawitz AB, Koenig W, Wieland H, März W. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2004;93:219-220.
3. Lee SY, Kim DK, Son HJ, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection on coronary heart disease in a Korean population. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:193-198.
4. Perry S, de Jong BC, Solnick JV, et al. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One* 2010;5:e8804.
5. Higgins PD, Johnson LA, Luther J, et al. Prior *Helicobacter pylori* infection ameliorates *Salmonella typhimurium*-induced colitis: mucosal crosstalk between stomach and distal intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1398-1408.
6. Prónai L, Schandl L, Orosz Z, Magyar P, Tulassay Z. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease - antibiotic use in the history does not play a significant role. *Helicobacter* 2004;9:278-283.
7. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, et al. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:5287-5294.
8. Devi SM, Ahmed I, Khan AA, et al. Genomes of *Helicobacter pylori* from native Peruvians suggest admixture of ancestral and modern lineages and reveal a western type cag-pathogenicity island. *BMC Genomics* 2006;7:191.
9. Devi SM, Ahmed I, Francalacci P, et al. Ancestral European roots of *Helicobacter pylori* in India. *BMC Genomics* 2007;8:184.
10. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR, et al. *Helicobacter pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut* 1994;35:179-185.
11. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. *Helicobacter pylori*: a ROS-inducing bacterial species in the stomach. *Inflamm Res* 2010;59:997-1003.
12. Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2002;33:323-336.
13. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol* 2004;4:181-189.
14. Kawahara T, Teshima S, Oka A, Sugiyama T, Kishi K, Rokutan K. Type I *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide stimulates toll-like receptor 4 and activates mitogen oxidase 1 in gastric pit cells. *Infect Immun* 2001;69:4382-4389.
15. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. CagA protein of *Helicobacter pylori*: a hijacker of gastric epithelial cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1697-1702.
16. Crawford HC, Krishna US, Israel DA, Matrisian LM, Washington MK, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* strain-selective induction of matrix metalloproteinase-7 in vitro and within gastric mucosa. *Gastroenterology* 2003;125:1125-1136.
17. Tammer I, Brandt S, Hartig R, König W, Backert S. Activation of Abl by *Helicobacter pylori*: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering. *Gastroenterology* 2007;132:1309-1319.
18. Nagy TA, Wroblewski LE, Wang D, et al.  $\beta$ -Catenin and p120 mediate PPAR $\delta$ -dependent proliferation induced by *Helicobacter pylori* in human and rodent epithelia. *Gastroenterology* 2011;141:553-564.
19. Wang J, Wang WH, Li J, Liu FX. Celecoxib inhibits *Helicobacter pylori* colonization-related factors. *World J Gastroenterol* 2010;16:846-853.
20. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BC. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1784-1791.
21. Cover TL, Krishna US, Israel DA, Peek RM Jr. Induction of gastric epithelial cell apoptosis by *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin. *Cancer Res* 2003;63:951-957.
22. 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;165:1918-1924.
23. Engstrand L, Scheynius A, Pahlson C, et al. Association of *Campylobacter pylori* with induced expression of class II transplantation antigens on gastric epithelial cells. *Infect Immun* 1989;57:827-832.
24. Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002;2:28-37.
25. Rudi J, Kuck D, Strand S, et al. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand system in *Helicobacter pylori*-induced gastric epithelial apoptosis. *J Clin Invest* 1998;102:1506-1514.
26. Houghton J, Macera-Bloch LS, Harrison L, Kim KH, Korah RM. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta up-regulate gastric mucosal Fas antigen expression in *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 2000;68:1189-1195.
27. Furuta S, Goto H, Niwa Y, et al. Interferon-gamma regulates apoptosis by releasing soluble tumor necrosis factor receptors in a gastric epithelial cell line. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1283-1290.
28. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
29. Hirata Y, Maeda S, Mitsuno Y, et al. *Helicobacter pylori* activates the cyclin D1 gene through mitogen-activated protein kinase pathway in gastric cancer cells. *Infect Immun* 2001;69:3965-3971.
30. Hocker M, Henihan RJ, Rosewicz S, et al. Gastrin and phorbol 12-myristate 13-acetate regulate the human histidine decarboxylase promoter through Raf-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase-related signaling pathways in gastric cancer cells. *J Biol Chem* 1997;272:27015-27024.
31. Keates S, Keates AC, Nath S, Peek RM Jr, Kelly CP. Transactivation of the epidermal growth factor receptor by cag+ *Helicobacter pylori* induces upregulation of the early growth response gene Egr-1 in gastric epithelial cells. *Gut* 2005;54:1363-1369.
32. Nakajima N, Ito Y, Yokoyama K, et al. The expression of murine double minute 2 (MDM2) on *Helicobacter pylori*-infected in-

- testinal metaplasia and gastric cancer. *J Clin Biochem Nutr* 2009;44:196-202.
33. Moss SF, Sordillo EM, Abdalla AM, et al. Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains. *Cancer Res* 2001;61:1406-1411.
  34. Crabtree JE, Wyatt JI, Trejdosiewicz LK, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994;47:61-66.
  35. Sharma SA, Tummuru MK, Miller GG, Blaser MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation in vitro. *Infect Immun* 1995;63:1681-1687.
  36. Liu W, Yan M, Liu Y, et al. Olfactomedin 4 down-regulates innate immunity against *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11056-11061.
  37. Yokota S, Ohnishi T, Muroi M, Tanamoto K, Fujii N, Amano K. Highly-purified *Helicobacter pylori* LPS preparations induce weak inflammatory reactions and utilize Toll-like receptor 2 complex but not Toll-like receptor 4 complex. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;51:140-148.
  38. Lepper PM, Triantafilou M, Schumann C, Schneider EM, Triantafilou K. Lipopolysaccharides from *Helicobacter pylori* can act as antagonists for Toll-like receptor 4. *Cell Microbiol* 2005;7:519-528.
  39. Mandell L, Moran AP, Cocchiarella A, et al. Intact gram-negative *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis*, and *Helicobacter hepaticus* bacteria activate innate immunity via toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4. *Infect Immun* 2004;72:6446-6454.
  40. Neumann M, Forst-Ludwig A, Klar S, Schweitzer K, Naumann M. The PAK1 autoregulatory domain is required for interaction with NIK in *Helicobacter pylori*-induced NF-kappaB activation. *Biol Chem* 2006;387:79-86.
  41. Yamaoka Y, Kudo T, Lu H, Casola A, Brasier AR, Graham DY. Role of interferon-stimulated responsive element-like element in interleukin-8 promoter in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2004;126:1030-1043.
  42. Ritter B, Kilian P, Reboll MR, et al. Differential effects of multiplicity of infection on *Helicobacter pylori*-induced signaling pathways and interleukin-8 gene transcription. *J Clin Immunol* 2011;31:60-68.
  43. Keates S, Keates AC, Warny M, Peek RM Jr, Murray PG, Kelly CP. Differential activation of mitogen-activated protein kinases in AGS gastric epithelial cells by *cag*+ and *cag*- *Helicobacter pylori*. *J Immunol* 1999;163:5552-5529.
  44. Keates S, Sougioultzis S, Keates AC, et al. *cag*+ *Helicobacter pylori* induce transactivation of the epidermal growth factor receptor in AGS gastric epithelial cells. *J Biol Chem* 2001;276:48127-48134.
  45. Negrini R, Lisato L, Zanella I, et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991;101:437-445.
  46. Appelmek BJ, Simoons-Smit I, Negrini R, et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun* 1996;64:2031-2040.
  47. Appelmek BJ, Monteiro MA, Martin SL, et al. Why *Helicobacter pylori* has Lewis antigens. *Trends Microbiol* 2000;8:565-570.
  48. Bamford KB, Fan X, Crowe SE, et al. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. *Gastroenterology* 1998;114:482-492.
  49. Haeberle HA, Kubin M, Bamford KB, et al. Differential stimulation of interleukin-12 (IL-12) and IL-10 by live and killed *Helicobacter pylori* in vitro and association of IL-12 production with gamma interferon-producing T cells in the human gastric mucosa. *Infect Immun* 1997;65:4229-4235.
  50. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, Harris PR, Ghiara P, Smith PD. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN-gamma, gene-deficient mice. *J Immunol* 2000;165:1022-1029.
  51. Sakagami T, Dixon M, O'Rourke J, et al. Atrophic gastric changes in both *Helicobacter felis* and *Helicobacter pylori* infected mice are host dependent and separate from antral gastritis. *Gut* 1996;39:639-648.
  52. Mohammadi M, Nedrud J, Redline R, Lycke N, Czinn SJ. Murine CD4 T-cell response to *Helicobacter* infection: TH1 cells enhance gastritis and TH2 cells reduce bacterial load. *Gastroenterology* 1997;113:1848-1857.
  53. Fox JG, Beck P, Dangler CA, et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *helicobacter*-induced gastric atrophy. *Nat Med* 2000;6:536-542.
  54. Otani K, Watanabe T, Tanigawa T, et al. Anti-inflammatory effects of IL-17A on *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;382:252-258.
  55. Algood HM, Allen SS, Washington MK, Peek RM Jr, Miller GG, Cover TL. Regulation of gastric B cell recruitment is dependent on IL-17 receptor A signaling in a model of chronic bacterial infection. *J Immunol* 2009;183:5837-5846.
  56. Shi Y, Liu XF, Zhuang Y, et al. *Helicobacter pylori*-induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice. *J Immunol* 2010;184:5121-5129.
  57. Zhang M, Liu M, Luther J, Kao JY. *Helicobacter pylori* directs tolerogenic programming of dendritic cells. *Gut Microbes* 2010;1:325-329.
  58. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011;121:3088-3093.
  59. Hitzler I, Oertli M, Becher B, Agger EM, Müller A. Dendritic cells prevent rather than promote immunity conferred by a *helicobacter* vaccine using a mycobacterial adjuvant. *Gastroenterology* 2011;141:186-196.
  60. Suganuma M, Kuzuhara T, Yamaguchi K, Fujiki H. Carcinogenic role of tumor necrosis factor-alpha inducing protein of *Helicobacter pylori* in human stomach. *J Biochem Mol Biol* 2006;39:1-8.
  61. Tuccillo C, Cuomo A, Rocco A, et al. Vascular endothelial growth factor and neo-angiogenesis in *H. pylori* gastritis in humans. *J Pathol* 2005;207:277-284.
  62. Chang YJ, Wu MS, Lin JT, Chen CC. *Helicobacter pylori*-Induced invasion and angiogenesis of gastric cells is mediated by cyclooxygenase-2 induction through TLR2/TLR9 and promoter regulation. *J Immunol* 2005;175:8242-8252.



63. Kim SG, Kim JS, Kim JM, Chae Jung H, Sung Song I. Inhibition of proinflammatory cytokine expression by NF-kappaB (p65) anti-sense oligonucleotide in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Helicobacter* 2005;10:559-566.
64. Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007;446:153-158.
65. Akhter Y, Ahmed I, Devi SM, Ahmed N. The co-evolved *Helicobacter pylori* and gastric cancer: trinity of bacterial virulence, host susceptibility and lifestyle. *Infect Agent Cancer* 2007;2:2.