

Defensinler ve *H. pylori* Enfeksiyonundaki Rollerini

DEFENSINS AND THEIR ROLES IN *H. PYLORI* INFECTION

Özlem BEKEM SOYLU, Yeşim ÖZTÜRK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Bağışıklık sistemi doğuştan ve edinsel olmak üzere iki gruba ayrılır. Doğuştan bağışıklık sistemi, edinselden farklı olarak daha önce karşılaşmadığı patojenlere karşı hızlı ve devamlı koruma sağlar. Bu sistemin başlıca üyeleri anatomik engeller, salgısal moleküller ve hücrel bileşenlerdir. Doğuştan bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan antimikrobiyal peptidlerin memelilerdeki başlıca örnekleri ise defensinlerdir. Bu peptitler birçok enfeksiyonda olduğu gibi *H. pylori* enfeksiyonunda da görev almaktadırlar. *H. pylori* enfeksiyonunda defensin düzeyinin arttığı ve eradikasyonla azaldığı bilinmektedir. Ancak bu peptidlerin rolü halen net olarak ortaya konamamıştır. İleride bu konuda yapılacak çalışmalar *H. pylori* enfeksiyonunun patogenezi aydınlatmada yardımcı olabilir.

Anahtar sözcükler: Doğuştan bağışıklık sistemi, defensin, *H. pylori*, çocuk

SUMMARY

Immune system is divided into two groups as innate and acquired. Innate immune system, different from the acquired immune system, provides a quick and permanent protection against first met pathogens. The main members of this system are anatomic barriers, secretory molecules and cellular components. Leading examples of antimicrobial peptides, an important part of innate immune system, in mammals are defensins. These peptides take place in *H. pylori* infection like they do in many other infections. It is known that defensin level increases in *H. pylori* infection and decreases with eradication. On the other hand, the role of these peptides is still not clearly displayed. Studies on this subject might help to enlight the pathogenesis of *H. pylori* infection in the future.

Key words: Innate immune system, defensin, *H. pylori*, children

Özlem BEKEM SOYLU

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

35340, Inciraltı, İZMİR

Tel: (232) 4123659

İş: (505) 4741035

Faks: (232) 2788413

e-posta: obekem@yahoo.com

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ VE DEFENSİNLER

Bağışıklık sistemi, doğuştan ve edinsel bağışıklık sistemi olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılır (1). Edinsel bağışıklıktan farklı olarak, doğuştan bağışıklık sistemi daha önce karşılaşmadığı patojenlere karşı hızlı ve devamlı koruma sağlar (1,2). Doğuştan bağışıklık sistemi mikroorganizmaların konakçı tarafından tanınması için gereken reseptörleri, savunma cevapları arasında iletişim sağlayan sinyalizasyon moleküllerini ve mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesini sağlayan efektör molekülleri içermektedir (2). Bu sistemin başlıca

üyeleri anatomik engeller, salgısal moleküller ve hücrel bileşenlerdir (1). Gastrointestinal sistemdeki doğuştan savunma mekanizmaları epitel yüzeyi ve peristaltizm gibi fiziksel süreçler; mukus, mide asidi, pankreas enzimleri ve safra gibi kimyasal bariyerler; fagositoz gibi hücrel işlemler ve kompleks uyarı yollarıdır (2-4).

Antimikrobiyal peptitler doğuştan bağışıklık sisteminin bir parçası olup genlerle kodlanan doğal antibiyotiklerdir (5). Bu peptitler küçük, katyonik, amfilik, moleküler ağırlığı ≤ 5 kDa olan, 12-50 amino asit içeren, geniş spektrumlu mikrobisidal aktiviteye sahip moleküllerdir (6). Anti-

mikrobiyal etkilerinin yanı sıra farklı işlevleri de vardır (7,8) (Tablo I).

Tablo I. Antimikrobiyal peptitlerin işlevleri

Antimikrobiyal etki spektrumu
<ul style="list-style-type: none"> • Gram (+) bakteriler • Gram (-) bakteriler • Mantarlar • Parazitler (tripanozom, plazmodyum gibi) • Bazı zarflı virüsler
Diğer etkili oldukları işlevler
<ul style="list-style-type: none"> • Antikanser etki • İnflamasyon • Yara iyileşmesi • Sitokin ve adezyon molekülleri salınımı • Homeostaz • Kemotaksis • Mast hücrelerinden histamin salınımı • Apoptoz • Proteazlar ve inhibitörleri arasındaki dengenin korunması

Antimikrobiyal peptitlerin çoğu antifungal veya antibakteriyel etkilerini mikroorganizmaların membranı ile etkileşerek göstermektedirler. Bu şekilde hücrenin dengesini bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır (8). Ancak, spesifik membran proteinlerinin veya stres proteinlerinin sentezinin baskılanması, DNA sentezinin durdurulması, tek zincirli DNA'nın yıkılması, DNA ile etkileşim, hidrojen peroksit oluşumu, ökaryotik hücrelerde apoptozisi tetikleme veya bakteriyel hedeflerde otolizi tetikleme gibi farklı etki mekanizmaları da öne sürülmektedir (8).

Memelilerde en önemli antimikrobiyal peptit grubu defensinlerdir (1,2). Defensinler katyonik, 30-40 amino asitten oluşan, arjininden zengin, β -tabakalı katlantı gösteren, moleküler ağırlıkları 3.5-6 kDa arasında olan ve altı sistein rezidüsünün oluşturduğu üç disülfid köprüsü içeren moleküllerdir (3,4,6,8-11). Bilinen tüm insan defensin genleri 8. kromozomda telomer bölgesine yakın p22-23.1 bölgesinde bulunmaktadır (4). Sistein rezidülerine ve disülfid bağlarının yerleşimine göre alfa (α), beta (β) ve teta (θ) defensinler olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar (2,4). Teta defensinler insanlarda tanımlanmamıştır (1). Defensin alt gruplarının özellikleri Tablo II'de verilmiştir

Tablo II. Alfa ve beta defensinlerin özellikleri

	α -defensinler	β -defensinler
Amino asid sayısı	29-35	35
Moleküler ağırlık	3-5 kDa	4-6 kDa
Disülfid bağlarının yerleşimi	1-6,2-4,3-5	1-5,2-4,3-6
Gen sayısı	11	28

Defensinlerin birçok bakteri, mantar, protozoa ve bazı zarflı virüsleri öldürme ve/veya inaktive etme yetenekleri bulunmaktadır (1,3,4,9). Bunun yanı sıra monositler, polimorfonükleer lökositler ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterirler ve edinsel immun cevabı güçlendirirler (4). Birçok mikroorganizmaya karşı yüksek mikrobisidal etkilerinden dolayı defensinlerin gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde antibiyotik olarak kullanılmaları düşüncesi ilgi çekmektedir (15).

Defensinler de katyonik ve amfifilik özelliklerinden dolayı diğer antimikrobiyal peptitler gibi mikroorganizmaların membranlarındaki negatif yüklü moleküllere etki ederler (3,16). Bunlar Gram negatif bakterilerde lipopolisakaritler (LPS), Gram pozitiflerde polisakaritler ve lipoteikoik asit (LTA) ve her iki tip bakterilerin iç membranında bulunan fosfolipitlerdir (13). Defensinler bakterisidal etkilerini μ M düzeyde gösterirler (3). Bu etkileri ortamda fizyolojik konsantrasyondaki tuz (150 mM NaCl) varlığında azalmaktadır (1). Bu nedenle defensinlerin in vivo antimikrobiyal etkileri iyon yoğunluğunun düşük olduğu fagosit vakuoller ile deri ve mukozal epitel yüzeylerinde gerçekleşmektedir (1). Bazı mikroorganizmalar, bakteriyel LPS veya LTA modifikasyonu, dış membran proteaz sentezi ve defensinlerin ekspresyonlarının baskılanması gibi defensinlerin etkisini yok edecek mekanizmalar geliştirmişlerdir (3,12).

α -defensinler

İnsanlarda altı adet α -defensin eksprese edilmektedir. Bu defensinlerin özellikleri Tablo III'de gösterilmiştir (2,4,8-10,13). Dört tanesi nötrofillerden izole edilmiştir ve bu nedenle "human neutrophil defensin" olarak isimlendirilmişlerdir (HNP 1-4) (8,9). Bu defensinler, insan

nötrofillerin-deki toplam proteinin %5-7'sini oluştururlar (3). Başlıca işlevleri ise fagosite edilen mikroorganizmaların oksijen bağımsız yol ile öldürülmesidir (3,8). Nötrofil defansinleri, kemik iliğindeki nötrofil öncül hücrelerinde büyük pre-propeptitler olarak sentezlenir, daha sonra işlemde geçerek dolaşımdaki nötrofillerde biyoaktif moleküller olarak saklanırlar (3).

Enterik defansinler denilen ve "human defensin (HD)" olarak adlandırılan iki α -defensin (HD 5 ve HD6) başlıca Paneth hücrelerinde bulunur (2,8-10). Paneth hücreleri Lieberkühn kriptlerinin bazalinde yer alır ve en yoğun olarak ileumda olmak üzere duodenumdan ileuma kadar yayılır (2,10). Bu dağılıma paralel olarak α -defensinler genellikle mide ve kolonda bulunmazken, ileumda ve daha az miktarlarda duodenum ve jejunumda gösterilmiştir (15,10). Paneth hücrelerindeki α -defensin

ekspresyonu sürekli. Bu defansinler başlangıçta daha büyük öncül propeptitler olarak sentezlenir. Proteolitik kesilme ile 4-24 saat içinde aktif peptit, öncülünden ayrılır (2). Bu işlemde tripsinin görev aldığı düşünülmektedir (2,3,10). Parçalama işlemi muhtemelen ince barsak lümenine salınımı sırasında veya sonrasında gerçekleşmektedir (2). Defansinlerin lümenine salınımı Paneth hücrelerinin bakteriyel ürünlere cevabı olarak ortaya çıkmaktadır (2). Salınımın kontrolü mikro-biyal alıcılara bağlı olabilir. Bunlar bakteriyel lipopolisakaritleri, proinflamatuar sitokinleri ve kolinerjik agonistleri içerir (3). Son çalışmalar Paneth hücrelerinde bakteri tanıma reseptörlerinin varlığını göstermiş olup, ancak kesin işlevleri henüz tanımlanmamıştır (2).

Tablo III. Alfa defansinlerin buldukları yerler ve işlevleri

α -defansinlerin yerleşimleri		
HNP 1-3	Nötrofiller B hücreleri Doğal öldürücü hücreler Dalak	Kornea Timus Verniks Amnion sıvısı
HNP 4	Nötrofiller	
HD-5	Paneth hücreleri Dişi ürogenital sistem epiteli	Plasenta Fetal membran
HD-6	Paneth hücreleri	Dişi ürogenital sistem epiteli

α -defansinlerin işlevleri

- Epitel kök hücrelerinin korunması
- İnce barsak kolonizasyonunun sayı ve bileşiminin düzenlenmesi
- Parakrin uyarı sistemi
- T hücreleri, immatür dendritik hücreler ve monositlerin kemotaksisi
- T hücrelerinden IFN- λ , IL-6 ve IL-10 salınımı
- Monositlerden TNF- α ve IL-1 β salınımı
- Alveolar makrofajlar, barsak ve akciğer epitel hücre zincirlerinden IL-8 salınımı
- Zarflı virüsler, Gram (-) ve Gram (+) bakterilere karşı mikrobisidal etki
- Yeni damar oluşumunun önlenmesi
- İnflamasyon ve anjiyogenez arasında bağlantı kurulması
- Mast hücre degranülasyonu
- Yara iyileşmesi

HNP: insan nötrofil defansini, HD: insan defensini, IFN: interferon, IL: interlökin, TNF: tümör nekroz faktörü

β -defansinler

Bugüne kadar beş grupta toplam 28 β -defensin geni tanımlanmıştır (10,13). Kromozom 8p22-23.1'deki grupta

sekiz tane β -defensin geni bulunmaktadır: Human beta defensin (hBD) 1-4 ve defensin (Def) 105-108 (10,14). Tablo IV'de β -defensinlerin yerleşimleri ve görevleri gösterilmiştir (7,8,11,13,17,18).

Memelilerde ilk tanımlanan β -defensin trakeal antimikrobiyal peptit (TAP) olarak adlandırılmış ve sığırlarda saptanmıştır (19). İkinci olarak yine sığırlarda lingual antimikrobiyal peptit (LAP) izole edilmiştir (20). İnsanlarda gösterilen ilk β -defensin (hBD-1) ise diyaliz tedavisi alan hastaların hemofiltratlarından izole edilmiştir (18). İkinci üye hBD-2, ilk kez psoriatik deride tanımlanmıştır (21).

Epitel dokulardaki β -defensin genlerinin ekspresyonu enfeksiyon ve inflamasyondan etkilenmektedir (3). Bunlardan hBD-1 epitel dokuların yapısal bir parçası olup, hBD-2, hBD-3 ve hBD-4'ün ekspresyonu çeşitli bakteriyel ürünler (LPS, Gram pozitif bakteriler, Candida türleri) ve

sitokinlere (IL-1, TNF- α) cevaben uyarılır. Bu uyarı işlemi solunum yolu ve gastrointestinal epitel hücrelerindeki TLR-2 ve 4 aracılığı ile NF- κ B aktivasyonu üzerinden yapılmaktadır (4,9,10).

β -defensinlerden hBD-1 ve hBD-2 esas olarak Gram negatif bakterilere karşı mikrobisidal etki gösterir, Gram pozitiflere olan etkileri daha azdır (8). Başka bir defensin, hBD-3, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal peptit olup, birçok potansiyel patojen bakteriye ve Candida albicans'a karşı etkilidir (8). Normalde kolonda nadiren eksprese olmakta, ancak Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte inflamasyonlu alanlarda artışı gözlenmektedir (22). İlk üç β -defensinin antimikrobiyal etkinlikleri karşılaştırıldığında, genel olarak hBD-3'ün hBD-1 ve 2'ye göre daha potent olduğu, ancak H. pylori'ye karşı etkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir (3).

Tablo IV. Beta defensinlerin buldukları yerler ve işlevleri

β -defensinlerin yerleşimleri			
hBD-1	Nötrofil ve diğer lökositler	Tükürük bezleri	Dişi genital sistem
	Plazma	Deri	Plasenta
	İdrar	Timus	Anne sütü
	Hemofiltrat	İnce barsak	Böbrek
	Akciğer	Testis	Pankreas
	Meme bezleri	Vajina	Prostat
hBD-2	Nötrofil ve diğer lökositler	Ürogenital sistem	Böbrek
	Plazma	Pankreas	Mide
	İdrar	Deri	Timus
	Akciğer	Kemik iliği	Karaciğer
	Barsak		
hBD-3	Deri	İdrar	Uterus
	Tonsiller	Akciğer	Böbrek
	Nötrofil ve diğer lökositler	Barsak	Kalp
	Plazma	Timus	İskelet kası
hBD-4,5,6	Epididim	Mide antrumu	Akciğer
	Plazma	Nötrofiller	Uterus
	İdrar	Tiroid	Böbrek epiteli
β -defensinlerin işlevleri			
<ul style="list-style-type: none"> Bakteri, fungus, klamidy, zarflı virüslere karşı antimikrobiyal etki T hafıza hücreleri, immatür dendritik hücreler ve nötrofillerin kemotaksisi İmmatür dendritik hücrelerin matürasyonu Mast hücre kemotaksisi ve degranülasyonu 			

hBD: insan beta defensini

H. PYLORİ ENFEKSİYONUNDA DEFENSİNLERİN ROLÜ

Doğuştan bağışıklık sistemi ve özellikle defensinlerin *H. pylori* enfeksiyonundaki rolü ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (23,34). Bu antimikrobiyal peptitlerin anatomik bölge, gastrit ve peptik ülser varlığından olduğu kadar *H. pylori* enfeksiyonundan da etkilendiği bilinmektedir (32).

α -defensinler

H. pylori ile ilişkili farklı hastalıklarda mide sıvısı ve plazma α -defensin düzeyleri araştırılmıştır. Nishi ve arkadaşlarının (29) çalışmasında kronik gastrit, mide ülseri ve benign mide polipi olanlarda kontrollere göre mide sıvısında HNP 1–3 düzeyi daha yüksek iken, duodenal ülserli olgularda kronik gastriti olanlara göre daha düşük belirlenmiştir. Ancak, defensinlerin plazma düzeyleri hastalık gruplarına göre farklılık göstermemekte ve plazma ile mide sıvısındaki HNP 1–3 düzeyleri arasında ilişki bulunmamaktadır (29). Tüm hastalık grupları göz önüne alındığında, *H. pylori* ile enfekte olguların mide sıvısındaki HNP 1–3 düzeyleri, *H. pylori* ile enfekte olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (25,29).

Defensinlerin *H. pylori* enfeksiyonundaki histopatolojik bulgular ile ilişkileri de araştırma konusu olmuştur. *H. pylori* enfekte olguların mide antrum ve korpus örneklerinde değerlendirilen histolojik aktivite ve kronik inflamasyon ile HNP 1–3 düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcut olup, atrofi ve intestinal metaplazinin mide sıvısındaki HNP 1–3 düzeylerine etkisi bulunmamaktadır (25). HNP 1–3 ile *H. pylori* yoğunluğu arasında da ilişki saptanmamıştır. Ancak mukozal nötrofil sayısı ile pozitif ilişki bulunmaktadı. Öte yandan, mide sıvısında bakılan IL–8 düzeyi *H. pylori* pozitiflerde daha yüksek olup *H. pylori* eradikasyon tedavisinden sonra mide sıvısındaki HNP 1–3 ve IL–8 düzeylerinde anlamlı düşme gözlenmiştir. Eradikasyon sağ-anamayan olgularda ise bu düzeylerde değişiklik olmamaktadır. Histolojik aktivitede de, hafif-orta derecede kronik inflamasyon olsa dahi belirgin azalma mevcuttur (25).

β -defensinler

Alfa defensinler dışında β -defensinlerin de *H. pylori* enfeksiyonundaki rollerine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (24,27,31). Beta defensinlerden özellikle hBD-2 artışı üzerinde durulmakla beraber *H. pylori* enfeksiyonuna

cevaben hBD-2'nin yanı sıra hBD-3 ekspresyonunun da arttığı bildirilmiştir (26).

H. pylori, mide epitel hücrelerindeki TLR-2, 4, 5 ve 9 aracılığı ile bağışıklık yanıtını başlatır (23). Bunun sonucunda β -defensinlerin, özellikle hBD-2'nin üretiminin arttığı in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (3,23,31). *H. pylori* enfeksiyonunda hBD-2 artışı bakterinin epitele doğrudan teması veya epitel hücrelerinin IL-1 tarafından uyarılması ile oluşabilir (28,30). Bu indüksiyonda NF- κ B'nin doğrudan aktivasyonunun da rolü olduğu düşünülmektedir (36).

Beta defensin cevabının birçok mikroorganizmaya karşı olduğu bilinmektedir (8). Mide kanser hücre zincirinde (MKN45) yapılan bir çalışmada, enfeksiyöz ajanlara cevap olarak hBD-2 mRNA indüksiyonu meydana geldiği, cag PAI'nın bu cevabın oluşmasında önemli yeri olduğu, bu indüksiyonun *H. pylori* ile sınırlı olmayıp *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı da olduğu gösterilmiştir (24,27). Bu bulgu, hBD-2 uyarılmasının *H. pylori*'ye özgü olmadığını desteklemektedir.

Beta defensin ekspresyonu da α -defensin ekspresyonunda olduğu gibi anatomik bölge, histolojik inflamasyon, *H. pylori* enfeksiyonu ve gastrointestinal hastalıktan etkilenmektedir (29,30,32,33). Bu peptidlerin ekspresyonunun antrumda daha belirgin olup histolojik skor ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada histolojik skor antrumda, korpusa oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu da histolojik skorun etkisini göstermektedir. İnterleükin-8 (IL-8) düzeyi bas-kılayan düşük doz aspirin kullanımı ile ekspresyonun daha az olması da bu savı desteklemektedir. Yine aynı çalışmada mide veya duodenum ülseri ve *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda hBD-2 ekspresyonu daha yüksek saptanmıştır (32). Nishi ve arkadaşlarının çalışmasında da mide sıvısındaki hBD-2 ekspresyonu kronik gastrit ve mide ülserinde, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (29).

Beta defensin ekspresyonunun *H. pylori* enfeksiyonu seyrindeki değişimine bakıldığında, *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda RT-PCR analizi ile hBD-2 mRNA'nın yüksek olduğu ve eradikasyon ile tespit edilemeyen düzeylere düştüğü gözlenmiştir (31). İmmunhistokimyasal çalışma ile de mide örneklerinde hBD-2 ekspresyonu saptanmıştır. Bu boyanma yüzey epiteli ve foveolada sınırlı olup lamina propria, inflamatuvar hücreler veya diğer mide bezleri bo-

yanma göstermemektedir. Eradikasyon tedavisi sonrasında boyanma da anlamlı derecede düşmektedir (31).

Enfeksiyona cevaben oluşan bu antimikrobiyal peptitlerin H. pylori'ye etkileri konusunda çelişkili görüşler vardır. Antimikrobiyal etkileri olduğu öne sürülen çalışmalarda hBD-2'nin bulunduğu kültür ortamında H. pylori'nin çoğal-masının inhibe edildiği veya belirgin olarak azaldığı gözlemlenmiştir (27,31). Bazı araştırmacılar ise kronik aktif gastriti ve uzun süreli diğer semptomları olanlarda α ve β defensinlerin yüksek bulunması nedeni ile bu moleküllerin H. pylori eradikasyonu için yeterli aktiviteye sahip olmadıklarını ileri sürmektedirler (23,26). Bir başka görüş de kronik enfeksiyon oluşturan H. pylori suşlarının antimikrobiyal peptitlere daha az duyarlı olduğudur (28). Bu konuda aydınlatıcı daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

H. pylori'ye karşı oluşan spesifik antikor cevabının enfeksiyondan korunmada önemli bir rolü olmadığına gösterilmesi üzerine, mide mukozasında bakteri ile temas sonucu tetiklenen doğuştan bağışıklık sisteminden faydalanmak düşüncesine dayalı aşı çalışmaları gündeme gelmiştir (12,35). H. pylori'nin ureB geninin intranasal yoldan verilmesi esasına dayanan DNA aşı uygulamasının koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu aşı ile sağlanan H. pylori kolonizasyonundaki azalmaya lokal immun cevapların katkısı olduğu ileri sürülmüştür (35). Başka bir hayvan çalışmasında da intramuskuler ve subkutan yoldan uygulanan bu aşının midede lokal sitokin ve defensin immun cevabı oluşturduğu gösterilmiştir (36). Bu çalışmalar da lokal doğuştan bağışıklık sisteminin önemini desteklemektedir.

Sonuç olarak; doğuştan bağışıklık sistemi doku homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Bu sistemin başlıca bileşeni olan defensinler ise özellikle dikkat çekmektedir. Bu peptitler birçok enfeksiyonda olduğu gibi H. pylori enfeksiyonunda da görev almaktadırlar. Ancak bu peptitlerin rolü halen net olarak ortaya konamamıştır. İleride bu konuda yapılacak çalışmalar H. pylori enfeksiyonunun patogenezi aydınlatmada etkili olabilir ve hatta tedaviyi şekillendirebilir.

KAYNAKLAR

1. Froy O. Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor-dependent and independent signalling pathways. *Cell Microbiol* 2005; 7: 1387-1397.
2. Bevins CL. Paneth cell defensins: key effector molecules of innate immunity. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 263-266.
3. Dommett R, Zilbauer M, George JT, Bajaj-Elliott M. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract. *Mol Immunol* 2005; 42: 903-912.
4. Fellermann K, Stange EF. Defensins- innate immunity at the epithelial frontier. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 771-776.
5. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395.
6. Bevins CL, Martin-Porter E, Ganz T. Defensins and innate host defence of the gastrointestinal tract. *Gut* 1999; 45: 911-915.
7. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 17-21.
8. De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005; 27: 1337-1347.
9. Eckmann L. Defence molecules in intestinal innate immunity against bacterial infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:147-151.
10. Muller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 1297-1307.
11. Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, Schafer-Korting M, Korting HC. Human defensins. *J Mol Med* 2005; 83: 587-595.
12. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 241-249.
13. Yoshio H, Lagercrantz H, Gudmundsson GH, Agerberth B. First line of defense in early human life. *Semin Perinatol* 2004; 28: 304-311.
14. Diamond G, Bevins CL. Beta-defensins: Endogenous antibiotics of the innate host defense response. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 221-225.
15. Frye M, Bargon J, Lembcke B, Wagner TO, Gropp R. Differential expression of human alpha- and beta-defensin mRNA in gastrointestinal epithelia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 695-701.
16. Shai Y. Mechanism of the binding, insertion and destabilization of phospholipid bilayer membranes by alpha-helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1462: 55-70.

17. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem* 2001; 276: 5707-5713.
18. Bensch KW, Raida M, Magert HJ, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett* 1995; 368: 331-335.
19. Diamond G, Zasloff M, Eck H, Brasseur M, Maloy WL, Bevins CL. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88: 3952-3956.
20. Schonwetter BS, Stolzenberg ED, Zasloff MA. Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation. *Science* 1995; 267: 1645-1648.
21. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997; 387: 861.
22. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M et al. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 215-223.
23. Lee SK, Josenhans C. *Helicobacter pylori* and the innate immune system. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 325-334.
24. Wada A, Mori N, Oishi K et al. Induction of human β -defensin-2 mRNA expression by *Helicobacter pylori* in human gastric cell line MKN45 cells on cag pathogenicity island. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263: 770-774.
25. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H et al. Elevated concentrations of alpha-defensins in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1916-1923.
26. George JT, Boughan PK, Karageorgiou H, Bajaj-Elliott M. Host anti-microbial response to *Helicobacter pylori* infection. *Mol Immunol* 2003; 40: 451-456.
27. Uehara N, Yagihashi A, Kondoh K et al. Human beta-defensin-2 induction in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosal tissues: antimicrobial effect of overexpression. *J Med Microbiology* 2003; 52: 41-45.
28. O'Neil DA, Cole SP, Martin-Porter E et al. Regulation of human beta-defensins by gastric epithelial cells in response to infection with *Helicobacter pylori* or stimulation with interleukin-1. *Infect Immun* 2000; 68: 5412-5415.
29. Nishi Y, Isomoto H, Mukae H et al. Concentrations of alpha- and beta-defensins in gastric juice of patients with various gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 99-103.
30. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H et al. High concentrations of human β -defensin 2 in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4782-4787.
31. Hamanaka Y, Nakashima M, Wada A et al. Expression of human beta-defensin 2 (hBD-2) in *Helicobacter pylori* induced gastritis: antibacterial effect of hBD-2 against *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 49: 481-487.
32. Taha AS, Faccenda E, Angerson WJ, Balsitis M, Kelly RW. Gastric epithelial anti-microbial peptides-histological correlation and influence of anatomical site and peptic ulcer disease. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 51-56.
33. Wehkamp J, Schmidt K, Herrlinger KR et al. Defensin pattern in chronic gastritis: HBD-2 is differentially expressed with respect to *Helicobacter pylori* status. *J Clin Pathol* 2003; 56: 352-357.
34. Wada A, Ogushi K, Kimura T et al. *Helicobacter pylori*-mediated transcriptional regulation of the human β -defensin 2 gene requires NF- κ B. *Cellular Microbiology* 2001; 3: 115-123.
35. Hatzifoti C, Roussel Y, Harris AG, Wren BW, Morrow JW, Bajaj-Elliott M. Mucosal immunization with a urease B DNA vaccine induces innate and cellular immune responses against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2006; 11: 113-122.
36. Hatzifoti C, Bajaj-Elliott M, Dorrell N et al. A plasmid immunization construct encoding urease B of *Helicobacter pylori* induces an antigen-specific antibody response and upregulates the expression of β -defensins and IL-10 in the stomachs of immunized mice. *Vaccine* 2004; 22: 2651-2659.