

Mashhad University of
Medical Sciences

Navid No

Journal homepage: <https://nmj.mums.ac.ir/>کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهش و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی مشهد*Review Article*

Mechanisms involved in the progression of Gastric Cancer caused by *Helicobacter Pylori*

Forough Heydari ¹ , Gholamreza Haghghi ² , Abbas Ganjali ^{3*} ¹ MSc in Biology and Genetics, Faculty of Pharmacy, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran² Assistant Professor of Traditional Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine Zabol University of Medical Sciences, zabol, Iran.³ Ph.D in Agricultural Biotechnology, Food and drug deputy, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, IranCorresponding author: abbasganjali1363@gmail.com

Received: 25 February 2023; Revised: 16 April 2023; Accepted: 17 April 2023

Abstract

Background and Aims: One of the most common bacterial infections is *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), which causes chronic and progressive inflammation and is considered one of the important etiological and pathogenic factors of gastric ulcer and gastric cancer (GC). The aim of this study investigating the mechanisms related to *H.pylori* in causing gastric cancer.

Materials and Methods: This systematic review study was conducted based on the Prisma protocol and searching in international databases Scopus, PubMed, Google Scholar, Science Direct and national databases SID, Magiran and MedLib. According to the PICOS strategy, all articles published in Persian and English from 2011 to 2021 using the Persian keywords "Mechanism", "Gastric Cancer" and "Helicobacter pylori" and the English equivalent of these words and the combination of these words in The search page of each of the databases in question was searched with the necessary strategy. Finally, the quality articles were evaluated based on the purpose of the study.

Results: Based on the results, The etiology of gastric cancer is multifactorial, but with the present research, it can be said that the role of *H.pylori* in causing ulcer and gastric cancer is determined by mechanisms, environmental factors, and the host's immune response.

Conclusion: Examining the mechanisms and pathways of disease caused by *Helicobacter pylori* can lead to the development of newer and more effective methods for the prevention and treatment of gastric cancer.

Keywords

Mechanism; Gastritis; Stomach Neoplasms; *Helicobacter pylori*; Iran.

Cite this article as: Heydari F, Haghghi Gh R, Ganjali A. Mechanisms involved in the progression of Gastric cancer caused by *Helicobacter pylori*. Navid No, 2023; 25(84): 1-11.
<https://doi.org/10.22038/nmj.2023.70742.1384>.

E-ISSN: 2645-5927 / P-ISSN: 2645-5919

Copyright: © 2023 by the author.

Open Access: This is an open access article under the CC BY license[\(http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/\)](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Publisher's Note: Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Mashhad University of
Medical Sciences

نوید نو

Navid No

Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>



کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهش و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نوع مقاله (مروری)

مکانیسم های دخیل در پیشرفت بیماری سرطان معده ناشی از هلیکوباکتر پیلوری

فروغ حیدری^۱، غلامرضا حقیقی^۲، عباس گنجعلی^{۳*}

^۱ کارشناس ارشد زیست شناسی - ژنتیک، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، ایران

^۲ استادیار طب سنتی ایرانی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، ایران

^۳ دکتری تخصصی بیوتکنولوژی کشاورزی، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی زابل، ایران

پست الکترونیک نویسنده مسئول: abbasganjali1363@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۰۶، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۱/۲۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۲۸

چکیده

مقدمه و هدف: هلیکوباکتر پیلوری یکی از شایع ترین عفونت های باکتریایی و از عوامل مهم اتیولوژیک زخم های گوارشی شناخته شده و یکی از پاتوژن های اصلی که با ایجاد التهاب مزمن و پیشرونده منجر به سرطان معده می شود. این مطالعه با هدف بررسی مکانیسم های دخیل در پیشرفت بیماری سرطان معده ناشی از هلیکوباکتر پیلوری انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه مروری با هدف مرور نظام مند بر اساس پروتکل پریزما و جستجو در پایگاه های بین المللی PubMed، Scopus، Google Scholar، Science Direct و پایگاه های ملی SID، Magiran و MedLib انجام شد. با توجه به استراتژی PICOS، تمام مقالات منتشر شده به زبان فارسی و انگلیسی از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۱ با استفاده از کلمات کلیدی فارسی «مکانیسم»، «سرطان معده» و «هلیکوباکتر پیلوری» و معادل انگلیسی این واژه ها و ترکیب این کلمات در صفحه جستجوی هر یک از پایگاه های مد نظر با استراتژی لازم جستجو و در گام نهایی مقالات با کیفیت، متناسب با هدف مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: بر اساس نتایج، علت شناسی سرطان معده چند عاملی است ولی با تحقیق حاضر می توان گفت که نقش هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد زخم و سرطان معده توسط مکانیسم ها، عوامل محیطی و پاسخ ایمنی میزبان تعیین می گردد.

نتیجه گیری: بررسی دقیق مکانیسم ها و مسیرهای ایجاد بیماری توسط هلیکوباکتر پیلوری می تواند منجر به گسترش روش های جدیدتر و موثرتری برای پیشگیری و درمان سرطان معده شود.

کلمات کلیدی

مکانیسم، گاستریت، سرطان معده، هلیکو باکتر پیلوری، ایران.

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری (*H. Pylori*) بیش از نیمی از جمعیت جهان را آلوده کرده است. شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری و ژنوتیپ غالب فاکتورهای حدت هلیکوباکتر پیلوری به طور قابل توجهی در مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت است. هلیکوباکتر پیلوری می تواند به طور منحصر به فردی برای چندین دهه در محیط خشن معده باقی بماند، جایی که به مخاط معده آسیب می رساند و الگوی ترشح هورمون معده را تغییر می دهد و در نتیجه بر فیزیولوژی معده تأثیر می گذارد. با استفاده از فاکتورهای حدت مختلف، هلیکوباکتر پیلوری پروتئین های سلولی مختلف را هدف قرار می دهد تا پاسخ التهابی میزبان را تعدیل کند و چندین ضربه را بر روی مخاط معده ایجاد کند که در نتیجه گاستریت مزمن و زخم معده ایجاد می شود (۱). هلیکوباکتر پیلوری یکی از قوی ترین عوامل خطر سرطان معده است (۲). از جمله پیامدهای درازمدت عفونت هلیکوباکتر پیلوری: بدخیمی های معده به ویژه سرطان معده (GC: Gastric Cancer) و لنفوم بافت لنفاوی مرتبط با مخاط معده (MALT: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) است. سرطان یکی از شایع ترین بیماری های ویرانگر است که سالانه میلیون ها نفر را مبتلا می کند (۱). سرطان های دستگاه گوارش در مجموع به عنوان کشنده ترین سرطان ها در سراسر جهان رتبه بندی می شوند و به شدت با التهاب مزمن مرتبط هستند (۳). هلیکوباکتر پیلوری اکنون به عنوان رایج ترین عامل سرطان مرتبط با عفونت محسوب می شود، به طوری که دلیل بیش از ۶۰٪ از موارد سرطان معده، آلودگی با این باکتری می باشد. به این ترتیب، هلیکوباکتر پیلوری توسط آژانس بین المللی تحقیقات سرطان به عنوان یک باکتری سرطان زا کلاس I شناخته شده است. عفونت هلیکوباکتر پیلوری در سراسر جهان گسترش یافته است و به نظر می رسد که حتی در دورافتاده ترین نقاط روی زمین حتی یک جمعیت وجود ندارد که اعضای آن کاملاً عاری از هلیکوباکتر پیلوری

باشند (۴). شیوع هلیکوباکتر پیلوری تغییرات جغرافیایی زیادی را نشان می دهد. در کشورهای مختلف در حال توسعه، بیش از ۸۰ درصد از جمعیت هلیکوباکتر پیلوری حتی در سنین پایین مثبت هستند. شیوع هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای صنعتی به طور کلی کمتر از ۴۰ درصد است و در کودکان و نوجوانان بسیار کمتر از بزرگسالان و افراد مسن است (۵). تعدادی مرور سیستماتیک و متاآنالیز در طول سال های گذشته منتشر شده است که نشان دهنده میزان عود سالانه جهانی هلیکوباکتر است از این میزان بیشترین شیوع در آفریقا ۷۹.۱ درصد و کمترین میزان شیوع عفونت در اقیانوسیه ۲۴.۴ درصد است (۶).

علیرغم ارتباط نزدیک بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و ایجاد بدخیمی های معده، مکانیسم های دقیق درگیر در این فرآیند هنوز مبهم است. مطالعات در دو دهه گذشته نشان داده است که هلیکوباکتر پیلوری از طریق تعامل پیچیده بین عوامل باکتریایی، عوامل میزبان و محیطی، اثرات انکوژنی بر مخاط معده اعمال می کند. مسیرهای سیگنال دهی متعددی را می توان توسط هلیکوباکتر پیلوری فعال کرد (۷). با مواردی که در مقدمه اشاره شد و از آنجایی که در بسیاری از تحقیقات بر تاثیر گذار بودن و نقش مخرب هلیکوباکتر پیلوری بر سلامت انسان تاکید شده است ما در این مقاله مروری به بررسی مکانیسم های دخیل در پیشرفت بیماری سرطان معده ناشی از هلیکوباکتر پیلوری و نقش آن در ایجاد سرطان معده و همچنین به پاسخ سوالات ذیل خواهیم پرداخت.

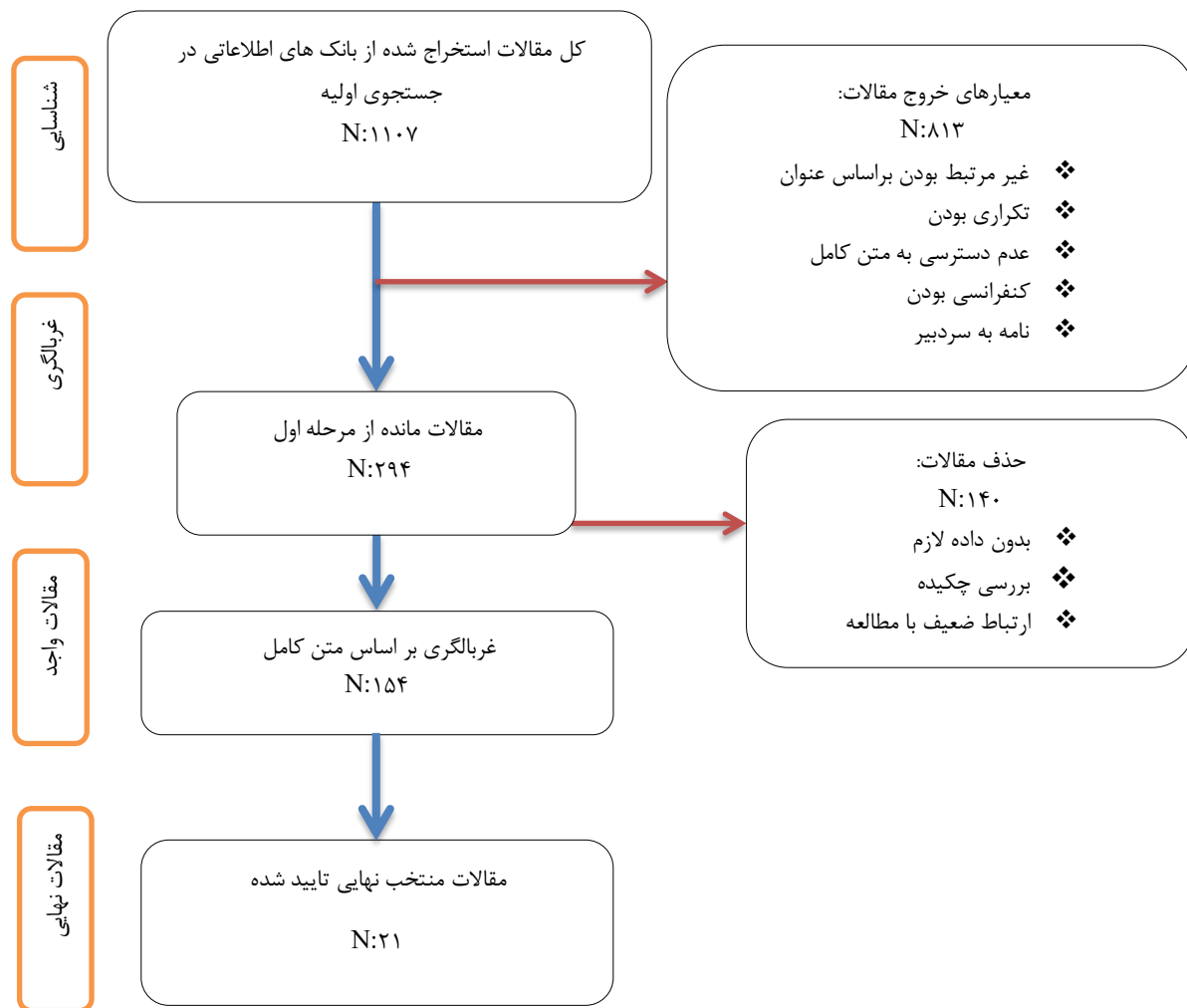
- ۱- نقش هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد سرطان معده چیست؟
- ۲- مکانیسم های اصلی عفونت هلیکوباکتر در ایجاد سرطان چند نوع اند؟
- ۳- نقش مولکول های آدهزین در بیماری زایی هلیکوباکتر پیلوری چیست؟

روش کار

دسترسی کامل به متن و تاریخ چاپ تا ابتدای سال ۲۰۲۲ بود و به منظور اطمینان از دسترسی به مطالعات محلی صورت گرفته در قالب پایان نامه، جستجوی دستی (Handing Search) با مراجعه به کتابخانه های دانشگاههای علوم پزشکی زابل صورت گرفت. در جستجوی جامع اولیه تعداد ۱۴۳۸ مقاله با عناوین مد نظر در پایگاه های علمی داخلی و بین المللی مشخص شد که ۳۳۱ مقاله به جهت نمایه شدن همزمان یک مقاله در چند پایگاه علمی و به نوعی تکراری بودن، مقالات کوتاه، مقالات موردی حذف شدند و تعداد ۱۱۰۷ مقاله وارد مطالعه شدند (شکل-۱) و در طی غربالگری با توجه به بررسی منابع مقالات دارای متن کامل تعداد سه مقاله نیز به مقالات واجد شرایط اضافه شد.

این مطالعه مروری با هدف مرور نظام مند بر اساس پروتکل پریزما (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes) و جستجو در پایگاه های بین المللی PubMed ، Scopus ، Science Direct ، Google Scholar ، SID ، Magiran ، MedLib و IranMedex انجام شد. با توجه به استراتژی PICOS: (Problem or Patient, Intervention or Indicato, Comparison or control and Outcome) تمام مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی و فارسی از ابتدای سال ۲۰۱۱ تا انتهای سال ۲۰۲۱ با استفاده از کلمات کلیدی فارسی «مکانیسم»، «سرطان معده» و «هلیکوباکتر پیلوری» جهت جستجو در پایگاه های علمی داخلی و معادل انگلیسی این واژه ها «Mechanism»، «Gastric cancer» و «Helicobacter pylori» جهت جستجو در پایگاه های علمی بین المللی استفاده شد و به جهت دقت در انتخاب کلید واژه ها و استاندارد سازی از (MeSH: Medical Subject Headings) بهره برده شد و ترکیب این کلمات با استفاده از عملگرهای منطقی OR و AND در صفحه جستجوی هر یک از پایگاه های مد نظر با استراتژی جستجو صورت گرفت. بعنوان مثال: در پاب مد ("helicobacter pylori"[Title] OR "mechanism"[Title]) AND "gastric cancer"[Title]) OR "helicobacter pylori"[Title] AND "helicobacter pylori"[Title]) OR "mechanism"[Title]) AND 2011/01/01:2021/12/31[Date - Publication]

به جهت اطمینان از فرآیند صورت گرفته دو نفر از نویسندگان به طور مستقل جستجوی مقالات را انجام دادند که در اکثر موارد با همدیگر تطابق داشت و موارد جزئی نیز در طی چند جلسه حل و فصل گردید و در گام نهایی ۲۱ مقاله با کیفیت متناسب با نوع مطالعه با استفاده از پروتکل PRISMA مورد ارزیابی قرار گرفتند (نمودار ۱). در این مطالعه معیار ورود مقالات به تحقیق ارتباط موضوعی،



شکل ۱- روند انتخاب مقالات و ورود به مطالعه براساس پروتکل پریزما

یافته ها

یافته ها نشان داد که مطالعات و تحقیقات بسیاری در زمینه ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری و مکانیسم ها و نقش آن در سرطان زایی معده صورت گرفته است و با در نظر گرفتن هدف مطالعه مطالب ذیل از ۲۱ مقاله منتخب استخراج شد.

مکانیسم های اصلی عفونت *H.pylori*

برای هلیکوباکتر پیلوری، مکانیسم های متعددی برای تداخل در چرخه سلولی و ایجاد آپوپتوز یا تحریک تکثیر سلولی در نظر گرفته شده است. فاکتورهای داخل سلول اپی تلیال که تحت تأثیر این باکتری، دچار تغییر شده و روند

طبیعی چرخه سلولی را مختل می کند شامل: جهش در پروتئین P53، تأثیر بر روی پروتئین های خانواده - Bcl 2 و افزایش فعالیت آنزیم تلومراز، افزایش بیان گیرنده Fas و افزایش فعالیت -kappa-light Nuclear factor می NF-Kb: chain-enhancer of activated B cells باشند (۸).

تحقیقات نشان می دهد که اثر سرطان زایی عفونت هلیکوباکتر می تواند از طریق مکانیسم های مختلفی رخ دهد، به طور کلی می توان مکانیسم ها را اینگونه بیان کرد:

۱- بهره گیری از فعالیت اوره آزی و مقاومت در برابر

اسید معده توسط هلیکوباکتر پیلوری (بواسطه

لیپوپلی ساکارید (LPS)) مهار پاسخگویی در

توانایی های هلیکوباکتر پیلوری استفاده از آدهزین ها (Adhesins) است. آدهزین ها پروتئین های سطح سلولی باکتریایی هستند که امکان چسبیدن باکتری ها به سلول ها را فراهم می کنند. چسبیدن پاتوژن ها به سلول های اپیتلیال مخاطی اولین گامی است که هم برای کلونیزاسیون و هم برای پاتوژنز لازم است. چسبیدن هلیکوباکتر پیلوری به مخاط معده برای محافظت در برابر مکانیسم هایی مانند pH اسیدی، مخاط و لایه برداری مهم است. آدهزین های هلیکوباکتر پیلوری به عنوان فاکتورهای حدت باکتریایی در نظر گرفته می شوند و در فرآیندهای متعددی در مراحل اولیه و مزمن عفونت نقش دارند. آنها همچنین به نتیجه افتراقی در بیماران آلوده با تحریک توسعه بیماری فاکتورهای چسبنده هلیکوباکتر پیلوری به بزرگترین خانواده پروتئین غشای خارجی این باکتری، یعنی خانواده Hop تعلق دارند. خانواده Hop حاوی شناخته شده ترین آدهزین های هلیکوباکتر پیلوری مانند *BabA*، *SabA*، *AlpA/B*، *HopZ* و *OipA* است (۱۱). با این حال، ممکن است ژن های بیماری زای مهم دیگری نیز وجود داشته باشد، زیرا هلیکوباکتر پیلوری از حدود ۱۶۰۰ ژن تشکیل شده است که از مهم ترین آنها می توان *CagA*، *VacA* را نام برد (۱۲). علیرغم پیشرفت هایی که در درک ما از ایجاد بیماری های مرتبط با عفونت هلیکوباکتر پیلوری انجام شده است، کار بیشتری برای روشن کردن نقش فاکتورهای حدت هلیکوباکتر پیلوری لازم است (۱۳). با این حال تعدادی از فاکتورهای مهم دخیل در بیماریزایی هلیکوباکتر پیلوری در جدول ۱ بیان شد.

سیستم ایمنی بدن (Immune evasion and Immune modulation)

- ۲- بهره از تاژک ها جهت حرکت به سمت سلول های اپیتلیال معده
- ۳- کلونیزاسیون بواسطه آدهزین ها (خانواده Hop) توسط باکتری
- ۴- پاتوژنز باکتری بواسطه فاکتورهای بیماری زا از جمله: *cagA* و *vacA* و ایجاد آسیب در بافت هدف

به طور خلاصه می توان گفت که هلیکوباکتر پیلوری از طریق دو مکانیسم مختلف در ایجاد سرطان معده نقش دارد: مکانیسم اول وجود عوامل بیماری زا است که با اپیتلیوم میزبان اثر متقابل دارند و منجر به تغییر شکل نئوپلاستیک می شوند. مکانیسم دوم وجود دائمی عامل بیماری زا در معده است که منجر به ایجاد یک پاسخ ایمنی همراه بانفوذ نوتروفیل ها، لنفوسیت ها و همچنین تولید سایتوکین های پیش التهابی می شود که منجر به التهاب مزمن می شود (۹).

اگرچه ارتباط بین *H. pylori* و بیماری شدید انسانی ثابت شده است، اما مکانیسم های دقیق ابتلا به *H. pylori* هنوز ناشناخته است (۱۰).

مولکول های آدهزین مرتبط با سرطان معده در هلیکوباکتر پیلوری

به نظر می رسد موفقیت هلیکوباکتر پیلوری در پاتوژنز به دلیل استراتژی های بقاء منحصر بفرد آن و توانایی فرار از سیستم ایمنی میزبان است. یکی از این

جدول ۱- مقالات نهایی ورود یافته به مطالعه در راستای اهداف تحقیق

منبع	فاکتورهای بیماری زا	نتایج	حجم نمونه	جمعیت	نویسنده / سال
(۱۴)	<i>vacA</i> , <i>cagA</i> , <i>cagE</i> , <i>oipA</i> , <i>iceA</i> , <i>babA2</i> and <i>babB</i>	وجود ژن های اصلی بیماری زا در ۱۶۰ نمونه مثبت هلیکوباکتر پیلوری بویژه <i>vacA</i> صد درصد بود. و ژن های <i>cagE</i> و <i>babA2</i> نیز به ترتیب ۷۸ و ۶۹ درصد بالاترین حضور را داشتند.	۱۶۰	ایران	دبیری و همکاران ۲۰۱۷/
(۱۵)	<i>vacA sIm1</i> , <i>cagA</i> , <i>cagE</i> and <i>virB11</i>	وجود ژن های اصلی بیماری زا در ۱۰۱ نمونه آدنوکارسینومای معده بویژه <i>vacA</i> و <i>cagA</i> به ترتیب	۱۰۱	برزیل	لیما و همکاران ۲۰۱۱/

			۷۱ و ۶۱ درصد بود. و وجود هلیکوباکتر پیلوری در ۹۴ نمونه مثبت شد (۹۳٪).		
(۱۶)	<i>cagA, cagT, cagE, vacA and hrgA</i>	وجود ژن <i>cagA</i> در مطالعه بالاترین فراوانی را داشت. و فراوانی ژن های <i>hrgA</i> و <i>cagE</i> به ترتیب ۳۴ و ۲۶ درصد بود.	ایران	احمدی و همکاران ۲۰۱۶/	۵۰
(۱۷)	<i>vacA, cagA and babA2</i>	۴۸.۶ درصد دارای هلیکوباکتر پیلوری بودند. ژنوتیپ <i>vacA s1m1</i> با ۵۴.۵ درصد شایع ترین ژنوتیپ در بین بیماران هلیکوباکتر پیلوری مثبت بود.	مکزیک	رومان - رومان و همکاران ۲۰۱۷/	۹۲۱
(۱۸)	<i>vacA, cagA and ureC</i>	تمام نمونه های مثبت شده واجد ژن <i>vacA</i> بودند.	ایران	صابری و همکاران ۲۰۱۸/	۵۲
(۱۹)	<i>vacA, cagA</i>	۴۸ نمونه هلیکوباکتر پیلوری مثبت بودند. شصت و هفت درصد (۳۲/۴۸) برای <i>Vac A</i> مثبت بودند که ۶۳ درصد (۲۰/۳۲) <i>CagA</i> مثبت بودند. تمام نمونه های <i>CagA</i> مثبت <i>VacA</i> مثبت بودند.	آفریقای جنوبی	راش و همکاران / ۲۰۲۱	۷۹
(۲۰)	<i>cagA, vacA and iceA</i>	تعداد ۱۹۷ نمونه هلیکوباکتر پیلوری مثبت شد که <i>CagA</i> در ۱۷۶ نمونه (۸۹.۳٪) از ۱۹۷ بیمار وجود داشت.	چین	وی و همکاران / ۲۰۱۲	۳۷۸
(۲۱)	<i>cagA, vacA, babA2 and iceA</i>	شیوع بالایی از ژن های <i>cagA</i> (۷۱٪)، <i>vacAs1m1</i> (۳۴٪)، <i>babA2</i> (۵۷٪) و <i>iceA1</i> (۸۷٪) یافت شد	کلمبیا	گالویس و همکاران / ۲۰۱۲	۱۲۲
(۲۲)	<i>vacA, cagA, cagE, iceA, babA2, and oipA</i>	ژنوتیپ <i>VacA s1c</i> در ۷۰.۳ درصد جدایه ها شناسایی شد <i>s1m2</i> . شایع ترین ترکیب آلی <i>vacA</i> در سویه های هلیکوباکتر پیلوری بود. همبستگی معنی داری بین ژنوتیپ های <i>vacAs1</i> و <i>cagA</i> مشاهده شد.	ایران	صداقت و همکاران ۲۰۱۴/	۲۲۲
(۲۳)	<i>cagA, vacA, iceA and babA2</i>	ژن <i>cagA</i> در ۱۳۰/۷۹ (۶۰.۸ درصد) جدایه هلیکوباکتر پیلوری شناسایی شد. وجود <i>cagA</i> ژن با زخم اثنی عشر ارتباط معنی داری داشت.	لهستان	بیرنات و همکاران ۲۰۱۴/	۱۳۰
(۲۴)	<i>vacA, cagA, and iceA</i>	آل <i>vacA s1</i> ، ژن <i>cagA</i> و آل <i>iceA2</i> بیشترین شیوع را داشتند (به ترتیب ۷۲٪، ۵۶٪ و ۵۷.۳٪)	کوبا	فلیسیانو و همکاران/ ۲۰۱۵	۶۸
(۲۵)	<i>cagA, vacA, iceA1 and iceA2</i>	۱۲۸ نمونه بیوپسی معده در هلیکوباکتر پیلوری PCR مثبت بودند. ژن های <i>cagA</i> ، <i>vacA</i> ، <i>iceA1</i> و <i>iceA2</i> به ترتیب با نرخ های ۴۹.۲٪ (۱۲۸/۶۳)، ۱۰۰٪ (۱۲۸/۱۲۸)، ۴۲.۲٪ (۱۲۸/۵۴)، ۳۲.۸٪ (۱۲۸/۴۲) شناسایی شدند.	عربستان	آکیل و همکاران ۲۱۰۹/	۴۰۲
(۲۶)	<i>vacA, cagA and iceA1</i>	۶۰ نمونه هلیکوباکتر پیلوری شناسایی شد. ۳۹ نمونه (۶۵٪) حداقل یک ژن بیماری زا را داشتند.	مصر	الشناوی و همکاران / ۲۰۱۷	۱۱۳
(۲۷)	<i>cagL, cagA, vacA, iceA, babA2 and sabA</i>	از ۱۲۶ نمونه تعداد ۶۱ نمونه هلیکوباکتر پیلوری مثبت بودند. بین وجود ژن <i>cagL</i> و مثبت بودن <i>cagA</i> همبستگی معنی داری وجود داشت.	ایران	یادگار و همکاران / ۲۰۱۴	۱۲۶

ایمکمپ / ۲۰۱۹	سوئیس	۴۱	تجزیه و تحلیل عوامل بیماری زا نشان داد که ۴۳.۹٪ از سویه ها <i>cagA</i> مثبت بودند و آلل <i>vacA s1</i> در ۵۶.۰٪ از سویه ها شناسایی شد. وجود <i>cagA</i> به طور قابل توجهی با حضور <i>vacA s1</i> ، <i>babA2</i> و آلل ۱ <i>hopQ</i> و همچنین بیان <i>oipA</i> مرتبط بود.	<i>cagA</i> , <i>vacA</i> , <i>iceA</i> and <i>dupA</i>) and genes encoding outer membrane proteins (OMPs; <i>babA</i> , <i>babB</i> , <i>sabA</i> , <i>sabB</i> , <i>hopZ</i> , (<i>hopQ</i> and <i>oipA</i>	(۲۸)
پاتارا و همکاران / ۲۰۱۲	هندوستان	۳۰	همه ۳۰ بیمار با بیش از یک سویه و گاهی سویه‌هایی با ۵ تا ۶ نوع ژنتیکی آلوده بودند.	<i>cagA</i> , <i>vacA</i> , <i>iceA</i> , <i>vapD</i> , <i>cag PAI</i>	(۲۹)
هومن و همکاران / ۲۰۱۴	اسلوونی	۱۶۳	محصولات ژن <i>babA2</i> ، <i>cagA</i> ، <i>vacA s1</i> و <i>m1</i> ممکن است به طور هم افزایی در بدتر شدن التهاب مخاط معده کار کنند.	<i>cagA</i> , <i>vacA s1</i> , <i>vacA m1</i> and <i>babA2</i>	(۳۰)
گونزالز و همکاران / ۲۰۱۲	مکزیک	۱۳۶	ژنوتیپ‌سازی جدایه‌های هلیکوباکتر پیلوری نشان داد که همه سویه‌ها <i>vacA</i> بودند.	<i>VacA</i> , <i>babA2</i> , <i>cagA</i> , <i>vacA s1m1</i> , <i>iceA1</i> and <i>iceA2</i>	(۳۱)
لی و همکاران / ۲۰۲۱	چین	۲۲۵	هلیکوباکتر پیلوری را در ۲۲۲ بیمار مشاهده شد. و شایع ترین ژنوتیپ های مرتبط با بیماری زایی در <i>cagA</i> (۹۷٪) و <i>vacAs1m1</i> (۹۳٪) بود.	<i>cagA</i> , <i>vacA</i>	(۳۲)
عبدلله و همکاران / ۲۰۱۲	عراق	۱۵۴	ژن <i>cagA</i> در ۱۱۲ سویه (۷۲.۷٪) مشاهده شد.	<i>cagA</i> , <i>vacA</i> (<i>s</i> , <i>m</i>), <i>iceA</i> and <i>babA2</i>	(۳۳)
اوزبی و همکاران / ۲۰۱۳	ترکیه	۴۹	از ۴۹ سویه هلیکوباکتر پیلوری مورد مطالعه، ۶۱.۲، ۹۱.۸، ۲۲.۴، ۲۸.۶، ۵۷.۱ درصد و ۴۰.۸ درصد به ترتیب برای ژن های <i>cagA</i> ، <i>vacA s1</i> ، <i>cagE</i> ، <i>iceA1</i> و <i>iceA2</i> مثبت بودند.	<i>cagA</i> , <i>vacA</i> , <i>cagE</i> , <i>iceA</i> and <i>babA2</i>	(۳۴)

گاستریت سطحی، به یک مخاط متاپلاستیک آتروفیک، و در نهایت به سرطان به حدت هلیکوباکتر پیلوری آلوده کننده و همچنین میزبان و عوامل محیطی مربوط می شود. حدت هلیکوباکتر پیلوری بازتابی از تمایل آن به ایجاد التهاب شدید معده است (۳۵).

در بررسی صورت گرفته در این مطالعه (جدول ۱) تعدادی از ژن های بیماری زا دارای فراوانی کمتری را در بیماران مثبت هلیکوباکتر پیلوری نشان داد که یکی از دلایل می تواند ناشی از تعداد کمی تجزیه و تحلیل مطالعات انجام شده در این مطالعه باشد و هر یک از این فاکتورها نقش خود را در ایجاد سرطان ایفا می کنند ولی آنچه که مسلم و بارز است شدیدترین فاکتورهای بیماری زا و کاندید برای ایجاد سرطان می توان فاکتورهای *cagA* و *vacA* را نام برد که با نتایج مطالعات بسیاری از محققان از جمله عبدالله

بحث

یک سلول طبیعی ممکن است در مواجهه مکرر با عوامل سرطان زا، دچار جهش یا تغییر شده و به یک سلول سرطانی تبدیل شود. در این شرایط، شکل ظاهری و عملکرد این سلول ها تفاوت یافته و فعالیت طبیعی را انجام نمی دهند. مواد شیمیایی، اشعه آفتاب، امواج کوتاه، ویروس ها و باکتری ها، در تولید انواع سرطان نقش مهمی دارند. از میان عوامل عفونی و میکروبی مولد سرطان، هلیکوباکتر پیلوری، شاخص ترین باکتری مطرح در سرطان زایی است (۸) هلیکوباکتر پیلوری در صورتی که درمان نشود باعث التهاب حاد و مزمن معده مادام العمر می شود که منجر به آسیب پیشرونده مخاط معده می شود که ممکن است منجر به سرطان معده شود. سرعت پیشرفت از

روشن شدن دقیق این مکانیسم ها صورت گیرد از طرفی با افزایش تعداد سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک هلیکوباکتر پیلوری، مردم به دنبال درمان های دیگری در کنار درمان آنتی بیوتیکی خواهند بود و با مشخص شدن دقیق مسیرها و مکانیسم های بیماری زایی باکتری در ایجاد زخم و سرطان معده می تواند اهداف درمانی جدید برای مطالعات آینده باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه همکاران و دوستان که صمیمانه ما را در اجرای این مطالعه یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

حمایت مالی

این پژوهش از حمایت مالی خاصی از هیچ ارگانی برخوردار نبوده است.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می دارند هیچ تعارض منافی برای مقاله حاضر ندارند.

و همکاران در سال ۲۰۱۲ (۳۳) و راش و همکاران در سال ۲۰۲۱ (۱۹) همخوانی داشت. در طول عفونت هلیکوباکتر پیلوری، *CagA* از طریق (T4SS:Type 4 Secretion System) به سلول های میزبان منتقل می شود و نشان داده شده است که مسیرهای انکوژنی مختلف را در سلول میزبان فعال می کند. داده های جدید توسط وی و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان داد که تومورزایی مرتبط با عفونت هلیکوباکتر پیلوری با مهار پروتئین p53 توسط *CagA* مرتبط است (۳۶).

به طور خلاصه، نقش *H.pylori* در ایجاد سرطان معده توسط مکانیسم ها و عوامل بیماری زایی/ عامل بیماری زا و همچنین پاسخ ایمنی میزبان تعیین می شود و ارزیابی به موقع هردوی این عوامل می تواند در مدیریت بیماری کمک کرده و پیشرفت بیشتر بیماری معده را محدود کند چرا که عفونت مداوم با هلیکوباکتر می تواند خطرات بسیاری در بر داشته باشد (۹).

نتیجه گیری

مکانیسم ها و عوامل بسیاری در ایجاد GC نقش دارند از جمله: عوامل اپی ژنتیک، فاکتورهای بیماری زا، التهاب و استرس اکسیداتیو که لازم است مطالعات بسیاری جهت

مراجع

- [1] Nirmala MJ, Samundeeswari A, Sankar PD. Natural plant resources in anti-cancer therapy-A review. *Res Plant Biol.* 2011;1(3):01-14.
- [2] Ganjali A, Fakheri BA, Bahari A, Fahmideh L, Valadan R. The Role of Cytokines and Pattern Recognition Receptors in Inflammation Caused by Helicobacter pylori Infection in Gastric Cancer. *Int J Basic Sci Med.* 2022;7(1):3-10.
- [3] Marusawa H, Jenkins BJ. Inflammation and gastrointestinal cancer: an overview. *Cancer letters.* 2014;345(2):153-6.
- [4] Sonnenberg A. Epidemiology of Helicobacter pylori. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2022;55:S1-S13.
- [5] Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clinical microbiology reviews.* 2006;19(3):449-90.
- [6] Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2018;23:e12514.
- [7] Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer letters.* 2014;345(2):196-202.

- [8] Soleimani N. The Role of Helicobacter Pylori in Gastric Cancer and its Clinical Applications in Cancer Treatment. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2017;27(149):225-38.
- [9] Qadri Q, Rasool R, Gulzar G, Naqash S, Shah ZA. H. pylori infection, inflammation and gastric cancer. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2014;45(2):126-32.
- [10] Bauer B, Meyer TF. The human gastric pathogen Helicobacter pylori and its association with gastric cancer and ulcer disease. *Ulcers*. 2011;2011.
- [11] Kalali B, Mejías-Luque R, Javaheri A, Gerhard M. H. pylori virulence factors: influence on immune system and pathology. *Mediators of inflammation*. 2014;2014.
- [12] Ganjali A, fakheri Ba, Bahari A, fahmideh I, valadan r. The Role of Helicobacter Pylori Virulence Factors in Gastric Cancer. *Multidisciplinary Cancer Investigation*. 2022;6(3):1-7.
- [13] Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in H elicobacter pylori. *Journal of digestive diseases*. 2013;14(7):341-9.
- [14] Dabiri H, Jafari F, Baghaei K, Shokrzadeh L, Abdi S, Pourhoseingholi MA, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, oipA, iceA, babA2 and babB genotypes in Iranian dyspeptic patients. *Microbial pathogenesis*. 2017;105:226-30.
- [15] Lima VP, de Lima Silva-Fernandes IJ, Alves MKS, Rabenhorst SHB. Prevalence of Helicobacter pylori genotypes (vacA, cagA, cagE and virB11) in gastric cancer in Brazilian's patients: an association with histopathological parameters. *Cancer epidemiology*. 2011;35(5):e32-e7.
- [16] Ahmadi E, Amini K, Sadeh M. Prevalence of cagA, cagT, cagE, vacA and hrgA genes in Helicobacter pylori strains isolated from patients with gastric cancer in Karaj city, 2016. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2017;21(6):562-8.
- [17] Román-Román A, Martínez-Carrillo DN, Atrisco-Morales J, Azúcar-Heziquio JC, Cuevas-Caballero AS, Castañón-Sánchez CA, et al. Helicobacter pylori vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. *Gut pathogens*. 2017;9(1):1-12.
- [18] Saberi M, Momtaz H. Genotyping of vacA and cagA in Helicobacter pylori Strains in Saliva and Feces of Isfahan's Children. *Navid No*. 2018;20(64):24-33.
- [19] Rush CJ, Hoosien E, de Villiers N, Clay C, Metz DC, Setshedi M, et al. Helicobacter pylori virulence factors and host genetic polymorphisms in a low gastric cancer incidence and high H pylori prevalence country. *GastroHep*. 2021;3(5):277-82.
- [20] Wei G-C, Chen J, Liu A-Y, Zhang M, Liu X-J, Liu D, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA and iceA genotypes and correlation with clinical outcome. *Experimental and therapeutic medicine*. 2012;4(6):1039-44.
- [21] Galvis AA, Trespalacios-Rangel A, Otero W, Mercado-Reyes M, Poutou-Piñales R. Prevalence of cagA, vacA, babA2 and iceA genes in H. pylori strains isolated from Colombian patients with functional dyspepsia. *Polish J Microbiol*. 2012;61:33-40.
- [22] Sedaghat H, Moniri R, Jamali R, Arj A, Zadeh MR, Moosavi SGA, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA, babA2, and oipA genotypes in patients with upper gastrointestinal diseases. *Iranian journal of microbiology*. 2014;6(1):14.
- [23] Biernat MM, Gościniak G, Iwańczak B. Prevalence of Helicobacter pylori cagA, vacA, iceA, babA2 genotypes in Polish children and adolescents with gastroduodenal disease. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. 2014;68.
- [24] Feliciano O, Gutierrez O, Valdés L, Fragoso T, Calderin AM, Valdes AE, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, and iceA genotypes in Cuban patients with upper gastrointestinal diseases. *BioMed research international*. 2015;2015.

- [25] Akeel M, Shehata A, Elhafey A, Elmakki E, Aboshouk T, Ageely H, et al. *Helicobacter pylori vacA, cagA and iceA genotypes in dyspeptic patients from southwestern region, Saudi Arabia: distribution and association with clinical outcomes and histopathological changes.* BMC gastroenterology. 2019;19(1):1-11.
- [26] El-Shenawy A, Diab M, Shemis M, El-Ghannam M, Salem D, Abdelnasser M, et al. *Detection of Helicobacter pylori vacA, cagA and iceA1 virulence genes associated with gastric diseases in Egyptian patients.* Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2017;18(4):365-71-71.
- [27] Yadegar A, Mobarez AM, Alebouyeh M, Mirzaei T, Kwok T, Zali MR. *Clinical relevance of cagL gene and virulence genotypes with disease outcomes in a Helicobacter pylori infected population from Iran.* World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2014;30(9):2481-90.
- [28] Imkamp F, Lauener FN, Pohl D, Lehours P, Vale FF, Jehanne Q, et al. *Rapid characterization of virulence determinants in Helicobacter pylori isolated from non-atrophic gastritis patients by next-generation sequencing.* Journal of clinical medicine. 2019;8(7):1030.
- [29] Patra R, Chattopadhyay S, De R, Ghosh P, Ganguly M, Chowdhury A, et al. *Multiple infection and microdiversity among Helicobacter pylori isolates in a single host in India.* 2012.
- [30] Homan M, Šterbenc A, Kocjan BJ, Luzar B, Zidar N, Orel R, et al. *Prevalence of the Helicobacter pylori babA2 gene and correlation with the degree of gastritis in infected Slovenian children.* Antonie Van Leeuwenhoek. 2014;106(4):637-45.
- [31] González-Vázquez R, Herrera-González S, Cordova-Espinoza MG, Zúniga G, Giono-Cerezo S, Hernández-Hernández JM, et al. *Helicobacter pylori: detection of iceA1 and iceA2 genes in the same strain in Mexican isolates.* Archives of medical research. 2012;43(5):339-46.
- [32] Li Y, Lin R, Jin Y, Jin S, Chen B, Wu X. *Genotyping Helicobacter pylori antibiotic resistance and virulence-associated genes in patients with gastric cancer in Wenzhou, China.* Arab Journal of Gastroenterology. 2021;22(4):267-71.
- [33] Abdullah SM, Hussein NR, Salih AM, Merza MA, Goreal AA, Odeesh OY, et al. *Infection with Helicobacter pylori strains carrying babA2 and cagA is associated with an increased risk of peptic ulcer disease development in Iraq.* Arab Journal of Gastroenterology. 2012;13(4):166-9.
- [34] Ozbey G, Dogan Y, Demiroren K. *Prevalence of Helicobacter pylori virulence genotypes among children in Eastern Turkey.* World Journal of Gastroenterology: WJG. 2013;19(39):6585.
- [35] Miftahussurur M, Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori as an oncogenic pathogen, revisited.* Expert reviews in molecular medicine. 2017;19.
- [36] Wei J, Noto JM, Zaika E, Romero-Gallo J, Piazuolo MB, Schneider B, et al. *Bacterial CagA protein induces degradation of p53 protein in a p14ARF-dependent manner.* Gut. 2015;64(7):1040-8.