Archive of SID

REVIEW ARTICLE

The Role of Hlicobacter Pylori in Gastric Cancer and its Clinical Applications in Cancer Treatment

Neda Soleimani

Assistant Professor, Department of Microbiology and Microbial Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

(Received December 24, 2017 ; Accepted April 18, 2017)

Abstract

The repeated exposure of a normal cell to carcinogenic agents may lead to its mutation, which changes into a cancer cell. In this case, the structure and function of the cells would alter, and they do not act normally. Chemicals, sun exposure, shortwaves, viruses, and bacteria play a significant role in cancer. Among the infectious and bacterial agents causing cancer, *Helicobacter pylori (H. pylori)* is the most important bacterium involved in carcinogenesis. *H. pylori* causes chronic gastritis, peptic ulceration, and gastric cancer. Recently, this bacterium has been classified as class I carcinogen (i.e., a definite cause of cancer in humans). Despite the pathogenic effect of this bacterium, it has been recently affirmed to induce apoptosis in cancer cell line and affect the reduction of tumor size in animal models. This result suggests that some factors of *H. pylori* can be used as a new tool in future therapeutic strategies implemented in cancer immunotherapy.

Keywords: apoptosis induction, cancer treatment, *Helicobacter pylori*

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (149):225-238 (Persian).

www.SID.ir

Archive of SID

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره ۱۴۹ خرداد سال ۱۳۹۶ (۲۳۸-۲۲۵)

نقش هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد سرطان معده و کاربردهای بالینی آن در درمان سر طان‌ها

ندا سلیمانی

چکیده

یک سلول طبیعی ممکن است در مواجهه مکرر با عوامل سرطان‌زا، دچار جهش یا تغییر شده و به یک سلول سرطانی تبدیل شود. در این شرایط، شکل ظاهری و عملکرد این سلول‌ها تفاوت یافته و فعالیت طبیعی را انجام نمی‌دهند. مواد شیمیایی، اشعه آفتاب، امواج کوتاه، ویروس‌ها و باکتری‌ها، در تولید انواع سرطان نقش مهمی دارند. از میان عوامل عفونی و میکروبی مولد سرطان، هلیکوباکتر پیلوری، شاخص‌ترین باکتری مطرح در سرطان‌زایی است. هلیکوباکتر پیلوری عامل گاستریت مزمن، زخم معده و سرطان معده می‌باشد. در سال‌های اخیر، هلیکوباکتر پیلوری، به‌عنوان عامل کارسینوژن درجه یک در معده انسان طبقه‌بندی شده است. با وجود اثرات بیماری‌زایی این باکتری، مشاهده شده که برخی از فاکتورهای بیماری‌زایی هلیکوباکتر پیلوری دارای اثرات ضدتوموری روی رده سلول‌های سرطانی بوده و اثرات کاهش سایز تومور را در مدل حیوانی القا می‌کند. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که این فاکتورهای بیماری‌زایی هلیکوباکتر پیلوری، ممکن است به‌عنوان یک ابزار جدید برای استراتژی‌های درمانی سرطان، در آینده مطرح باشند.

واژه های کلیدی: القاء آپوپتوز، درمان سرطان، هلیکوباکتر پیلوری

مقدمه

سرطان، تقسیم غیرقابل کنترل سلول‌ها می‌باشد که حاصل اثرات عوامل محیطی و اختلالات ژنتیکی است(۱، ۲). سرطان دستگاه گوارش، حدود ۲۰ درصد از همه موارد سرطان‌ها را در سراسر جهان به خود اختصاص داده است(۳، ۴). التهاب و عفونت‌ها با ۱۵ تا ۲۰ درصد از بدخیمی‌ها در جهان مرتبط هستند و از عوامل مستعدکننده ابتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش محسوب می‌شوند(۵، ۶). هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori*)، یکی از پاتوژن‌های موفق است که سلول‌های اپی‌تلیال معده را آلوده می‌کند و از سوی سازمان بهداشت جهانی (WHO: World Health Organization) به‌عنوان عامل سرطان‌زای درجه یک طبقه‌بندی شده است. در کشورهای توسعه یافته، عفونت *H. pylori* در کم‌تر از ۵۰ درصد جمعیت بالغ و در کشورهای در حال توسعه میزان این عفونت بالاتر است و نزدیک به ۸۰ درصد جمعیت بالغ را در بر می‌گیرد(۷-۵). این باسیل گرم منفی، می‌تواند در لایه‌های زیرین مخاطی معده انسان کلونیزه شده(۸، ۹) و به‌علت توانایی بالا در ایجاد تطابق با محیط، برای مدت طولانی در معده زنده می‌ماند(۱۰). هلیکوباکتر پیلوری چندین فاکتور بیماری‌زایی از قبیل:

مولف مسئول: ندا سلیمانی- تهران: دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم و فناوری زیستی Email:N_Soleimani@sbu.ac.ir
استادیار، دکتری باکتری‌شناسی پزشکی، گروه میکروبیولوژی و بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۳/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۴/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۹/۶

www.SID.ir

Archive of SID

اوره‌آز، فـــــــلاژل، HpaA، CagA، VacA، BabA، SabA، AlpA/AlpB، IceA، DupA، LPS، OipA، HP-NAP و ... دارد(۱۳-۷) کـــه بـــه‌واســـطه یکـــسری مولکول‌های پذیرنده موجود در سطح خود، به گیرنده‌های سلول‌هـای اپی‌تلیـال معـده متـصل مـی‌شـود و بـا سـایر فاکتورها، بیماری‌زایی خـود را اعمـال مـی‌کنـد. جـدول شماره ۱، فاکتورهای بیماری‌زایی هلیکوباکتر پیلـوری از جمله: CagA؛ VacA؛ BabA؛ OipA و ارتباط آن‌ها بـا بیماری‌ها تا ایجاد سرطان را در منابع مختلف، به وضـوح نشان می‌دهد(۱۴).

در این مطالعه مروری، از مطالعات توصیفی تحلیلی و مداخله‌ای نمایه‌شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، SID، Google scholar، Science direct و PubMed استفاده شـد. انتخـاب یـا حـذف اولیـه مقـالات براسـاس عنوان و چکیده آن‌ها بود. در مجموع، ۹۳ مقالـه فارسـی و انگلیسی مورد بررسی قرار گرفت که در نهایت، نتایج ۷۶ مقاله استخراج گردیـد. هـم‌چنـین بـا هـدف بررسـی مطالعات جدیدتر، ۴۳ درصد از مقـالات مـورد اسـتفاده، در بازه زمانی ۲۰۱۶-۲۰۱۰ بودند.

بحث

هلیکوباکتر پیلوری، می‌تواند بیماری‌هـایی از قبیـل: زخم دوازدهه، زخم معده، سرطان معده و لنفومای بافت لنفوئیدی همراه مخاط(MALT: Mucosal Associated Lymphatic Tissue) معده به‌وجود آورد(۸-۵). از میـان بیمـاری‌هـای ناشـی از ایـن بـاکتری، سـرطان از اهمیـت به‌سزایی برخوردار است. چنان‌چه تک تک فاکتورهـای بیماری‌زایی را در محیط آزمایشگاه مـورد بررسـی قـرار داد، می‌توان به دیدگاه‌های مختلفی از اثـرات و کـاربرد آن‌ها در درمان بیماری‌ها، تولید واکسن و مکانیسم‌هـای دفاعی علیـه ایـن میکروارگانیـسم دسـت یافـت. بـا ایـن وجود، از دو جنبه می‌توان این باکتری را بررسـی نمـود: یک جنبه در ارتبـاط بـا سـیر بیمـاری‌زایـی ایـن بـاکتری به‌عنوان یک عامل کارسـینوژن در محـیط معـده و جنبـه دوم، دیدگاه کـاربردی در زمینـه پزشـکی و داروسـازی اسـت؛ بنـابراین هلیکوبـاکتر پیلـوری، دارای دو پتانـسیل می‌باشد. از سویی، یک پاتوژن اسـت و از سـوی دیگـر، با بکارگیری استراتژی و تکنیک‌های مهندسی ژنتیـک و بیوتکنولوژی می‌توان از این پاتوژن، به‌عنوان یـک ابـزار برای درمان سرطان بهره برد؛ بنابراین مطالعـه حاضـر، بـه بررسی دیدگاه‌های بیماری‌زایی و کاربردی هلیکوبـاکتر پیلوری می‌پردازد.

پیچیـدگی بیمـاریزایی هلیکوبـاکتر پیلـوری از آن جهت است که از یک سو، بـا داشـتن یکـسری عوامـل، باعث القای آپوپتوز می‌شـود و از سـوی دیگـر، عـواملی دارد کـه باعـث القـای تکثیـر سـلولی مـی‌شـود. در ایـن شرایط، می‌توان از فاکتورهایی که سبب القـای آپوپتـوز می‌شود، به‌طور مستقیم برای از بین بردن سلول‌های

جدول شماره ۱: فاکتورهای بیماری‌زایی هلیکوباکتر پیلوری و ارتباط آن با بیماری‌ها و سرطان

منابع	بیماری	نقش	فاکتورها
۱۵،۱۴	افزایش خطر ایجاد زخم ناحیه پپتید یا سرطان معده در ۵۰ تا ۷۰ درصد سویه‌ها وجود دارد	ورود به سلول از طریق سیستم ترشحی تیپ IV و فسفوریلاسیون SHP-2 و مهار تولید سیتوکین (IL-8)	CagA
۱۷-۱۶	در ۵۰ درصد سویه‌ها وجود دارد افزایش خطر ایجاد زخم ناحیه پپتید یا سرطان معده در جمعیت آمریکایی شرقی و اروپای مرکزی	القای آپوپتوزیز، مهار فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و قطع ارتباط اندوزوم با لیزوزوم	VacA
۲۰،۱۹	القای مرگ سلولی از نوع آپوپتوزیز	القای آپوپتوز در سلول، همولوژی ساختاری با آنتی‌ژن‌های گروه خونی Lewis X & Y	LPS
۲۳-۲۱	افزایش خطر ایجاد زخم ناحیه پپتید یا آدنوکارسینومای معده افزایش خطر سرطان معده و متاپلازی	اتصال به گیرنده GECs	BabA (HopS)
۲۴-۲۲	–	اتصال به گیرنده GECs و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها	SabA & B (HopP)
۲۵	افزایش خطر ایجاد لنفوما و MALT	اتصال به گیرنده GECs	HspA & B
۲۵،۲۲	–	اتصال به گیرنده GECs و تولید سیتوکین	AlpA & B
۲۹،۲۷،۲۲	افزایش خطر سرطان معده و زخم دئودنال	اتصال به گیرنده GECs و تولید سیتوکین (IL8)	OipA (HopH)
۳۰-۱۸	افزایش خطر ایجاد زخم ناحیه پپتید	کد کردن آندونوکلئازهای محدود الاثر	IceA
۲۶	کاهش خطر سرطان معده و افزایش زخم دئودنال	افزایش تولید سیتوکین (IL8)	DupA
۳۹،۱۸		فعال‌سازی نوتروفیل و تولید ROS، TNF-a، IFN-γ و IL-12	NapA

www.SID.ir

Archive of SID

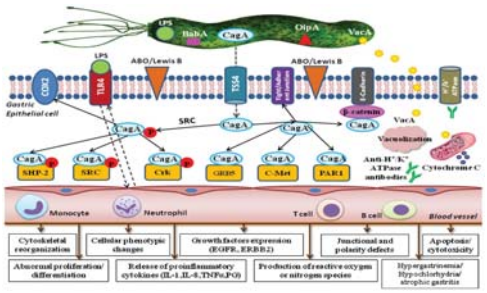
سرطانی و از فاکتورهایی که سبب تحریک سیستم ایمنی می‌شود، برای فعال‌سازی سیستم ایمنی جهت حمله به سلول‌های سرطانی با واسطه سیستم ایمنی (به‌طور غیرمستقیم) و فعال شدن سیستم ایمنی سلولی بهره برد.

هلیکوباکتر پیلوری و نقش آن در رخداد سرطان معده

برای ایجاد بیماری، مهم‌ترین اتفاق، اتصال اولیه به گیرنده‌های سطح سلول میزبان است. میان‌کنش بین باکتری و سلول، نه‌تنها موجب استقرار باکتری شده؛ بلکه برخی از این اتصالات هدفمند، آغازگر یکسری مسیرهای آبشار سیگنالینگ داخل سلولی می‌گردد که سبب بروز تغییراتی در سلول شده و نتیجه آن آسیب‌زایی به سلول و بافت میزبان است. هلیکوباکتر پیلوری در ابتدا به کلاژن تیپ چهار متصل‌شده و این اتصال، باعث استقرار و تهاجم باکتری به بافت لامینا پروپریا می‌گردد(۲۸). پروتئین مهم دیگری که باکتری قادر به اتصال به آن است، لامینین میزبان می‌باشد(۳۱). لامینین، پروتئین اصلی غشای پایه است. هلیکوباکتر پیلوری پس از آسیب رساندن به سلول، در معرض غشای پایه قرار می‌گیرد و با استفاده از گیرنده‌های سطحی خود از قبیل LPS و پروتئین‌های ۲۵ و ۶۷ کیلودالتونی، به لامینین متصل می‌شود.

این اتصال، باعث استقرار بهتر باکتری در نواحی آسیب‌دیده و زخم‌ها می‌گردد(۳۲). پس از اتصال باکتری و استقرار آن بر سطح سلول، فعالیت عوامل بیماری‌زای دیگر باکتری آغاز می‌شود. سیستم ترشحی باکتری در ایجاد بیماری‌زایی نقش چشم‌گیری دارد. سیستم ترشحی نوع چهار هلیکوباکتر پیلوری، پروتئین بسیار مهم CagA را در روند عفونت خود، به داخل سلول به شکل مستقیم تزریق می‌کند(۳۳). این مولکول پس از ورود به سلول، فسفریله شده و باعث افزایش پرولیفراسیون سلولی و همچنین تخریب اتصالات محکم بین سلول‌های مجاور می‌شود(۳۴). تصویر شماره ۱ نقش پروتئین CagA را نشان می‌دهد. حضور CagA، خطر ایجاد زخم ناحیه پپتید یا سرطان معده را تا ۵۰ تا ۷۰ درصد، افزایش می‌دهد(۱۵).

در سال ۲۰۱۳ مبارز و همکاران در مطالعه‌ای، ارتباط سویه‌های CagA مثبت را با MALT لنفوما بررسی کردند که نتایج ارزیابی‌ها حاکی از آن بود که این سویه‌ها، با افزایش خطر لنفوما در ارتباط است(۴۲).



تصویر شماره ۱: نقش CagA در افزایش پرولیفراسیون و تخریب اتصالات بین‌سلولی (۱۵)

هلیکوباکتر پیلوری و مکانیسم‌های ایجاد سرطان معده به‌واسطه فاکتورهای بیماری‌زایی

هر یک از فاکتورهای بیماری‌زایی هلیکوباکتر پیلوری، می‌تواند نقش خود را در ایجاد سرطان بروز دهند. از جمله فاکتورهایی که بیشترین اثر را به‌عنوان یک کاندید برای ایجاد سرطان معده دارند، می‌توان به موارد پیش رو اشاره کرد. VacA از فاکتورهای بیماری‌زای این باکتری می‌باشد. این فاکتور، در حقیقت یک سم ایجادکننده حفره در غشای سلولی است که باعث ایجاد واکوئل در سلول می‌شود و هلیکوباکتر پیلوری با کمک این توکسین موجب آسیب به سلول میزبانی می‌گردد. تمامی سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری دارای ژن VacA می‌باشند که در این میان، تنها ۶۰-۵۰ درصد آن‌ها در شرایط *In vivo* از خود فعالیت سیتوتوکسیک نشان می‌دهند(۳۶).

VacA، یک پروتئین ۹۵ کیلودالتونی است که از دو دومین مشخص ۳۷ و ۵۸ کیلودالتون تشکیل شده که به‌صورت فعال ترشح می‌شوند. خارج از سلول باکتری، زیرواحدهای این پروتئین، مجموعه‌های گل‌مانندی را تشکیل می‌دهند که شامل ۶ یا ۷ گلبرگ هستند(۳۶، ۳۷). VacA، پس از مواجهه مختصر با اسید، دچار تغییرات

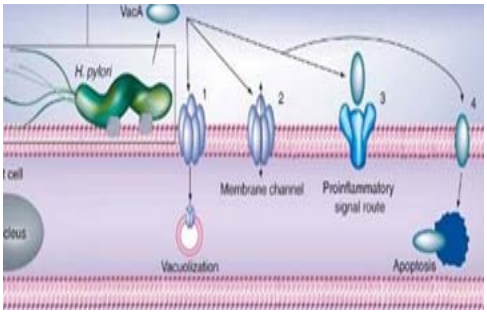
www.SID.ir

Archive of SID

ساختاری شده که در نتیجه آن، توکسین کاملاً فعال می‌شود. این پروتئین، غشاهای درون‌سلولی را مختل و موجب تشکیل واکوئل‌های درون‌سلولی و التهاب می‌شود(۳۸) و بعد از اتصال به سلول میزبان از طریق آندوسیتوز وابسته به گیرنده، اینترنالیزه شده و تشکیل کانال‌های انتخابی آنیون در غشاء آندوزومی می‌دهد. این فاکتور، تولید واکوئل را تحریک و در نهایت سبب مرگ سلولی از طریق آپوپتوزیس می‌شود. هم‌چنین VacA نفوذپذیری سلول‌های اپی‌تلیال را افزایش می‌دهد که این پدیده مواد مغذی برای رشد باکتری را فراهم می‌کنند. این توکسین، موجب فرسایش سلول اپی‌تلیال می‌شود(۳۷).

بخش ۳۴ کیلودالتونی، واجد فعالیت توکسیک است و بخش ۵۸ کیلودالتونی دراتصال به سلول هدف دخالت دارد. سکانس آن در میان ایزوله‌های مختلف حفاظت شده؛ اما در ناحیه میانیبخش ۵۸ کیلودالتونی، تنوع آللیک مشاهده می‌شود. هیدرولازهای اسیدی را به محیط خارج سلولی ترشح می‌کند علاوه بر این خودش از پروسه‌های تجزیه‌ای لیزوزومی فرار می‌کند(۳۸). این توکسین برای بقاء درون‌سلولی مهم است، اما برای تهاجم اولیه اهمیت ندارد. ژن vacA، دارای دو ناحیه مختلف شامل ترادف نشانه (S) و ناحیه میانی (m) می‌باشد که بسیار هتروژن بوده و در سویه‌های مختلف در نواحی گوناگون جهان، متغیر است(۳۹).

ساختمان این ژن به‌صورت موزائیک است. ناحیه S به‌صورت دو آلل S1 و S2 و ناحیه m، به‌صورت آلل‌های m1 و m2 می‌باشد. سویه‌های نوع s1/m1 سطح بالایی از توکسین را بیان می‌کنند؛ در حالی که سویه‌های s2/m2 هیچ‌گونه سم فعالی را تولید نمی‌کنند. سویه‌های ایرانی، اغلب واجد ژنوتیپ s1m2 می‌باشند. در آزمایشگاه، سایتوتوکسیسیتی VacA، موجب واکوئولیزاسیون سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود؛ اما سریعاً به مرگ سلولی منجر نمی‌گردد(۴۰). شواهد نشان می‌دهد که حضور VacA، خطر ایجاد پپتید زخم و سرطان معده را با مکانسیم ذکرشده، افزایش می‌دهد(۱۶). در تصویر شماره ۲ نقش VacA در ایجاد آپوپتوز، نشان داده شده است.



تصویر شماره ۲: نقش VacA در ایجاد آپوپتوز (۱۶)

حدود ۴ درصد از ژنوم هلیکوباکتر پیلوری، به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از هر گونه باکتریایی دیگر، دارای ژن‌های کدکننده پروتئین غشای خارجی(Outer inflammatory protein A) می‌باشد(۴۸). در این باکتری، ۳۲ پروتئین غشای خارجی وجود دارد. این پروتئین‌ها، در بیماری‌زایی باکتری نقش دارند و ارتباط زیادی بین OMP و دانسیته هلیکوباکتر پیلوری، آسیب مخاط معده، سطوح بالای IL-8 و تراوش نوتروفیل در محل التهاب وجود دارد. ژن oipA، یکی از پروتئین‌های غشای خارجی را کد می‌کند که یک ژن مرتبط با التهاب است و در فاصله ۱۰۰ کیلوبازی از cag PAI بر روی کروموزوم هلیکوباکتر پیلوری قرار گرفته است(۴۹). عملکرد سیتوتوکسیک این پروتئین، به شدت به فنوتیپ‌های VacA و CagA مرتبط است؛ به‌طوری که پیشنهاد می‌شود حالت عملکرد oipA با میزان مرگ سلول در ارتباط می‌باشد. از آن جایی که oipA، احتمالاً به‌عنوان یک عامل چسبنده عمل می‌کند، سویه‌هایی که از نظر oipA روشن (On) هستند، اتصال محکم‌تری به مخاط معده دارند(۵۰).

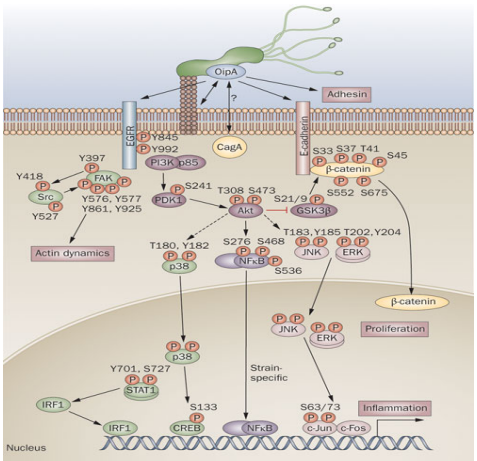
Yamaoka و همکاران، این پروتئین را در ۹۷/۵ درصد بیماران با زخم معده و ۷۰ درصد بیماران با التهاب معده مزمن، جدا کردند که وزن مولکولی بین ۳۳ تا ۳۵ کیلودالتون دارد. ژن HPO638 کدکننده این پروتئین

www.SID.ir

Archive of SID

می‌باشد(۵۱). OipA جزء پروتئین‌های غشاء خارجی Hop می‌باشد که از خانواده درجه یک از پروتئین‌های غشاء خارجی هلیکوباکتر پیلوری است. حضور این پروتئین را با زخم دوازدهه، سرطان معده و تجمع نوتروفیل‌ها مرتبط دانسته‌اند(۵۱). این پروتئین‌های غشاء خارجی، در تطابق با میزبان نقش دارند. بیان آن‌ها تحت کنترل مکانیسم slipped-strand repair می‌باشد. در قسمت N ترمینال این پروتئین‌ها، سکانس سیگنال واقع شده است که با اضافه شدن بازهای CT به این قسمت، بیان ژن تحت تأثیر قرار می‌گیرد و معمولاً هلیکوباکتر پیلوری بعد از چندین پاساژ در محیط آزمایشگاه به‌وسیله این مکانیسم OipA، خود را غیرفعال می‌کند(۵۲). بیان این پروتئین مرتبط به فاکتور CagA گزارش شده است و اکثر سویه‌هایی که از نظر بیان on می‌باشند، دارای CagA هستند و اکثر سویه‌های off نیز، CagA منفی می‌باشند(۵۳).

در مطالعه Dossumbekova و همکاران نقش اتصالی برای پروتئین OipA گزارش شد(۵۴). این پروتئین غشاء خارجی، تشکیل یک پور را در غشاء می دهد که این پورها، جهت تشکیل کلونی و بقای هلیکوباکتر پیلوری، ضروری هستند و در التهاب نقش دارند. پور ایجادشده، خود سبب اختلال در عملکرد غشای سلول می‌شود و مکانیسم سیتوتوکسیسیتی این فاکتور را نشان می‌دهد. در تصویر شماره ۳ نقش OipA در ایجاد آپوپتوز نمایش داده شده است.



تصویر شماره ۳: نقش OipA در ایجاد آپوپتوز (۵۲)

OipA اثر سینرژیسم با CagE در تولید IL- 8 دارد(۵۴). حالت عملکردی OipA، باعث القاء ترشح IL-8خواهد شد که توسط حضور هلیکوباکتر پیلوری القاء می‌شود. ترشح این سیتوکین، تنها وابسته به cagPAI نیست، چون اکثر سویه‌های فاقد این جایگاه ژنتیکی نیز، موجب القاء بیان IL-8 به مقدار کم می‌شوند. ایزوله‌هایی که cagPAI دارند، OipA با وضعیت on نیز، دارند که به‌طور قابل ملاحظه‌ای با ایجاد زخم در ناحیه دوازدهه، سرطان معده و به‌خصوص القاء ترشح IL-8 مرتبط است. سویه‌های cagA منفی، تقریباً babA2 منفی و oipA خاموش بوده و آلل‌های vacA s2m2 دارند(۵۰، ۵۱). مکانیسم سیگنالینگ داخل‌سلولی تولید IL-8 توسط پروتئین OipA، در سال‌های اخیر بررسی شده است. این پروتئین، در فعال شدن و اتصال فاکتور تنظیمی اینترفرون یک (IRF-1) به عنصر پاسخ دهنده محرک اینترفرون (ISRE) که در پروموتر IL-8 قرار دارد، نقش ایفا می‌کند. هم‌چنین، این پروتئین سبب فسفریلاسیون STAT-1 که در بالادست IRF-1 قرار دارد، می‌شود. مسیر پیشنهادی برای فعال‌کردن سیگنال‌های داخل سلولی به‌ترتیب به این صورت می‌باشد که OipA، STAT-1 را فعال کرده و این فاکتور، IRF-1 را فعال می‌کند و در نهایت فاکتور ISRE فعال می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده است که OipA، هم‌چنین در فعال کردن چندین عامل نسخه‌برداری دیگر شامل: CRE، ISRE، AP-1 و NF-KB نقش دارد. مسیر مورد نظر در فعال‌سازی جایگاه CRE در پروموتر RANTES، به‌صورت ATF-2 ⟶ CRE OipA ⟶ p38 می‌باشد. همچنین oipA و cag PAI در فعال‌سازی جایگاه IL-6 – NF در پروموتر RANTES نقش دارند(۵۵-۵۳). به‌علاوه oipA و مسیر P38 مربوط به آن، در القای IL–18 در مخاط معده آلوده‌شده به هلیکوباکتر پیلوری درگیر می‌شوند و زخم معده را پیش می‌برند(۵۵). OipA یکی از پروتئین‌های غشای خارجی است که اهمیت آن در القای التهاب و

www.SID.ir

Archive of SID

افزایش تولید IL-8 نشان داده شده است، با این حال جنبه‌های نامشخص زیادی از میان‌کنش این فاکتور با میزبان وجود دارد(۵۱، ۵۳). غشاء خارجی هلیکوباکترپیلوری همانند سایر باکتری‌های گرم منفی حاوی اندوتوکسین یا لیپوپلی‌ساکارید می‌باشد که برای حفظ ساختار باکتری و همچنین میان‌کنش باکتری با محیط اهمیت دارد. در مقایسه با لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌های گرم منفی دیگر، فعالیت ایمنی‌زایی LPS هلیکوباکتر پیلوری پایین‌تر است(۴۵-۴۱). هلیکوباکتر پیلوری، LPS غیرعادی دارد که مربوط به ترکیب اسید چرب است که قسمت آبگریز لیپید A را با حضور ۳-هیدروکسی اکتا دکانوئیک اسید تشکیل می‌دهند. LPS این باکتری ۱۰۰۰۰-۵۰۰ برابر سمیت کمتری نسبت به اشریشیا کلی و سالمونلا دارد. اختلافات در ساختار لیپید A مسئول سمیت پایین این باکتری می‌باشد. لیپوپلی‌ساکارید این باکتری، در کاهش ضخامت لایه موسینی معده اهمیت دارد؛ به‌طوری که گلیکوزیلاسیون مخاط معده را متوقف و ساختارهای با وزن مولکولی بالا را به ساختارهایی با وزن مولکولی پایین تبدیل و نسبت به اسید معده حساس‌تر می‌گردند. همچنین ترشح پپسینوژن را تحریک می‌کند که منحصر به این باکتری است و موجب مهار سلول‌های جداری و کاهش ترشح اسید معده می‌شود(۴۳). LPS این باکتری، رهایی IL-8، IL-6، IL-10 و IL-12 را تحریک و هم‌چنین تولید TNF-α و PGE2 را القاء می‌کند(۵۵-۵۲). مبارز و همکاران در سال ۲۰۱۴، ارتباط بین حضور ژنوتیپ hopQ II و بیماری گاستریک ائودنال در ایزوله‌های جداشده از بیماران را نشان دادند(۴۳).

طالبی و همکاران در سال ۲۰۱۱، با بررسی حضور HomB نشان دادند که حضور این ژن بدون حضور ژن CagA نیز، می‌تواند با سرطان معده در ارتباط باشد(۴۵). مبارز و همکاران در سال ۲۰۱۰ با مطالعه بیماران مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری و بررسی حضور ژن iceA نشان دادند که این ژن با بیماران مبتلا به زخم در ارتباط باشد(۴۶). هلیکوباکتر، فاکتورهای ویرولانس متعددی دارد که نقش آن‌ها در بیماری‌زایی به نسبت فاکتورهای ذکرشده کمتر است. سینرژیسم همه عوامل، از جمله BABA (Blood group antigen binding adhesion)، Sialic acid binding adhesis A یا HOPP به‌عنوان ادهزین، Adherence lipoprotein که یک لیپوپروتئین ۵۳ کیلودالتونی بوده، فاکتور تسریع‌دهنده زخم مانند HspB و HspA، دی سولفید ردوکتاز، پورین‌ها، موسیناز، الکل دهیدروژناز، پلی فسفاتاز کیناز (PPK)، RO53، FLdA، Jhpo47-Jhpo949 Locus، گاما گلوتامیل پپتیداز و ... در کنار یکدیگر در سرطان‌زایی بسیار مؤثر هستند. این فاکتورها شاید در ایجاد سرطان یا به‌عنوان گزینه درمانی نقش کمتری داشته باشند؛ اما با این وجود حضور همزمان این فاکتورها در کنار یکدیگر، بیماری‌زایی بسیار مؤثری دارند(۵۶).

هلیکوباکترپیلوری و کاربرد بالینی مهم‌ترین فاکتورهای بیماری‌زایی آن در درمان سرطان

با وجود روش‌های درمانی مختلف، هنوز جراحی به‌عنوان اولین روش درمانی برای سرطان به‌خصوص سرطان سینه محسوب می‌شود(۱۱). درمان‌های رایج سرطان‌ها ممکن است اندازه تومور را کاهش دهند؛ اما گذرا بوده و بر بقاء بیمار اثر مثبتی نداشته و احتمال عود بیماری نیز وجود دارد(۶۲). روش‌های درمانی رایج براساس این فرضیه که توده سرطانی جمعیتی هموژن می‌باشد، استوار است(۶۳) و سلول‌های با تکثیر سریع و تمایز یافته را هدف قرار می‌دهند(۶۴). بیش از یک قرن پیش، سرطان به‌عنوان جمعیت هتروژنی از سلول‌ها از نظر مورفولوژیکی مطرح شده(۶۵) و در دهه اخیر نیز، تفاوت‌های عملکردی برای آن‌ها قائل شده‌اند(۶۳). در حقیقت، بافت سرطانی شامل زیرجمعیت محدودی از سلول‌ها با خواص ویژه است که این سلول‌ها مسئول پیدایش تومور، متاستاز(۶۶)، عود مجدد و مقاومت به

www.SID.ir

Archive of SID

درمان‌های رایج هستند(۶۷) و نسبت به سایر سلول‌ها توانایی بیشتری برای القاء تومور در موش‌های با نقص سیستم ایمنی دارند. چنین تنوعی، یافتن یک راه‌کار درمانی کلی را جهت درمان قطعی امکان‌ناپذیر می‌سازد. با توجه به ماهیت تهاجمی سرطان و همین‌طور مکانیسم‌های پیچیده دخیل در پیشرفت آن، درمان‌های سنتی هم‌چون جراحی، شیمی‌درمانی و رادیودرمانی در بسیاری از موارد ناکارآمد می‌باشند. از محدودیت‌های این روش‌ها، عوارض جانبی بالا، اختصاصیت پایین و احتمال بروز مجدد بیماری می‌باشد؛ بنابراین نیاز به جایگزینی درمان‌هایی مؤثرتر، اختصاصی‌تر و با عوارض جانبی کمتر، بسیار احساس می‌شود. از این رو، استفاده از محصولات باکتریایی شامل پروتئین‌ها و توکسین‌های باکتریایی و ... در درمان سرطان‌ها مورد توجه واقع شده است. مطالعات بر روی چندین فاکتور بیماری‌زایی از هلیکوباکتر پیلوری هر یک به‌طور جداگانه، اثرات سیتوتوکسیسیتی یا ایمونومدولاتوری آن‌ها را به‌طور مستقیم بر روی سلول‌های سرطانی و ایمنی نشان می‌دهد. برخی از فاکتورها، موجب فعال‌سازی سیستم ایمنی می‌شود که به‌دنبال آن، آبشار سیگنالینگ درون‌سلولی رخ داده و تولید سیتوکین می‌کند که حاصل آن فعال‌سازی سیستم ایمنی سلولی می‌باشد؛ بنابراین به‌طور غیرمستقیم موجب مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود. از جمله این فاکتورها می‌توان به چندین فاکتور بیماری‌زایی از قبیل: اوره‌آز، فلاژل و HP-NAP اشاره کرد(۶۸). این پپتیدها و یا پروتئین‌ها با خواص ایمونومدولاتوری، قادر هستند فعالیت سلول‌های سیستم رتیکولواندوپلاسمیک را افزایش داده، باعث فعال شدن ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک شوند. ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال‌شده، کمپلکس را بلعیده و پردازش می‌کنند و پاسخ‌ها به‌صورتی کاراتر را شکل می‌دهند. این پروتئین‌ها قادر هستند که ضمن افزایش میزان پاسخ سیستم ایمنی، در جهت‌دهی و هدایت این سیستم به سمت ایجاد نوع خاصی از پاسخ نیز مؤثر باشند. این استراتژی باعث ارتقای کارایی درمان مورد نظر در القای پاسخ‌های ایمنی بر ضد تومور می‌گردد که در پیشبرد اهداف کاربردی و درمان سرطان‌ها حائز اهمیت می‌باشد(۶۹). برخی دیگر از این فاکتورها، به‌صورت مستقیم بر روی سلول‌های سرطانی اثر سیتوتوکسیک دارند که از آن جمله می‌توان به فاکتورهای VacA و OipA و حتی لیپوپلی ساکارید اشاره نمود. لیپوپلی ساکارید این باکتری قادر است به لامینین متصل شود، هم‌چنین موجب گاستریت حاد و القاء آپوپتوزیس سلول اپی‌تلیال معده می‌گردد که کاسپاز ۸ و میتوکندری نقش مهمی در آپوپتوز القایی ناشی از آن دارند(۷۰).

OipA نیز، از جمله فاکتورهای کاندید جهت درمان سرطان می‌باشد. این پروتئین غشاء خارجی هلیکوباکتر پیلوری، در سال ۲۰۰۰ توسط Yamaoka و همکاران کشف شد. آن‌ها در یک مطالعه دریافتند که با جهش درژن تولیدکننده این پروتئین، IL-8 کمتری توسط هلیکوباکتر پیلوری تولید می‌شود و بر همین اساس نام این پروتئین را OipA یا پروتئین التهابی خارجی گذاشتند(۷۳). برای هلیکوباکتر پیلوری، مکانیسم‌های متعددی برای تداخل در چرخه سلولی و ایجاد آپوپتوز یا تحریک پرولیفراسیون در نظر گرفته شده است. فاکتورهای داخل سلول اپی‌تلیال که تحت تأثیر این باکتری، دچار تغییر شده و روند طبیعی چرخه سلولی را مختل می‌کند شامل: جهش در پروتئین P53، تأثیر بر روی پروتئین‌های خانواده Bcl-2، افزایش فعالیت آنزیم تلومراز، افزایش بیان گیرنده Fas و افزایش فعالیت NF-κB می‌باشند(۷۱). پروتئین‌های زیادی در خانواده Bcl-2 حضور دارند که نقش مهمی در بقا یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول ایفا می‌کنند. دو پروتئین اصلی نقش اساسی دارند شامل: Bax که سبب القاء آپوپتوز و Bcl-2 که سبب جلوگیری از آپوپتوز و بقای سلول می‌شوند(۷۲). در برخی مطالعات، تأثیر عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر روی خانواده Bcl-2 بررسی شده است(۷۱، ۷۲) و این خانواده پروتئینی نقش بسیار مهمی

www.SID.ir

Archive of SID

در پاتوژنز هلیکوباکتر پیلوری بازی می‌کند و می‌توان به این شکل بیان کرد که افزایش فعالیت Bax می‌تواند منجر آپوپتوز شده و افزایش فعالیت Bcl-2 باعث افزایش پرولیفراسیون و سرطان خواهد شد. سلیمانی و همکاران طی مطالعه‌ای، اثر پروتئین نوترکیب OipA را بر روی سلول‌های توموری بررسی کردند و نشان دادند که OipA نوترکیب موجب القای آپوپتوز و مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود(۷۵،۷۳). فاکتور VacA نیز، به‌دلیل ایجاد واکوئل در غشاء سلول می‌تواند به‌عنوان یک کاندید بسیار خوب مطرح باشد که نیازمند بررسی‌های دقیق در این زمینه می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که وقتی سلول‌های اپی‌تلیال معده انسان در معرض توکسین با دوز بالا قرار می‌گیرند، بعد از دو روز دچار مرگ سلولی می‌شوند؛ اما در رده‌های سلولی نامیرا که در معرض توکسین قرار می‌گیرند، مرگ دیده نمی‌شود. تجویز دهانی VacA به موش‌ها، موجب ایجاد زخم‌های حاد در اپی‌تلیال مخاط معده و از بین رفتن سلول‌ها می‌شود. فاکتور فعال‌کننده‌ی نوتروفیلی (HP-NAP)، یکی از پروتئین‌های مهم این باکتری است. حین رشد باکتری، مولکول‌های HP-NAP از باکتری رها شده و مقداری از آن در سطح غشای خارجی باکتری به شکل متصل باقی می‌ماند. HP-NAP متصل به سلول، می‌تواند واسطه اتصال باکتری به کربوهیدرات‌های سطح سلول میزبان باشد(۱۶، ۱۷).

این پروتئین موجب تحریک لکوسیت‌های موجود در ناحیه زیرین سلول‌های اپی‌تلیال شده و به این ترتیب فاکتورهای التهابی و سلول‌هایی از قبیل نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها را فرا می‌خواند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که HP-NAP از یک سو قادر به تحریک سیستم ایمنی ذاتی و از سوی دیگر به‌عنوان یک فاکتور کموتاکتیک عمل کرده و موجب تولید رادیکال‌های آزاد و کموکاین‌ها مانند CXCL8، CCL3 و CCL4 از نوتروفیل‌ها می‌شود(۱۸، ۱۹). این پروتئین می‌تواند موجب فعال‌سازی سیستم ایمنی گردد. هم‌چنین HP-NAP به‌عنوان آگونیست TLR2، دارای خاصیت ایمونومدولاتوری بوده و توانایی القای بیان IL12 و IL23 از مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌های انسانی را دارد. این پروتئین با داشتن پتانسل تغییر پاسخ‌های سیستم ایمنی، سبب تغییر فنوتیپ از Th2 به فنوتیپ Th1 به‌واسطه تولید اینترفرون گاما و فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا می‌شود. آغاز بروز واکنش ایمنی علیه سرطان به‌طور غالب توسط سلول‌های دندریتیک می‌باشد. این سلول‌ها، مولکول‌های MHC-I، MHC-II و مولکول‌های کمک محرک را به میزان زیادی بیان می‌کنند و مسیر پاسخ ایمنی به سمت Th1 به‌وسیله سیتوکین‌های تولیدشده توسط آن‌ها تعیین می‌گردد. سلیمانی و همکاران از نانوذرات تری متیل کیتوزان حامل پروتئین نوترکیب Hp.NapA به‌عنوان یک کاندید جهت درمان تومور مدل متاستاتیک سرطان سینه استفاده نمودند(۷۶،۷۴). همچنین مطالعات دیگری نشان داد که این پروتئین، به‌خوبی می‌تواند سبب فعال شدن سلول‌های ایمنی و افزایش تولید نیتریک اکساید در ماکروفاژهای تیمارشده با این پروتئین گردد(۷۷). در حقیقت HP-NAP به‌عنوان ابزاری جدید برای جهت دادن سیستم ایمنی به‌خصوص سلول‌های دندریتیک به سمت پاسخ Th1 شناخته شده است و سلول‌های مذکور را به‌خوبی تحریک می‌کند و ممکن است ابزار مناسب و مؤثری جهت کاربردهای ایمنی‌درمانی برای درمان سرطان در آینده باشد. از سوی دیگر، افزایش کارایی این پروتئین‌ها در محیط آزمایشگاه و مدل حیوانی مطرح می‌باشد.

هلیکوباکتر پیلوری از دو بعد دارای اهمیت است. از یک سو باکتری مسبب سرطان است و با داشتن یکسری عوامل باعث القای پیرولیفراسیون و تکثیر می‌شود و از سوی دیگر، عواملی دارد که باعث القای آپوپتوز سلولی می‌شود. در این شرایط می‌توان از فاکتورهایی که سبب القای آپوپتوز می‌شود، به‌طور مستقیم برای از بین بردن سلول‌های سرطانی و از

www.SID.ir

Archive of SID

فاکتورهایی که سبب تحریک سیستم ایمنی می‌شود برای فعال‌سازی سیستم ایمنی جهت حمله به سلول‌های سرطانی با واسطه سیستم ایمنی (به‌طور غیرمستقیم) و فعال شدن سیستم ایمنی سلولی بهره برد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که برخی از فاکتورهای بیماری‌زایی هلیکوباکتر پیلوری ممکن است به‌عنوان یک ابزار جدید برای استراتژی‌های درمانی سرطان در آینده مطرح باشند.

References

1. Elrasheid A. H. Kheirelseid, Nicola Miller, Michael J. KerinMolecular biology of colorectal cancer: Review of the literature. American Journal of Molecular Biology. 2013; 3: 72-80.
2. A. K. El-Hawary, A. S. Abbas, A. A. Elsayed, and K. R. Zalata, "Molecular subtypes of breast carcinoma in Egyptian women: clinicopathological features," Pathology. 2012; 208 (7): 382–386.
3. B. S. Coya Tapia, A. Elia Ishak, S. Gaber, et al., "Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology," Journal of BMC Womens' Health, 2011; 44, (11): 1472–11478.
4. I. Roy and E. Othieno, "Breast carcinoma in Uganda: microscopic study and receptor profile of 45 cases," Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2011; 135 (2): 194–199.
5. Kumar S, Kumar A, Kumar DV. Direct detection and analysis of vacA genotypes and cagA gene of Helicobacter pylori from gastric biopsies by a novel multiplex polymerase reaction assay. J Diagno Microbiol Infect Dis. 2008; 62(4): 366-73.
6. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010; 60(5): 277-300.
7. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. Lancet. 2003; 362(9380):305-15.
8. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC mon zographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARK Press; 1994. p. 177–240.
9. Sokolova, O., P.M. Bozko, and M. Naumann, *Helicobacter pylori suppresses glycogen synthase kinase 3beta to promote beta-catenin activity.* J Biol Chem, 2008. 283(43): 29367-74.
10. Kraft, C., et al., *Genomic changes during chronic Helicobacter pylori infection.* J Bacteriol, 2006; 188(1): 249-54.
11. Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, et al. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. Lancet Oncol. 2010; 11:136-46.
12. Beswick EJ, Suarez G, Reyes VE. H pylori and host interactions that influence pathogenesis. World J Gastroenterol. 2006; 21: 12(35): 5599-605.
13. Dubreuil JD, Giudice GD, Rappuoli R. Helicobacter pylori interactions with host serum and extracellular matrix proteins: potential role in the infectious process. Microbiol Mol Biol Rev. 2002; 66(4): 617-29, table of contents.
14. Talebi A, Taghvaei T, Mohabati Mobarez A, Vaira G, Vaira D. High correlation of *babA* $_2$-positive strains of *Helicobacter pylori* with the presence of gastric cancer. Internal and Emergency Medicine. 2013; 8 (6):

www.SID.ir

Archive of SID

497-501.

15. Al-Ghoul L, Wessler S, Hundertmark T, et al. Analysis of the type IV secretion system-dependent cell motility of Helicobac- ter pylori-infected epithelial cells. Biochem Biophys Res Com- mun 2004; 322: 860–866.
16. Gebert B, Fischer W, Weiss E, et al. Helicobacter pylori vacu- olating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. Science. 2003; 301: 1099–1102.
17. Hennig E, Godlewski MM, Butruk E, Ostrowski J. Helicobacter pylori VacA cytotoxin interacts with fibronectin and alters He- La cell adhesion and cytoskeletal organization in vitro. FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 44:143–150.
18. Soleimani N, Mohabati Mobarez A. Investigation of the effect of recombinant Neutrophil activating protein (Hp-NapA) of helicobacter pylori on proliferation and viability by peritoneal macrophage from BALB/c mice. Arak Medical University Journal (AMUJ). 2015.18, 43-50.
19. Hornef MW, Bogdan C. The role of epithelial Toll-like receptor expression in host defense and microbial tolerance. J Endotoxin Res 2005; 11:124–128.
20. Takeda K, Akira S. Toll receptors and pathogen resistance. Cell Microbiol 2003; 25:143–153.
21. Rad R, Gerhard M, Lang R, et al. The Helicobacter pylori blood group antigen-binding adhesin facilitates
22. Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S, et al. Helicobacter pylori outer membrane proteins and gastroduodenal disease. Gut 2006; 55: 775–781.
23. Prinz C, Schoniger M, Rad R, et al. Key importance of the Heli- cobacter pylori adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation. Cancer Res 2001; 61:1903–1909.
24. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, et al. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:12778–12783.
25. Kamiya S, Yamaguchi H, Osaki T, Taguchi H. A virulence fac- tor of Helicobacter pylori: role of heat shock protein in mu-cosal inflammation after H. pylori infection. J Clin Gastroenterol 1998;27 (1):35-39.
26. Lu H, Wu JY, Beswick EJ, et al. Functional and intracellular signaling differences associated with the Helicobacter pylori AlpAB adhesin from Western and East Asian strains. J Biol Chem 2007; 282: 6242-6254.
27. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflam- matory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 7533–7538.
28. Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. Gastroenterology. 2015;148(4): 719-31.e3.
29. Ando T, Peek RM Jr, Lee YC, et al. Host cell responses to genotypically similar Helicobacter pylori isolates from United States and Japan. Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9: 167-175.
30. T. L. Cover and M. J. Blaser, "*Helicobacter pylori* in health and disease,"Gastroenterology. 2009; 136(6); 1863-1873.
31. Sicinschi LA, Correa P, Peek RM, Camargo MC, Piazuelo MB, Romero-Gallo J, et al. CagA C-terminal variations in Helicobacter pylori strains from Colombian patients with gastric precancerous lesions. Clin Microbiol Infect. 2009; 16(4):369-78.

www.SID.ir

Archive of SID

32. Jafarzadeh A, Mirzaee V, Ahmad-Beygi H, Nemati M, Rezayati MT. Association of the CagA status of Helicobacter pylori and serum levels of interleukin (IL)-17 and IL-23 in duodenal ulcer patients. J Dig Dis. 2009; 10(2): 107-12.
33. Zeaiter Z, Huynh HQ, Kanyo R, Stein M. CagA of Helicobacter pylori alters the expression and cellular distribution of host proteins involved in cell signaling. FEMS Microbiol Lett. 2008; 288(2): 227-34.
34. Talebkhan Y, Mohammadi M, Mohagheghi MA, Vaziri HR, Eshagh Hosseini M, Mohajerani N, et al. cagA gene and protein status among Iranian Helicobacter pylori strains. Dig Dis Sci. 2008; (4)3:925-32.
35. Suriani R, Colozza M, Cardesi E, Mazzucco D, Marino M, Grosso S, et al. CagA and VacA Helicobacter pylori antibodies in gastric cancer. Can J Gastroenterol. 2008; 22(3): 255-8.
36. Soleimani N, Mohabati Mobarez A. Cloning, expression and purification flagellar sheath adhesion of Helicobacter pylori in Escherichia coli host as a vaccination target. Clin Exp Vaccine Res. 2016: 1 (5), 19-25.
37. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. CagA protein of Helicobacter pylori: a hijacker of gastric epithelial cell signaling. Biochem Pharmacol. 2007; 1;73(11): 1697-702.
38. Hatakeyama M. The role of Helicobacter pylori CagA in gastric carcinogenesis. Int J Hematol. 2006; 84(4): 301-8.
39. Wang F, Xia P, Wu F, Wang D, Wang W, Ward T, et al. Helicobacter pylori VacA disrupts apical membrane-cytoskeletal interactions in gastric parietal cells. J Biol Chem. 2008; 26;283(39):26714-25.
40. D'Elios MM, Montecucco C, de Bernard M. VacA and HP-NAP, Ying and Yang of Helicobacter pylori-associated gastric inflammation. Clin Chim Acta. 2007; 381(1):32-8.
41. Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, et al. Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:1003-1008.
42. Moretti E, Collodel G, Mazzi L, Campagna M S and Figura N CagA-Positive Helicobacter pylori Infection and Reduced Sperm Motility, Vitality, and Normal Morphology. Dis Markers. 2013; 35(4): 229–234.
43. Talebi A, Mohabati Mobarez A. High Prevalence of Helicobacter pylori hopQ II Genotype Isolated from Iranian Patients with Gastroduodenal Disorders. Journal of Pathogens, 2014; (2014): 1-4.
44. Mao HY, Fang PC, Ye SJ. [Analysis of babA2 cagA and vacA genotypes of Helicobacter pylori in chronic gastritis and peptic ulcer]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2003; 32(1):29-32.
45. Talebi Bezmin Abadi A, Rafiei A, Ajami A, Hosseini V, Taghvaei T, Jones KR, Merrell DS. Helicobacter pylori homB, but Not cagA, Is Associated with Gastric Cancer in Iran. J Clin Microbiol. 2011;49(9): 3191-7.
46. Talebi Bezmin Abadi A, Mohabati Mobarez A, Taghvaei T. An investigation of the prevalence of iceA genotypes in Helicobacter pylori strains isolated from peptic ulcer patients in Sari (2008). AMUJ. 2010; 13(3): 84-90.
47. Cover TL. The vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori. Mol Microbiol. 1996; 20(2): 241-6.
48. Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S, Odenbreit S, Haas R, et al.

www.SID.ir

Archive of SID

Correlation between Helicobacter pylori OipA protein expression and oipA gene switch status. J Clin Microbiol. 2004; 42(5): 2279-81.

49. Ando T, Peek RM, Pride D, Levine SM, Takata T, Lee YC, et al. Polymorphisms of Helicobacter pylori HP0638 reflect geographic origin and correlate with cagA status. J Clin Microbiol. 2002; 40(1):239-46.
50. Jiang Z, Huang AL, Tao XH, Wang PL. Construction and characterization of bivalent vaccine candidate expressing HspA and M(r)18,00 ،OMP from Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2003; 9(8):1756-1761.
51. Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of Helicobacter pylori oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. Gastroenterology. 2002; 123(2):414-24.
52. Sugimoto M, Yamaoka Y. Virulence factor genotypes of Helicobacter pylori affect cure rates of eradication therapy. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2009; 57(1):45-56.
53. Tabassam FH, Graham DY, Yamaoka Y. OipA plays a role in Helicobacter pylori-induced focal adhesion kinase activation and cytoskeletal re-organization. Cell Microbiol. 2008; 10(4):1008-20.
54. Dossumbekova A, Prinz C, Mages J, Lang R, Kusters JG, Van Vliet AH, et al. Helicobacter pylori HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of hopH gene polymorphisms. J Infect Dis. 2006; 15; 194(10):1346-55.
55. Matteo MJ, Armitano RI, Granados G, Wonaga AD, Sanches C, Olmos M, et al. Helicobacter pylori oipA, vacA and dupA genetic diversity in individual hosts. J Med Microbiol. 2010; 59(Pt 1):89-95.
56. Bai Y, Zhang YL, Chen Y, Jin JF, Zhang ZS, Zhou DY. Cloning and expression and immunogenicity of Helicobacter pylori BabA2 gene. World J Gastroenterol. 2004; 1: 10(17): 2560-2.
57. Mao HY, Fang PC, Ye SJ. [Analysis of babA2 cagA and vacA genotypes of Helicobacter pylori in chronic gastritis and peptic ulcer]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2003; 32(1):29-32.
58. Douraghi M, Mohammadi M, Oghalaie A, Abdirad A, Mohagheghi MA ,Hosseini ME, et al. dupA as a risk determinant in Helicobacter pylori infection. J Med Microbiol. 2008; 57(Pt 5):554-62.
59. Lim CY, Lee KH, Cho MJ, Chang MW, Kim SY, Myong NH, et al. Detection of Helicobacter pylori in gastric mucosa of patients with gastroduodenal diseases by PCR-restriction analysis using the RNA polymerase gene (rpoB). J Clin Microbiol. 2003; 41(7): 3387-91.
60. Lee KH, Cho MJ, Yamaoka Y, Graham DY, Yun YJ, Woo SY, et al. Alanine-threonine polymorphism of Helicobacter pylori RpoB is correlated with differential induction of interleukin-8 in MKN45 cells. J Clin Microbiol. 2004; 42(8):3518-24.
61. Sokic-Milutinovic A, Todorovic V, Milosavljevic T. [Pathogenesis of Helicobacter pylori infection--bacterium and host relationship]. Srp Arh Celok Lek. 2004; 132(9-10):340-4.
62. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev. 2000; 26(3):151-68.
63. Tang C, Ang BT, Pervaiz S. Cancer stem cell: target for anti-cancer therapy. FASEB J. 2007; 21(14):3777-85.

www.SID.ir

Archive of SID

64. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, et al. Cancer stem cells- perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. Cancer Res. 2006; 1: 66(19): 9339-44.
65. Hope KJ, Jin L, Dick JE. Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. Nat Immunol. 2004; 5(7):738-43.
66. Tu SM, Lin SH, Logothetis CJ. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours. Lancet Oncol. 2002; 3(8):508-13.
67. Tan BT, Park CY, Ailles LE, Weissman IL. The cancer stem cell hypothesis: a work in progress. Lab Invest. 2006; 86(12):1203-7.
68. 68.Ramis IB, Fonseca TL, de Moraes EP, Fernandes MS, Mendoza-Sassi R, Rodrigues O, Juliano CR, Scaini CJ, da Silva PE. Molecular basis of the pathogenicity in Helicobacter pylori clinical isolates. J Clin Microbiol. 2010; 48(10): 3776-8.
69. Staroverov, S.A. Aksinenko N.M , Gabalov K.P, Vasilenko O.A, Vidyasheva I.V, Shchyogolev S.Y.u, Dykman L.A. Effect of gold nanoparticles on the respiratory activity of peritoneal macrophages. Gold Bulletin. 2009;42 (2): 153- 156.
70. Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Moazzeni SM, Ahmadabad HN.In vitro suppression of dendritic cells by Helicobacter pylori OipA. Helicobacter. 2014; 19(2):136-43.
71. Zhang, Z.W. and M.J. Farthing, Molecular mechanisms of H. pylori associated gastric carcinogenesis. World J Gastroenterol, 1999; 5(5): 369-374.
72. Zhang, H., et al., Effect of Helicobacter pylori infection on expression of Bcl-2 family members in gastric adenocarcinoma. World J Gastroenterol, 2004; 10(2): 227-30.
73. Yamaoka, Y., D.H. Kwon, and D.Y. Graham, A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000; 97(13): 7533-8.
74. Soleimani N, Mohabati-Mobarez A, Atyabi F, Hasan-Saraf Z, Haghighi M. Preparation of chitosan nanoparticles carrying recombinant helicobacter pylori neutrophil-activating protein. J Mazandaran Univ Med Sci. 2014; 23 (2) 23 (2):134-144.
75. Soleimani N, Mohabati Mobarez A, Teymournejad O, Borhani K. Modares Cytotoxicity Effect of Recombinant Outer Membrane Inflammatory Protein (oipA) of Helicobacter pylori on a Breast Cancer Cell line. Journal of Medical Sciences: Pathobiology. 2014. 17 (3), 57-66.
76. Soleimani N, Farhangi B, ashraf Mohabati mobarez , Fatemeh Etyabi VEGF and MMP-9 Gene Expression Caused by Treatment with Helicobacter Pylori Neutrophil-activating Recombinant Protein in a Breast Cancer Model. Journal of Babol University of Medical Sciences. 2015: 17 (3), 13-19.
77. N Soleimani, AM Mobarez, M Tavakoli-Yaraki, B Farhangi. Evaluation of nitric oxide production and proliferation activity of recombinant Bacterioferritin of Helicobacter pylori on macrophages. Microbial Pathogenesis 100, 149-153

www.SID.ir