تحقیقی

دارای رتبه علمی – پژوهشی
از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

عوامل بیماری زای *هلیکوباکتر پیلوری* : دیروز، امروز و فردا

امین طالبی بزمین آبادی
دکترای میکروب شناسی بالینی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه اترخت، هلند

ترنگ تقوایی
استادیار، فوق تخصص گوارش، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

نویسنده مسئول: امین طالبی بزمین آبادی

پست الکترونیک: amin.talebi@gmail.com

تلفن:۰۰۳۱۸۸۷۵۵۳۶۸۷

آدرس: دانشکده علوم پزشکی دانشگاه اترخت، هلند

دریافت:۹۲/۲/۲۹
ویرایش پایانی :۹۲/۶/۲۳
پذیرش:۹۲/۶/۲۵

چکیده

مقدمه: *هلیکوباکترپیلوری عامل بیماری زای مهم ساکن موکوس اپیتلیومی معده بیش از ۵۰ درصد جمعیت دنیاست. عفونت هلیکوباکترپیلوری نسبتاً در جهان شایع است اما اکثر مبتلایان به صورت بدون علامت هستند. آخرین نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک، نشان داده که طیف وسیعی از عوارض گوارشی می تواند نتیجه قابل انتظار تنوع ژنتیکی سویه های بالینی هلیکوباکتر پیلوری باشد. عوامل بیماری زای متعددی برای هلیکوباکترپیلوری معرفی شده است اما هیچیک نتوانستند یک بیومارکر خوب جهت یک عارضه گوارشی ویژه باشد. در این مقاله مروری نمایی از تحقیقات در مورد هلیکوباکترپیلوری در ایران ارائه گردیده است. امید به اینکه در طی سالیان آینده با پیشرفت های جدید در سیستم های سکانس بتوان دورنمای بهتری از پدیده بیماری زای در هلیکوباکتر پیلوری ارائه شود.*

روش بررسی: *در این مطالعه کلمات کلیدی -dupA, homB، پاتوژنز و هلیکوباکتر پیلوری- مورد جستجو قرار گرفته و نتایج بصورت خلاصه مطرح گردیده است.*

نتیجه گیری: *نتایج اخیر حاکی از ارتباط بین برخی عوامل بیماری زای هلیکوباکتر پیلوری نظیر dupA و homB و بروز بعضی عوارض گوارشی دارد.*

واژه های کلیدی: *هلیکوباکتر پیلوری، ایران، بیماری زایی، homB, dupA*

آدرس مقاله:
طالبی بزمین آبادی ا، تقوایی ت" عوامل بیماری زای *هلیکوباکتر پیلوری* : دیروز، امروز و فردا" مجله علوم آزمایشگاهی،بهار ۱۳۹۳، دوره هشتم(شماره۱): ۸۲-۹۰

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری باسیل گرم منفی، متحرک و اوره آز مثبت ساکن مخاط اپیتلیالی معده بیش از ۵۰ درصد جمعیت دنیا است(۱). ابتلای به این عفونت معمولا در سنین کودکی روی می دهد که به دنبال تماس نزدیک (close contact) یا روش مدفوعی-دهانی روی می دهد(۲). در صورت عدم درمان کلونیزاسیون *هلیکوباکتر پیلوری*، بعد از چند هفته به گاستریت حاد و بعد ها به مزمن تبدیل می شود. ریشه کنی کامل عفونت در صورت عدم درمان مناسب روی نخواهد داد و به طور معمول فرد تا آخر عمر خود *هلیکوباکتر پیلوری* مثبت خواهد ماند(۴،۳). این میکروارگانیسم ساکن معده عامل ایجاد زخم معده و گاستریت مزمن می باشد. مطالعات نشان داده که ارتباط نزدیکی بین کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری پاتوژن و شروع سرطان معده وجود دارد اما این موضوع همچنان در محافل علمی مورد بررسی است (۶،۵). اگر عامل زخم معده *هلیکوباکتر پیلوری* باشد (۸۰٪ موارد)، به دنبال ریشه کنی باکتری، زخم بهبود یافته و حتی از بروز مجدد آن هم جلوگیری می شود(۱). از سویی دیگر، ادنوکارسینومای معده نیز به عنوان دومین عامل مرگ و میر مرتبط با سرطان به عنوان یکی از عوارض بالینی مطرح مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری همواره مورد بحث بوده است(۱). تردیدی نیست که بیماری زایی *هلیکوباکتر پیلوری* مهمترین شاخصه موثر در سیر ایجاد عارضه بالینی ناشی از کلونیزاسیون *هلیکوباکتر پیلوری* است. امروزه بحث وجود یا عدم وجود ارتباط معنی دار بین بروز برخی بیماری های خاص نظیر سرطان معده و پاره ای از ژن های بیماری زایی *هلیکوباکتر پیلوری* مانند *homB*، *dupA* و *cagA* به عنوان مهمترین ژن های دخیل در بیماری زایی *هلیکوباکتر پیلوری* در میکروب شناسی ملکولی مورد بحث است (۷-۱۵). بدین ترتیب معرفی ژن های خاص بعنوان بیومارکر می تواند در پیشگویی روند بیماری گوارشی مفید و موثر باشد. در این مقاله برآنیم تا به طور مجزا به عوامل مختلف بیماری زای *هلیکوباکتر پیلوری* پرداخته و همچنین با نگاهی به مطالعات انجام شده توسط محققین ایرانی و قیاس آن با آخرین نتایج تحقیقات خارج کشور، مسیری روشن و منطقی در فضای پژوهش *هلیکوباکتر پیلوری* پیشنهاد گردد.

مکانیسم های ماندگاری *هلیکوباکتر پیلوری* در مخاط معده: بدون شک فعل و انفعالات بین *هلیکوباکتر پیلوری* و میزبان، مقاومت باکتری در برابر دفاع ایمنی ذاتی و نیز فرار از سیستم ایمنی می باشد. به عبارت دیگر باکتری و میزبان پس از مدتی به نقطه تعادلی می رسند که یکدیگر را برای سالیان سال تحمل می کنند. *هلیکوباکتر پیلوری* در حالی با حجم بالای آنزیم اوره آز وارد معده می شود از همان لحظات اول دستکاری سیستم ایمنی (Immune Modulation) را شروع می کند. هدف اصلی باکتری از این سری فعالیت ها، غیرفعال سازی یا حداقل به انحراف کشاندن ایمنی ذاتی و همچنین اکتسابی در مسیر پاسخ به کلونیزاسیون باکتری می باشد(۱۶، ۱۷).

زندگی همراه با تعادل در معده: به طور معمول فاصله بین کلونیزاسیون اولیه تا بروز زخم چیزی حدود ۲۰-۳۰ سال است. این موضوع به خوبی روشنگر وجود یک روند تعادلی بین زندگی باکتری و میزبان است(۱). از طرف دیگر ضمن حضور باکتری در معده، سیستم ایمنی تحریک و شروع به ترشح عواملی می کند که در نهایت علی رغم تخریب موضعی که ایجاد می کند، قادر به حذف نهایی باکتری نمی شود. در این بین تنها مقادیری اندک مواد غذایی ناشی از بافت تخریبی میزبان برای باکتری فراهم می شود که جهت ادامه حیات این میکروارگانیسم ضروری و واجب به نظر می رسد. به این ترتیب *هلیکوباکتر پیلوری* قادر است برای سالیان طولانی در یک تعادل ساده، زندگی محدودی را در محیط اسیدی معده داشته باشد(۱۸-۲۰).

آنزیم اوره آز: این آنزیم کلیدی باکتری قادر است ضمن شکستن اوره به CO_2 و NH_3، شرایط بافری را برای سیتوزل و همچنین اطراف باکتری (Niche) فراهم آورد. این قابلیت تا حد زیادی *هلیکوباکتر پیلوری* را به باکتری منحصر به فرد و توانا جهت رشد و زندگی در محیط اسیدی معده تبدیل

کرده است(۲۱). اهمیت این موضوع تا حدی است که مشخص شده هلیکوباکتر پیلوری های اوره آز منفی قادر به زیست در محیط معده نیست(۱). اهمیت دیگر این آنزیم برای باکتری، تهیه نیتروژن مورد نیاز در متابولیسم است که می تواند در رشد و نمو باکتری تاثیر بسزایی داشته باشد.

:NAP(Neutrophiel activating protein)

یک باکتریوفریتین سهیم در جذب آهن و متابولیسم باکتری است. در سویه های فاقد این باکتریوفریتین به میزان زیادی از بیماری زای باکتری کاسته می شود(۱).

فلاژل: به دنبال کلونیزاسیون اولیه باکتری، توانایی حضور ادامه دار در محیط اسیدی و نامساعد معده شرط اولیه زیست این میکروارگانیسم در محیط میزبان است.به این ترتیب باکتری نیاز به نفوذ کامل در بافت های زیرین مخاط اپیتلیالی دارد. از این رو حضور چند فلاژل قطبی جهت تحرک بیشتر ضروری به نظر می رسد. همکاری بین فلاژل های قطبی و ترشح آنزیم اوره آز که در انتها منجر به نفوذ کامل باکتری در مخط معده می شود قادرست در طولانی مدت به عمیق ساختن عفونت و شکست درمان موثر ختم شود(۲۲، ۲۳).

فرار از دست سیستم ایمنی (راهکار حیاتی هلیکوباکتر پیلوری جهت زندگی ادامه دار در معده): ایمنی ذاتی: بدنبال حضور باکتری در معده، مکانیسم هایی درونی جهت مقابله با هضم فاگوسیتی و محیط اسیدی معده می تواند در مقاوم سازی ارگانیسم در برابر ایمنی ذاتی کارگر و مفید باشد. معمولا" باکتری ضمن بیان ژن هایی نظیر کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) شروع به حذف رادیکال های تولیدی از سوی سیستم ایمنی میزبان می کند. برخی مطالعات حاکی از مقاومت غیر طبیعی *هلیکوباکتر پیلوری* در برابر فاگوسیتوز شدن دارد(۱۶). برخی بررسی ها نیز به نقش *cagA* و *vacA* باکتری در مقاوم سازی آن در برابر ماکروفاژها اشاره کرده اند(۱۶، ۲۴).

LPS : LPS می تواند به شدت موجب تحریک سیستم ایمنی ذاتی شود. LPS *هلیکوباکتر پیلوری* با مکانیسمی شناخته نشده، شروع به تغییراتی می کند که طی بازآرایی نهایی به شدت از میزان فعال سازی سیستم ایمنی میزبان(Reactogenic) آن کاسته می شود و بدین ترتیب سیستم ایمنی میزبان بر علیه آن وارد عمل نمی شود(۲۴).

فلاژل: فلاژل باکتری جز مواردی است که براحتی توسط ایمنی ذاتی شناخته شده و واکنش ابتدایی بر علیه آن شروع می شود. اما این موضوع در مورد *هلیکوباکتر پیلوری* بدین رویه نخواهد بود. با مکانیسم هایی که چندان هم شناخته نشده است اغلب فلاژل *هلیکوباکتر پیلوری* مورد شناسایی سیستم ایمنی قرار نمی گیرد(۲۶،۲۵). به صورت معمول سطح فلاژل با برخی عوامل محیطی میزبان پوشیده شده و به این ترتیب از دسترسی عوامل ایمنولوژیک در امان می ماند (۱). از سوی دیگر با پلی مورفیسم ژن *flaA/B* سطوح مختلف آنتی ژنی فلاژل از دسترس آنتی بادی ترشحی حفاظت می شود (۱).

ایمنی اکتسابی: تردیدی نیست که ارگانیسم هایی که قرار است به مدت طولانی در بدن انسان زندگی کنند بایستی راهکارهای موثری جهت مقابله با ایمنی اکتسابی داشته باشند. *هلیکوباکتر پیلوری* قادر است عوارض مزمنی در بدن انسان ایجاد کند، پس دارای مکانیسم های فوق العاده پیچیده جهت مقابله با ایمنی اکتسابی می باشد.

اخلال در ارائه آنتی ژن :vacA مهمترین سیتوتوکسین ترشحی *هلیکوباکتر پیلوری* است. نقش مشابه *vacA* را برای LPS باکتری هم پیشنهاد داده اند. همچنین سلول های دندریت فعال شده توسط *هلیکوباکتر پیلوری* بیشتر تمایل دارند سلول Th را فعال و موجب ترشح هرچه بیشتر۲- IL و TNF-α شوند که نهایتا منجر به افزایش التهاب موضعی می شود(۲۷-۲۹).

دستکاری عملکرد سلول T: ظاهرا *vacA* با اثر مستقیم روی سیگنالینگ کلسیم موجب توقف عملکرد سلول T می شود(۳۰). به تازگی گزارش های مبنی بر نقش سرکوب کنندگی *هلیکوباکتر پیلوری* روی سلول T منتشر شده که البته نیاز به بررسی های بیشتر دارد(۳۰-۳۲).

اثر روی سلول های B: به دنبال عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* طیف وسیعی از آنتی بادی ها درون سرم ظاهر می شوند که متاسفانه بیشتر آن ها فاقد اثرات آنتی باکتریی لازم

جهت ریشه کنی است. یکی از راهکارهای موثر *هلیکوباکتر پیلوری* بر علیه سلول های B، تغییر مکرر برخی از آنتی ژن های سطحی است که می تواند در بی اثر شدن آنتی بادی ترشح شده نقش داشته باشد(۳۳-۳۵). همچنین باکتری قادر است طیف وسیعی از آنتی ژن های سطحی خود را به بیرون ریخته که این امر ضمن تحریک شدید سیستم ایمنی و پاسخ التهابی سبب مصرف مقادیر بالایی از آنتی بادی و کمپلمان بدن می شود. این موضوع موقعی اهمیت بیشتر پیدا می کند که برخی از کمپلکس های آنتی ژن-آنتی بادی می تواند در بلند مدت سبب بروز برخی مشکلات ثانویه نظیر رماتیسم شود(۱).

ژن های دخیل در بیماری زایی *هلیکوباکتر پیلوری*:

cagA: بدون شک *cagA* شناخته شده ترین فاکتور بیماری زای هلیکوباکتر پیلوری است که بیشترین تحقیقات مربوط به بیماری زای هلیکوباکتر پیلوری روی آن صورت گرفته است. در مورد جزایر cag یا *cag-PAI* باید اشاره کرد که از مجموعه ۳۲ ژن تشکیل شده و طی روند تکاملی به *هلیکوباکتر پیلوری* انتقال پیدا کرده است.(۱). این ناحیه ژنی در میان ژن گلوتامات راسماز قرار دارد. سویه های حاوی ژن کامل، ناقص یا فاقد *cagA* در بروز علائم بالینی مختلف در مبتلایان به هلیکوباکتر پیلوری تفاوت آشکاری دارند(۱۹،۲۰). در این بین یک ایده جهانی تا حد زیادی مورد توافق همگانی بوده و آن ارتباط قوی سویه های cag مثبت با بروز زخم معده و همچنین همراهی آن با سرطان معده است. شاید مهمترین شاهد این موضوع شرایط کشور ژاپن باشد که در آن سویه های *هلیکوباکتر پیلوری* عمدتا *cagA* مثبت بوده و شیوع سرطان معده بالایی هم از آن ثبت شده است(۱۱،۳۶). ژن های دخیل در مجموعه *PAI cag* قادر به سنتز ساختار کامل دستگاه ترشحی تیپ ۴ در هلیکوباکتر پیلوری هستند. این سیستم در هلیکوباکتر پیلوری مسئول ترشح برخی پروتئین ها به درون سلول میزبان است. این مجموعه با شکل سوزنی خاص خود قادر به انتقال کلیه محصولات ترشحی به درون سلول یوکاریوتی در ضمن تغییر عملکرد درون سلولی آنها می باشد. از جمله عملکرد های ترشحی درون سلولی این پروتئین عباتند از: به هم زدن ساختار سیتواسکلتون سلولی، فعال سازی NFkB و نهایتاً التهاب، تخریب DNA سلولی و سرانجام هسته سلولی، شروع روند انکوژنیک برخی ژن ها و و در نهایت مرگ سلولی می باشد. یکی از اثرات بارز ترشح *cagA* به درون سلول، دراز شدن سلول ها و حالتی مخصوص است که به آن نمای Humming bird می گویند(۱).

سویه های cagA مثبت و عوارض بالینی: به دنبال معرفی *cagA* به عنوان یکی از عوامل بیماری زای کلاسیک *هلیکوباکتر پیلوری* مطالعات زیادی در راستای کشف ارتباط بین وجود عوارض خاص بعد کلونیزاسیون *هلیکوباکتر پیلوری* و همچنین ژن *cagA* انجام شده است. بر نقش سویه های *cagA* هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد زخم معده تاکید شده بود(۳۷،۳۸). نکته با اهمیت، تنوع زیر واحد های مختلف *cagA* است که در برخی مطالعات به آن اشاره شده است. به هر حال جهت ارائه نتایج قابل اعتماد استفاده از پرایمرهای universal که قادرند در کلیه سویه ها و همچنین نمونه ها شامل بیوپسی و مدفوع *هلیکوباکتر پیلوری* را شناسایی کنند ضروری به نظر می رسد. مطالعات متعددی جهت بررسی فراوانی این ژن در سویه های ایرانی انجام شده است(۱۱،۳۹-۴۱). مطالعات در ایران نشان داد که در بین بیماران مبتلا به گاستریت درصد بالای *cagA* است. این درحالی است که برای سرطان معده شیوع *cagA* همچنان متناقض گزارش می شود. به هر حال به نظر می رسد جهت حصول یک نتیجه کلی برای سویه های ایرانی انجام یک بررسی با حجم نمونه بالا از مناطق با میزان شیوع بیماری های گوارشی و *هلیکوباکتر پیلوری* بالا لازم و ضروری به نظر می رسد. استفاده از پرایمرهای اختصاصی در این مطالعات می تواند ضمن بالا بردن ارزش یافته ها، در یافتن درصد واقعی *cagA* در بین سویه های بومی ایران سودمند باشد.

ژن های نوظهور در عرصه پاتوژنز *هلیکوباکتر پیلوری*:

dupA: در سال ۲۰۰۵ Lu و همکاران این ژن را برای اولین بار و به عنوان یک عامل بیماری زای جدید و نو معرفی کردند(۴۲). این ژن در Plasticity region ژنوم هلیکوباکتر پیلوری واقع شده که این به معنی مستعد بودن جهت

موتاسیون، تغییر و تحول بسیار است(۴۳). منشاء اصلی پاتوژنز *dupA* در القاء تولید اینترلوکین- ۸ در سویه های حامل این ژن است(۴۲). این موضوع در ادامه با التهاب شدید آنتروم همراه است که در نهایت موجب زخم های آن ناحیه می شود. مطالعات اولیه انجام شده در مورد *dupA* حاکی از ارتباط مستقیم بین سویه های *dupA* مثبت و بروز زخم های دوازدهه دارد. اما این موضوع در بقیه مطالعات به طور کامل مورد تایید قرار نگرفت(۷، ۴۴-۴۸). آنچه در مورد *dupA* قطعی به نظر می رسد فراوانی بالای آن در کشورهای غربی در قیاس با کشورهای شرقی است. به عبارتی دیگر در کشورهایی نظیر ژاپن و چین فراوانی هایی نظیر ۳۶ و ۴۵ درصد مشاهده می شود در حالیکه در کشورهایی اروپایی و آمریکایی این میزان تا ۸۰ درصد هم بالا می رود. این در حالی است که فراوانی ژن *cagA* موضوعی کاملاً وارونه بوده و فراوانی بالای ژن *cagA* از کشورهای شرق آسیا گزارش می شود(۴۹). در مورد ژن *dupA*، دو مطالعه از ایران تاکنون ثبت شده است که دورقی و همکاران (۵۰) در سال ۲۰۰۸ حدود ۵۰ درصد فراوانی را برای ژن *dupA* در بین نمونه های مورد بررسی گزارش کردند. در سال ۲۰۱۲ این میزان در حدود ۴۱ درصد گزارش شد(۵۱). در مورد ژن *dupA*، همواره موضوع انواع جهش های آن است به طوری که شناسایی سویه های مثبت آن تا حد زیادی با مشکل مواجه می شود(۵۳،۵۲،۴۵). در ابتدا این گونه مطرح شد که سویه های مختلف *dupA* مثبت دارای جهش هایی frame shift شده و بعضی طی روند تکاملی خود دچار سری جدیدی از جهش های نقطه ی هم می شوند(۵۳،۵۲،۴۵). اهمیت موضوع از این سو می باشد که برخی از پرایمر های اولیه ای که در بیشتر مطالعات مورد استفاده بوده قادر به شناسایی ژن *dupA* نبوده و PCR، برخی نمونه ها را به طور اشتباه به عنوان نمونه های مثبت نشان می دهد. به هرحال لازم است که این موضوع به ویژه در زمان طراحی پرایمر هایی جدید با ویژگی بالا مورد توجه قرار گیرد. به طور معمول بین عوامل بیماری زای *هلیکوباکتر پیلوری* یک ارتباط معنی دار دیده می شد ولی این موضوع در مورد *dupA* یک استثنا است و اغلب چنین ارتباطی حین آنالیز مالتیپل واریانت مشاهده نمی شود. ژن *dupA* براساس محل قرارگیری سیگنال سکانس '۵ خود به دو نوع کوتاه و بلند تقسیم می شود(۵۲،۹). بر اساس آخرین یافته ها، Yamaoka و همکاران از ژاپن نشان دادند که نوع بلند *dupA* می تواند با عوارض گوارشی خاص نظیر زخم دوازدهه ارتباط داشته باشد(۵۲)، یافته ای که می بایستی در بقیه نقاط دنیا هم مورد آنالیز و بررسی قرار گیرد. بهرحال شکی نیست که ایران به عنوان یکی از کشورهای با شیوع بالای عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* و همچنین بیماری های گوارشی مربوطه، در آینده می تواند جایگاه بالایی در تحقیقات فرضیه های مطرح در بیماری زایی و همچنین درمان این میکروارگانیسم ساکن معده داشته باشد.

hom از جمله پروتئین های سطحی *هلیکوباکتر پیلوری* است که بیش از بقیه اعضای این خانواده تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته است. ژن های *homB* و *homA* دارای ۹۰ درصد هم خوانی همولوژی هستند نکته جالب آنکه تفاوت این دو ژن بیشتر در مناطق میانی مشاهده می شود. علاوه بر مورد ذکر شده، معمولا یک سکانس ۳۰۰ جفت باز هم به ناحیه میانی *cagA* افزوده می شود که به این ترتیب بر میزان پیچیدگی ژنتیکی آن افزوده می گردد. همچنین توالی های خاص افزوده شده به ناحیه '۳ و '۵ این ژن می تواند موجب طبقه بندی جدیدی برای سویه هایی *hom* مثبت شود، به طوری که همانند *dupA* و *cagA* می توانیم سویه های کشورهای شرقی و غربی را برای *hom* هم تعریف کرد. در اولین مطالعه که توسط Oleastro و و همکاران در ۲۰۰۸ انجام شد، *homB* به عنوان یک فاکتور بیماری زایی جدید در بیماران مبتلا به زخم معده نام بردند(۵۴). در مطالعه ای که توسط Yang و همکاران در سال ۲۰۰۹ انجام شد از این ژن به عنوان عوامل جداکننده گروه سرطان معده از زخم معده نام برده شده است، نتیجی که به صورت کامل تایید نشدند. (۱۴). در حال حاضر هیچ مکانیسم ملکولی جهت توجیه این پدیده شرح و ارائه نشده است. طالبی بزمین آبادی و همکاران در مطالعه ای در سال ۲۰۱۱ از شمال ایران به

ارتـباط محـسوسی بـین حضور این ژن و بروز سرطان معده اشاره کردند(۱۱). در شرایط فعلی بررسی فراوانی این ژن در جمعیت های مختلف قومی ایران می تواند یک مسیر روشن در نتیجه گیری جهت بررسی بیشتر روی فراوانی این ژن در سویه های *هلیکوباکتر پیلوری* پیش پای محققان بگذارد.

نتیجه گیری

برآیند نتایج اخیر حاکی از ارتباط بین برخی عوامل بیماری زای *هلیکوباکتر پیلوری* نظیر *dupA* و *homB* و بروز بعضی عوارض گوارشی دارد. توانایی بالای تغییرات ژنتیکی از *هلیکوباکتر پیلوری* ارگانیسمی انطباق پذیر در شرایط نامساعد ساخته است. مطالعات متناقض مانع از نتیجه گیری نهایی می شود این مشکل شاید در آینده نزدیک با روی کار آمدن نسل جدید سیستم های تعیین توالی به راحتی بر طرف می شود.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای دکتر بهنام کلالی نادری بابت نظرات ارزشمند و سازنده در این مقاله مروری تقدیر و تشکر کنیم

References

1.Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. *Pathogenesis of Helicobacter pylori infection*. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3): 449-90.

2.Klein PD, Gilman RH, Leon-Barua R, Diaz F, Smith EO, Graham DY. *The epidemiology of Helicobacter pylori in Peruvian children between 6 and 30 months of age*. Am J Gastroenterol. 1994; 89(12): 2196-200.

3.Graham DY, Trespalacios AA. *Treatment of Helicobacter pylori in Latin America*. Lancet. 2012; 379(9814): 408-9.

4.Roesler BM, Costa SC, Zeitune JM. *Eradication Treatment of Helicobacter pylori Infection: Its Importance and Possible Relationship in Preventing the Development of Gastric Cancer*. ISRN Gastroenterol. 2012; 2012: 935410.

5.Mizuno M, Take S, Ishiki K, Yamamoto K. *Prevention of gastric cancer by eradicating Helicobacter pylori.* Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2012; 109(1): 30-6.

6.Li H, Zang J, Wang P, Dai L, Zhang J, Wang K. *Gastric cancer susceptibility in gastric cancer relatives: Attributable risks of Macrophage migration inhibitory factor promoter polymorphism and Helicobacter pylori.* Cytokine. 2012; 60(2): 346-51.

7.Abadi AT, Taghvaei T, Wolfram L, Kusters JG. *Infection with Helicobacter pylori strains lacking dupA is associated with an increased risk of gastric ulcer and gastric cancer development*. J Med Microbiol. 2012; 61(Pt 1): 23-30.

8.Alam J, Maiti S, Ghosh P, De R, Chowdhury A, Das S, et al. *Significant association of the dupA gene of Helicobacter pylori with duodenal ulcer development in a South-east Indian population.* J Med Microbiol. 2012; 61(Pt 9): 1295-302.

9.Moura SB, Costa RF, Anacleto C, Rocha GA, Rocha AM, Queiroz DM. *Single nucleotide polymorphisms of Helicobacter pylori dupA that lead to premature stop codons*. Helicobacter. 2012; 17(3): 176-80.

10.Kang J, Jones KR ,Jang S, Olsen CH, Yoo YJ, Merrell DS, et al. *The geographic origin of Helicobacter pylori influences the association of the homB gene with gastric cancer*. J Clin Microbiol. 2012; 50(3): 1082-5.

11.Talebi Bezmin Abadi A, Rafiei A, Ajami A, Hosseini V ,Taghvaei T, Jones KR, et al. *Helicobacter pylori homB, but not cagA, is associated with gastric cancer in Iran*. J Clin Microbiol. 2011; 49(9): 3191-7.

12.Oleastro M, Cordeiro R, Menard A, Gomes JP. *Allelic diversity among Helicobacter pylori outer membrane protein genes homB and homA generated by recombination*. J Bacteriol. 2010; 192(15): 3961-8.

13.Oleastro M, Cordeiro R, Menard A, Yamaoka Y, Queiroz D, Megraud F, et al. *Allelic diversity and phylogeny of homB, a novel co-virulence marker of Helicobacter pylori*. BMC Microbiol. 2009; 9: 248.

14.Jung SW, Sugimoto M, Graham DY, Yamaoka Y. *homB status of Helicobacter pylori as a novel marker to distinguish gastric cancer from duodenal ulcer*. J Clin Microbiol. 2009; 47(10): 3241-5.

15.Oleastro M, Cordeiro R, Yamaoka Y, Queiroz D, Megraud F, Monteiro L, et al. *Disease association with two Helicobacter pylori duplicate outer membrane protein genes, homB and homA*. Gut Pathog. 2009; 1(1): 12 *Helicobacter pylori L-asparaginase.* PLoS One. 2010; 5(11): e13892.

16.Baldari CT, Lanzavecchia A, Telford JL. I*mmune subversion by Helicobacter pylori*. Trends Immunol. 2005; 26(4): 199-207.

17.Romero-Adrian TB, Leal-Montiel J, Monsalve-Castillo F, Mengual-Moreno E, McGregor EG, Perini L, et al. *Helicobacter pylori: bacterial factors and the role of cytokines in the immune response*. Curr Microbiol. 2010; 60(2): 143-55.

18.Sibony M, Jones NL. *Recent advances in Helicobacter pylori pathogenesis*. Curr Opin Gastroenterol. 2012; 28(1): 30-5.

19.Delahay RM, Rugge M. *Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection*. Helicobacter. 2012; 17(Suppl 1): 9-15.

20.Backert S, Clyne M. *Pathogenesis of Helicobacter pylori infection*. Helicobacter. 2011; 16(Suppl 1): 19-25.

21.McCathey SN, Shomer NH, Schrenzel MD, Whary MT, Taylor NS, Fox JG. *Colonization and tissue tropism of Helicobacter pylori and a novel urease-negative Helicobacter species in ICR mice are independent of route of exposure*. Helicobacter. 1999; 4(4): 249-59.

22.Vilarinho S, Guimaraes NM, Ferreira RM, Gomes B, Wen X, Vieira MJ, et al. *Helicobacter pylori colonization of the adenotonsillar tissue: fact or fiction?* Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010; 74(7): 807-11.

23.Sheu BS, Yang HB, Yeh YC, Wu JJ. *Helicobacter pylori colonization of the human gastric epithelium: a bug's first step is a novel target for us*. J Gastroenterol Hepatol. 2010; 25(1): 26-32.

24.Grebowska A, Moran AP, Matusiak A, Bak-Romaniszyn L, Czkwianianc E, Rechcinski T, et al. *Anti-phagocytic activity of Helicobacter pylori lipopolysaccharide (LPS)--possible modulation of the innate immune response to these bacteria*. Pol J Microbiol. 2008; 57(3): 185-92.

25.Ihan A, Pinchuk IV, Beswick EJ. *Inflammation, Immunity, and Vaccines for Helicobacter pylori nfection*. Helicobacter. 2012; 17(Suppl 1): 16-21.

26.D'Elios MM, Andersen LP. *Helicobacter pylori inflammation, immunity, and vaccines.* Helicobacter. 2007; 12 (Suppl 1): 15-9.

27.Rosenplanter C, Sommer F, Kleemann P, Belkovets A, Schmidt A, Lohoff M. *Helicobacter pylori polyclonally activates murine CD4(+) T cells in the absence of antigen-presenting cells*. Eur J Immunol. 2007; 37(7): 1905-15.

28. Krauss-Etschmann S, Gruber R, Plikat K, Antoni I, Demmelmair H, Reinhardt D, et al. *Increase of antigen-presenting cells in the gastric mucosa of Helicobacter pylori-infected children*. Helicobacter. 2005; 10(3): 214-22.

29.Suzuki T, Kato K, Ohara S, Noguchi K, Sekine H, Nagura H, et al. *Localization of antigen-presenting cells in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa*. Pathol Int. 2002; 52(4): 265-71.

30.Scotti C, Sommi P, Pasquetto MV, Cappelletti D, Stivala S, Mignosi P, et al. *Cell-cycle inhibition by*

31.Lim JW, Kim H. *Role of protease-activated receptor-2 on cell death and DNA fragmentation in Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells*. J Transl Med. 2010; 8: 85.

32.Cai Y, Cong X, Fei R, Wang JT. *Effects of Helicobacter pylori, omeprazole and gastrin on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cell*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010; 90(36): 2558-63.

33.Wang YH, Gorvel JP, Chu YT, Wu JJ, Lei HY. *Helicobacter pylori impairs murine dendritic cell responses to infection.* PLoS One. 2010; 5(5): e10844.

34.Tanaka H, Yoshida M, Nishiumi S, Ohnishi N, Kobayashi K, Yamamoto K, et al. *The CagA protein of Helicobacter pylori suppresses the functions of dendritic cell in mice*. Arch Biochem Biophys. 2010; 498(1): 35-42.

35.Kao JY, Zhang M, Miller MJ, Mills JC, Wang B, Liu M, et al. *Helicobacter pylori immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice*. Gastroenterology. 2010 Mar;138(3):1046-54.

36.Talebi Bezmin Abadi A, Ghasemzadeh A, Mohabati Mobarez A. *Low frequency of cagA-positive Helicobacter pylori strains isolated from Iranian patients with MALT lymphoma*. Intern Emerg Med. 2011; 8(1): 49-53

37.Tuncel IE, Hussein NR, Bolek BK, Arikan S, Salih BA. *Helicobacter pylori virulence factors and their role in peptic ulcer diseases in Turkey*. Acta Gastroenterol Belg. 2010; 73(2): 235-8.

38.Khodaii Z, Ghaderian SM, Akbarzadeh Najar R, Nejati H, Tabatabaei Panah AS. *CagA and VacA status and influence of Helicobacter pylori infection on serum oxidative DNA damage in Iranian patients with peptic ulcer disease*. Ir J Med Sci. 2011; 180(1): 155-61.

39.Dabiri H, Maleknejad P ,Yamaoka Y, Feizabadi MM, Jafari F, Rezadehbashi M, et al. *Distribution of Helicobacter pylori cagA, cagE, oipA and vacA in different major ethnic groups in Tehran, Iran*. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24(8): 1380-6.

40.Salehi Z, Jelodar MH, Rassa M ,Ahaki M, Mollasalehi H, Mashayekhi F. *Helicobacter pylori cagA status and peptic ulcer disease in Iran*. Dig Dis Sci. 2009; 54(3): 608-13

41.Jafarzadeh A, Ahmedi-Kahanali J, Bahrami M, Taghipour Z. *Seroprevalence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies among healthy children according to age, sex, ABO blood groups and Rh status in south-east of Iran.* Turk J Gastroenterol. 2007; 18(3): 165-71.

42.Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. *Duodenal ulcer promoting gene of Helicobacter pylori.* Gastroenterology. 2005; 128(4): 833-48.

43.Sugimoto M, Watada M, Jung SW, Graham DY, Yamaoka Y. *Role of Helicobacter pylori plasticity region genes in development of gastroduodenal diseases*. J Clin Microbiol. 2012; 50(2): 441-8.

44.Shiota S, Matsunari O, Watada M, Hanada K, Yamaoka Y. *Systematic review and meta-analysis: the relationship between the Helicobacter pylori dupA gene and clinical outcomes*. Gut Pathog. 2010; 2(1): 13.

45.Hussein NR, Argent RH, Marx CK, Patel SR, Robinson K, Atherton JC. *Helicobacter pylori dupA is polymorphic, and its active form induces proinflammatory cytokine secretion by mononuclear cells*. J Infect Dis. 2010; 202(2): 261-9.

46.Arachchi HS, Kalra V, Lal B, Bhatia V, Baba CS, Chakravarthy S, et al. *Prevalence of duodenal ulcer-promoting gene (dupA) of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer in North Indian population*. Helicobacter. 2007; 12(6): 591-7.

47.Argent RH, Burette A, Miendje Deyi VY, Atherton JC. *The presence of dupA in Helicobacter pylori is not significantly associated with duodenal ulceration in Belgium, South Africa, China, or North America*. Clin Infect Dis. 2007; 45(9): 1204-6.

48.Gomes LI, Rocha GA, Rocha AM, Soares TF, Oliveira CA, Bittencourt PF, et al. *Lack of association between Helicobacter pylori infection with dupA-positive strains and gastroduodenal diseases in Brazilian patients*. Int J Med Microbiol. 2008; 298(3-4): 223-30.

49.Zhou W, Yamazaki S, Yamakawa A, Ohtani M, Ito Y, Keida Y, et al. *The diversity of vacA and cagA genes of Helicobacter pylori in East Asia.* FEMS Immunol Med Microbiol. 2004; 40(1): 81-7.

50.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.

51.Talebi Bezmin Abadi A, Taghvaei T, Wolfram L, Kusters JG. *Infection with Helicobacter pylori strains lacking dupA is associated with an increased risk of gastric ulcer and gastric cancer development*. J Med Microbiol. 2012; 61(Pt 1): 23-30.

52.Jung SW, Sugimoto M, Shiota S, Graham DY, Yamaoka Y. *The intact dupA cluster is a more reliable Helicobacter pylori virulence marker than dupA alone*. Infect Immun. 2012; 80(1): 381-7.

53.Queiroz DM, Rocha GA, Rocha AM, Moura SB, Saraiva IE, Gomes LI, et al. *dupA polymorphisms and risk of Helicobacter pylori-associated diseases*. Int J Med Microbiol. 2011; 301(3): 225-8.

54.Oleastro M, Cordeiro R, Ferrand J, Nunes B, Lehours P, Carvalho-Oliveira I, et al. *Evaluation of the clinical significance of homB, a novel candidate marker of Helicobacter pylori strains associated with peptic ulcer disease*. J Infect Dis. 2008; 198(9): 1379-87.

Virulence of *Helicobacter Pylori*: Yesterday, Today and Tomorrow

Talebi bezminabadi, A. (PhD)
PhD of Medical Microbiology, Department of Medical Microbiology, Utrecht University, Netherlands

Taghvaei, T. (MD)
Assistant Professor of Gastroenterology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Corresponding Author: Talebi bezminabadi, A.

Email: amin.talebi@gmail.com

Received: 19 May 2013
Revised: 14 Sep 2013
Accepted: 16 Sep 2013

Abstract

Undoubtedly, *H. pylori* is the major human gastric pathogen, which infects the mucosal epithelium in 50% of world population. However, *H. pylori* infection is relatively prevalent globally; the majority of infected individuals are asymptomatic. The recent epidemiological studies show that the various gastro intestinal complications can be the result of genetic variation in *H. pylori* strains. To date, different virulence factors had been suggested for *H. pylori*, but none of them can be a good biomarker for specific gastric disorders. In this review article, we aim to describe a comprehensive view on what we found in *H. pylori* virulence research in Iran. Hopefully, in parallel with new advances in sequencing systems, we will have better overview of virulence phenomenon of H*. pylori in near future.*

Keywords: *Helicobacter pylori*, Iran, virulence, *homB*, *dupA*

This paper should be cited as: Talebi bezminabadi A, Taghvaei T. [Virulence of *Helicobacter Pylori*: Yesterday, Today and Tomorrow]. MLJ. 2014; 8(1):82-90 [Article in Persian]