Iranian Journal of Cancer Care (IJCA) Original Article

Vol. 2 No. 2 Summer 2023

An Unexplored Triangle: Helicobacter Pylori Infection, Inflammation and Gastric Cancer

Ganjali A[1], Fakheri B.A[2], Bahari A[3*], Fahmideh L[4], Valadan R[5]

1- Ph.D student of Agricultural Biotechnology, University of Zabol, Zabol, Iran.
2- Department of Plant Breeding and Biotechnology, Faculty of Agriculture, University of Zabol, Zabol, Iran.
3- Department of Biotechnology, Institute of Modern Biological Techniques, University of Zanjan, Iran.
4- Department of Plant Breeding and Biotechnology, Gorgan University of Agriculture Sciences and Natural Resouces, Gorgan, Iran.
5- Department of Immunology, Molecular and Cell Biology Research Centre, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

Corresponding author: Bahari A, Department of Biotechnology, Institute of Modern Biological Techniques, University of Zanjan, Iran.
Email: Bahari@znu.ac.ir

Received: 27 Oct 2021 Accepted: 6 Feb 2022

Abstract

Introduction: Helicobacter pylori is one of the most potent risk factors in gastric cancer, This bacterium has several pathogens that each of the pathogens can play a role in causing cancer.

Methods: The present study is a classic review (expert opinion), in which articles published in English and Persian languages from Web of Science, Scopus, PubMed, Magiran, IranMede, and scientific information database (SID) databases without any time limitation were explored using standardized keywords of H. pylori, inflammation, gastric cancer, a combination of the above words, and other synonymous keywords. Finally, the information and obtained results were collected and interpreted.

Results: In total, 11 of the 145 articles reviewed had inclusion criteria with the approval of the responsible author. According to the results, the prevalence of peptic ulcer (PU) is decreasing due to antibiotic treatment of H. pylori, However, the development of chronic bacterial inflammation due to pathogenic mechanisms and factors, especially the role of cagA and vacA genes in gastric cancer, remains an important medical problem.

Conclusions: According to our current knowledge, screening and on-time diagnosis of the disease, treatment, and immediate eradication of H. pylori is one of the most critical ways to barricade gastric cancer progress. Therefore, targeting TLR and Pathogenic factors of H. pylori to induce apoptosis and stimulate the immune system will be a promising, attractive, and helpful method for cancer prevention.

Keywords: Gastric cancer, Helicobacter pylori, Inflammation, Pathogens, cagA, vacA.

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

نشریه مراقبت سرطان | مقاله پژوهشی

دوره ۲، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۲

یک مثلث ناشناخته: عفونت هلیکوباکتری پیلوری، التهاب و سرطان معده

عباس گنجعلی[۱]، براتعلی فاخری[۲]، عباس بهاری[۳*]، لیلا فهمیده[۴]، رضا ولدان[۵]

۱- دانشجوی دکتری بیوتکنولوژی کشاورزی، دانشگاه زابل، زابل، ایران.
۲- گروه اصلاح نباتات و بیوتکنولوژی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زابل، زابل، ایران.
۳- گروه علوم بیوتکنولوژی، پژوهشکده زیست فناوری نوین، دانشگاه زنجان، ایران.
۴- گروه اصلاح نباتات و بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه گرگان، گرگان، ایران.
۵- گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات زیست شناسی مولکولی و سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

نویسنده مسئول: عباس بهاری، گروه علوم بیوتکنولوژی، پژوهشکده زیست فناوری نوین، دانشگاه زنجان، ایران.
ایمیل: Bahari@znu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۸/۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۷

چکیده

مقدمه: هلیکوباکتر پیلوری یکی از قوی‌ترین عوامل خطر برای ایجاد سرطان معده است. این باکتری دارای چندین فاکتور بیماری زا است که هر یک از فاکتورهای بیماری زای، می تواند نقش خود را در ایجاد سرطان بروز دهند.

روش کار: این مطالعه مروری کلاسیک (با نظر متخصص) با جستجوی کلیدواژه های هلیکوباکتر پیلوری، التهاب، سرطان معده و ترکیب احتمالی آنها و همچنین سایر کلیدواژهای مترادف در بانک های اطلاعاتی در دسترس از جمله: وب آو ساینس، اسکوپوس، پاب مد، مگ ایران، ایرانمدکس و پایگاه مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی بدون محدودیت زمانی انجام شد و نتایج آن حاصل گرد آوری و تفسیر اطلاعات موجود می باشد..

یافته ها: از ۱۴۵ مقاله تعداد ۱۱ مقاله با تایید نویسنده مسئول معیار لازم برای ورود به مطالعه را داشتند. بر اساس نتایج، شیوع زخم پپتیک به دلیل درمان آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری رو به کاهش است ولی ایجاد التهاب مزمن باکتری بواسطه مکانیسم ها و فاکتورهای بیماری زا، بویژه نقش ژن های cagA و vacA در ایجاد سرطان معده، همچنان مشکل پزشکی مهمی بشمار می آید.

نتیجه گیری: اعتقاد و درک فعلی ما بر این است که یکی از مهم‌ترین روش‌ها جهت جلوگیری از پیشرفت سرطان معده، غربالگری و تشخیص به موقع بیماری، درمان و حذف سریع هلیکوباکتر پیلوری است. ازاین‌رو هدف قرار دادن TLR ها و فاکتورهای بیماری‌زای هلیکو باکتر به جهت القای آپپتوز و تحریک سیستم ایمنی یک روش امیدوارکننده، جذاب و مفید برای پیشگیری از سرطان خواهد بود.

کلیدواژه ها: سرطان معده، هلیکو باکتر پیلوری، التهاب، فاکتورهای بیماری زا، cagA و vacA.

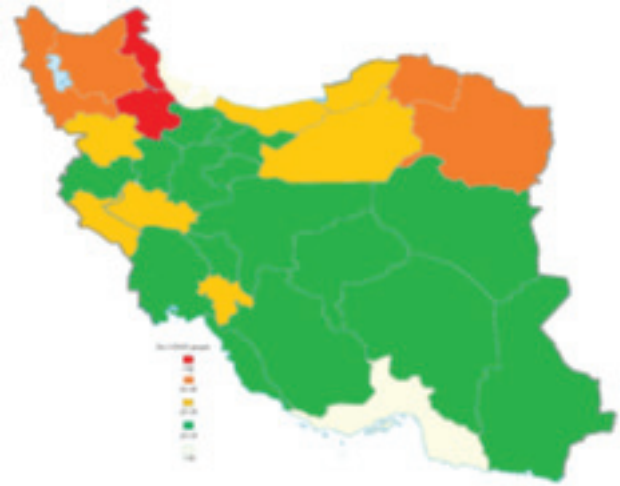
مقدمه

سرطان یکی از شایع ترین بیماری های ویرانگر است که سالانه میلیون ها نفر را مبتلا می کند (۳). تعیین و نقش سهم هر بیماری در بین مجموعه علل منجر به مرگ و میر انسان ها، گام نخست در تعیین اولویت ها ی برنامه ریزان بهداشتی و درمانی جوامع مختلف می باشد. سرطان که در بسیاری از کشورها، پس از بیماری های قلبی عروقی دومین علت شایع مرگ و میر انسان ها به شمار می آید و به دلیل ماهیت خاص بیماری و نبود درمان مناسب یکی از اولویت های پژوهشی تمام جوامع به شمار می رود (۴). سرطان علت اصلی مرگ و میر در جهان و علت اصلی مرگ زودرس در ایالات متحده است (۵). طبق آخرین برآورد در ژاپن، سالانه بیش از یک میلیون ژاپنی مبتلا به سرطان می شوند و سرطان های دستگاه گوارش بیش از ۴۰٪ از کل مرگ های مربوط به سرطان را تشکیل می دهند (۶). سرطان های دستگاه گوارش گروهی از بیماریها با موقعیت های بسیار بالا در رتبه بندی میزان سرطان و مرگ و میر هستند (۷).

هلیکوباکترپیلوری یک پاتوژن دستگاه گوارش است که باعث ایجاد التهاب در قسمتهای مختلف دستگاه گوارش شده و اثرات متفاوت و گاه متضادی را در آن ایجاد می کند (۸). عفونت مزمن با این باکتری علت اصلی سرطان معده

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

است، تقریباً ۸۹٪ موارد سرطان دیستال معده در سراسر جهان را تشکیل می‌دهد (۹). هلیکوباکتر پیلوری به عنوان عامل گاستریت فعال مزمن تأیید شده است که ممکن است به زخم معده یا حتی کارسینوم معده تبدیل شود (۱۰). شیوع هلیکو باکتر پیلوری در جوامع مختلف در جهان متغییر گزارش شده است، زیرا عوامل مختلفی نظیر سن، جنس، نژاد و عوامل اجتماعی اقتصادی بر میزان بروز و شیوع آن مؤثرند. میزان شیوع جهانی عفونت هلیکوباکتر پیلوری بیش از ۵۰٪ گزارش شده که این میزان در کشورهای در حال توسعه بیشتر بوده و در این کشورها در رده های سنی جوان تر بیشتر مشاهده می شود (۱۱). در ایران، سرطان به‌عنوان سومین علت مرگ‌ومیر به شمار می‌رود و سالانه بیش از سی هزار نفر قربانی می‌گیرد (۱۱). در تحقیقی که هدایتی و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام دادند بیان کردند بیشترین شیوع سرطان معده در ایران به ترتیب در شهرهای مناطق جغرافیایی شمال غرب، شمال و غرب ایران وجود دارد تا جایی که در استان گیلان پنجاه درصد انواع سرطان ها به سرطان های دستگاه گوارش اختصاص دارد، استان های اردبیل، زنجان و آذربایجان با ۳۰ مورد سرطان در هر ۱۰۰ هزار نفر و استان های ایلام و کردستان با ۲۰ تا ۳۰ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر دارای شیوع بالای سرطان معده بودند (شکل ۱) (۲). التهاب و عفونت‌ها از عوامل مساعدکننده ابتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش محسوب می‌شوند (۱۲). پاسخ التهابی طولانی مدت علیه H Pylori در مخاط معده ممکن است باعث آسیب بافتی پایدار شود که منجر به ایجاد سرطان دیستال معده می‌شود. عوامل ژنتیکی میزبان ممکن است بر ماهیت و شدت پاسخ ایمنی به Hpylori تأثیر بگذارد (۱۳). تنوع ژنتیکی در ژن‌های مرتبط با التهاب، به ویژه سیتوکین ها و گیرنده‌های آن‌ها، در شروع و پیشرفت تومور نقش دارد. درک مکانیسم‌های مولکولی و تغییراتی که قبل شروع و پیشرفت تومور زایی معده وجود دارد، برای تشخیص به موقع بیماری و شناسایی اهداف درمانی و بالینی جدید برای GC بسیار پراهمیت و مهم است. با این وجود، رمزگشایی از مکانیسم‌های سرطان معده از اهمیت حیاتی برخوردار است، زیرا پاتوژنز مولکولی GC هنوز به طور کامل درک نشده است (۱۴).



شکل ۱: پراکندگی شیوع موارد سرطان معده به ازای هر صد هزار نفر در ایران (۲)

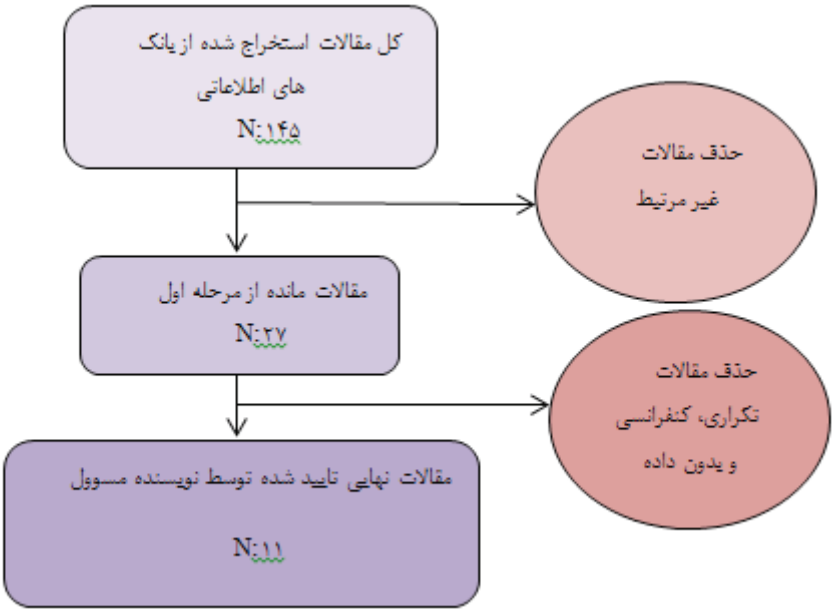
با مواردی که در مقدمه اشاره شد و از آنجایی که در بسیاری از تحقیقات بر تاثیر گذاربودن و نقش مخرب هلیکوباکترپیلوری بر سلامت انسان تاکید شده است و علی رغم پیشرفت های بسیار خوب علمی در مورد بیماری های مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری اما باز هم جهت روشن شدن بسیاری از موارد نیاز به مطالعه بسیتر عوامل بیماری زای این باکتری احساس می گردد بر همین اساس ما در این مقاله با هدف بررسی ارتباط و نحوه ایجاد التهاب توسط هلیکوباکترپیلوری و نقش آن در ایجاد سرطان معده خواهیم پرداخت.

روش کار

این مطالعه مروری کلاسیک (تشریحی- روایتی) با جستجوی کلید واژه‌های هلیکوباکتر پیلوری، التهاب، سرطان معده و ترکیب احتمالی آنها و همچنین سایر کلید واژه‌های مترادف در بانک های اطلاعاتی در دسترس از جمله: وب آو ساینس،

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

اسکوپوس، پاب مد، ایران مدکس و پایگاه مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی بدون محدودیت زمانی انجام شد. در این مطالعه تعداد ۱۴۵ مقاله فارسی و لاتین با تایید نویسنده مسوول وارد مطالعه شدند. سپس مقالات کنفرانسی و مقالاتی که داده های ناکافی داشتند و یا امکان دسترسی به متن مقاله میسر نبود و همچنین مقالات تکراری براساس پروتکل پریزما (PRISMA) از مطالعه حذف شدند (شکل ۲) و در نهایت ۱۱ مقاله با کیفیت مناسب برای ورود به مطالعه انتخاب شدند که تفسیر و تشریح اطلاعات گردآوری شده از مقالات نهایی بدست آمده به شرح ذیل می باشد.



شکل ۲: روند انتخاب مقالات و ورود به مطالعه بر اساس پروتکل پریزما

یافته ها

یافته های حاصل از مطالعات به شرح ذیل می باشد:

جدول ۱: مقالات نهایی ورود یافته به مطالعه

عنوان/ سال انتشار	نام نویسندگان	حجم نمونه	نتایج	منابع
Helicobacter pylori cagE, cagG, and cagM can be a prognostic marker for Intestinal and Diffuse Gastric Cancer-2020	دوس سانتوس پی ریرا و همکاران	۲۸۵ بیمار	هلیکوباکتر پیلوری در ۹۳٫۹ درصد از تومورهای معده دیده شد. یافته‌ها ارتباط ژن‌های هلیکوباکتر پیلوری را به‌عنوان نشانگرهای بالقوه برای پیامدهای بافت‌شناسی سرطان معده نشان می‌دهد.	(۱۵)
Molecular detection of the virulence gene's VacA and CagA of Helicobacter pylori by PCR-2021	جابر امانی شاکر و عباس فاتن نعیم	۵۰ بیمار	نتایج نشان داد که ۲۰ نمونه، هلیکوباکتر پیلوری پس از آزمایش Real Time-PCR مثبت بودند.	(۱۶)
بررسی فراوانی ژن cagA هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از نمونه های بیوپسی معده در استان تهران – ۱۳۹۱	گودرزی و همکاران	۸۴ بیمار	شیوع فاکتور بیماری زا cagA در بین بیماران مبتلا به زخم گوارش ۴۳٫۵ درصد بیشتر از مبتلایان به التهاب معده بود.	(۱۷)
بررسی فراوانی ژن cagAدر سویه های هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به اختلالات دستگاه گوارش فوقانی در ایران– ۱۳۸۳	بوجاری و همکاران	۱۸۰ بیمار	۷۰ درصد سویه ها دارای ژن cagA بودند. وجود این ژن نشان دهنده خطر ابتلا به زخم های گوارشی در افراد عفونی با سویه های هلیکوباکتر پیلوری می باشد.	(۱۸)

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

فراوانی ژن های hrgA و vacA در cagA، cagT، cagE، هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به سرطان معده در شهر کرج- ۱۳۹۶	احمدی و همکاران	۵۰ نمونه بیوپسی	وجود ژن های پاتوژنیک مختلف دارای اثرات قابل توجهی در بروز زخم معده، زخم دوازدهه و سرطان معده هستند. اثرات دیگر ژن ها مانند hrgA، در آسیب بافتی و پاسخ های التهابی حائز اهمیت است.	(۱۹)
H. Pylori bacterial gene cag A expression associated with gastric cancer development- 2021	بیگام و همکاران	۲۱۰ بیمار	نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان داد که بیان ژن Cag A در بیماران گروه I به طور معنی‌داری بیشتر از بیماران گروه II GID بود.	(۲۰)
فراوانی ژن های بیماریزای cagA و vacA در جدایه های هلیکوباکترپیلوری بیماران مبتلا به اختلالات گوارشی- ۱۳۹۸	حیدری و همکاران	۱۲۰ نمونه	در این مطالعه فراوانی ژن های cagA و vacA هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به سرطان معده و زخم پپتیک بیشتراز گروه بدون زخم وسرطان معده گزارش شد.	(۲۱)
Geographic distribution of the cagA, vacA, iceA, oipA and dupA genes of Helicobacter pylori strains isolated in China-2021	ژو ژیجینگ و همکاران	۳۴۸ بیمار	هیچ ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های cagA، vacA، iceA، oipA و نتایج بالینی وجود نداشت. سویه‌های dupA مثبت در بیماران مبتلا به زخم معده نسبت به بیماران مبتلا به سوء هاضمه غیر زخمی شایع‌تر بودند.	(۲۲)
Profile of Helicobacter pylori cagA & vacA genotypes and its association with the spectrum of gastroduodenal disease- 2021	شتی وگنیش و همکاران	۳۷۴ بیمار	فراوانی ژن ویرولانس هلیکوباکتر پیلوری یعنی cagA (cagPAI) به ترتیب ۹/۸۰٪ و آلل‌های va-cA-s۱m۱ (۴۲٪)، s۱m۲ (۳۳٪) و s۲m۲ (۲۵٪)بودند.	(۲۳)
Antibiotic resistance pattern and frequency of cagA and vacA genes in Helicobacter pylori strains isolated from patients in Tabriz city, Iran-2021	راسی بناب و همکاران	۲۲۱ نمونه	نتایج نشان داد که ۶۳ درصد و ۸۱ درصد جدایه ها به ترتیب از نظر ژن cagA و vacA مثبت بودند. بیشترین مقاومت سویه ها به ترتیب در برابر مترونیدازول (۷۹٪) و آموکسی سیلین (۳۶٪) مشاهده شد.	sec-><title/>Iran(۲۴) BMC<title-ondary />Notes Research /><title-secondary periodi-><titles BMC<title-full><cal />Notes Research period-/><title-full />۱-۵<pages><ical />۱۴<volume><pages />۱<number><volume -><dates><number /><year/>۲۰۲۱<year/>
بررسی ارتباط ژن های cagA و cagE موجود در هلیکوباکترپیلوری با مشکلات معده در بیماران ایرانی- ۱۳۸۹	بقایی و همکاران	۳۱۱ بیمار	از مجموع ۳۱۱ بیمار مراجع ه کننده به بخش های گوارش، ۲۳۱ بیمار هلیکوباکتر پیلوری مثبت گزارش شدند که از این تعداد ۱۵۴ مورد ۶۶.۷ درصد ژن cagA و ۹۰ مورد ۳۹ درصد ژن cagE	(۲۵)

سیر بالینی عفونت H.pylori

هلیکوباکتر پیلوری، یک باکتری باسیلی شکل به صورت خمیده و میکروآئروفیلیک است که قبلا کمپیلوباکتر پیلوریدیس نامیده می شد، یک پاتوژن گرم منفی است که در معده یافت می شود. در دهه ۱۹۸۰ توسط مارشال و وارن کشف شد. از ابتدا، هلیکوباکتر پیلوری به عنوان سرطان زا کلاس I طبقه بندی می شد. اگرچه بیش از ۸۰ درصد افراد بدون علامت هستند، عفونت مزمن می تواند منجر به ورم معده، زخم معده و اثنی عشر، آدنوکارسینوم معده و لنفوم MALT شود (۲۶). هلیکوباکتر اغلب در مخاط معده کلونیزه شده و عامل اتیولوژیک گاستریت، زخم های گوارشی وآدنوکارسینومای معده و دیگر بدخیمی ها می باشد. عفونت

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

هلیکوباکتـری پیلـوری یکـی از شـایع‌ترین عفونت‌هـای مزمـن باکتریایـی در انسـان اسـت بـه طـوری کـه کـه بیـش از ۸۵ درصد افـراد جامعـه ایـران آلـوده بـه هلیکوباکتـر پیلـوری می‌باشـند. این باکتـری سـبب بـروز بیماری‌هـای متعـدد گوارشـی نظیـر التهـاب معـده، زخم‌هـای گوارشـی و حتـی بـروز بدخیمـی می‌شـود (۲۷). سـیر بالینـی ایـن عفونـت می‌توانـد از عفونـت بـدون علامـت مادام‌العمـر تـا بیمـاری شـدید از جملـه زخـم معـده یـا سـرطان معـده متغیـر باشـد (۲۸). مطالعـه سـیر بیماریزایـی هلیکوباکتـر پیلـوری بـه دلیـل وجـود نداشـتن مـدل حیوانـی مناسـب مشـکل اسـت. از جوندگانـی مثـل خوکچـه هنـدی و مـوش اسـتفاده شـده ولـی عـوارض عفونـت باکتـری شـبیه آنچـه در انسـان بـروز مـی کنـد، نبـوده اسـت (۲۹).

تنوع فاکتورهای بیماری‌زای در H.pylori

هلیکوباکترپیلـوری دارای چندیـن فاکتـور بیمـاری زا مـی باشـد کـه ازجملـه آن هـا مـی تـوان بـه BabA وOipA اشـاره کـرد کـه دارای مولکـول هـای پذیرنـده در سـطح خـود هسـتند و بواسـطه آن هـا مـی تواننـد بـا گیرنـده هـای سـلول هـای اپیتلیـال معـده اتصـال یابنـد و از ایـن طریـق اثـر بیمـاری زایـی خـود را اعمـال کننـد. ایـن باکتـری دارای تنـوع بالایـی از فاکتورهـای بیمـاری‌زا اسـت کـه در بسـیاری از تحقیقـات از سیتوتوکسـین cagA و vacA بـه عنـوان مهـم تریـن فاکتورهـای بیمـاری زا نـام بـرده شـده اسـت کـه در (جـدول۲) تعـدادی از فاکتورهـای مهـم بیمـاری زای هلیکوباکتـر پیلـوری آمـده اسـت.

جدول ۲: فاکتورهای مهم بیماری‌زای هلیکوباکتر پیلوری

منبع	عملکرد	مشخصات	نام فاکتور بیماری‌زا	
(۳۰) (۲۱) (۳۱)	با اثر مستقیم روی سیگنالینگ کلسیم موجب توقف عملکرد سلول T، فعال کردن و تحریک واکنش‌های ایمنی، توانایی بالا در تخریب و التهاب بافتی و مهار تولید سیتوکین، تحریک انواع فاکتورهای رونویسی دخیل در اعمال ضروری مانند تکثیر سلولی	انکوپروتئین باکتریایی ۱۲۰-۱۴۰ کیلو دالتونی، شدیدترین فاکتور بیماری‌زا، سیتوتوکسین واکوئله کننده، حضور پنج توالی اسیدآمینه مکرر در انتهای ترمینال کربوکسیل پروتئین.	cagA: Cytotoxin-associated gene A	
(۲۱) (۳۲) (۳۳)	دوکی نمودن سلول میزبان، نقش مهمی در پیام‌رسانی سلول، القای آپپتوز، قادر به تخریب سلول‌های اپیتلیال معده و اولسراسیون موکوزال معده، مختل نمودن عملکرد پروتئین‌های غشاء درون‌سلولی	سیتوتوکسین مرتبط با ژن A، یک پروتئین ۱۲۰ کیلو دالتون که در ۶۰ تا ۷۰ درصد سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری یافت می‌شود.	vacA: Vacuolating cytotoxin A	
(۳۲) (۳۴)	افزایش خطر ایجاد زخم ناحیه پپتید یا آدنوکارسینومای معده افزایش خطر سرطان معده و متاپلازی	یک لیپوپروتئین ۷۸ کیلودالتونی بوده، فاکتور تسریع دهنده زخم، پروتئین اتصالی به آنتی ژن گروه خونی، از پروتئین های غشای خارجی هلیکوباکترپیلوری Hop	BabA (HopS): Blood group antigen binding adhesion	Hop: Helicobacter pylori outer membrane proteins
(۳۲) (۳۵)	افزایش خطر سرطان معده و زخم دئودنال آسیب به سلول‌های اپیتلیال معده، فاکتور چسبنده	یک پروتئین ۳۴ کیلودالتونی بوده،پروتئین التهاب خارجی، از پروتئین های غشای خارجی هلیکوباکترپیلوری Hop	OipA: outer inflammatory protein	
(۳۲) (۳۶)	واسطه اتصال به گلیکوکونژوگه های حاوی اسید سیالیک، نقش در مزمن شدن عفونت و هم توسعه بیماری	یک پروتئین غشای بیرونی، از پروتئین های غشای خارجی هلیکوباکترپیلوری Hop، به عنوان گیرنده برای باکتری	(SabA (HopP	
(۳۷)	در چسبندگی سلولی درگیر بوده و آبشار های پیام رسانی درون سلولی پیش التهابی را تنظیم میکنند	یک پروتئین غشای بیرونی، از پروتئین های غشای خارجی هلیکوباکترپیلوری Hop ، دو ژن همولوگ هستند	AlpA and AlpB	
(۳۴)	رشد تومور و انتشار متاستاتیک از طریق القای رگ زایی	باکتری خاصیت اوره آز، اوره ترشح شده از سلول های دیواره ی معده را به آمونیاک و دی اکسید کربن هیدرولیز می کند و به وسیله آن در خنثی کردن اسید معده و در نتیجه استقرار باکتری نقش مهمی دارد.	Urease	

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

سویه های حاوی ژن cagA توانایی بالایی در استقرار، تخریب و التهاب بافتی دارند. ژن cagA هلیکو باکتر پیلوری به عنوان مارکر خطر بروز زخم معده و سرطان معده محسوب می شود. ژن VacA عملکرد پروتئین های غشاء درون سلولی را مختل و موجب تشکیل واکوئل درون سلول و التهاب می گردد. بعد از اتصال به سلول میزبان از طریق آندوسیتوز وابسته به گیرنده اینترنالیزه شده و تولید واکوئل را تحریک و در نهایت سبب مرگ سلولی از طریق آپوپتوزیس می شود (۲۱).

مکانیسم‌های اصلی عفونت H.pylori

به طورکلی هلیکوباکتر پیلوری از طریق دو مکانیسم مختلف در ایجاد سرطان معده نقش دارد: مکانیسم اول وجود عوامل بیماری‌زا است که با اپیتلیوم میزبان اثر متقابل دارند و منجر به تغییر شکل نئوپلاستیک می‌شوند. مکانیسم دوم وجود دائمی عامل بیماری‌زا در معده است که منجر به ایجاد یک پاسخ ایمنی همراه بانفوذ نوتروفیل ها، لنفوسیت‌ها و همچنین تولید سایتوکین های پیش التهابی می‌شود که منجر به التهاب مزمن می‌شود (۳۰). محققان در سال ۲۰۲۱ مکانیسمی ارائه کرده‌اند که H. pylori ممکن است از طریق تماس مکرر سلول‌های اپیتلیال معده با فاکتور بیماری‌زای CagA در طول سالیان متمادی باعث ایجاد سرطان معده شود (۳۸).

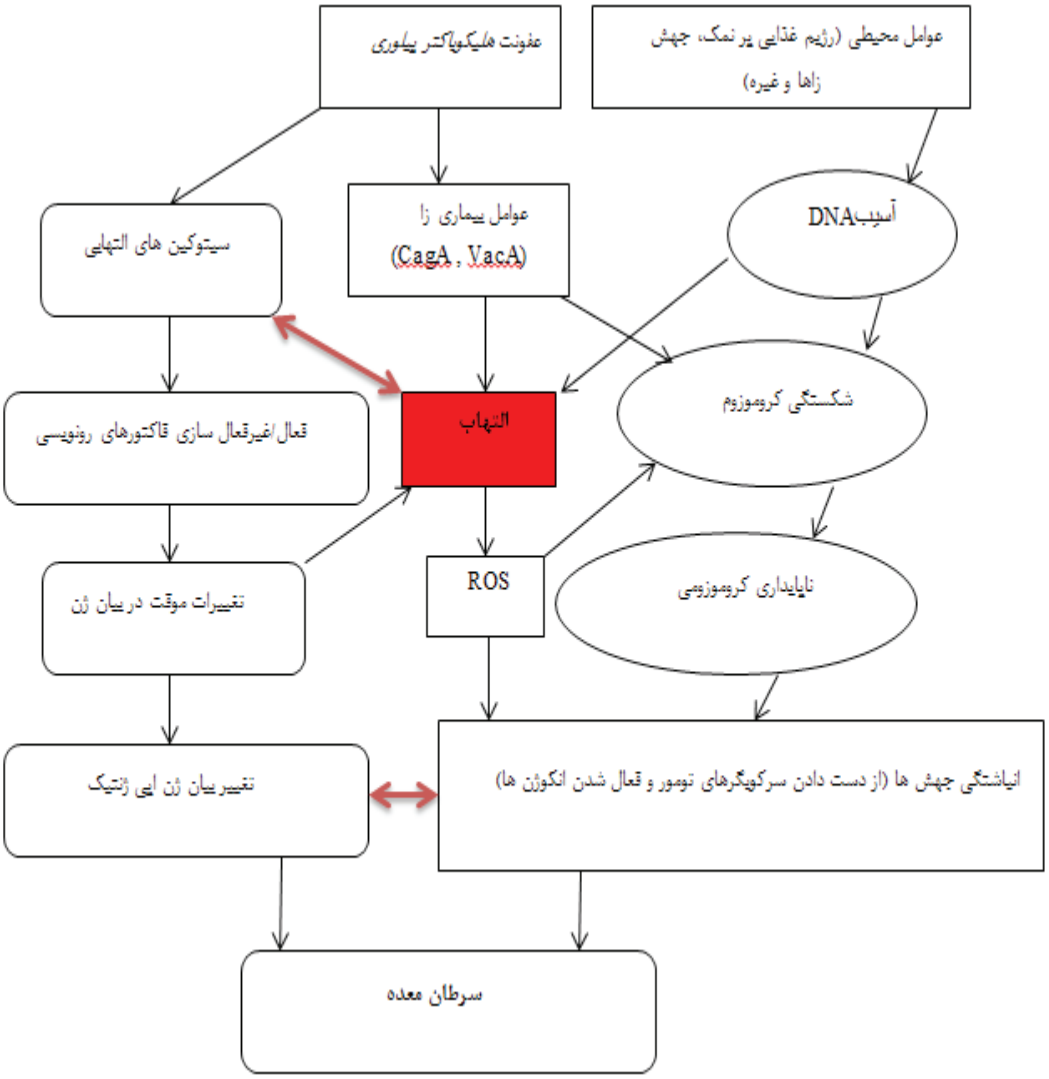
گیرنده های تشخیص در برابر پاتوژن های باکتری

اولین خط دفاع ایمنولوژیک در برابر پاتوژن های میکروبی که فعال کننده ی سیگنالینگ ایمنی ذاتی می باشند توسط گیرنده های تشخیص الگو (PRR ها) انجام می شود. در این میان از مهم‌ترین PRR ها، گیرنده‌های شبه تول (TLRها) هستند (۳۹) و ازآن‌جهت که طیف گسترده ای از PAMP های باکتریایی، ویروسی قارچی و انگلی را شناسایی می کنند، از اهمیت خاصی برخوردارند (۴۰). و الگوهای مولکولی مرتبط با عوامل بیماری‌زا (PAMP) توسط گیرنده‌های تشخیص الگو (PRRs) مانند TLR4 حس می‌شوند (۴۱). TLRs از جمله مهمترین گیرنده های ایمنی ذاتی هستند که بیشترین تحقیقات در زمینه شناسایی و استفاده از آگونیست های آنها در جهت القاء پاسخ های ایمنی ذاتی انجام گرفته است. از آگونیست های TLRs برای درمان سرطان، آلرژی ها و عفونت های ویروسی، و به عنوان ادجووانت برای بهبود واکسن ها در جهت جلوگیری یا درمان سرطان و بیماری های عفونی استفاده شده است (۴۲). تا به امروز، در مجموع ۱۱ همولوگ TLR در پایگاه داده ژن های انسانی کشف شده است (۴۳). اینها گلیکوپروتئین های غشایی هستند که هم در سطح سلول و هم در درون وزیکول های درون سلولی بیان می شوند۱۰ مورد از آنها کاربردی هستند (TLR1 – TLR10) و لیگاندهای آنها شناسایی شده اند در حالی که TLR-11 در انسان غیرفعال است (۴۴). بیشترین مطالعه ی بالینی در تشخیص الگوی ذاتی بر روی TLR4 صورت گرفته است (۴۵).

التهاب مزمن و روند تومورزایی

زخم معده مانند هر نوع زخم دیگری همراه با التهاب است. التهاب یک پاسخ دفاعی به آسیب بافتی با دو هدف اصلی است: ۱) جلوگیری از ورود میکروب ها به گردش خون، ترشحات آنها یا محصولات تخریب آنها ۲) برداشتن بافت آسیب دیده از محل آسیب به طوری که ترمیم می تواند به وقوع بپیوندد. با این حال، التهاب را می توان «شمشیر دو لبه» دانست، زیرا در برخی موارد پاسخ التهابی مضر به نظر می رسد (۴۶). التهاب یک سیستم دفاعی پیچیده میزبان در برابر مهاجمان بیولوژیک، شیمیایی و فیزیکی می‌باشد. شرایط التهابی مزمن که به‌وسیله موتاسیون های ژنتیکی، بیماری‌های اتوایمیون و در معرض قرار گرفتن در مقابل فاکتورهای محیطی ایجاد می‌گردد می‌تواند ریسک ابتلا به سرطان را افزایش دهد مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داد که بیش از ۲۵ درصد از مرگ‌ومیر ناشی از سرطان به دلیل التهاب مزمن بوده است. اگرچه التهاب به‌عنوان یک واکنش محافظتی متمرکز یافته بافتی با علائمی چون درد، قرمزی، تورم و در بعضی مواقع از دست دادن عملکرد مشخص شده است، امروزه نقش آن در بعضی از بیماری‌ها مانند سرطان به‌خوبی شناخته شده است. التهاب حاد که به‌عنوان عکس‌العمل دفاعی محسوب می‌گردد اگر به التهاب مزمن تبدیل شود، می‌تواند به سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، ریوی و عصبی منجر گردد (۴۷). بنابراین، همانطور که در (شکل ۳) مشاهده می کنید (۱) پاسخ های التهابی در مراحل مختلف رشد تومور، از جمله شروع، نقش تعیین کننده ای دارند (۴۸).

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]



شکل۳: نقش التهاب در پاتوژنز هلیکوباکتر پیلوری مرتبط با سرطان معده (۱)

روش های تشخیص آزمایشگاهی

از زمان کشف هلیکوباکتر پیلوری، روش‌های تشخیصی متعددی برای حضور این باکتری ایجاد شده است. به طور کلی از دو روش تهاجمی و غیر تهاجمی استفاده می گردد. آزمایش‌های غیرتهاجمی مانند سرولوژی، آزمایش تنفس اورهC، آزمایش مدفوع می باشد. آزمایش‌های مناسب معمولاً توسط پزشکان براساس تجربه و مشاهدات بالینی ترجیح داده می‌شوند. بافت شناسی، اولین روش مورد استفاده برای تشخیص هلیکوباکتر پیلوری است که این یک روشی تهاجمی است که اغلب تحت تأثیر محل، تعداد و اندازه مواد بیوپتیک جمع آوری شده قرار می گیرد (۲۶).

بحث

سرطان یک بیماری ژنتیکی است که در نهایت زاییده اثرات عوامل محیطی است (۳۷). هلیکوباکتر پیلوری، شاخص ترین باکتری مطرح در سرطان زایی است (۳۲). عفونت H.pylori یک علت ضروری، اما کافی برای سرطان معده نیست (۴۹). سرطان معده یک بدخیمی مرتبط با التهاب است که از نظر علت شناسی مربوط به عفونت با باکتری هلیکوباکتر پیلوری است که یک علت ضروری اما ناکافی در نظر گرفته می شود. 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 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

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

التهاب شدید معده است (۱). نتایج مطالعات مختلف در طول سال‌ها نشان‌دهنده دخالت و تأثیر عفونت H.pylori بر بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط با بیماری‌های دستگاه گوارش است (۵۰). اوره آز، شکل باکتری، تعداد تاژک ها و تحرک عوامل اصلی کمک کننده هلیکوباکتر پیلوری برای فرار از شرایط سخت معده هستند که به ایجاد عفونت های پایدار کمک می کند (۳۵). در تحقیقی که صابری و همکاران در سال ۱۳۹۶ انجام دادند نشان دادند تمام نمونه های مثبت شده واجد ژن cagA می باشد (۵۱). که در این مطالعه نیز به فاکتورهای مهم و بیماری زای باکتری اشاره گردیده است. گزارش های متعدد نشان می دهد که vacA و cagA به عنوان دو عامل بسیار مهم تعیین کننده بیماری زایی هلیکوباکترپیلوری مطرح هستند که به طور عمده در آسیب سلول های اپیتیال و التهاب مزمن درگیر بوده و ممکن است در نهایت منجر به سرطان معده شوند (۵۲). در تحقیقی دیگر توسط حیدری و همکاران در سال ۱۳۹۸ بر روی ۱۲۰ نمونه هلیکو باکتر پیلوری جداشده از بیوپسی بیماران، فراوانی ژن های cagA و vacA در بیماران مبتلا به سرطان معده به ترتیب ۶۷٫۵ درصد ۵۵ درصد بود (۲۱). که با موارد تشریح شده در این مطالعه همخوانی دارد. رویداد اصلی پاتوفیزیولوژیکی در عفونت H. pylori شروع و تداوم پاسخ التهابی است. باکتری‌ها یا فرآورده‌های آن‌ها باعث ایجاد این فرآیند التهابی می‌شوند و واسطه اصلی آن‌ها سایتوکین ها هستند (۵۳). در مطالعات بسیاری که اخیراً در کشورهای مختلف بر روی این باکتری انجام پذیرفته است، ارتباط بیان سایتوکاین های مختلف با بیماریهای معده ای-روده ای که توسط این باکتری القا می شوند گزارش شده است. به عنوان مثال در یکی از این گزارشات بیان شده است که پروتئین فعال کننده نوتروفیل که توسط باکتری تولید می شود باعث القای بیان سایتوکاین های IL-23 و IL-12 از نوتروفیل ها و ماکروفاژها در ناحیه التهاب می گردد (۵۴). به‌طور خلاصه، نقش H.pylori در ایجاد سرطان معده توسط عوامل بیماری‌زایی/ عامل بیماری‌زا و همچنین پاسخ ایمنی میزبان تعیین می‌شود و ارزیابی به موقع هردوی این عوامل می‌تواند 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 (۳۰).

نتیجه گیری

با وجود پیشرفت های زیاد در تحقیقات و علوم حوزه سلامت با هدف بررسی التهاب ناشی از عفونت هلیکوباکتر پیلوری و در نهایت منجر به ایجاد سرطان معده صورت گرفته است اما هنوز سوالات بسیاری بی پاسخ است. همان‌طور که گفته شد، H. pylori نقش مهمی در ایجاد سرطان معده ایفا می‌کند. بنابراین، بهترین راهبرد برای جلوگیری از پیشرفت سرطان معده، ریشه‌کنی H. pylori است (۵۵). شکی نیست که چندین مکانیسم تومورزایی که توسط هلیکوباکتر پیلوری القا می‌شوند، نقش مهمی در ایجاد GC دارند، مانند: (CagA، التهاب و استرس اکسیداتیو) همچنین، عوامل محیطی و غذایی برای بدتر شدن سرطان زایی ناشی از هلیکوباکتر پیلوری شناخته شده است (۳۵). با توجه به اینکه فاکتورهای بیماریزای CagA و VacA با فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ تکثیر سلولی باعث سرطان معده می شوند، بنابراین غیرفعال کردن آنها می تواند یک هدف درمانی جدید برای مطالعات آینده باشد (۵۶). از طرفی گیرنده‌های شبه تول (TLR) گروهی از گیرنده‌های غشایی متعلق به گیرنده‌های تشخیص الگو (PRR) هستند که در شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) نقش دارند و در نتیجه باعث ایجاد پاسخ ایمنی می‌شوند (۵۷). ازاین‌رو هدف قرار دادن TLR و فاکتورهای بیماری‌زای هلیکو باکتر به جهت القای آپپتوز و تحریک سیستم ایمنی یک روش امیدوارکننده، جذاب و مفید برای پیشگیری از سرطان خواهد بود.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که صمیمانه ما را در اجرای این مطالعه یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی راداریم. این تحقیق یکی از مقالات منتج از رساله آقای عباس گنجعلی دانشجوی دوره دکتری تخصصی رشته بیوتکنولوژی کشاورزی دانشگاه زابل با عنوان «غربالگری گیاهان دارویی در درمان نارسایی‌های سیستم ایمنی ذاتی بیماران مبتلابه سرطان دستگاه گوارش: نگرشی بر آنالیز ترانسکریپتوم، غربالگری مجازی و کشت سلول» است.

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

References

1. Miftahussurur M, Yamaoka Y, Graham DY. Helicobacter pylori as an oncogenic pathogen, revisited. Expert reviews in molecular medicine. 2017; 19. https://doi.org/10.1017/erm.2017.4
2. Hedayati MA, Khani D. Relationship of social risk factors and Helicobacter pylori infection with pathological characteristics of Gastric carcinoma. Iran J Med Microbiol. 2020;20(14):1. https://doi.org/10.30699/ijmm.14.1.43
3. Nirmala MJ, Samundeeswari A, Sankar PD. Natural plant resources in anti-cancer therapy-A review. Res Plant Biol. 2011;1(3):01-14.
4. Zahedi M, Darvishmoghadam S, Hayatbakhsh Abbasi M, Zeinalinejad H. The incidence rate of gastrointestinal tract cancers in Kerman province during 1996-2000. Journal of Kerman University of Medical Sciences. 2005;12(3):153-8.
5. Smith RA, Oeffinger KC. The Importance of Cancer Screening. The Medical Clinics of North America. 2020;104(6):919-38. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.008
6. Maehara Y, Soejima Y, Yoshizumi T, Kawahara N, Oki E, Saeki H, et al. The evolution of surgical treatment for gastrointestinal cancers. International journal of clinical oncology. 2019;24(11):1333-49. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01499-7
7. Popescu GDA, Scheau C, Badarau IA, Dumitrache M-D, Caruntu A, Scheau A-E, et al. The Effects of Capsaicin on Gastrointestinal Cancers. Molecules. 2021;26(1):94. https://doi.org/10.3390/molecules26010094
8. SADR AM, RAHIMI EE, EYSHI A. Helicobacter Pylori as a protective factor for esophageal squamous cell carcinoma. 2010.
9. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020;18(3):534-42. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.045
10. Kunovsky L, Dite P, Jabandziev P, Dolina J, Vaculova J, Blaho M, et al. Helicobacter pylori infection and other bacteria in pancreatic cancer and autoimmune pancreatitis. World journal of gastrointestinal oncology. 2021;13(8):835. https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i8.835
11. Maddah G, Abdollahi A, KHAJEH KM, Nakhaeizadeh S, JABBARI NA, Jangjoo A, et al. Evaluation Incidance of helicibater pylori infection in gastric adenocarcinoma 2014.
12. Kumar S, Kumar A, Dixit VK. Direct detection and analysis of vacA genotypes and cagA gene of Helicobacter pylori from gastric biopsies by a novel multiplex polymerase chain reaction assay. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2008;62(4):366-73. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.07.014
13. Piazuelo MB, Epplein M, Correa P. Gastric cancer: an infectious disease. Infectious Disease Clinics. 2010; 24 (4):853-69. https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.010
14. Resende C, Gomes CP, Machado JC. Gastric cancer: Basic aspects. Helicobacter. 2020; 25:e12739. https://doi.org/10.1111/hel.12739
15. Dos Santos Pereira E, Albuquerque LM, de Queiroz Balbino V, da Silva Junior WJ, Burbano RMR, Gomes JPP, et al. Helicobacter pylori cagE, cagG, and cagM can be a prognostic marker for intestinal and diffuse gastric cancer. Infection, Genetics and Evolution. 2020; 84: 104477. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104477
16. JABER AS, ABBAS FN. Molecular detection of the virulence gene›s VacA and CagA of Helicobacter pylori by PCR. Iranian Journal of Ichthyology. 2021;8:341-7.
17. Goudarzi H, Rezaee H, Rafizadeh M, Mirsamadi E, Mirsamadi A. The frequency of cagA gene of H. pylori isolated from biopsy specimen in Tehran during 2008-2010. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2012;15(5):42-8.
18. Bojary M, Foroozandeh M, Alvandi A, Hashemi S, Masjedian F, Nazifi A. Study of the cagA gene prevalence in Helicobacter pylori strains isolated from patients with upper gastrointestinal disorders in Iran. Govaresh. 2004;9(3):176-80.
19. 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. Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences. 2018;21(6):562-8.
20. Begum N, Hassan SMA, Bardia A, Ahmed SI, Padmanadhan P, Rani HS, et al. H. Pylori bacterial gene cag A expression associated with gastric cancer development.
21. Heidari K, Kaboosi H, Jamali A, Ghaemi EA, Peyravii Ghadikolaii F. Prevalence of pathogenic genes CagA and VacA of helicobacter pylori isolated in patients with digestive disorders. Iranian Journal of Medical Microbiology. 2019;13(1):80-8. https://doi.org/10.30699/ijmm.13.1.80
22. Xue Z, Yang H, Su D, Song X, Deng X, Yu C, et al. Geographic distribution of the cagA, vacA, iceA, oipA and dupA genes of Helicobacter pylori strains isolated in China. Gut Pathogens. 2021;13(1):1-11.

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

https://doi.org/10.1186/s13099-021-00419-3
https://doi.org/10.1186/s13099-021-00434-4
23. Shetty V, Lingadakai R, Pai GC, Ballal M. Profile of Helicobacter pylori cagA & vacA genotypes and its association with the spectrum of gastroduodenal disease. Indian Journal of Medical Microbiology. 2021. https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.06.001
24. Rasi-Bonab F, Jafari-Sales A, Shaverdi MA, Navidifar T, Saki M, Ghorbani A, et al. Antibiotic resistance pattern and frequency of cagA and vacA genes in Helicobacter pylori strains isolated from patients in Tabriz city, Iran. BMC Research Notes. 2021;14(1):1-5. https://doi.org/10.1186/s13104-021-05633-5
25. Baghaei K, Shokrzadeh L, Jafari F, Bolfion M, Mashayekhi R, Zojaji H, et al. Association between gastric disorders and cagA or cagE in Iranian patients. Pejouhandeh. 2010;15(4).
26. Loor A, Dumitraşcu D. Helicobacter pylori infection, gastric cancer and gastropanel. Rom J Intern Med. 2016;54(3):151-6. https://doi.org/10.1515/rjim-2016-0025
27. Goudarzi H, Rezaee H, Rafizadeh M, Mirsamadi E, Mirsamadi A. The frequency of cagA gene of H.pylori isolated from biopsy specimen in Tehran during 2008-2010. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2012;15(5):42-8.
28. Ailloud F, Estibariz I, Suerbaum S. Evolved to vary: genome and epigenome variation in the human pathogen Helicobacter pylori. FEMS Microbiology Reviews. 2021;45(1):fuaa042. https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa042
29. Siavoshi F. The Role of Helicobacter Pylori in Human's Diseases and Health. GOVARESH. 2019;24(3):128-39.
30. 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. https://doi.org/10.1007/s12029-014-9583-1
31. Yousefi B, Eslami M, Kokhaei P, Valizadeh S, Ghasemian A. Role of autophagy associated with Helicobacter pylori CagA and VacA toxins in gastric cancer. Koomesh. 2019;21(2).
32. 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.
33. Aliramaei MR, Rabbani Khorasgani M, Rahmani MR, Zarkesh Esfahani SH. The effect of Iranian native medicinal plants on Helicobacter pylori: review study. Biological Journal of Microorganisms. 2019;8(31):1-18.
34. Feili O, Zahri S, Latifi Navid S. Investigation of the Relationship between babA2 and oipA Genes of Helicobacter Pylori with GastroinTestinal Diseases in Iran: University of Mohaghegh Ardabili; 2018.
35. Piscione M, Mazzone M, Di Marcantonio MC, Muraro R, Mincione G. Eradication of Helicobacter pylori and gastric cancer: a controversial relationship. Frontiers in Microbiology. 2021;12. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.630852
36. Esmaeili D, Mobarez M, Salmanian H, Zavaran A, Mahdavi M. Synergistic effect of rCagA and LPS of H. pylori O2 serotype in induction of proper immune response against H. pylori. 2010.
37. 37. Parsa N. Molecular and Cellular basis of human cancer. Journal of cell & tissue. 2012;2(4):365-76.
38. Wroblewski LE, Peek Jr RM. Helicobacter pylori: a stealth assassin. Trends in Cancer. 2021. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.05.007
39. Bahari A, Mehrzad J, Mahmoudi M, Bassami MR, Dehghani H. Cytochrome P450 isoforms are differently up-regulated in aflatoxin B1-exposed human lymphocytes and monocytes. Immunopharmacology and immunotoxicology. 2014;36(1):1-10. https://doi.org/10.3109/08923973.2013.850506
40. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. Immunity. 2011;34(5):637-50. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.006
41. Heidari F, Bahari A, Amarlou A, Fakheri BA. Fumaric acids as a novel antagonist of TLR-4 pathway mitigates arsenic-exposed inflammation in human monocyte-derived dendritic cells. Immunopharmacology and immunotoxicology. 2019;41(4):513-20. https://doi.org/10.1080/08923973.2019.1645166
42. Tabatabaeizadeh S-E, Haghparast A. Improving the Effectiveness of Adjuvants: Targeting Innate Immune Receptors with a Special Focus on Toll-like Receptor Agonists. Journal of Isfahan Medical School. 2013;30(214).
43. Hossam N, Matboli M, Shehata HH, Aboelhussein MM, Hassan MK, Eissa S. Toll-like receptor immune modulatory role in personalized management of colorectal cancer, review of literature. Expert Review of Precision Medicine and Drug Development. 2020;5(6):455-68. https://doi.org/10.1080/23808993.2020.1816136
44. Kumar V. Going, Toll-like receptors in skin inflammation and inflammatory diseases. EXCLI journal. 2021;20:52.

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]

45. Khajeh H, Bahari A, Lagzian M, Sabbagh SK. Functional and key gene expression analyses of chicken monocyte-derived dendritic cells with recombinant interleukin 4. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology. 2016:508-14.
46. Wallace JL. Lipid mediators of inflammation in gastric ulcer. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 1990; 258 (1):G1-G11. https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.258.1.G1
47. Shiva A, Arab S. The effect of inflammation on presence of cancer. Clinical Excellence. 2015;4(1):57-67.
48. Fernandes JV, Cobucci RNO, Jatobá CAN, de Medeiros Fernandes TAA, de Azevedo JWV, de Araújo JMG. The role of the mediators of inflammation in cancer development. Pathology & Oncology Research. 2015;21(3):527-34. https://doi.org/10.1007/s12253-015-9913-z
49. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. Gastroenterology and hepatology from bed to bench. 2015;8(Suppl1):S6.
50. Nazer MR, Darvishi M, Noori M, Soleiman-Meigooni S, Forootan M. The Relationship between Helicobacter Pylori and Extra-Gastrointestinal Infections. Iranian Journal of Medical Microbiology. 2021.
51. 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.
52. Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Zahri S. Helicobacter pylori virulence genes and microevolution in host and the clinical outcome. Tehran University Medical Journal. 2014;72(9).
53. Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in Helicobacter pylori-induced inflammation and oxidative stress. Free Radical Biology and Medicine. 2002;33(3):323-36. https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00868-7
54. Bagheri N, Salimzadeh L, Azadegan-Dehkordi F, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Rahimian R, Rahimian G, et al. Expression levels of mRNA cytokines of IL-17 and IL-23 in epithelialfiber of stomach inpatients with Helicobacter pylori using Real-Time PCR in Chahar Mahal and Bakhtiari province. Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences. 2013;15.
55. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by Helicobacter pylori infection. Journal of gastroenterology and hepatology. 2008;23(8pt1):1175-81. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05472.x
56. Alipour M. Molecular mechanism of Helicobacter pylori-induced gastric cancer. Journal of gastrointestinal cancer. 2021;52(1):23-30. https://doi.org/10.1007/s12029-020-00518-5
57. Narayanankutty A, Sasidharan A, Job JT. Targeting toll like receptors in cancer: role of TLR natural and synthetic modulators. Current pharmaceutical design. 2020;26(39):5040-53. https://doi.org/10.2174/1381612826666200720235058

[Downloaded from ijca.ir on 2025-12-19]