

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

Ganjali A¹, Fakheri B.A², Bahari A^{3*}, Fahmideh L⁴, Valadan R⁵

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 Resources, 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*.

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، زنجان، ایران.
- ۴- گروه اصلاح نباتات و بیوتکنولوژی، دانشکده 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 پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۸/۵

چکیده

مقدمه: هلیکوباکتر پیلوری یکی از قوی‌ترین عوامل خطر برای ایجاد سرطان معده است. این باکتری دارای چندین فاکتور بیماری‌زا است که هر یک از فاکتورهای بیماری‌زای، می‌تواند نقش خود را در ایجاد سرطان بروز دهند.

روش کار: این مطالعه مروری کلاسیک (با نظر متخصص) با جستجوی کلیدواژه‌های هلیکوباکتر پیلوری، التهاب، سرطان معده و ترکیب احتمالی آنها و همچنین سایر کلیدواژه‌های مترادف در بانک‌های 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 گردآوری و تفسیر اطلاعات موجود می‌باشد.

یافته‌ها: 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 مکانیسم‌ها و فاکتورهای بیماری‌زا، بویژه نقش ژن‌های *cagA* و *vacA* در ایجاد سرطان معده، همچنان مشکل پزشکی مهمی بشمار می‌آید.

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. از این‌رو هدف قرار دادن TLR ها و فاکتورهای بیماری‌زای هلیکو باکتر به جهت القای آپتوز و تحریک سیستم ایمنی یک روش امیدوارکننده، جذاب و مفید برای پیشگیری از سرطان خواهد بود.

کلیدواژه‌ها: سرطان معده، هلیکو باکتر پیلوری، التهاب، فاکتورهای بیماری‌زا، *cagA* و *vacA*.

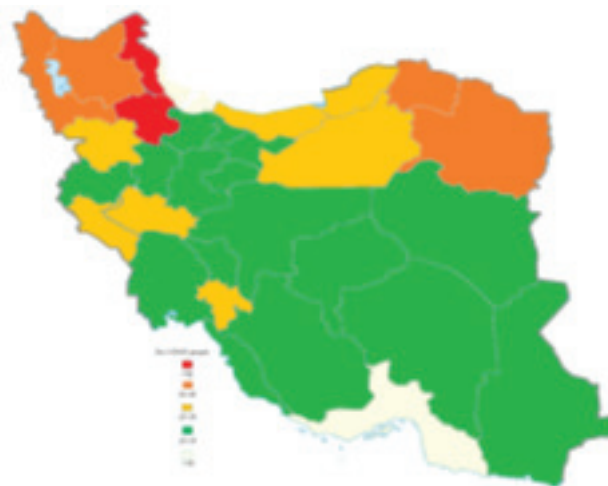
مقدمه

سرطان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ویرانگر است که سالانه میلیون‌ها نفر را مبتلا می‌کند (۳). تعیین نقش سهم هر بیماری در بین مجموعه علل منجر به مرگ و میر انسان‌ها، گام نخست در تعیین اولویت‌های برنامه ریزان بهداشتی و درمانی جوامع مختلف می‌باشد. سرطان که در بسیاری از کشورها، پس از بیماری‌های قلبی عروقی دومین علت شایع مرگ و میر انسان‌ها به شمار می‌آید و به دلیل ماهیت خاص بیماری و نبود درمان مناسب یکی از اولویت‌های پژوهشی تمام جوامع به شمار می‌رود (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 می‌شوند و سرطان‌های دستگاه گوارش بیش از ۴۰٪ از کل مرگ‌های مربوط به سرطان را تشکیل می‌دهند (۶). سرطان‌های دستگاه گوارش گروهی از بیماری‌ها با موقعیت‌های بسیار بالا در رتبه بندی میزان سرطان و مرگ و میر هستند (۷). هلیکوباکتریپیلوری 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 می‌کند (۸). عفونت مزمن با این باکتری علت اصلی سرطان معده

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 متغیر 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 به عنوان 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)

هلیکوباکترپیلوری و نقش آن در ایجاد سرطان معده خواهیم پرداخت.

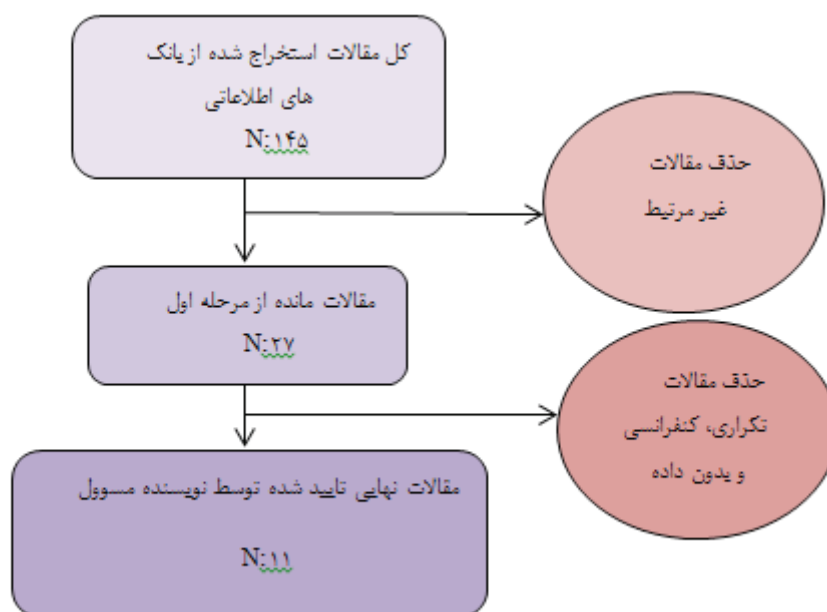
روشی کار

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،

با مواردی که در مقدمه اشاره شد و از آنجایی که در بسیاری از تحقیقات بر تأثیر گذار بودن و نقش مخرب هلیکوباکترپیلوری بر سلامت انسان تأکید 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 بسیرت عوامل بیماری زای این باکتری احساس می گردد بر همین اساس ما در این مقاله با هدف بررسی ارتباط و نحوه ایجاد التهاب توسط

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.

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



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. یافته ها ارتباط ژن های هلیکوباکتر پیلوری را به عنوان نشانگرهای بالقوه برای پیامدهای بافت شناسی سرطان معده نشان می دهد.	(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 cagA در 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)

(۱۹)	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.	۵۰ نمونه بیوپسی	احمدی و همکاران	فراوانی ژن های vacA و hrgA، cagA، cagT، cagE، هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به سرطان معده در شهر کرج- ۱۳۹۶
(۲۰)	نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که بیان ژن Cag A در بیماران گروه I به طور معنی داری بیشتر از بیماران گروه II GID بود.	۲۱۰ بیمار	بیگام و همکاران	H. Pylori bacterial gene cag A expression associated with gastric cancer development- 2021
(۲۱)	در این مطالعه فراوانی ژن های vacA و cagA هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به سرطان معده و زخم پپتیک بیشتر از گروه بدون زخم و سرطان معده گزارش شد.	۱۲۰ نمونه	حیدری و همکاران	فراوانی ژن های بیماریزای vacA و cagA در جدایه های هلیکوباکتر پیلوری بیماران مبتلا به اختلالات گوارشی- ۱۳۹۸
(۲۲)	هیچ ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ های vacA، cagA، oipA، iceA و نتایج بالینی وجود نداشت. سویه های dupA مثبت در بیماران مبتلا به زخم معده نسبت به بیماران مبتلا به سوء هاضمه غیر زخمی شایع تر بودند.	۳۴۸ بیمار	ژو ژینگ و همکاران	Geographic distribution of the cagA, vacA, iceA, oipA and dupA genes of Helicobacter pylori strains isolated in China-2021
(۲۳)	فراوانی ژن ویروالانس هلیکوباکتر پیلوری یعنی cagPAI (cagA) به ترتیب ۹/۸۰٪ و آلل های va-s1m2 (۳۳٪)، cA-s1m1 (۴۲٪) و s2m2 (۲۵٪) بودند.	۳۷۴ بیمار	شتی و گنیش و همکاران	Profile of Helicobacter pylori cagA & vacA genotypes and its association with the spectrum of gastroduodenal disease- 2021
(۲۴)	نتایج نشان داد که ۶۳ درصد و ۸۱ درصد جدایه ها به ترتیب از نظر ژن vacA و cagA مثبت بودند. بیشترین مقاومت سویه ها به ترتیب در برابر مترونیدازول (۷۹٪) و آموکسی سیلین (۳۶٪) مشاهده شد.	۲۲۱ نمونه	راسی بناب و همکاران	Antibiotic resistance pattern and frequency of cagA and vacA genes in Helicobacter pylori strains isolated from patients in Tabriz city, Iran-2021
(۲۵)	از مجموع ۳۱۱ بیمار مراجعه کننده به بخش های گوارش، ۲۳۱ بیمار هلیکوباکتر پیلوری مثبت گزارش شدند که از این تعداد ۱۵۴ مورد ۶۶٪ درصد ژن cagA و ۹۰ مورد ۳۹ درصد ژن cagE	۳۱۱ بیمار	بقایی و همکاران	بررسی ارتباط ژن های cagA و cagE موجود در هلیکوباکتر پیلوری با مشکلات معده در بیماران ایرانی- ۱۳۸۹

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 و آدنوکارسینومای معده و دیگر بدخیمی ها می باشد. عفونت

سیر بالینی عفونت H.pylori

هلیکوباکتر پیلوری، یک باکتری باسیلی شکل به صورت خمیده و میکروآئروفیلیک است که قبلاً 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

تنوع فاکتورهای بیماری‌زای در *H.pylori*

هلیکوباکتری پیلوری دارای چندین فاکتور بیماری‌زا می‌باشد که از جمله آن‌ها می‌توان به BabA و OipA اشاره کرد که دارای مولکول‌های پذیرنده در سطح خود هستند و بواسطه آن‌ها می‌توانند با گیرنده‌های سلول‌های اپیتلیال معده اتصال یابند و از این طریق اثر بیماری‌زایی خود را اعمال کنند. این باکتری دارای تنوع بالایی از فاکتورهای بیماری‌زا است که در بسیاری از تحقیقات از سیتوتوکسین *cagA* و *vacA* به عنوان مهم‌ترین فاکتورهای بیماری‌زا نام برده شده است که در (جدول ۲) تعدادی از فاکتورهای مهم بیماری‌زای هلیکوباکتر پیلوری آمده است.

هلیکوباکتری پیلوری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های مزمن باکتریایی در انسان است به طوری که بیش از ۸۵ درصد افراد جامعه ایران آلوده به هلیکوباکتر پیلوری می‌باشند. این باکتری سبب بروز بیماری‌های متعدد گوارشی نظیر التهاب معده، زخم‌های گوارشی و حتی بروز بدخیمی می‌شود (۲۷). سیر بالینی این عفونت می‌تواند از عفونت بدون علامت مادام‌العمر تا بیماری شدید از جمله زخم معده یا سرطان معده متغیر باشد (۲۸). مطالعه سیر بیماری‌زایی هلیکوباکتر پیلوری به دلیل وجود نداشتن مدل حیوانی مناسب مشکل است. از جوندگانی مثل خوکچه هندی و موش استفاده شده ولی عوارض عفونت باکتری شبیه آنچه در انسان بروز می‌کند، نبوده است (۲۹).

جدول ۲: فاکتورهای مهم بیماری‌زای هلیکوباکتر پیلوری

منبع	عملکرد	مشخصات	نام فاکتور بیماری‌زا
(۳۰)	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 ترمنال کربوکسیل پروتئین.	<i>cagA</i> : Cytotoxin-associated gene A
(۲۱)	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 درون سلولی	سیتوتوکسین مرتبط با <i>vacA</i> ، یک پروتئین ۱۲۰ کیلو دالتون که در ۶۰ تا ۷۰ درصد سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری یافت می‌شود.	<i>vacA</i> : Vacuolating cytotoxin A
(۳۲)	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 اتصال به آنتی ژن گروه خونی، از پروتئین‌های غشای خارجی هلیکوباکتر پیلوری <i>Hop</i>	BabA (HopS): Blood group antigen binding adhesion
(۳۲)	افزایش خطر سرطان معده و زخم دئودنال	یک پروتئین ۳۴ کیلودالتونی بوده، پروتئین التهاب خارجی، از پروتئین‌های غشای خارجی هلیکوباکتر پیلوری <i>Hop</i>	OipA: outer inflammatory protein
(۳۵)	آسیب به سلول‌های اپیتلیال معده، فاکتور چسبنده	یک پروتئین غشای بیرونی، از پروتئین‌های غشای خارجی هلیکوباکتر پیلوری <i>Hop</i>	(SabA (HopP
(۳۲)	واسطه اتصال به گلیکوکوژوگه‌های حاوی اسید سیالیک، نقش در مزمن شدن عفونت و هم توسعه بیماری	یک پروتئین غشای بیرونی، از پروتئین‌های غشای خارجی هلیکوباکتر پیلوری <i>Hop</i> ، دو ژن همولوگ هستند	AlpA and AlpB
(۳۶)	در چسبندگی سلولی درگیر بوده و آبشارهای پیام‌رسانی درون سلولی پیش التهابی را تنظیم می‌کنند	فاکتور تسریع دهنده زخم، پروتئین اتصال به آنتی ژن گروه خونی، از پروتئین‌های غشای خارجی هلیکوباکتر پیلوری <i>Hop</i>	Urease
(۳۷)	رشد تومور و انتشار متاستاتیک از طریق القای رگ‌زایی	باکتری خاصیت اوره‌از، اوره ترشح شده از سلول‌های دیواره‌ی معده را به آمونیاک و دی‌اکسید کربن هیدرولیز می‌کند و به وسیله آن در خنثی کردن اسید معده و در نتیجه استقرار باکتری نقش مهمی دارد.	

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).

مکانیسم های اصلی عفونت H.pylori

به طور کلی هلیکو باکتر پیلوری از طریق دو مکانیسم مختلف در ایجاد سرطان معده نقش دارد: مکانیسم اول وجود عوامل بیماری زا است که با ایتلیوم میزبان اثر متقابل دارند و منجر به تغییر شکل نئوپلاستیک می شوند. مکانیسم دوم وجود دائمی عامل بیماری زا در معده است که منجر به ایجاد یک پاسخ ایمنی همراه بانفوذ نوتروفیل ها، لنفوسیت ها و همچنین تولید سایتوکین های پیش التهابی می شود که منجر به التهاب مزمن می شود (۳۰). محققان در سال ۲۰۲۱ مکانیسمی ارائه کرده اند که H. pylori ممکن است از طریق تماس مکرر سلول های ایتلیال معده با فاکتور بیماری زا CagA در طول سالیان متمادی باعث ایجاد سرطان معده شود (۳۸).

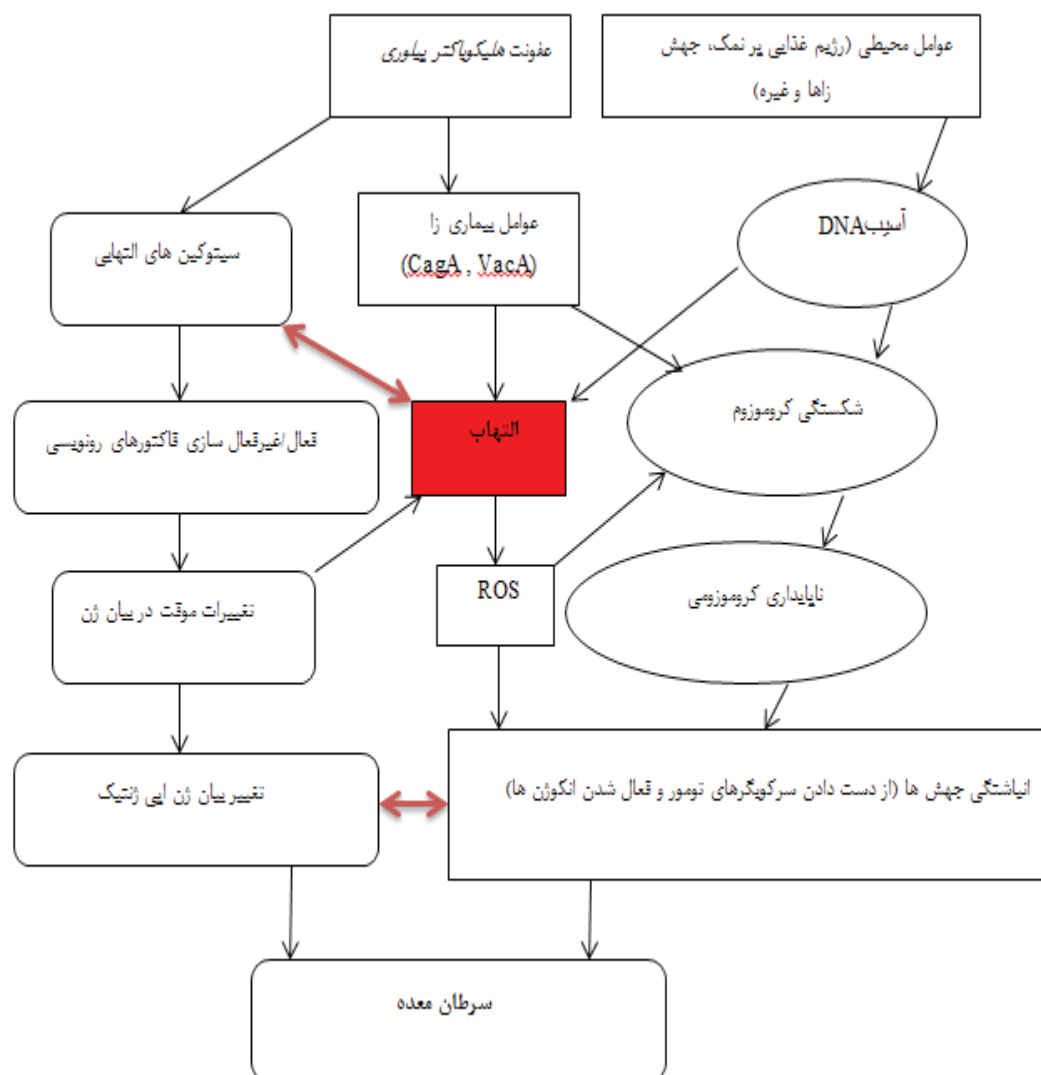
گیرنده های تشخیص در برابر پاتوژن های باکتری

اولین خط دفاع ایمنولوژیک در برابر پاتوژن های میکروبی که فعال کننده ی سیگنالینگ ایمنی ذاتی می باشند توسط گیرنده های تشخیص الگو (PRR) انجام می شود. در این میان از مهم ترین PRR ها، گیرنده های شبه تول (TLR) هستند (۳۹) و از آن جهت 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 بیماری زا (PAMP) توسط گیرنده های تشخیص الگو (PRRs) مانند TLR4 حس می شوند (۴۱). TLRs از جمله مهم ترین 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 ادجوانت 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 شوند ۱۰ مورد از آنها کاربردی هستند (TLR1 – TLR10) و لیگاند های 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 می باشد. شرایط التهابی مزمن که به وسیله موتاسیون های ژنتیکی، بیماری های اتوایمیون و در معرض قرار گرفتن در مقابل فاکتورهای محیطی ایجاد می گردد می تواند ریسک ابتلا به سرطان را افزایش دهد مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داد که بیش از ۲۵ درصد از مرگومیر ناشی از سرطان به دلیل التهاب مزمن بوده است. اگرچه التهاب به عنوان 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 بیماری ها مانند سرطان به خوبی شناخته شده است. التهاب حاد که به عنوان عکس العمل دفاعی محسوب می گردد اگر به التهاب مزمن تبدیل شود، می تواند به سرطان، دیابت، بیماری های 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).



شکل ۳: نقش التهاب در پاتوژنز هلیکوباکتر پیلوری مرتبط با سرطان معده (۱)

روش های تشخیص آزمایشگاهی

از زمان کشف هلیکوباکتر پیلوری، روش های تشخیصی متعددی برای حضور این باکتری ایجاد شده است. به طور کلی از دو روش تهاجمی و غیر تهاجمی استفاده می گردد. آزمایش های غیرتهاجمی مانند سرولوژی، آزمایش تنفس اوره C، آزمایش مدفوع می باشد. آزمایش های مناسب معمولاً توسط پزشکان براساس تجربه و مشاهدات بالینی ترجیح داده می شوند. 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

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. همان طور که گفته شد، *H. pylori* نقش مهمی در ایجاد سرطان معده ایفا می کند. بنابراین، بهترین راهبرد برای جلوگیری از پیشرفت سرطان معده، ریشه کنی *H. pylori* است (۵۵). شکی نیست که چندین مکانیسم تومورزایی که توسط هلیکوباکتر پیلوری القا می شوند، 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 گیرنده های شبه تول (TLR) گروهی از گیرنده های غشایی متعلق به گیرنده های تشخیص الگو (PRR) هستند که در شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) نقش دارند و در نتیجه باعث ایجاد پاسخ ایمنی می شوند (۵۷). از این رو هدف قرار دادن TLR و فاکتورهای بیماریزای هلیکوباکتر به جهت القای آپتوز و تحریک سیستم ایمنی یک روش امیدوارکننده، جذاب و مفید برای پیشگیری از سرطان خواهد بود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از کلیه عزیزانی که صمیمانه ما را در اجرای این مطالعه یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را داریم. 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 نارسایی های سیستم ایمنی ذاتی بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش: نگرشی بر آنالیز ترانسکریپتوم، غربالگری مجازی و کشت سلول» است.

التهاب شدید معده است (۱). نتایج مطالعات مختلف در طول سال ها نشان دهنده دخالت و تأثیر عفونت *H. pylori* بر بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط با بیماری های دستگاه گوارش است (۵۰). اوره آز، شکل باکتری، تعداد تازک 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 *cagA* و *vacA* به عنوان دو عامل بسیار مهم تعیین کننده بیماری زایی هلیکوباکتر پیلوری مطرح هستند که به طور عمده در آسیب سلول های اپیتلیال 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 هلیکوباکتر پیلوری جداسازی شده از بیوپسی بیماران، فراوانی ژن های *cagA* و *vacA* در بیماران مبتلا به سرطان معده به ترتیب ۶۷٫۵ درصد و 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. باکتری ها یا فرآورده های آنها باعث ایجاد این فرآیند التهابی می شوند 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 بیماری های 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). به طور خلاصه، نقش *H. pylori* در ایجاد سرطان معده توسط عوامل بیماریزایی / عامل بیماریزا و همچنین پاسخ ایمنی میزبان تعیین می شود و ارزیابی به موقع هردوی این عوامل می تواند در مدیریت بیماری کمک کرده و پیشرفت بیشتر بیماری معده را محدود کند چرا که عفونت مداوم با هلیکوباکتر می تواند خطرات بسیاری در بر داشته باشد (۳۰).

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, Darvishmoghdam 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. SADRAM, RAHIMI EE, EYSHIA. *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 Incidence of helicobacter 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. Piazzuelo 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 genes *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. Govareh. 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.

- <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. 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.

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](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 epithelial fiber of stomach inpatients with Helicobacter pylori using Real-Time PCR in Chahar Mahal and Bakhtiari province. *Journal of Shahrekord University 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>