Review Article

Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Peptide-Based New Therapeutic Strategies

Seyedeh Zahra Bakhti [1], Hamid Latifi Navid [1], Saeid Latifi-Navid [2*] , Saber Zahri [2]

[1] Researcher, Division of Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.
[2] Division of Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (H. pylori) is the most important pathogens with the ability to persist for decades in the stomach; and it is considered as the most common agent for gastric cancer. The development of disease depends on factors such as strain-specific bacterial constituents, host susceptibility and environmental cofactors. Eradication of *H. pylori* can not only remarkably reduce the risk of relapse of peptic ulcers but also decrease the risk of gastric cancer in infected individuals with no severe injury or malignant tumor. In most cases, the gastric MALT lymphoma can be completely treated by the eradication of *H. pylori* infection.
The use of anti-*H. pylori* or anti-cancer therapeutic peptides, may be an effective strategy for the prevention of gastric cancer. Therefore, this review was aimed to assess literature regarding *H. pylori* virulence factors associated with gastric cancer as well as new therapeutic methods based on peptides.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Gastric cancer, Anti-*H. pylori* peptides, Anti-cancer therapeutic peptides

please cite this paper as:
Bakhti SZ, Latifi Navid H, Latifi-Navid S , Zahri S. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Peptide-Based New Therapeutic Strategies. Govaresh 2016;21:147-156.

Corresponding author:
Saeid Latifi Navid, Ph.D.
Division of Cellular and Molecular Biology,
Department of Biology,University of
Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.
Post code: 56199-11367
Telefax: + 98 45 33514701
E-mail: slatifin@yahoo.com

Received: 12 Jun. 2016
Edited: 10 Aug. 2016
Accepted: 12 Aug. 2016

مقاله مروری

هلیکوباکترپیلوری و سرطان معده: روش‌های درمانی جدید مبتنی بر پپتید

سیده زهرا بختی[۱]، حمید لطیفی نوید[۱]، سعید لطیفی نوید[۲*]، صابر زهری[۲]

[۱] پژوهشگر، گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
[۲] گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

چکیده

هلیکوباکترپیلوری از جمله عوامل بیماریزایی است که توانایی باقی ماندن در معده افراد بیمار در تمام طول زندگی آن ها را دارا می باشد و بعنوان مهمترین عامل سرطان معده می باشد. توسعه‌ی بیماری به فاکتورهای بیماریزای سویه‌های باکتریایی، حساسیت میزبانی و فاکتورهای محیطی، بستگی دارد. ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری بطور قابل توجهی باعث کاهش خطر عود زخم‌های گوارشی شده و به میزان معنی‌داری خطر سرطان معده را در افراد آلوده که آسیب شدید و یا تومور بدخیم ندارند، کاهش می‌دهد. در اغلب موارد لنفوم MALT[۱] معده می‌تواند به طور کامل با ریشه‌کن کردن هلیکوباکترپیلوری درمان شود. روش های درمانی مبتنی بر پپتیدهای ضد میکروبی و نیز پپتیدهای ضد سرطانی، ممکن است یک روش موثر برای ممانعت از سرطان معده باشد. هدف از مطالعه مروری حاضر، بررسی عوامل بیماری زای هلیکوباکترپیلوری در ارتباط با سرطان معده و نیز مطالعه روش های درمانی جدید مبتنی بر پپتید می‌باشد.

کلید واژه: هلیکوباکترپیلوری، سرطان معده، پپتیدهای ضد هلیکوباکترپیلوری، پپتیدهای ضد سرطانی

گوارش/ دوره ۲۱، شماره۳/ پاییز ۱۳۹۵/ ۱۵۶-۱۴۷

[۱] Mucosa-associated lymphoid tissue

زمینه و هدف:

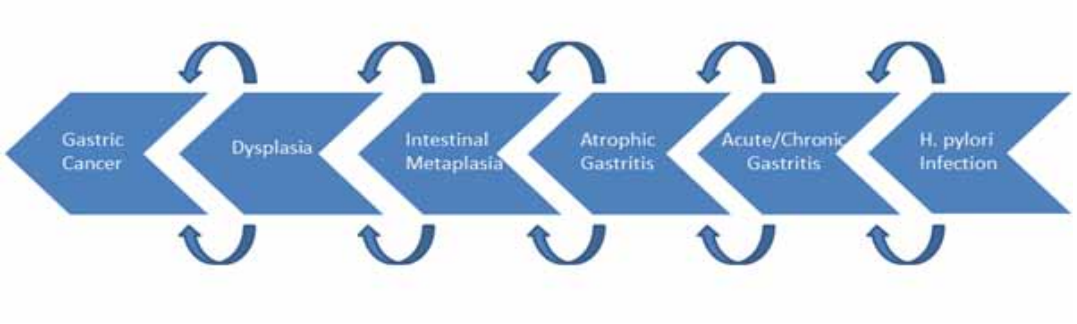
میزان بروز سرطان معده در مناطق جغرافیایی مختلف متفاوت می‌باشد.(۱) بطور کلی ارتباط مستقیمی بین خطر بالای بروز سرطان معده با میزان بالای شیوع هلیکوباکترپیلوری وجود دارد، با این وجود در مناطقی از جهان علی رغم شیوع بالای هلیکوباکترپیلوری، میزان شیوع پایینی از سرطان معده مشاهده می‌گردد.(۲) مطالعات نشان داده که تقریباً ۱۰۰٪ جمعیت آفریقا آلوده به این باکتری هستند اما میزان سرطان معده و زخم معده بسیار پایین است.(۳) بطور مکرر ثابت شده است که سرطان معده بویژه نوع روده‌ای با عفونت هلیکوباکترپیلوری رابطه‌ی مستقیمی دارد. اثرات آنکوژنیک هلیکوباکترپیلوری از طریق چندین مکانیسم می‌تواند رخ دهد از جمله این که می تواند بطور مستقیم باعث التهاب در مخاط معده شود و یا بطور مستقیم باعث اثرات اپی‌ژنتیک در سلول‌های میزبانی شود. ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری، خطر سرطان معده را در افراد آلوده‌ای که آسیب شدید و یا تومور بدخیم ندارند، بطور قابل توجهی کاهش می‌دهد.(۴) ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری به شدت موجب کاهش احتمال بروز سرطان معده می‌شود و با درمان ضد میکروبی می‌توان از بروز آن جلوگیری کرد. بنابراین درمان آنتی- هلیکوباکترپیلوری ممکن است یک روش موثر برای پیشگیری از سرطان معده باشد.(۵) هدف از مطالعه حاضر بررسی عوامل بیماری‌زای هلیکوباکترپیلوری در ارتباط با سرطان معده و نیز مطالعه روش های درمانی جدید مبتنی بر پپتیدهای ضد میکروبی و پپتیدهای ضد سلول‌های سرطانی می‌باشد.

***نویسنده مسئول:** سعید لطیفی نوید
اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم،
بخش زیست شناسی، گروه بیولوژی سلولی و مولکولی،
کد پستی: ۵۶۱۹۹-۱۱۳۶۷، صندوق پستی: ۱۷۹
تلفن و نمابر: ۳۳۵۱۴۷۰۱ - ۰۴۵
پست الکترونیک: slatifin@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۲۳
تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۵/۲۰
تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۲۲

وضعیت سرطان معده در ایران و جهان :

سرطان معده پنجمین سرطان رایج در جهان (۶/۸٪) و سومین سرطان مرتبط با مرگ‌ومیر در جهان (۸/۸٪) است (۶)، به طوری که در سال ۲۰۱۲، تقریباً ۱۰۰۰،۰۰۰ مورد جدید از سرطان معده در جهان تشخیص داده شد که ۷۲۳،۰۰۰ نفر از آن‌ها در اثر این نوع سرطان جان خود را از دست دادند.(۷, ۸) شیوع سرطان معده در ایران بالا بوده و رتبه چهارم بروز بالای سرطان معده را در آسیا به ترتیب بعد از کشورهای چین، ژاپن و کره دارا می باشد. (۱۲-۹) در ایران میزان بروز استاندارد شده سنی (age-standardized incidence rate, ASR) برای مردان ۲۶/۱/۱۰۵ و برای زنان ۱۱/۱/۱۰۵ است. در ایران سرطان معده اولین عامل مرگ ومیر مرتبط با سرطان در مردان و سومین سرطان بعد از سرطان سینه و سرطان روده‌ی بزرگ در زنان است. (۱۳, ۱۴)



شکل ۱: مراحل تغییرات آبشاری مخاط معده که در نهایت منجربه سرطان می‌شود

عوامل خطرزای زیادی برای سرطان معده از جمله مصرف غذاهای دودی، گوشتی نمک اندود، ترشی‌ها و غذاهای محتوی نشاسته بالا و فیبر پایین شناسایی شده است. همچنین نیتریت موجود در مواد غذایی، کشیدن سیگار، مصرف الکل، سابقه جراحی معده، فقدان اسید معده، جنسیت مرد، سن بالاتر از چهل سال و سابقه سرطان معده در خویشاوندان درجه یک، نرخ سرطان معده را افزایش می‌دهند.(۱۵) مطالعات مختلف نشان داده است که تعامل بین عفونت هلیکوباکترپیلوری، فاکتورهای میزبانی و فاکتورهای محیطی نقش مهمی در ایجاد و گسترش سرطان معده دارد. (۱۸-۱۶)

هلیکوباکترپیلوری و سرطان معده:

هلیکوباکترپیلوری متعلق به زیر مجموعه‌ی اپسیلون پروتوباکترها، از راسته کمپیلوباکترال و از خانواده‌ی هلیکوباکتریاسه می‌باشد.(۱۹) این باکتری بیش از ۳ دهه پیش و در سال ۱۹۷۹ توسط دو محقق استرالیایی به نام‌های Warren Robbin و Barry J. Marshall کشف شد.(۲۰) این باکتری معده بیش از نیمی از جمعیت جهان را آلوده کرده است (۲۱)، به طوری که میزان شیوع در کشورهای در حال توسعه به بیش از ۸۰ درصد و در کشورهای توسعه یافته به کمتر از ۴۰ درصد می‌رسد.(۲۲, ۲۳) سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۴، هلیکوباکترپیلوری را به عنوان کارسینوژن کلاس یک برای انسان شناسایی کرد (۲۴) و اکنون به عنوان رایج‌ترین عامل سرطان مرتبط با عفونت محسوب می‌شود به طوری که دلیل بیش از ۶۰ درصد از موارد سرطان معده، آلودگی با این باکتری می‌باشد. برآورد شده است که عفونت هلیکوباکترپیلوری خطر سرطان معده را در حدود ۱۰ برابر افزایش می‌دهد.(۵) تغییرات آبشاری مخاط معده از التهاب حاد/مزمن به التهاب آتروفیک همراه با متاپلازی روده‌ای، ممکن است در نهایت به دیسپلازی و سرطان معده منجر می‌شود.(۲۵) (شکل ۱)

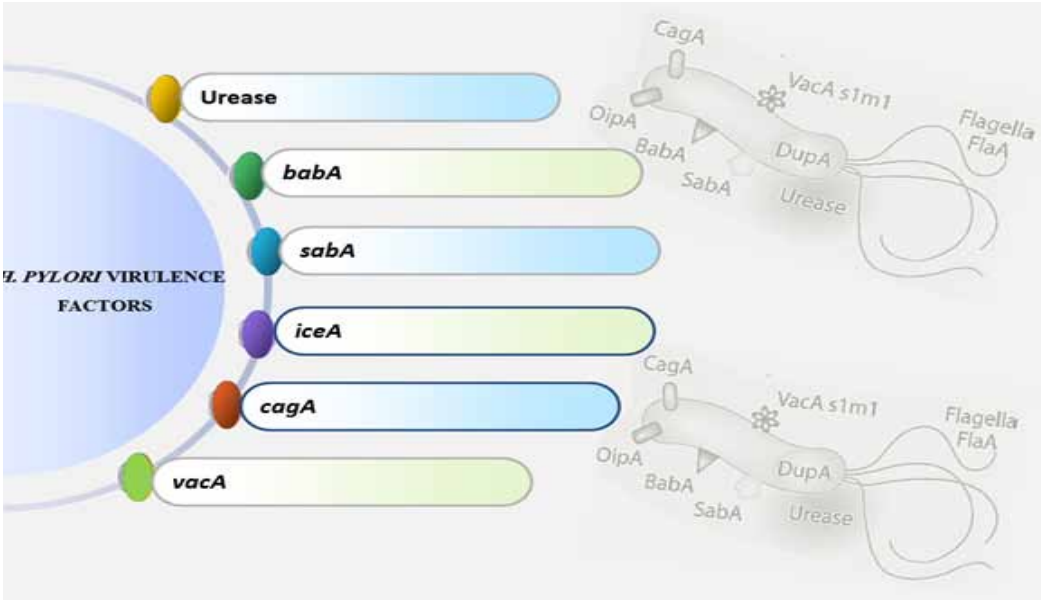
بررسی‌ها نشان داده است که هلیکوباکترپیلوری به لحاظ ژنتیکی، در میان گونه‌های باکتریایی تنوع بالایی داشته و دارای بالاترین نرخ نوترکیبی درون گونه‌ای می‌باشد.(۲۹-۲۶) حفظ تنوع بالا در ژن‌های مرکزی (Core genes) و بیماری‌زا (Virulence)(۳۳-۳۰) در نتیجه‌ی جهش و نوترکیبی درون گونه‌ای و بین گونه‌ای فراوان بوده و این خصوصیت باعث شده است که این باکتری با چالش‌های خاص در میزبان‌های مختلف مقابله کند و خود را با شرایط نامناسب محیط معده سازگار نماید. در نتیجه، یکی از پی آمدهای این سازگاری، تخریب بافتی و پیامدهای بالینی است. (۲۹, ۳۴, ۳۵) بنابراین فرضیه ای مطرح شد که اگر الگوی تکامل توالی نوکلئوتیدی از نوترکیبی به جهش تغییر کند و میزان نوترکیبی به جهش (نسبت Recombination/Mutation: r/m) کاهش یابد، ممکن است بیماری‌زایی باکتریایی کاهش پیدا کند.(۳۶)

ارتباط بین فاکتورهای بیماری‌زای هلیکوباکترپیلوری با سرطان معده:

عوامل بیماری‌زای مختلفی در هلیکوباکترپیلوری شناسایی شده است که نقش مهمی در استقرار پایدار و طولانی مدت در مخاط معده و همچنین در بروز بیماری‌هایی مانند التهاب معده[1]، زخم معده[2]، زخم دوازدهه[3] و بروز سرطان معده ایفا می‌کنند که از آن جمله می‌توان به اوره آز، babA (blood group antigen–binding adhesin sabA (sialic ،(۳۷) acid-binding adhesin ،(۳۸) iceA (induced by contact with epithelium) ،(۳۹) vacA (vacuolating cytotoxin A) (۱۸) و cagA (cytotoxin-associated gene A) (۴۰) اشاره کرد. (شکل ۲) دو پروتئین آخر به عنوان شناخته شده‌ترین عوامل بیماری‌زا می‌باشند که در آسیب سلول‌های اپی تلیال و التهاب مزمن دخالت داشته و ممکن است در نهایت منجر به سرطان معده شوند. (۱۸, ۴۱, ۴۲) جزیره ی بیماریزای cag[4] (cag PAI) یک قطعه ی داخل شونده به DNA به طول ۴۰ کیلو باز بوده و حاوی ۲۷ تا ۳۱ ژن از جمله cagA، cagH، cagL، cagG، cagY، cagE، cagI و orf17 است، که دارای توالی تکرار مستقیم ۳۱ جفت بازی در دو طرف خود می باشد.(۴۸-۴۳) مطالعه اخیر در ایران نشان داد که ژنوتیپ های orf17 و بویژه cagL با زخم‌های گوارشی در ارتباط می باشد، در حالی که cagG، cagL، cagH و orf17 هیچ کدام ارتباط معنی‌دار با سرطان نشان ندادند (P>۰/۰۵). (۴۹)

حضور cagA با گسترش زخم‌های گوارشی، گاستریت شدید، ضایعات پیش‌سرطانی و سرطانی مرتبط است. (۵۳-۵۰) پروتئین CagA از

[1] Gastritis
[2] Peptic ulcer
[3] Duodenal ulcer
[4] Cag pathogenicity island



شکل۲: مهم‌ترین عوامل بیماریزای هلیکوباکترپیلوری

شکل۳: شکل شماتیک از محل قرار گیری vacA s/i/d/m/c

سویه‌های مختلف هلیکوباکترپیلوری، تنوع گسترده‌ای را در نواحی انتهای کربوکسیلی که شامل بخش‌های فسفوریلاسیون تکراری (موتیف‌های EPIYA :گلوتامین- پرولین- ایزولوسین- تیروزین- آلانین) است، نشان می‌دهد. (۵۴، ۵۵) این ناحیه تکرارشونده EPIYA در ایجاد بیماری‌های معده‌ای- روده‌ای دخالت دارد.(۵۵) بر اساس توالی‌های اطراف موتیف‌ها، قطعه‌های EPIYA-A، EPIYA-B، EPIYA-C یا EPIYA-D مشخص شده است. (۵۶) قطعه‌های EPIYA-A و EPIYA-B در پروتئین‌های CagA اغلب همه سویه‌های هلیکوباکترپیلوری با نیای غربی و آسیای شرقی دیده می‌شوند. قطعه EPIYA-C که معمولا ۱ تا ۳ نسخه از آن وجود دارد، مشخصه سویه‌های جدا شده از کشورهای اروپایی، آمریکا و استرالیا می‌باشد. علاوه بر این، قطعات EPIYA-C دارای توالی تحت عنوان توالی اختصاصی CagA غربی (Western-CagA-specific sequences: WSS) می‌باشد.(۵۷) تنوع موتیف EPIYA می‌تواند ساختار CagA و میانکنش آن با سلول‌های اپی‌تلیال را تحت تاثیر قرار دهد.(۵۸) بنابراین، این امر می‌تواند فعالیت زیستی پروتئین CagA را در سرطان‌زایی سلول‌های اپی‌تلیالی تعیین کند. تعداد و ترکیب موتیف‌های مختلف، براساس موقعیت‌های جغرافیایی تغییر کرده و پی‌آمد بالینی بیماری را تعیین می‌کنند.(۵۹ و۶۰) CagA نوع آسیای شرقی (EPIYA-ABD) نسبت به نوع غربی بیماری‌زاتر بوده و ارتباط زیادی با خطر ابتلا به سرطان معده دارد.(۶۴-۶۱) پروتئین‌های CagA در اکثر سویه‌های غربی دارای یک قطعه EPIYA-C منفرد بوده و از این رو به عنوان انواع ABC طبقه‌بندی می‌شوند. (۵۶، ۶۵) تعداد موتیف‌ها/ قطعات

EPIYA به‌خصوص EPIYA-C نیز مرتبط با بروز بیماری‌های معده‌ای-روده‌ای بوده (۵۲، ۵۹، ۶۶، ۶۷) و خطر آتروفی (۶۵، ۶۸)، بروز سرطان معده (۵۹، ۶۰، ۶۹، ۷۰) و متاپلازی روده‌ای (۵۹، ۶۵) را افزایش می‌دهد. در مطالعه‌ی هنرمند و همکاران (۷۱) cagA با زخم گوارشی ارتباط معنی‌داری نشان نداد با این حال مطالعه‌ی دیگر توسط آن‌ها نشان داد که همه سویه‌های ایرانی حامل CagA نوع غربی بوده و سویه‌های دارای ۳ نسخه از قطعه EPIYA-C بطور معناداری با زخم معده مرتبط هستند.(۷۲)

سیتوتوکسین ایجاد کننده واکوئول (VacA) یکی از اولین عوامل بیماری‌زای مشهور است که در هلیکوباکترپیلوری کشف شد (۷۳) و در تمام سویه‌های آن وجود دارد با این حال، تفاوت قابل توجهی در فعالیت ایجاد واکوئول بین سویه‌های هلیکوباکترپیلوری مشاهده شده است. این تفاوت در فعالیت ایجاد واکوئول به پلی مورفیسم وسیع ژن vacA در ناحیه نشانه (s) (بخشی از پپتید نشانه و انتهای آمینی پروتئین بالغ را کد می‌کند)، ناحیه میانی (m) (بخشی از زیر واحد P^{55} کیلو دالتونی انتهای کربوکسیلی را کد می‌کند) و ناحیه حد واسط(i) که بین نواحی s و m واقع شده و نقش عملکردی مهمی را در فعالیت ایجاد واکوئول ایفا می‌کند، نسبت داده شده است.(۷۴) اخیراً یک حذف ۶۹ تا ۸۱bp که بین ناحیه‌ی m و i واقع شده است شناسایی و ناحیه (d) نام‌گذاری گردید. این ناحیه در سمت انتهای آمینی ناحیه P^{55} واقع شده و ممکن است در اتصال VacA به سلول‌های اپی‌تلیالی معده‌ی میزبان و فعالیت ایجاد واکوئول نقش داشته باشد (۷۵، ۷۶) این نواحی به زیر مجموعه‌های vacA عبارتند از s1 (s1a، s1b، s1c)، s2، m1، m2 (a/-b)، i1، i2، d1، d2 و تقسیم می‌شوند.(۵، ۷۴، ۷۵، ۷۷) ارتباط بین ژنوتیپ‌های مشخصی از vacA و خطر بالای زخم معده، آتروفی و سرطان معده گزارش شده است.(۵۳، ۵۹، ۷۴، ۷۸، ۷۹) مطالعه‌ای در کشورهای غربی نشان داد سویه‌هایی که در آنها ژنوتیپ d1 یا m1، i1 و vacA sl وجود داشت خطر بسیار مهمی برای پیشرفت سرطان معده داشتند (به‌ترتیب مطابق با ORs: ۳/۱۷، ۱۰/۶۵، ۸/۵۷، ۸/۰۴) در حالیکه در کشورهای آسیای شرقی هیچ ارتباط معناداری بین ژنوتیپ‌های vacA، پی‌آمدهای بالینی و تغییرات هیستوپاتولوژی یافت نشد. (۷۵) مطالعه لطیفی نوید و همکاران بر روی ۱۳۸ سویه از نواحی مختلف ایران با بروز بالا و پایین سرطان معده، نشان داد که آلل‌های vacA d1/-i1 می‌توانند به‌عنوان بیونشانگرهای خطر در مناطق با شیوع بالای سرطان معده در ایران در نظر گرفته شوند. (۸۰) مطالعه اخیر در آذربایجان شرقی، ناحیه‌ای با خطر بالای بروز سرطان معده در ایران نیز ارتباط قوی آلل i1 (۸۱) و آلل d1 (۸۲) را با خطر سرطان معده تایید کرد. اخیراً توسط بختی و همکاران یک ناحیه جدید در انتهای '۳ ژن vacA شناسایی و c1/c2 نامیده شد (c1 دارای حذف ۱۵ بازی می‌باشد، c2 فاقد حذف می‌باشد). در این مطالعه بررسی ۲۱۳ بیمار مبتلا به بیماری‌های گوارشی نشان داد که ژنوتیپ vacA c1 پس از کنترل متغیرهای سن و جنس (در آنالیز رگرسیون چندگانه لجستیک) ارتباط معنی‌دار قوی با خطر بروز بیماری سرطان معده دارد،OR برابر با ۳۸/۳۲ بود [P=۰/۰۰، ۶/۶۰۲-۲۲۲/۲۹۰ ٪۹۵ confidence interval (CI)]. این ارتباط مستقل و قوی‌تر از ارتباط ژنوتیپ‌های m1، i1 و d1 و همچنین وضعیت cagA با بروز خطر سرطان معده بود. (۷۹)

جستجوی روش های درمانی جدید برای مقابله با عفونت هلیکوباکترپیلوری:

نشان داده شده که ریشه‌کن کردن عفونت هلیکوباکترپیلوری به شدت موجب کاهش شیوع سرطان معده می‌شود. علی رغم وجود درمان های مبتنی بر آنتی بیوتیک، مشکلاتی چند نظیر عوارض جانبی، خطر عود مجدد، هزینه بالای درمان و بروز مقاومت وجود دارد (۸۳) مطالعات مبتنی بر متاآنالیز نشان داده است که با گذشت زمان و به علت افزایش مقاومت به آنتی بیوتیک ها، کارآیی رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی مشتمل بر کلاریترومایسین کاهش یافته است. (۸۴ , ۸۵) از طرف دیگر مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک هایی نظیر مترونیدازول که یک ترکیب کلیدی در رژیم های درمان سه دارویی محسوب می‌گردد نیز در حال افزایش است.(۸۶) بنابراین ضرورت بررسی و تحقیق بر روی رویکردهای درمانی جدید و کارآمد امری اجتناب ناپذیر می باشد. نمونه‌ای از این موارد جدید، پپتیدهای دفاعی میزبانی[1] (HDPs) است که دارای بار مثبت (کاتیونی) با رویکردهای درمانی کد شده بواسطه ژن می باشد که گروه فراوان و بسیار متنوعی از آنتی بیوتیک های طبیعی را تشکیل می دهد. زیرکلاسی از HDPs که تحت عنوان پپتیدهای ضد میکروبی[2] (AMPs) نامیده می شود، فعالیت ضد میکروبی مستقیم خود را بواسطه آسیب به یکپارچگی غشای باکتریایی و/یا انتقال مواد از میان غشا انجام می دهد. از طرفی AMPها همچنین توانایی مهار فرایندهای درون سلولی نظیر سنتز دیواره سلولی، سنتز پروتئین//RNA DNA و حتی تقسیم سلولی را نیز دارا می باشد. (۸۷) AMPها دارای وزن مولکولی پایین، متشکل از ۱۲ تا ۶۰ اسیدآمینه، دارای خصوصیت بالقوه ضد میکروبی علیه پاتوژن های حیوانی و انسانی می باشند، همچنین تنوع وسیعی در توالی، ساختار، بار و فراوانی اسیدآمینه های خاص از خود نشان می دهند. (۹۱-۸۸) این عوامل درمانی، فعالیت سریع و موثر علیه طیف وسیعی از باکتری ها، ویروس ها، قارچ ها و پروتوزوآ نشان می دهند. این روند از طریق لیز سلولی بواسطه اتصال مستقیم، ممانعت از فرایندهای درون سلولی، خنثی سازی اندوتوکسین ها و کمک به ترمیم زخم صورت می گیرد. (۸۷، ۹۲، ۹۳) این مولکول ها بعلت توانایی از بین بردن میکروارگانیسم های مقاوم به چند دارو، کارآیی درمانی موثر را از خود نشان می دهند.(۹۴) تجویز و درمان با بسیاری از AMPها در فازهای پیش بالینی و بالینی هستند. Pexiganan و Omiganan از جمله پپتیدهای تجاری در دسترس می باشند. (۹۵، ۹۶) کلاسی از پپتیدهای ضد میکروبی که اخیراً یافت شده است Piscidins نام دارد که بواسطه

[1] Host defense peptides

[2] Antimicrobial peptides

ی ماست سل های ماهی بیان می گردد. اخیراً گزارشی مبتنی بر عملکرد این نوع از پپتیدها علیه هلیکو باکترپیلوری در شرایط in vitro نشان داده شده است.(۹۷) Magainin 2 (۹۸) و Odorrana-HP (۹۹) که به ترتیب از Xenopus laevis و Odorrana grabam به دست می آیند، خصوصیات ضد میکروبی مناسبی علیه فعالیت هلیکوباکترپیلوری نشان داده اند. در یک مطالعه دیگر، دو پپتید (S5,S3) به دست آمده از هیدرولیز آنزیمی پروتئین های نخود فرنگی، خصوصیات ضد چسبندگی باکتریایی از خود نشان می‌دهند. این پپتیدها اثرات خود را بواسطه برهمکنش با BabA هلیکوباکترپیلوری (که یکی از پروتئین های غشای بیرونی دخیل در اتصال باکتری به سلول های اپی‌تلیال معده می‌باشد)، نشان می دهند.(۱۰۰) این به آن معنی است که پپتیدهای دارای فعالیت زیستی از پروتئین موجود در نخود فرنگی می‌تواند در پیشگیری از عفونت هلیکوباکترپیلوری نقش موثر داشته باشد. پپتیدهای ضد میکروبی تولید شده در دستگاه گوارش به عنوان اجزای دخیل در ایمنی ذاتی علیه میکروارگانیسم ها وجود دارند. دفنسین‌ها خانواده‌ای از پپتیدهای ضد میکروبی هستند که بواسطه ی سلول‌های موکوسی اپی‌تلیال و نوتروفیل ها تولید می‌گردند. کاتلیسیدین ها گروه دیگری از پروتئین های ضدمیکروبی پستانداران هستند و تنها کاتلیسیدین شناخته شده انسانی، یک پروتئین ضد میکروبی کاتیونی[1] با وزن مولکولی ۱۸ کیلودالتون (hCAP18) است که ۳۷ اسیدآمینه انتهای کربوکسیلی آن تحت عنوان LL-37 نامیده می شود. مطالعه مشابهی نقش LL-37/hCAP18 را بررسی و نشان داده است که عفونت با هلیکوباکترپیلوری، منجر به افزایش تولید LL-37/ hCAP18 در اپی تلیوم معده و افزایش غلظت LL-37 در ترشحات معده افراد بیمار می شود. (۱۰۱) در شرایط in vitro، کاتلیسیدین ها نقش باکتریوسیدی را برای چندین سویه از هلیکوباکترپیلوری نظیر SD14، SD4 و Sydney strain 1 (SS1) را نشان داده اند. که این امر دلالت بر اثر حفاظتی آنها علیه عفونت هلیکوباکترپیلوری می‌کند. (۱۰۱).

رویکردهـای درمانـی جدید با هدف گیری سـلول هـای بنیادی سرطانی معده:

اا‌ز دشواری‌های موجود در درمان سرطان معده، وجود ناهمگونی در تومورها می باشد که شامل سلول های سرطانی با ویژگی های سلول بنیادی و سلول های توموری با تمایزیافتگی بیشتر می‌باشد. سلول های سرطانی با ویژگی های سلول بنیادی اغلب تحت عنوان سلول های بنیادی سرطانی نامیده می شوند.(۱۰۲) این سلول‌ها دارای نقاط کنترل چرخه سلولی تغییر یافته، ترمیم بالقوه آسیب DNAای مرتبط با شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی، سیستم آپوپتوزی ناقص و افزایش پروتئین های مرتبط با مقاومت نسبت به چند دارو می‌باشند. (۱۰۳) بنابراین درمان های مرسوم در ریشه کن نمودن سلول های غیر بنیادی سرطانی موثرتر از ریشه‌کنی سلول‌های بنیادی سرطانی عمل می نمایند. عدم توانایی روش های درمانی مرسوم نظیر شیمی‌درمانی و رادیوتراپی در از بین بردن سلول های بنیادی سرطانی، عامل اصلی در جلوگیری از درمان سرطان می باشد. (۱۰۴, ۱۰۵) در مورد سرطان معده نیز به نظر می رسد جستجو پیرامون درمان های موثر بر گیرنده سلول های بنیادی سرطانی مورد نیاز می باشد. کاربردهای بالقوه پپتیدهای ضد سرطانی برای درمان سرطان، توجه زیادی را نسبت به شیمی درمانی متداول به خود جلب نموده است. دلیل این امر اختصاصیت بالا (۱۰۶, ۱۰۷)، نحوه عملکرد جدید آن با احتمال کمتر بروز مقاومت چند دارویی (۱۰۷, ۱۰۸) و اثر ضد سرطانی سینرژیستیک با عوامل دخیل در شیمی درمانی می باشند. (۱۰۹, ۱۱۰) مکانیسم عمومی مرگ سلولی القا شده توسط پپتید، آسیب غشای سیتوپلاسمی به صورت میسلی شدن و یا ایجاد منفذ می باشد. اگر چه برخی از گزارش ها حاکی از راه اندازی آپوپتوز بواسطه مسیر گیرنده مرگ و / یا مسیرهای میتوکندریایی نیز می باشد. (۱۰۹, ۱۱۱) لازم به ذکر است که پپتیدهای ضد سرطانی علاوه بر تشکیل منفذ بر روی غشای سلولی و تغییر نفوذپذیری غشایی ممکن است یک راه بهتر برای ورود داروهای ضد سرطانی دیگر و افزایش تاثیر ضد سرطانی آن ها ایجاد نمایند. (۱۰۹, ۱۱۲) نمونه ای از این درمان های جدید، پپتیدهای بیواکتیو ضدسرطانی[2] – ۳ (ACBP-3) است. اثرات ضد سرطانی بالقوه این پپتید بر روی سرطان معده انسانی نشان داده شده است، از طرف دیگر مدل های حیوانی درمان شده با این پپتیدها عوارض سمی اندکی در طی آزمایش های طولانی مدت نشان داده اند.(۱۱۳) نمونه ی دیگری از پپتیدهای ضد سرطانی، HPRP-A2 (یک پپتید ۱۵ واحدی کاتیونی سنتتیک با اسیدآمینه نوع D) است که قدرت زیستی رده های سلولی معده را به طور کارآمد و وابسته به دوز، مهار می نماید.(۱۱۴)

چشم انداز آینده :

هلیکوباکترپیلوری و سلول های بنیادی سرطان معده، دو رکن اساسی در بروز و عود مجدد سرطان معده محسوب می شوند. مقاومت دارویی هلیکوباکترپیلوری همراه با خصوصیات منحصر به فردی که سلول های بنیادی سرطانی از خود نشان می دهند، منجر به ناکارآمدی یا تأثیر موقت روش‌های درمانی متداول شده است. همچنین روش های درمانی به کار رفته در درمان سرطان به دلیل فقدان کارآیی در از بین بردن سلول های بنیادی سرطانی و نیز عملکرد غیر اختصاصی بر روی سایر سلول‌های بدن، قادر به جلوگیری از بازگشت سرطان نبوده و اثرات جانبی زیان‌آوری را ایجاد می نماید. بنابراین تمرکز بر روی سیستم‌های درمانی جدید، ایجاد روش هایی در جهت افزایش اختصاصیت و بهینه سازی عملکرد آن ها و نیز طراحی روش های مقرون به صرفه به منظور تولید مقادیر بالایی از این ترکیبات، امری اجتناب‌ناپذیر می باشد. نمونه ای از این موارد، پپتیدهای ضد میکروبی و ضد سرطانی می‌باشد. اخیراً گزارشاتی مبتنی بر عملکرد این نوع از پپتیدها علیه

[1] Human cationic antimicrobial protein

[2] Anticancer bioactive peptide-3

هلیکو-باکترپیلوری و نیز سرطان معده در شرایط in vitro نشان داده شده است. به نظر می رسد علی‌رغم کاربردهای وسیعی که پپتیدهای درمانی بر علیه میکروارگانیسم های مقاوم به دارو نظیر هلیکوباکترپیلوری و نیز برای مهار مراحل مختلف پیشروی سرطان از جمله آنژیوژنز و متاستاز از خود نشان می دهند، با این وجود روند عبور از مطالعات آزمایشگاهی و رسیدن به کارآزمایی های بالینی به کندی صورت می گیرد. به طور کلی دو روش برای تولید پپتیدهای درمانی وجود دارد. یک مورد جداسازی پپتیدهای طبیعی و مورد دیگر روش های سنتتیک آن ها می‌باشد. مشکلی که در جداسازی پپتیدهای طبیعی وجود دارد، دشوار بودن این روش و نیز عدم توانایی در راستای بهینه‌سازی توالی کدکننده در جهت تولید پپتیدهای کارآمدتر می باشد. با وجود اینکه بواسطه روش های سنتتیک امکان تولید پپتیدهایی با توالی‌های از قبل طراحی شده و کارآمد وجود دارد، اما این روش نیز به لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه نبوده و مانع از گسترش این سیستم درمانی می گردد. به نظر می رسد روند بیان نوترکیب این پپتیدها راه‌حلی مناسب برای تولید و بهینه سازی این ترکیبات باشد. با این وجود طول کوتاه این پپتیدها، مانع از بیان دست نخورده توالی طراحی شده و دارای اثر درمانی بالقوه می گردد. به نظر می رسد که اضافه شدن اسیدآمینه‌هایی به ابتدای آمینی پپتید مورد نظر، طی روش های متداول کلون سازی و بیان، باعث تغییر در تاخوردگی و عملکرد آن می شود. حتی در صورت عدم تغییر در تاخوردگی نیز نمی‌توان اثرات درمانی مشاهده شده در شرایط in silico و یا توالی پپتیدی که پیش از این خصوصیت درمانی آن در شرایط in vitro یا in vivo ثابت شده است را به این توالی کلون و بیان شده جدید نسبت داد و می ایست با آن مانند یک داروی جدید برخورد کرد. بنابراین طراحی سازه‌هایی با رویکرد بیان اختصاصی بدون اسیدآمینه اضافی، جهت بیان هترولوگوس این پپتیدها، گامی بزرگ در راستای تولید پپتیدهای درمانی، بهینه‌سازی اقتصادی محصول، کاهش زمان تولید و نیز بیان پپتیدهایی با توالی های طراحی شده خواهد بود.

REFERENCES:

1. Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004;23:6329-40.
2. Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, Lin YP, Zavala D, et al. Helicobacter pylori and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990;66:2569-74.
3. Holcombe C. Helicobacter pylori: the African enigma. *Gut* 1992;33:429-31.
4. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 2005;54:1536-40.
5. Wroblewski LE, Peek RM, Jr., Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:713-39.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136: 359-86.
7. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132:1133-45.
8. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
9. Wang KJ, Wang RT. [Meta-analysis on the epidemiology of Helicobacter pylori infection in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003;24:443-6.
10. Yim JY, Kim N, Choi SH, Kim YS, Cho KR, Kim SS, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in South Korea. *Helicobacter* 2007;12:333-40.
11. Alizadeh AH, Ansari S, Ranjbar M, Shalmani HM, Habibi I, Firouzi M, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in Nahavand: a population-based study. *East Mediterr Health J* 2009;15:129-35.
12. Derakhshan MH, Yazdanbod A, Sadjadi AR, Shokoohi B, McColl KE, Malekzadeh R. High incidence of adenocarcinoma arising from the right side of the gastric cardia in NW Iran. *Gut* 2004;53:1262-6.
13. Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors. *Arch Iran Med* 2009;12:576-83.
14. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. *Ann Oncol* 2009;20:556-63.
15. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993;341:1359-62.
16. Peek RM, Jr., Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002;2:28-37.
17. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:629-41.
18. Atherton JC, Cao P, Peek RM, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995;270:17771-7.
19. Eppinger M, Baar C, Raddatz G, Huson DH, Schuster SC. Comparative analysis of four Campylobacterales. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:872-85.
20. Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust* 1985;142:436-9.
21. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. *Nature* 2007;445:915-8.
22. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2004;9 Suppl 1:1-6.
23. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:33-9.

24. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
25. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 3:51-65.
26. Morelli G, Didelot X, Kusecek B, Schwarz S, Bahlawane C, Falush D, et al. Microevolution of Helicobacter pylori during prolonged infection of single hosts and within families. *PLoS Genet* 2010;6:e1001036.
27. Kennemann L, Didelot X, Aebischer T, Kuhn S, Drescher B, Droege M, et al. Helicobacter pylori genome evolution during human infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:5033-8.
28. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, et al. Traces of human migrations in Helicobacter pylori populations. *Science* 2003;299:1582-5.
29. Falush D, Kraft C, Taylor NS, Correa P, Fox JG, Achtman M, et al. Recombination and mutation during long-term gastric colonization by Helicobacter pylori: estimates of clock rates, recombination size, and minimal age. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:15056-61.
30. Giannakis M, Chen SL, Karam SM, Engstrand L, Gordon JI. Helicobacter pylori evolution during progression from chronic atrophic gastritis to gastric cancer and its impact on gastric stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:4358-4363.
31. Gressmann H, Linz B, Ghai R, Pleissner KP, Schlapbach R, Yamaoka Y, et al. Gain and loss of multiple genes during the evolution of Helicobacter pylori. *PLoS Genet* 2005;1:e43.
32. Kraft C, Suerbaum S. Mutation and recombination in Helicobacter pylori: mechanisms and role in generating strain diversity. *Int J Med Microbiol* 2005;295:299-305.
33. Oh JD, Kling-Backhed H, Giannakis M, Xu J, Fulton RS, Fulton LA, et al. The complete genome sequence of a chronic atrophic gastritis Helicobacter pylori strain: evolution during disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9999-10004.
34. Bjorkholm B, Sjolund M, Falk PG, Berg OG, Engstrand L, Andersson DI. Mutation frequency and biological cost of antibiotic resistance in Helicobacter pylori. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:14607-12.
35. Kersulyte D, Chalkauskas H, Berg DE. Emergence of recombinant strains of Helicobacter pylori during human infection. *Mol Microbiol* 1999;31:31-43.
36. Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Zahri S. Helicobacter pylori virulence genes and microevolution in host and the clinical outcome: review article. *Tehran Uni Med J* 2014;72:575-87.
37. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, et al. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998;279:373-7.
38. Mahdavi J, Sonden B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, et al. Helicobacter pylori SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 2002;297:573-8.
39. Pettersson J, Nordfelth R, Dubinina E, Bergman T, Gustafsson M, Magnusson KE, et al. Modulation of virulence factor expression by pathogen target cell contact. *Science* 1996;273:1231-3.
40. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, Crabtree JE, Youree BE, Reece CA, et al. Analyses of the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori. Mol Microbiol 1998;28:37-53.
41. Blaser MJ. Role of vacA and the cagA locus of Helicobacter pylori in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10 Suppl 1:73-7.
42. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Boren T, Rad R, Schepp W, et al. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:12778-12783.
43. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tompkins DS, Perry S, et al. Helicobacter pylori induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995;48:41-5.
44. Crabtree JE, Xiang Z, Lindley IJ, Tompkins DS, Rappuoli R, Covacci A. Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by a cagA negative isogenic mutant of Helicobacter pylori. *J Clin Pathol* 1995;48:967-9.
45. Asahi M, Azuma T, Ito S, Ito Y, Suto H, Nagai Y, et al. Helicobacter pylori CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Med* 2000;191:593-602.
46. Sharma SA, Tummuru MK, Miller GG, Blaser MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to Helicobacter pylori stimulation in vitro. *Infect Immun* 1995;63:1681-7.
47. Megraud F. Impact of Helicobacter pylori virulence on the outcome of gastroduodenal diseases: lessons from the microbiologist. *Dig Dis* 2001;19:99-103.
48. Stein M, Rappuoli R, Covacci A. Tyrosine phosphorylation of the Helicobacter pylori CagA antigen after cag-driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:1263-8.
49. Raei N, Latifi-Navid S, Zahri S. Helicobacter pylori cag Pathogenicity Island cagL and orf17 Genotypes Predict Risk of Peptic Ulcerations but not Gastric Cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:6645-6650.
50. Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Nomura RY, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori CagA seropositivity and gastric carcinoma risk in a Japanese American population. *J Infect Dis* 2002;186:1138-44.
51. Noto JM, Peek RM, Jr. The Helicobacter pylori cag Pathogenicity Island. *Methods Mol Biol* 2012;921:41-50
52. Salih BA, Bolek BK, Arikan S. DNA sequence analysis of cagA 3' motifs of Helicobacter pylori strains from patients with peptic ulcer diseases. *J Med Microbiol* 2010;59:144-8.
53. Bakhti S, Latifi-Navid S, Zahri S, Yazdanbod A. Relationship between New Allelic Types of Helicobacter pylori vacA Gene and cagA Status and Risk of GU or DU in Iran. *J Ardabil Uni Med Sci* 2015;15:246-54.
54. Stein M, Bagnoli F, Halenbeck R, Rappuoli R, Fantl WJ, Covacci A. c-Src/Lyn kinases activate Helicobacter pylori CagA through tyrosine phosphorylation of the EPIYA motifs. *Mol Microbiol* 2002;43:971-80.
55. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci U S*

A 1993;90:5791-95.
56. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, et al. Biological activity of the Helicobacter pylori virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:14428-33.
57. Yamaoka Y, Kodama T, Kashima K, Graham DY, Sepulveda AR. Variants of the 3' region of the cagA gene in Helicobacter pylori isolates from patients with different H. pylori-associated diseases. *J Clin Microbiol* 1998;36:2258-63.
58. Acosta N, Quiroga A, Delgado P, Bravo MM, Jaramillo C. Helicobacter pylori CagA protein polymorphisms and their lack of association with pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2010;16:3936-43.
59. Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, et al. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008;135:91-9
60. Hatakeyama M, Higashi H. Helicobacter pylori CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005;96:835-43.
61. Jang S, Jones KR, Olsen CH, Joo YM, Yoo YJ, Chung IS, et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA. *J Clin Microbiol* 2010;48:559-67.
62. Jones KR, Joo YM, Jang S, Yoo YJ, Lee HS, Chung IS, Olsen CH, et al. Polymorphism in the CagA EPIYA motif impacts development of gastric cancer. *J Clin Microbiol* 2009;47:959-68.
63. Li J, Ou Z, Wang F, Guo Y, Zhang R, Zhang J, et al. Distinctiveness of the cagA genotype in children and adults with peptic symptoms in South China. *Helicobacter* 2009;14:248-55.
64. Satomi S, Yamakawa A, Matsunaga S, Masaki R, Inagaki T, Okuda T, et al. Relationship between the diversity of the cagA gene of Helicobacter pylori and gastric cancer in Okinawa, Japan. *J Gastroenterol* 2006;41:668-73.
65. Yamaoka Y, El-Zimaity HM, Gutierrez O, Figura N, Kim JG, Kodama T, et al. Relationship between the cagA 3' repeat region of Helicobacter pylori, gastric histology, and susceptibility to low pH. *Gastroenterology* 1999;117:342-9.
66. Shokrzadeh L, Baghaei K, Yamaoka Y, Dabiri H, Jafari F, Sahebekhtiari N, et al. Analysis of 3'-end variable region of the cagA gene in Helicobacter pylori isolated from Iranian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:172-7.
67. Naito M, Yamazaki T, Tsutsumi R, Higashi H, Onoe K, Yamazaki S, et al. Influence of EPIYA-repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of Helicobacter pylori CagA. *Gastroenterology* 2006;130:1181-90.
68. Karlsson A, Ryberg A, Dehnoei MN, Borch K, Monstein HJ. Association between cagA and vacA genotypes and pathogenesis in a Helicobacter pylori infected population from Southeastern Sweden. *BMC Microbiol* 2012;12:129.
69. Xia Y, Yamaoka Y, Zhu Q, Matha I, Gao X. A comprehensive sequence and disease correlation analyses for the C-terminal region of CagA protein of Helicobacter pylori. *PLoS One* 2009;4:e7736.
70. Goh KL, Cheah PL, Md N, Quek KF, Parasakthi N. Ethnicity and H. pylori as risk factors for gastric cancer in Malaysia: A prospective case control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:40-5.
71. Honarmand-Jahromy S, Siavoshi F, Malekzadeh R, Nejad Sattari T, Latifi-Navid S. Reciprocal impact of host factors and Helicobacter pylori genotypes on gastric diseases. *World J Gastroenterol* 2015;21:9317-27.
72. Honarmand-Jahromy S, Siavoshi F, Malekzadeh R, Sattari TN, Latifi-Navid S. Multiple repeats of Helicobacter pylori CagA EPIYA-C phosphorylation sites predict risk of gastric ulcer in Iran. *Microb Pathog* 2015;89:87-92.
73. Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from Helicobacter pylori. *J Biol Chem* 1992;267:10570-5.
74. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, et al. A new Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007;133:926-36.
75. Ogiwara H, Sugimoto M, Ohno T, Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY, et al. Role of deletion located between the intermediate and middle regions of the Helicobacter pylori vacA gene in cases of gastroduodenal diseases. *J Clin Microbiol* 2009;47:3493-500.
76. Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, et al. Activated macrophages promote Wnt signalling through tumour necrosis factor-alpha in gastric tumour cells. *Embo J* 2008;27:1671-81.
77. Sugimoto M, Zali MR, Yamaoka Y. The association of vacA genotypes and Helicobacter pylori-related gastroduodenal diseases in the Middle East. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1227-36.
78. Chung C, Olivares A, Torres E, Yilmaz O, Cohen H, Perez-Perez G. Diversity of VacA intermediate region among Helicobacter pylori strains from several regions of the world. *J Clin Microbiol* 2010;48:690-6.
79. Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Mohammadi S, Zahri S, Bakhti FS, Feizi F, et al. Relevance of Helicobacter pylori vacA 3'-end Region Polymorphism to Gastric Cancer. *Helicobacter* 2015:1-12.
80. Latifi-Navid S, Mohammadi S, Maleki P, Zahri S, Yazdanbod A, Siavoshi F, et al. Helicobacter pylori vacA d1/-i1 genotypes and geographic differentiation between high and low incidence areas of gastric cancer in Iran. *Arch Iran Med* 2013;16:330-7.
81. Mottaghi B, Safaralizadeh R, Bonyadi M, Latifi-Navid S, Somi MH. Helicobacter pylori vacA i region polymorphism but not babA2 status associated to gastric cancer risk in northwestern Iran. *Clin Exp Med* 2014.
82. Basiri Z, Safaralizadeh R, Bonyadi MJ, Somi MH, Mahdavi M, Latifi-Navid S. *Helicobacter pylori* vacA d1 genotype predicts risk of gastric adenocarcinoma and peptic ulcers in northwestern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:1575-9.
83. Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de la Cruz-Herrera CF, Romero I. Exploring alternative treatments for Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:1450-69.
84. Khoshnood A, Hakimi P, Salman-Roghani H, Reza Mirjalili M. Replacement of clarithromycin with azithromycin in triple

therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized clinical trial. *J Med Life* 2014;7:254-9.
85. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:843-61.
86. Mirzaei N, Poursina F, Moghim S, Rahimi E, Safaei HG. The mutation of the rdxA gene in metronidazole-resistant Helicobacter pylori clinical isolates. *Adv Biomed Res* 2014;3:90.
87. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol* 2005;3:238-50.
88. Ellison RT, 3rd, Giehl TJ, LaForce FM. Damage of the outer membrane of enteric gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect Immun* 1988;56:2774-81.
89. Viejo-Diaz M, Andres MT, Fierro JF. Different anti-Candida activities of two human lactoferrin-derived peptides, Lfpep and kaliocin-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2583-8.
90. Radzishevsky I, Krugliak M, Ginsburg H, Mor A. Antiplasmodial activity of lauryl-lysine oligomers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1753-9.
91. Herce HD, Garcia AE, Litt J, Kane RS, Martin P, Enrique N, et al. Arginine-rich peptides destabilize the plasma membrane, consistent with a pore formation translocation mechanism of cell-penetrating peptides. *Biophys J* 2009;97:1917-25.
92. Huang HN, Pan CY, Chan YL, Chen JY, Wu CJ. Use of the antimicrobial peptide pardaxin (GE33) to protect against methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in mice with skin injuries. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1538-45.
93. Peters BM, Shirtliff ME, Jabra-Rizk MA. Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs? *PLoS Pathog* 2010;6:e1001067.
94. Guani-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Teran LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol* 2010;135:1-11.
95. Zasloff M. Magainins, a class of antimicrobial peptides from Xenopus skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:5449-53.
96. Sader HS, Fedler KA, Rennie RP, Stevens S, Jones RN. Omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a topical 12-amino-acid cationic peptide: spectrum of antimicrobial activity and measurements of bactericidal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3112-8.
97. Narayana JL, Huang HN, Wu CJ, Chen JY. Efficacy of the antimicrobial peptide TP4 against Helicobacter pylori infection: in vitro membrane perturbation via micellization and in vivo suppression of host immune responses in a mouse model. *Oncotarget* 2015;6:12936-54.
98. Iwahori A, Hirota Y, Sampe R, Miyano S, Takahashi N, Sasatsu M, et al. On the antibacterial activity of normal and reversed magainin 2 analogs against Helicobacter pylori. *Biol Pharm Bull* 1997;20:805-8.
99. Chen L, Li Y, Li J, Xu X, Lai R, Zou Q. An antimicrobial peptide with antimicrobial activity against *Helicobacter pylori*. *Peptides* 2007;28:1527-31.
100. Niehues M, Euler M, Georgi G, Mank M, Stahl B, Hensel A. Peptides from Pisum sativum L. enzymatic protein digest with anti-adhesive activity against Helicobacter pylori: structure-activity and inhibitory activity against BabA, SabA, HpaA and a fibronectin-binding adhesin. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1851-61.
101. Hase K, Murakami M, Iimura M, Cole SP, Horibe Y, Ohtake T, et al. Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2003;125:1613-25.
102. Shiozawa Y, Nie B, Pienta KJ, Morgan TM, Taichman RS. Cancer stem cells and their role in metastasis. *Pharmacol Ther* 2013;139:285-93.
103. Signore M, Ricci-Vitiani L, De Maria R. Targeting apoptosis pathways in cancer stem cells. *Cancer Lett* 2013;332:374-82.
104. Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, Nakamura R, Takeuchi H, Kitagawa Y. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. *Gastric Cancer* 2010;13:11-24.
105. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, et al. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006;66:9339-44.
106. Hoskin DW, Ramamoorthy A. Studies on Anticancer Activities of Antimicrobial Peptides. *Biochim Biophys Acta* 2008;1778:357-75.
107. Mader JS, Hoskin DW. Cationic antimicrobial peptides as novel cytotoxic agents for cancer treatment. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:933-46.
108. Baker MA, Maloy WL, Zasloff M, Jacob LS. Anticancer efficacy of Magainin2 and analogue peptides. *Cancer Res* 1993;53:3052-7.
109. Johnstone SA, Gelmon K, Mayer LD, Hancock RE, Bally MB. In vitro characterization of the anticancer activity of membrane-active cationic peptides. I. Peptide-mediated cytotoxicity and peptide-enhanced cytotoxic activity of doxorubicin against wild-type and p-glycoprotein over-expressing tumor cell lines. *Anticancer Drug* 2000;15:151-60.
110. Ohsaki Y, Gazdar AF, Chen HC, Johnson BE. Antitumor activity of magainin analogues against human lung cancer cell lines. *Cancer Res* 1992;52:3534-8.
111. Papo N, Shai Y. Host defense peptides as new weapons in cancer treatment. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:784-90.
112. Zhao J, Huang Y, Liu D, Chen Y. Two hits are better than one: synergistic anticancer activity of alpha-helical peptides and doxorubicin/epirubicin. *Oncotarget* 2015;6:1769-78.
113. Su L, Xu G, Shen J, Tuo Y, Zhang X, Jia S, et al. Anticancer bioactive peptide suppresses human gastric cancer growth through modulation of apoptosis and the cell cycle. *Oncol Rep* 2010;23:3-9.
114. Zhao J, Hao X, Liu D, Huang Y, Chen Y. In vitro Characterization of the Rapid Cytotoxicity of Anticancer Peptide HPRP-A2 through Membrane Destruction and Intracellular Mechanism against Gastric Cancer Cell Lines. *PLoS One* 2015;10:e0139578.