مقاله مروری

تنوع ژنتیکی ژن‌های بیماری‌زای شناخته شده هلیکوباکترپیلوری و ارتباط با پی‌آمدهای بالینی، مطالعه‌های اخیر و دیدگاه‌های آینده

سعید لطیفی نوید[۱]، فریده سیاوشی[۲]، شیوا محمدی[۳]

[۱]استادیار، گروه ژنتیک، بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
[۲]دانشیار، بخش میکروبیولوژی، دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۳]پژوهشگر، گروه ژنتیک، بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

چکیده

هلیکوباکترپیلوری نقش اساسی در ایجاد التهاب معده، زخم معده و دوازدهه داشته و یکی از عوامل تعیین کننده در بروز سرطان معده می باشد. گزارش ها نشان داده که ژنوتیپ های مشخصی از هلیکوباکترپیلوری ممکن است با ایجاد پی‌آمدهای بالینی شدید ناشی از بیماری‌های معده‌ای-روده‌ای در ارتباط باشند. ژن های vacA و cagA که از ژن های بیماری زای شناخته شده هلیکوباکترپیلوری هستند، از عوامل مهم در ایجاد بیماری محسوب می شوند. پلی مورفیسم های ناحیه پپتید نشانه (signal, s)، میانی (middle, m)و حد واسط (intermediate, i) ژن vacA، حضور cagA و تنوع موتیف های انتهای کربوکسیلی پروتئین CagA ممکن است نقش مهم در ایجاد پی آمد های بالینی متفاوت در بیماران آلوده به عفونت هلیکوباکترپیلوری داشته باشند. در این مطالعه مروری، فعالیت درون سلولی VacA و CagA، تنوع ژنتیکی توالی‌های ژنی این پروتئین‌ها و ارتباط آن ها با پی آمد های بالینی با نگرشی بر وضعیت هلیکوباکترپیلوری در ایران و دیدگاه های آینده مورد بحث قرار می گیرد.

کلید واژه: هلیکوباکترپیلوری، تنوع ژنتیکی، vacA، cagA، پی آمد بالینی، ایران

گوارش/ دوره ۱۶، شماره۲/ تابستان ۱۳۹۰/۱۲۳-۱۱۱

نویسنده مسئول:
اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم، بخش زیست شناسی، گروه ژنتیک، کد پستی: ۱۱۳۶۷-۵۶۱۹۹، صندوق پستی: ۱۷۹،
تلفن و نمابر: ۰۴۵۱- ۵۵۱۴۷۰۱
پست الکترونیک: slatifin@yahoo.com

تاریخ دریافت : ۹۰/۴/۲۳
تاریخ اصلاح نهایی : ۹۰/۶/۱۴
تاریخ پذیرش : ۹۰/۶/۱۵

زمینه و هدف:

بررسی‌های مختلف نشان داده که هلیکوباکترپیلوری نقش اساسی در ایجاد التهاب معده، زخم معده و دوازدهه داشته و یکی از عوامل تعیین کننده در بروز سرطان معده می‌باشد. تغییرات آبشاری مخاط معده ممکن است از التهاب حاد/ مزمن[۱] به آتروفی معده[۲] و متاپلازی روده ای[۳] و در نهایت به دیسپلازی[۴] و

1. Acute gastritis/Chronic active gastritis
2. Chronic atrophic gastritis
3. Intestinal metaplasia
4. Dysplasia

سرطان معده[5] منجر شود.(۱)، گزارش‌ها نشان داده که ژنوتیپ‌های مشخصی از هلیکوباکترپیلوری ممکن است با ایجاد پی آمدهای بالینی شدید ناشی از بیماری‌های معده ای-روده ای در ارتباط باشند (۴-۲)، ژن‌های vacA[6] و cagA[7] که از ژن‌های بیماری زای شناخته شده هلیکوباکترپیلوری هستند، از عوامل مهم در ایجاد بیماری محسوب می‌شوند. پلی مورفیسم‌های ناحیه پپتید نشانه (signal, s)، میانی (middle, m)و حد واسط (intermediate, i) ژن vacA، حضور cagA و تنوع موتیف‌های انتهای کربوکسیلی پروتئین CagA ممکن است نقش مهم در ایجاد پی آمدهای بالینی متفاوت در بیماران آلوده به عفونت هلیکوباکترپیلوری داشته باشند. (۷-۵)، در این مطالعه مروری، فعالیت درون سلولی VacA و CagA، تنوع ژنتیکی توالی‌های ژنی این پروتئین‌ها و ارتباط آن‌ها با پی آمدهای بالینی با نگرشی بر وضعیت هلیکوباکترپیلوری در ایران و دیدگاه‌های آینده مورد بحث قرار می‌گیرد.

فاکتورهای بیماری زای هلیکوباکترپیلوری

فعالیت درون سلولی VacA

توکسین VacA عامل بیماری زای مهم هلیکوباکترپیلوری می‌باشد. برخلاف cagA، ژن vacA اغلب در همه سویه‌ها وجود دارد. توکسین VacA در سطح باکتری وجود داشته و به محیط ترشح می شود. این توکسین با تحریک فعالیت پمپ V-ATPase در سطح اندوزوم و لیزوزوم موجب ایجاد واکوئول در سطح سلولهای اپی تلیال و مرگ سلولی می شود. هم چنین VacA ، از الحاق فاگوزوم- لیزوزوم و انهدام سلول باکتریایی در فاگولیزوزوم ماکروفاژها ممانعت می کند و با حذف سیتوکروم C از سیستم انتقال الکترونی باعث القای خودکشی سلولی می شود.(۸)، ژن vacA از دو بخش توالی نشانه (s) و بخش میانی (m) تشکیل شده است. این نواحی به زیرمجموعه‌های s1 (s1a، s1b،s1c) و (a/-b)m1,s2 تقسیم می‌شوند. پروتئین‌های VacA بیان شده از ژنوتیپ‌های مختلف به لحاظ توانایی ایجاد واکوئول متفاوت می‌باشند. نوع s1/m1 تعداد زیادی واکوئول در مقایسه با نوع s1/m2 تولید می‌کند در حالی که نوع s2/m2 توانایی ایجاد واکوئول ندارد.(۲و ۹)، نتایج یک مطالعه جدید نشان می دهد که وجود یک جایگاه پلی مورفیک در ناحیه حدواسط i (بین ناحیه s و m) با آدنوکارسینومای معده در ارتباط است. داده‌های این مطالعه نشان داد که پلی مورفیسم‌های ناحیه حدواسط شاخص مهمی در سمیت وابسته به VacA هلیکوباکترپیلوری می باشد.(۷)

تنوع الل‌های ژن vacA و ارتباط با پی آمدهای بالینی

ناهمگونی در میان الل‌های vacA ممکن است فاکتور مهمی در ایجاد پی آمد بالینی متفاوت در افراد آلوده به هلیکوباکترپیلوری باشد و ارتباط بین ژنوتیپ‌های مشخص از vacA و خطر بالای زخم معده (PU[8])، آتروفی و سرطان معده نشان داده شده است.(۲و ۷-۵)، در کشورهای‌های شمال خاورمیانه، فراوانی الل vacA s۱در سویه‌های هلیکوباکترپیلوری ۷۹/۴٪ و الل vacA s۲ ۲۰/۶٪ می‌باشد در حالی که در کشورهای جنوب خاورمیانه این میزان به ترتیب ۴۴/۵٪ و ۵۵/۵٪ گزارش شده است.(۱۰)، گزارش‌ها نشان می‌دهد که الل‌های ژن vacA در همه سویه‌های هلیکوباکترپیلوری وجود دارند (۱۱) و سویه‌های با ژنوتیپ vacA s۱ با خطر بالای PU، آتروفی و سرطان معده مرتبط هستند(۱۴-۱۲)، اگرچه برخی مطالعات این یافته‌ها را تایید نمی کنند.(۱۵)، ژنوتیپ vacA s۲در چین (۱۶) و تایوان (۱۷) یافت نشده است. ژنوتیپ vacA s۲ با سیتوتوکسی سیتی کمتر و بیماری‌های خفیف تر وابسته به عفونت هلیکوباکترپیلوری در ارتباط است.(۲)، فراوانی الل‌های m در سویه‌های آمریکایی (۲/۵۲٪:m۱ و ۸/۴۷٪:m۲) (۱۸) و در سویه‌های هلندی (۵۰٪:m۱ و ۵۰٪:m۲)(۱۴) جدا شده از بیماران مبتلا به PU مشابه می‌باشد. فراوانی الل‌های m۱ و m۲ در سویه‌های جدا شده از کشورهای شمال خاورمیانه به ترتیب ۳۶/۱٪ و ۶۳/۹٪ و در کشورهای جنوب خاورمیانه ۱۸/۱٪ و ۸۱/۹٪ می‌باشد. (۱۰)، پیشنهاد شده که سویه‌های دارای الل m۱ نسبت به m۲ با آسیب شدید معده در ارتباط هستند.(۱۲)، در کشورهای شمال خاورمیانه فراوانی ژنوتیپ‌های vacA s۱m۱، vacA s۱m۲، vacA s۲m۱ و vacA s۲m۲ به ترتیب ۳۴٪، ۴۴/۸٪، ۱/۷٪ و ۱۹/۵٪ گزارش شده است، در حالی که در کشورهای جنوب خاورمیانه این فراوانی به ترتیب ۱۴/۸٪، ۳۰/۱٪، ۰٪ و ۵۵/۱٪ می‌باشد.(۱۰)، در جدول ۱ شیوع آتروفی و سرطان معده، توزیع الل‌های vacA و وضعیت cagA در میان سویه‌های جدا شده از خاورمیانه نشان داده شده است. همانطوری که مشاهده می‌شود فراوانی الل‌های s۱ و m۲ در ایران به طور معنی داری بالا بوده و اکثر سویه‌های ایرانی دارای ژن cagA می‌باشند. اگرچه به لحاظ شیوع آتروفی معده، ایران پس از ترکیه، اردن و مصر در رتبه چهارم قرار دارد اما رتبه اول سرطان معده را در میان کشورهای خاورمیانه به خود اختصاص داده است. اگرچه با توجه به ارتباط بین آتروفی و سرطان معده گزارش‌های فوق ممکن است متناقض به نظر رسند اما بر اساس فراوانی آتروفی در آنتروم یا کورپوس معده ممکن است روند پیشروی تغییرات بافتی به سمت سرطان معده متفاوت باشد. از طرف دیگر جامعه آماری و نوع مطالعه نیز می‌تواند بر نتایج حاصله تاثیرگذار باشد.

پیشنهاد شده که سویه‌های با ژنوتیپ vacA s۱m۱ در مقایسه با سویه‌های با ژنوتیپ vacA s۱m۲، میزان بیشتری سیتوتوکسین تولید کرده و موجب آسیب شدیدتر سلول‌های اپی تلیال (۲) و آتروفی (۳۹) می‌شوند. عفونت با سویه‌های هلیکوباکترپیلوری دارای ژنوتیپvacA s۱m۱، خطر PU و سرطان معده را ۲/۵ برابر در کشورهای خاورمیانه (۱۰)، کشورهای غربی (۳۸) و آمریکای لاتین (۱۸) افزایش داده است.

5. Gastric cancer
6. Vacuolating cytotoxin A
7. Cytotoxin associated gene A
8. Peptic ulcer disease (duodenal ulcer/gastric ulcer)

جدول ۱: شیوع آتروفی، سرطان معده و توزیع الل های vacA و وضعیت cagA در میان سویه های جدا شده از خاورمیانه

کشور	آتروفی (٪) (ماخذ)	سرطان معده مردان ASR* (/100,000)	فراوانی الل‌های ژن vacA (ماخذ)				
			s1 (%)	s2 (%)	m1 (%)	m2 (%)	cagA (%)
ایران	۳۹-۲۲(۱۹و ۲۰)	۲۶/۱	۶۹/۰-۸۰/۳ (۷, ۲۱-۲۵)	۱۹/۷-۳۱/۰ (۷, ۲۱-۲۵)	۳۰/۷-۴۹/۷ (۷, ۲۱-۲۵)	۵۰/۳-۶۹/۳ (۷, ۲۱-۲۵)	۷۶/۰-۷۶/۲ (۲۱, ۲۳)
عربستان سعودی	۱۹-۳(۲۶)	۵/۷	(۲۷)۵۸/۳	(۲۷)۴۱/۷	(۲۷)۱۲/۶	(۲۷)۸۷/۴	(۲۸)۵۲/۰
کویت	(۲۹)۲۸	۴/۸	(۳۰)۴۶/۴	(۳۰)۵۳/۶	**ND	**ND	(۳۰)۴۱/۰
اردن	(۳۱)۶۵	۶/۶	(۳۲)۴۵/۳	(۳۲)۵۴/۷	(۳۲)۴۸/۹	(۳۲)۵۱/۱	(۳۲)۲۶/۴
عراق	(۳۳)۳	۴/۵	(۲۱)۸۸/۶	(۲۱)۱۱/۴	(۲۱)۲۵/۷	(۲۱)۷۴/۳	(۲۱)۷۱/۰
ترکیه	۷۵-۴۳(۳۴, ۳۵)	۱۲/۲	(۳۶)۹۴/۸	(۳۶)۵/۲	(۳۶)۲۲/۲	(۳۶)۷۷/۸	(۳۶)۷۸/۰
مصر	(۳۷)۵۴	۳/۴	(۳۸)۴۲/۹	(۳۸)۵۷/۱	(۳۸)۱۴/۳	(۳۸)۸۵/۷	(۳۸)۳۵/۷

*ASR (Age-standardized rate)

**ND (No data): داده‌ای وجود ندارد.

نتایج یک مطالعه (follow-up study) بر روی ۳۱۲ بیمار از جنوب اروپا، اسپانیا در منطقه ای با خطر بالای سرطان معده نشان داده که عفونت با سویه‌های $cagA^+$ vacA s۱m۱ ارتباط قوی با پیشرفت ضایعات پیش سرطانی معده در مقایسه با سویه‌های $cagA^-$ vacA s2m2 نشان می‌دهد (OR=۴/۸۰, ۹۵٪ CI:۱/۷۱-۱۳/۵) (۴۰)، این بیماران در بین سال‌های ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۴ تحت آندوسکوپی قرار گرفته و در بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۷ تحت آندوسکوپی مجدد قرار گرفته بودند. اخیرا رید و همکاران الل‌های جدیدی از ژن vacA به نام‌های i۱ و i۲ را شناسایی کردند و نشان دادند که سویه‌های با الگوی اللی i۱ قویا با آدنوکارسینومای معده مرتبط می‌باشند ($P < ۱۰^{(-۳)}$). در این مطالعه، آنالیز Logistic regression نشان داد که ارتباط الل i۱ با آدنوکارسینومای معده جدا و قویتر از رابطه vacA s، vacA m یا وضعیت cagA با آدنوکارسینومای معده می‌باشد.(۷)، باسو و همکاران سویه‌های هلیکوباکترپیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به سرطان معده (۵۳)، زخم معده (۵۲) و گاستریت (۹۸) را مورد مطالعه قرار داده و ارتباط معنی داری را مابین الل‌های s۱ و i۱ ژن vacA و سرطان معده و الل vacA i۱ و PU نشان دادند (OR=۲/۵۸, ۹۵٪ CI:۱/۱۹-۵/۶۱)،(۵).

مطالعاتی از ایران و ترکیه ارتباط معنی داری را بین ژنوتیپ vacA s۱ و زخم معده نشان داده است.(۲۲و ۴۱)، ژنوتیپ vacA m۱ با خطر بالای زخم معده در ترکیه و عربستان سعودی ارتباط دارد .(۲۷و ۴۲)، مطالعاتی از ایران، عراق، اردن و ترکیه ارتباط معنی داری را بین وضعیت cagA و ژنوتیپ‌های vacA s۱، m۱ و/یا i۱نشان داده است.(۷و ۲۱و ۳۰و ۴۱و ۴۳)، در سویه‌های $cagA^-$، اغلب ژنوتیپ‌های vacA ژنوتیپ i۲ بودند. (۱۰)، با توجه به این که حدود ۳۰٪ سویه‌های ایرانی $cagA^-$ هستند از این رو انجام یک مطالعه مورد - شاهد برای تعیین ژنوتیپ vacA در افراد نرمال – بدون عارضه گوارشی و بیماران مبتلا به عوارض گوارشی مختلف که آلوده به سویه‌های هلیکوباکترپیلوری $cagA^-$ هستند، نیاز به نمونه برداری وسیع و آنالیز آماری دقیق دارد. از این رو نتایج حاصله از مطالعه‌های با جامعه آماری پایین نیاز به بحث و بررسی بیشتر دارد. سیاوشی و همکاران نیز فراوانی الل‌های cagA ، vacA، و jhp۰۹۴۷ و ارتباط آن‌ها را با انواع گاستریت (گاستریت شایع در آنتروم، گاستریت شایع در کورپوس، و پان گاستریت) و اشکال پیشرفته آن (آتروفی و متاپلازی روده ای) در ۱۴۳ خویشاوند درجه یک بیماران سرطان معده مورد مطالعه قرار دادند. هم چنین در دسته بندی دیگر ارتباط ژنوتیپ‌های هلیکوباکترپیلوری را با شدت آتروفی یا متاپلازی روده ای (عدم آتروفی یا متاپلازی روده ای، آتروفی یا متاپلازی روده ای خفیف[9]، و آتروفی یا متاپلازی روده ای متوسط تا شدید[10]) بررسی کردند. فراوانی vacA s۱، vacA s۲، m۱، m۲، cagA، و jhp۰۹۴۷ به ترتیب ۷۹/۷٪، ۲۰/۳٪، ۴۹/۷٪، ۵۰/۳٪، ۷۶/۲٪، و ۵۸٪ گزارش شد. ژنوتیپ $cagA^+$ vacA s۱ بیشترین فراوانی را نشان داد (۶۵/۷٪). در این مطالعه ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ‌ها و انواع گاستریت، عدم آتروفی، آتروفی یا متاپلازی روده ای، و آتروفی یا متاپلازی روده ای پیشرفته (شدید) مشاهده نشد. از این رو پیشنهاد شد که تفاوت ژنوتیپ هلیکوباکترپیلوری ممکن است عامل تعیین کننده مهم در بروز انواع گاستریت و اشکال پیشرفته آن در خویشاوندان درجه یک بیماران سرطان معده نباشد.(۲۳)

فعالیت درون سلولی CagA

ژن cagA پروتئین ۱۲۰ تا ۱۴۵ کیلودالتونی را کد می‌کند و به عنوان

9. Mild
10. Moderate-marked

نشانه ای برای وجود جزیره بیماری زای cag می‌باشد .(۴۶-۴۴)، بسیاری از مطالعه‌های اپیدمیولوژی مولکولی نشان داده است که سویه‌های هلیکوباکترپیلوری دارای ژن cagA با خطر بالای ابتلا به سرطان معده مرتبط می‌باشند.(۴۹-۴۷)، سویه‌های $cagA^{+}$ با پیشروی تغییرات التهابی در موکوس معده که ممکن است منجر به سرطان معده شود، مرتبط می‌باشند. روند پیشروی تغییرات از التهاب شدید معده غیر آتروفی (Non-atrophic gastritis) به سوی التهاب معده آتروفی، متاپلازی روده ای و دیسپلازی می‌باشد.(۵۰)، بعد از اتصال باکتری و تزریق CagA به داخل سلول اپی تلیال توسط سیستم ترشحی نوع ۴ (۵۱ و ۵۲)، این پروتئین در سطح درونی غشای پلاسمایی قرار گرفته و متحمل فسفریلاسیون تیروزین در موقعیت‌های Y-۸۹۹, Y-۹۷۲ و Y-۹۱۲توسط خانواده کینازی Ab۱ و Srcمی گردد.(۵۶-۵۳)، فسفریلاسیون CagA در موقعیت Y-۹۷۲در بازآرایی سیتواسکلت اکتینی نقش دارد.(۵۳)، CagA به محض فسفریله شدن به دومین SH۲[۱۱] سیتوپلاسمی SHP-۲[۱۲] متصل می‌شود. به خاطر این که کمپلکس‌های CagA-SHP-۲، مسیرهای انتقال پیام داخل سلول را تخریب می‌کنند، این کمپلکس‌ها ممکن است در ایجاد آتروفی معده و پیشروی به سمت متاپلازی روده ای نقش داشته باشند.(۵۷)، میانکنش CagA-SHP-۲ نیاز به مولتی مریزه شدن CagA دارد که این فرایند توسط توالی ۱۶ آمینواسیدی (FPLXRXXXVXDLSKVG) حفاظت شده که اخیرا شناسایی و تحت نام موتیف مولتی مریزاسیون (CM[۱۳]) CagA نامیده شده است، صورت می‌گیرد.(۵۸)، ۱۱ آمینواسید از ۱۶ آمینواسید در موتیف CM بین گونه‌های غربی و آسیای شرقی به خوبی حفظ شده اند. سویه‌های دارای پروتئین CagA غربی چندین موتیف CM را شامل می‌شوند. این موتیف‌ها در داخل قطعه EPIYA-C (گلوتامین- پرولین- ایزولوسین- تیروزین- آلانین) در انتهای کربوکسیلی واقع شده اند. علاوه بر این، یکی از موتیف‌های CM دورتر از آخرین قطعه EPIYA-C واقع می‌شود. در مقابل، سویه‌های آسیای شرقی دارای یک موتیف CM منفرد می‌باشند که دورتر از قطعه EPIYA-D واقع شده است. تعداد و نوع موتیف‌های CM ممکن است بر توانایی پروتئین‌های CagA برای مولتی مریزه شدن در سلول‌های میزبانی تاثیر گذاشته و از این طریق ممکن است توانایی CagA برای تخریب عملکرد سلول میزبان از طریق دگرانوله شدن SHP-۲ را تحت تاثیر قرار دهد.(۵۸)، از جمله فعالیت‌های داخل سلولی CagA می‌توان به فعالیت انکوپروتئینی[۱۴] (۵۹) و جهش زایی[۱۵] (۶۰ و ۶۱) اشاره کرد. علاوه بر این، CagA موجب اختلال در قطبیت سلولی و اتصال سلول به سلول[۱۶] (۶۲) شده و موجب اختلال در عملکرد مسیرهای انتقال پیام داخل سلول[۱۷] (۶۳ و ۶۴) می‌شود. این پروتئین با فعال سازی نابجای پیام بتاکاتنین[۱۸] موجب القاء دیسپلازی و آدنوکارسینومای معده[۱۹] شده و در بروز سرطان کولورکتال[۲۰] نیز نقش مهم ایفا می‌کند.(۶۵)، فعال سازی نابجای پیام بتاکاتنین، فعالیت ذاتی و بنیادی CagA بوده و مستقل از پلی مورفیسم‌های ساختاری آن می‌باشد.(۶۶)، پروتئین CagA یک دومین مهاری ۲۰۰ آمینواسیدی در ناحیه انتهای آمینی دارد. این دومین شدت و قدرت اتصال سلول به سلول در سلول‌های اپی تلیال را افزایش داده و از این رو کاهش اتصال سلول به سلول القا شده توسط ناحیه انتهای کربوکسیلی پروتئین CagA را جبران می‌کند. علاوه بر این، فعال سازی نابجای پیام بتاکاتنین توسط CagA در هسته را کاهش داده و پاسخ‌های سلول میزبان به CagA را که مرتبط با شکل گیری سرطان می‌باشد، کاهش می‌دهد.(۶۷)

تنوع موتیف‌های انتهای کربوکسیلی پروتئین CagAو ارتباط با پی‌آمدهای بالینی

پروتئین CagAدارای ناحیه تکرارپذیر EPIYA (گلوتامین- پرولین- ایزولوسین- تیروزین- آلانین) بسیار پلی مورف در ناحیه انتهای کربوکسیلی می‌باشد. گزارش‌ها نشان داده که این ناحیه تکرارپذیر در ایجاد بیماری‌های معده ای-روده ای دخالت دارد.(۴۵)، بر اساس توالی‌های اطراف موتیف‌ها، قطعه‌هایEPIYA-A، EPIYA-B، EPIYA-C یا EPIYA-D مشخص شده است.(۶۸)، قطعه‌های EPIYA-A و EPIYA-B در پروتئین‌های CagA اغلب همه سویه‌های هلیکوباکترپیلوری با خاستگاه 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 (WSS) می‌باشند. (۶۹)، پروتئین‌های CagA در اکثر سویه‌های غربی دارای یک قطعه EPIYA-C منفرد بوده و از این رو به عنوان انواع ABCطبقه بندی می‌شوند (۶۸ و ۷۰). به هر حال، برخی پروتئین‌های CagAدارای دو یا سه قطعه EPIYA-C بوده و تحت عنوان انواع ABCC و ABCCC نامیده می‌شوند. پروتئین‌های CagAسویه‌های جدا شده از کشورهای آسیای شرقی شامل WSS نشده و به جای آن توالی اختصاصی CagA آسیای شرقی (ESS)واقع در قطعه EPIYA-D را دارا می‌باشند.(۷۰-۶۸)، قطعه‌های EPIYA-C و EPIYA-D جایگاه‌های فسفریلاسیون اصلی CagA را شامل می‌شود. در میان گونه‌های CagA غربی، تعداد جایگاه‌های EPIYA-C به طور مستقیم با میزان فسفریلاسیون تیروزین CagA، قدرت اتصال به SHP-۲، و تغییرات سیتواسکلت سلولی مرتبط می‌باشد.(۶۸ و ۷۱)، این یافته پیشنهاد می‌کند که پروتئین‌های CagA غربی که دارای تعداد بالاتری از قطعه‌های EPIYA-C هستند، توانایی

11. Src Homology 2
12. Src Homology 2 phosphatase
13. CagA multimerization
14. Oncoprotein
15. Mutagen
16. Apico-basal polarity/ cell-cell adhesion
17. Signal transduction pathway
18. β-catenine signal
19. Gastric adenocarcinoma
20. Colorectal cancer

بیماری زایی بیشتری داشته و نسبت به پروتئین‌های دارای تعداد کم از قطعه‌های EPIYA-C قدرت سرطان‌زایی بالاتری را شامل می‌شوند. (۵۴)، نتایج مطالعه‌های اخیر نشان داده که سویه‌های دارای ژن cagA به طور معنی داری با سرطان (p<۰/۰۰۱) و زخم معده (p<۰/۰۵) مرتبط می‌باشند به طوری که خطر سرطان معده بیش از ۴ برابر با افزایش تعداد قطعه EPIYA-C افزایش یافته بود (برای یک قطعه EPIYA-C، (OR=۷/۳۷, ۹۵٪ CI=۱/۹۸-۲۷/۴۸) ; برای دو قطعه EPIYA-C یا بیشتر، (OR=۳۲/۵, ۹۵٪ CI=۸/۴۱-۱۲۵/۵۸). تعداد بالای قطعه EPIYA-C ریسک متاپلازی روده ای را نیز افزایش داده بود.(۵)، در مطالعه یاماوکا و همکاران، ۵۶۰ توالی منحصر به فرد شامل ۱۷۹۶ موتیف EPIYA از داده پایگاه‌های ژنومی جمع آوری شد. این داده‌ها از ۲۷۴ سویه غربی و ۲۸۶ سویه از آسیای شرقی بدست آمد که اطلاعات بالینی مربوط به بیماران ۴۳۳ سویه در دسترس بود. پانزده نوع EPIYA یا توالی‌های شبه EPIYA تعریف شد. علاوه بر ۴ نوع اصلی، انواع فرعی مختلف و بیش از ۳۰ نوع توالی (ST)[21]تعریف شد. در این مطالعه تایید شد که توالی‌های سویه‌های غربی و شرق آسیا به ترتیب دارای قطعات C و Dدر انتهای کربوکسیلی پروتئین CagAمی باشند. هم چنین این مطالعه تایید کرد که سویه‌هایی با دو قطعه Cنسبت به سویه‌های با یک قطعه Cاز شانس بیشتری برای ایجاد سرطان معده برخوردار هستند. نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط بین انواع CagA، کشور خاستگاه هر نوع توالی (ST) و فراوانی بیماری معده وجود دارد. (۷۲)

در مطالعه اخیر، ۵ سویه از ۶ سویه هلیکوباکترپیلوری نوع غربی جدا شده از بیماران آفریقای جنوبی مبتلا به سرطان معده جایگاه‌های EPIYA-C متعددی را در مقایسه با تنها یک سویه از ۱۹ سویه جدا شده از بیماران غیر سرطانی نشان دادند.(۷۳)، یاماوکا و همکاران نیز ارتباط معنی داری را مابین پروتئین CagA دارای سه نسخه از قطعه EPIYA-C و آتروفی معده و متاپلازی روده ای در سویه‌های جدا شده از بیماران کلمبیایی مشخص کردند.(۷۰)، سیسینچی و همکاران سویه‌های هلیکوباکترپیلوری جدا شده از افراد ساکن در دو ناحیه از جنوب غربی کلمبیا را که وقوع سرطان معده در آن‌ها به میزان قابل ملاحظه ای تفاوت داشت، مورد مطالعه قرار دادند. توکرها[22] آمیختگی نیایی از اسپانیایی‌ها و آمریکایی‌های بومی داشته و اکثر آن‌ها کشاورز بودند و وقوع سرطان معده در آن‌ها بیشتر بود. در مقابل ساکنین کنار اقیانوس آمیختگی نیایی آفریقایی و اسپانیایی داشته و ریسک سرطان معده در آن‌ها پایین بود و هم چنین اقتصاد آن‌ها بر پایه ماهیگیری بود. نتایج این مطالعه نشان داد که در توکرها شیوع بالای آلودگی به سویه‌هایی از هلیکوباکترپیلوری که توانایی بیماری زایی بالایی (cagA+, vacAs۱m۱) دارند، دیده می‌شود.(۷۶-۷۴)، سیسینچی و همکاران در مطالعه دیگر دو جمعیت فوق را از جهت توالی‌های انتهای ۳′ کدکننده قطعه‌های EPIYA و CM مقایسه کردند. تعداد سویه‌های هلیکوباکترپیلوری با پروتئین CagA نوع ABC در دو ناحیه برابر بود در حالی که انواع متفاوتی از موتیف‌های CM در سویه‌های نوع ABC از هر ناحیه مشاهده شد. در این مطالعه سویه‌هایی با موتیف CM که قبلا با این توالی اختصاصی در سویه‌های کشورهای آسیای شرقی مشاهده شده بود، یافت گردید. موتیف CM با الگوی آسیای شرقی در بسیاری از سویه‌های جدا شده از ناحیه با ریسک پایین سرطان معده مشاهده گردید. شناسایی توالی‌های مربوط به سویه‌های آسیای شرقی در ناحیه با شیوع پایین غیر قابل انتظار بود. در این مطالعه، وجود موتیف آسیای شرقی با شدت آسیب‌های معده همراه نبود. سویه‌های هلیکوباکترپیلوری دارای دو و سه قطعه EPIYA-C با آسیب‌های شدید تر معده در ارتباط بودند. سویه‌های دارای دو قطعه متفاوت –یک قطعه غربی و یک قطعه آسیای شرقی- غالبا در بیمارانی با آسیب‌های خفیف معده یافت شدند.(۷۷)

فراوانی cagA در سویه‌های ایرانی ۷۶٪ و در سویه‌های عراقی و ترک (ترکیه) به ترتیب ۷۱٪ و ۷۸٪ گزارش شده است .(۲۱و ۳۶)، این فراوانی در سویه‌های اردنی ۲۶/۴٪ و برای سویه‌های جدا شده از کویت و سایر عرب‌های خلیج فارس ۴۱٪ می‌باشد. برای مصری‌ها و سعودی‌ها شیوع سویه‌های cagA+ به ترتیب ۳۵/۷٪ و ۵۲٪ گزارش شده است.(۲۸ و۳۰ و۳۸). حضور cagA به طور معنی داری با وقوع بیماری زخم معده در عراق و ترکیه (بجز ایران) مرتبط می‌باشد.(۲۱ و ۳۶). تمایز بارزی در توزیع فراوانی cagA مابین جمعیت‌های سمیتیک (عرب و یهود) و غیر سمیتیک (کرد، ترک و فارس) مشاهده شده است.(۲۱ و۳۶ و ۷۸)، شکرزاده و همکاران آنالیز انتهای ۳′ CagA را در ۹۲ سویه ایرانی cagA+ انجام دادند. نتایج مطالعه آنها نشان داد که سویه‌های ایرانی الگوی اللی غربی داشته و شیوع سویه‌های با قطعات متعدد EPIYA-C در ایران در مقایسه با کلمبیا و ایتالیا پایین تر و در مقایسه با عراق بالاتر است. در این مطالعه ارتباطی بین انواع EPIYA و پی آمد بالینی یافت نشد و شیوع پایین سویه‌های دارای تکرارهای متعدد قطعه EPIYA-C به عنوان دلیل احتمالی برای وقوع پایین سرطان معده در ایران عنوان شد.(۷۹)، به هر حال نتیجه گیری نهایی جای تامل دارد به خاطر اینکه بر طبق گزارش‌های موجود، وقوع سرطان معده در ایران به ویژه در نوار شمالی کشور بالا می‌باشد. در جدول ۱ مقایسه ای از وقوع سرطان معده در ایران در مقایسه با کشورهای مجاور ارائه شده است. علی‌رغم نزدیکی جغرافیایی، وقوع سرطان معده در عراق و مصر بسیار کم بوده، در ترکیه متوسط و در ایران بسیار بالا می‌باشد.(۲۰ و ۸۲-۸۰)، از طرف دیگر، در این مطالعه تعداد بیماران در گروه‌های مختلف (بیماران دارای ناراحتی گوارشی غیر زخم ۷۷، زخم معده ۱۱، و سرطان معده ۴) تفاوت فاحشی با هم داشته و مقایسه گروه‌ها به لحاظ آماری و نتیجه گیری بر اساس آن صحیح به نظر نمی رسد. به هر حال مطالعه ای نیز از ترکیه که وقوع سرطان معده در آنجا به مراتب کمتر از ایران است نشان داده که ۳۴٪ از سویه‌های cagA+ دارای بیش از ۳ قطعه C می‌باشند که به مراتب بیشتر از ایران است.(۸۳)، برای اولین بار در این مطالعه یک

21. Sequence Type
22. Tuquerres

سویه با ۵ قطعه C گزارش شد. برطرف شدن این تناقض‌ها نیاز به مطالعه عمیق تر و انتخاب دقیق تر نمونه‌هایی دارد که نماینده ای از کل سویه‌های کشور بوده و خطای ناشی از برتری‌های منطقه ای نیز در نظر گرفته شده باشد.

وضعیت هلیکوباکترپیلوری در ایران و دیدگاه‌های آینده

در ایران تعداد قابل ملاحظه ای افراد آلوده به عفونت هلیکوباکترپیلوری (۶۹٪) وجود دارد.(۸۴)، بالاترین فراوانی (۸۹٪) از استان شمال غربی ایران، اردبیل گزارش شده است (۱۹)، جایی که بیش از ۹۰٪ از افراد بالای ۴۰ سال التهاب مزمن مرتبط با هلیکوباکترپیلوری داشته و سرطان معده، ۳۱٪ از همه بدخیمی‌ها را شامل می‌شود.(۸۱)، وقوع سرطان معده در عرض جغرافیایی شمالی کشور بویژه استان‌های اردبیل، گیلان و مازندران بالا گزارش شده است.(۸۵)، به هر حال هنوز نقش واقعی عوامل باکتریایی/ میزبانی، جغرافیا یا قومیت در میزان وقوع متفاوت سرطان معده در ایران به ویژه وقوع بالا در عرض جغرافیایی شمالی مشخص نیست. مطالعه قبلی ما اولین بررسی بود که نشان داد وضعیت هلیکوباکترپیلوری در ایران به شدت تحت تاثیر تبادل ژنتیکی با کشورهای همسایه بوده و تفاوت قومی- جغرافیایی سویه‌ها در کشور به خوبی حفظ شده است. (۸۶)، در این مطالعه ساختار جمعیتی و روند تکاملی جمعیت هلیکوباکترپیلوری در ایران مورد مطالعه قرار گرفت. بر این اساس، تعیین‌هاپلوتایپ‌های نیایی سویه‌های هلیکوباکترپیلوری از ۱۴۷ ایرانی در سراسر ایران که خاستگاه قومی- جغرافیایی برای آن‌ها به خوبی مشخص شده بود، با استفاده از روش MLST[۲۳] انجام شد. قطعات توالی ۷ ژن (لوکوس) مرکزی (Housekeeping genes) به هم متصل شده و برای هر سویه بر اساس تعداد ۳۴۰۴ bp (۳/۵ kb ~) از ژنوم مرکزی، الگوی توالی (ST) تعریف شد. خویشاوندی ژنتیکی بین سویه‌ها با مقایسه‌هاپلوتایپ‌های نیایی (ST) مشخص گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که سویه‌های هلیکوباکترپیلوری ایرانی مشابه با سویه‌های دیگر جدا شده از اروپا - آسیای غربی بوده و می‌تواند در داخل جمعیت hpEurope واقع شوند. hpEurope از آمیختگی دو جمعیت نیایی مجزا،AE۱ (Ancestral Europe ۱) و AE۲ (Ancestral Europe ۲) تشکیل شده که نسبت‌های نیایی آن‌ها بر اساس مکان جغرافیایی متغیر می‌باشد. سویه‌های ایرانی توزیع نسبتاً یکسانی از دو نیا را نشان دادند، به این خاطر به نظر نمی رسد که قبل از گسترش جمعیت‌ها در سراسر اروپا- آسیای غربی، منبعی از ایران آمده باشد. نسبت نیای AE۱ در جمعیت‌های جنوبی ساکن در مناطق هم عرض با جنوب اروپا (اهواز و یزد) کمی پایین تر از جمعیت‌های شمالی بود که ممکن است نشان دهنده گرادیان نیایی شمال – جنوب باشد. به هر حال، این گرایش ضعیف بوده و ممکن است توسط برتری‌های منطقه ای اختصاصی از بین برود. در مطالعه دیگر، ناحیه آمینی ژن cagA و مرکزی هر دو ژنvacA و cagA از منابع جغرافیایی و قومیتی مختلف در ایران تعیین توالی شده و برای آنالیزهای ژنتیکی استفاده شد. آنالیز فیلوژنتیکی (خویشاوندی ژنتیکی) با استفاده از توالی‌های ژن cagA و vacA به ترتیب چهار و دو دودمان مجزا را نشان داد. دودمان ۲ ژن cagA در مقایسه با دودمان ۱ تنوع ژنتیکی بسیار گسترده ای را نشان داد. دودمان‌های ۳ و ۴ دارای نیای مخلوط با نوکلئوتیدهای نوترکیب بودند و خاستگاه نیایی نوکلئوتیدها از دودمان‌های ۱ و ۲ بود. سویه‌های با ژنوتیپ دودمان ۲ از ژن vacA به‌طور معنی‌داری $cagA^{+}$ بوده (P= ۰ ، ٪۹۰<) و با میزان بالای PUدر افراد آلوده مرتبط بودند (P=۰/۰۰۳). ۹۲/۶۸٪ از سویه‌های $cagA^{-}$ در دودمان ۱ از ژن vacA واقع شده بودند. بیشتر سویه‌ها در دودمان ۱ از ژن cagA، ژنوتیپ دودمان ۲ از ژن vacA را نشان دادند(P= ۰/۰۰۳) و به طور معنی داری با خطر بالای PU در افراد آلوده مرتبط بودند (P= ۰/۰۲۲). سویه‌های با ژنوتیپ دودمان ۲ از ژن cagA به طور معنی داری با گاستریت مرتبط بودند (P= ۰). تعداد بالای الگوهای تنوع اللی در ژن cagA، روند تکاملی قوی را نشان داد که موجب ظهور دودمان‌های کلونال جدید از ژن cagA در ایران و در درون جمعیت hpEurope شده بود. این دودمان‌ها برخلاف تنها دودمان hpEurope که در یک دهه اخیر شناسایی شده بود، تنوع ژنتیکی و ساختار موزاییک گسترده بین سویه‌ها را نشان دادند.(۸۷)

نتایج یک مطالعه اخیر نشان داد که خاستگاه نیایی (Phylogeographic origin) سویه‌های هلیکوباکترپیلوری تعیین کننده خطر سرطان معده می‌باشد. علارغم شیوع بالای هلیکوباکترپیلوری (۹۰٪~) در دو منطقه از کلمبیا و فاصله نزدیک بین آن‌ها (۲۰۰ km)، میزان سرطان معده در یک منطقه ۲۵ برابر بیشتر از منطقه دیگر بود. در مجموع ۶۴ سویه با ژنوتیپ $cagA^{+}$ vacA s۱m۱ مورد مطالعه قرار گرفتند.هاپلوتایپ‌های نیایی این سویه‌ها با استفاده از روشMLST بر اساس تعیین توالی ۷ ژن مرکزی برای هر سویه تعیین شد. اسلایدهای بافت معده بر اساس آسیب‌های بافتی درجه بندی شده و آسیب DNA توسط روش ایمونوهیستوشیمی مشخص شد. همه سویه‌های جدا شده از منطقه پرخطر خاستگاه نیایی اروپایی داشته در حالی که بخش زیاد سویه‌های جدا شده از منطقه کم خطر خاستگاه نیایی آفریقایی را نشان دادند. سویه‌های با خاستگاه نیایی اروپایی از هر دو منطقه، قویا با آسیب بافتی پیش سرطانی شدید و آسیب DNA بالا مرتبط بودند.(۸۸)، با توجه به نیای اروپایی سویه‌های ایرانی، تفاوت ۵-۲ برابری در میزان سرطان معده بین دو نوار شمالی و جنوبی مورد بحث می‌باشد. یکی از فرضیه‌های مطرح احتمال تفاوت جغرافیایی در پروفایل‌های اللی شناخته شده ژن‌های بیماری زای هلیکوباکترپیلوری (cagA و vacA) که دارای جریان تکاملی سریعتر بوده و بیشتر تحت تاثیر فشارهای انتخابی هستند، می‌باشد. از آن جایی که تغییرات ژنتیکی به آرامی در ژن‌های مرکزی جمع می‌شوند، این ژن‌ها تغییرهای تکاملی دراز مدت را در خود ذخیره کرده و روش MLST که بر پایه ژن‌های مرکزی است مناسب برای مطالعه‌های اپیدمیولوژی جهانی می‌باشد. در حالی که تعیین ژنوتیپ ژن‌های بیماری زا به خاطر اینکه تغییرات تکاملی کوتاه مدت

23. Multi-locus sequence typing

(سریع) را در خود ذخیره می‌کنند، ممکن است برای مطالعه اپیدمیولوژی منطقه ای مناسب بوده و به روشن شدن احتمال تفاوت جغرافیایی در پروفایل‌های اللی ژن‌های بیماری زای کمک کند. از این رو تعیین نوع اللهای ژن vacA (بویژه i۱/i۲) و موتیف‌های انتهای کربوکسیلی پروتئین CagAهلیکوباکترپیلوری از عرض‌های جغرافیایی مختلف در ایران ممکن است نتایج ارزشمندی را برای طراحی استراتژی‌های جدید برای کاهش وقوع سرطان معده و ضایعات پیش سرطانی در نواحی با وقوع بالا بویژه در نوار شمالی کشور، فراهم کند. طراحی چنین مطالعه ای فراوانی اللهای مختلف (s۱/s۲, s۱a/-b/-c, m۱/m۲, m۱a/-b, i۱/i۲) ژن vacA هلیکوباکترپیلوری را در بین سویه‌های جدا شده از عرض‌های جغرافیایی شمال و جنوب ایران مشخص خواهد کرد. علاوه بر این، فراوانی قطعه‌های -D; -C; -$B_{C,D}$; -EPIYA-$A_{C,D}$; ... در ناحیه انتهای کربوکسیلی پروتئین CagA هلیکوباکترپیلوری و فراوانی الگوی غربی و آسیای شرقی موتیف CM در ناحیه انتهای ۳′ پروتئین CagA در بین سویه‌های جدا شده از عرض‌های جغرافیایی شمال و جنوب ایران روشن خواهد شد. همچنین این مطالعه احتمال وجود گرادیان شمال - جنوب و پیوستگی بین انواع قطعه‌های انتهای کربوکسیلی پروتئین CagA و اللهای ژن vacA هلیکوباکترپیلوری در ایران را مشخص خواهد کرد. آنالیز پیشرفته توالی‌های انتهای کربوکسیلی پروتئین CagA نیز می‌تواند به شناسایی قطعه‌ها و موتیف‌های جدید در بین سویه‌های جدا شده از عرض‌های جغرافیایی مختلف در ایران کمک کند؟

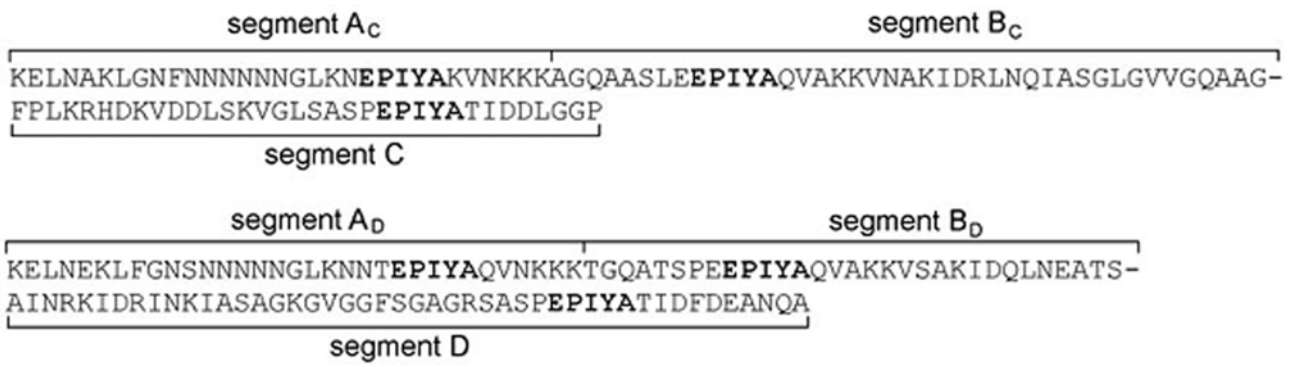
با توجه به اینکه در این نوع مطالعه، متغیر اصلی، تفاوت جغرافیایی در پروفایل‌های اللی ژن‌های بیماری زای سویه‌ها در دو نوار شمالی و جنوبی است، بایستی خطای ناشی از متغیرهای دیگر کاهش یابد. از این رو بر اساس نوع نمونه برداری، عارضه بیماری در بیمارانی که سویه‌های هلیکوباکترپیلوری از آن‌ها جدا می‌شوند بویژه سویه‌های جدا شده از عرض‌های جغرافیایی شمال و جنوب (با شیوع بالا و پایین سرطان معده)، بایستی از توزیع نرمال برخوردار باشند.

نتیجه‌گیری

توانایی بیماریزایی سویه‌های هلیکوباکترپیلوری در میزبان‌های انسانی بسیار متفاوت بوده که ممکن است تحت تاثیر تغییرپذیری و تنوع ژنتیکی گسترده عوامل بیماری زای مهم باکتری بویژهVacA و CagA باشد. تحقیقات دو دهه اخیر عملکردهای متفاوت و منحصر به فردی را برای این فاکتورهای بیماری زا مشخص کرده و نقش تنوع ژنتیکی در اثرکردهای زیستی متفاوت درون سلولی آن‌ها و میانکنش باکتری - میزبان مهم ارزیابی شده است. در ایران با توجه به تنوع قومی/جغرافیایی بالا و وقوع بالای سرطان معده بویژه در نوار شمالی، زمینه برای تحرک تکاملی سویه‌ها و ایجاد دودمان‌های جدید با فعالیت زیستی متفاوت فراهم می‌باشد. با توجه به ارتباط قوی برخی اللهای ژن vacA (بویژه i۱/i۲) و موتیف‌های انتهای کربوکسیلی CagA با زخم و آدنوکارسینومای معده، در صورتی که عوامل باکتریایی در میزان بالای سرطان معده در نوار شمالی نقش تعیین‌کننده داشته باشند، بایستی فراوانی اللها و موتیف‌های فوق بین نوار شمالی و جنوبی اختلاف معنی دار و قابل ملاحظه ای را نشان دهد. در صورت وجود چنین تفاوتی می‌توان از تعیین ژنوتیپ ژن‌های بیماری‌زای هلیکوباکترپیلوری یا از سرولوژی چندگانه با استفاده از آنتی بادی‌های اختصاصی بر ضد پروتئین‌های کد شده از ترکیب اللی متفاوت، به منظور شناخت افراد در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان معده در مناطق پرخطر استفاده کرد. از این رو تعیین پروفایل اللی ژن‌های بیماری زای سویه‌ها به ویژه از عرض‌های جغرافیایی شمال و جنوب می‌تواند زمینه را برای طراحی راهکارهای جدید برای کاهش وقوع سرطان معده و ضایعات پیش سرطانی بویژه در نواحی پر خطر فراهم کند.

واژه‌نامه:

لیزوزوم: لیزوزوم‌ها جز اندامک‌های غشایی در درون سلول‌های یوکاریوتی هستند که حاوی آنزیم‌های هیدرولاز اسیدی بوده و تجزیه ماکرومولکولهای گوناگون در درون سلول را بر عهده دارند.



شکل ۱: تعریف بخش‌های اطراف موتیف EPIYA. توالی‌های بالا، توالی‌های CagA تیپ غربی و توالی‌های پایین، توالی‌های CagA تیپ آسیای شرقی می‌باشد. قطعه‌های A و B دارای زیرنویس‌های C و Dمی باشند که نشان می‌دهد توالی‌های حاوی قطعه‌های A و Bبترتیب دارای قطعه‌های C و Dنیز می‌باشند. برای مثال قطعه EPIYA-AC به معنی قطعه A از توالی CagA دارای قطعه C است.(۷۲)

فاگولیزوزوم: فاگوزوم واکوئولی است که در اطراف ذره ورودی به داخل سلول طی پدیده فاگوسیتوز تشکیل می‌شود. میکرو ارگانیسم‌های بیماری زا در درون فاگوزوم کشته شده و تجزیه می‌شوند. برخی از میکرو ارگانیسم‌های بیماری زا ممکن است قبل از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم در طی فرایند بلوغ فاگوزوم که منجر به تشکیل فاگولیزوزوم می‌شود از فاگوزوم خارج شده به درون سیتوپلاسم فرار کنند.

اندوزوم: ساختار وزیکولی حاصل از تورفتگی غشای پلاسمایی می‌باشد که طی پدیده اندوسیتوز برای برداشت ماده خارج سلولی ایجاد می‌شود. بیشتر سلول‌ها قادر به اندوسیتوز می‌باشند ولی تعداد اندکی از سلول‌ها قادر به فاگوسیتوز هستند. در فاگوسیتوز پای کاذب ایجاد می‌شود که با فرورفتگی که در اندوسیتوز وجود داشت متفاوت است. بقیه ی روند مشابه اندوسیتوز است. فقط به واکوئولی که ماده ی فاگوسیت شونده را در برمی گیرد به جای اندوزوم، فاگوزوم می‌گویند و بعد از ادغام بین فاگوزوم و لیزوزوم، به جای اندولیزوزوم فاگولیزوزوم به وجود می‌آید.

موتیف (Motif): بخشی از توالی آمینو اسیدی که در طول تکامل بدون تغییر باقی مانده و با عملکرد پروتئین در ارتباط می‌باشد. برای مثال جایگاه فعال پروتئین معمولا از الگوهای مشخص آمینو اسیدی تشکیل شده که در طول تکامل حفظ شده اند و با فعالیت زیستی پروتئین در ارتباط می‌باشند.

کینازهای خانواده Src: خانواده‌ای از تیروزین کینازها هستند که از ۹ عضو تشکیل شده اند و با انواع مختلف پروتئین‌های سیتوپلاسمی، هسته ای و غشایی وارد میانکنش شده و توسط فسفریلاسیون آمینواسیدهای تیروزینی، این پروتئین‌ها را تغییر می‌دهند.

CagA-EPIYA/CagA multimerization:
سویه‌های هلیکوباکترپیلوری $CagA^{+}$ با آدنوکارسینومای معده مرتبط می‌باشند. ژن cagA تولید پروتئین CagA می‌کند که به درون سلول‌های اپی تلیال معده وارد شده و در غشای پلاسمایی متمرکز می‌شود و سپس متحمل فسفریلاسیون آمینواسید تیروزین در ناحیه انتهای کربوکسیلی که از تکرارهای متعدد موتیف EPIYA (آمینواسیدهای گلوتامین- پرولین- ایزولوسین- تیروزین- آلانین) تشکیل شده می‌شود. بر اساس توالی‌های اطراف موتیف‌ها، قطعه‌های EPIYA-A، EPIYA-B، EPIYA-C و EPIYA-D مشخص شده است. قطعه EPIYA-C در پروتئین CagA سویه‌های غربی و قطعه EPIYA-D در پروتئین CagA سویه‌های آسیای شرقی دیده می‌شود (شکل ۱).

در سلول‌های میزبان زمانی که آمینواسید تیروزین در قطعه‌های EPIYA-C یا EPIYA-D پروتئین CagA فسفریله می‌شود، این پروتئین توانایی اتصال به آنزیم فسفاتاز درون سلولی (SHP-۲)پیدا کرده و عملکرد آن را مختل می‌کند. تشکیل کمپلکس $CagA^{-}$ فسفاتاز موجب تغییر شکل سلولی به فرم کشیده می‌شود. پروتئین CagA دارای بخش حفاظت شده ۱۶ آمینواسیدی (FPLXRXXXVXDLSKVG) می‌باشد که برای اتصال چند پروتئین CagA به همدیگر و به بیان دیگر مولتی مریزه شدن آن لازم می‌باشد. این فرایند پیش نیاز میانکنش CagA با فسفاتاز داخل سلولی بوده و مهار مولتی مریزاسیون CagA ممکن است از آسیب زایی فیزیولوژیکی القا شده توسط CagA که موجب ایجاد سرطان معده می‌شود جلوگیری کند (۵۸).

انتهای آمینی (N-terminus): ناحیه آغاز یک پروتئین یا پلی پپتید که دارای آمینواسیدی با گروه آمین آزاد (-NH۲) است.

نیا (Ancestor): به لحاظ تکاملی به یک سویه یا فردی از یک جمعیت گفته می‌شود که بقیه زاده‌ها از آن‌ها بوجود آمده اند.

دودمان (Lineage): سویه‌ها یا افرادی که دارای جد مشترک هستند، خویشاوندی ژنتیکی داشته و در یک گروه قرار می‌گیرند و یک دودمان را بوجود می‌آورند.

وضعیت تکاملی: تغییراتی که در طول زمان در یک یا چند صفت ارثی موجود در افراد یا جمعیت‌ها صورت می‌گیرد. این تغییرات، ساختاری، رفتاری یا بیوشیمیایی بوده و از نسلی به نسل دیگر به ارث می‌رسد. منبع اصلی این تغییرات ارثی، جهش، نوترکیبی ژنتیکی و جریان ژنی است. تغییرات تکاملی دراز مدت منجر به گونه زایی شده و از یک گونه نیایی منفرد، دو یا چند گونه متفاوت منشعب می‌شود.

فشار تکاملی (Evolutionary pressure): پدیده ای که رفتار و سازگاری ارگانیسم‌های زنده را در یک محیط تغییر می‌دهد. فشار انتخابی نیروی پیش برنده تکامل و انتخاب طبیعی است.

بتاکاتنین (β-catenine): پروتئینی که ممکن است مسئول هدایت پیام مهار تماسی بوده و موجب توقف تقسیم سلولی به هنگام تماس سلول‌ها با هم شود. یافته‌های اخیر نقش آن را در در جنبه‌های مختلف زیست شناسی کبد (تکوین کبد در مراحل جنینی و بعد از تولد، نوآرایی کبدی پس از برداشت بخشی از کبد، و پاتوژنز سرطان کبد) مهم ارزیابی می‌کنند.

MLST (Multi-locus sequence typing): یکی از روش‌های مهم در تیپ بندی مولکولی باکتری‌ها است که دارای قدرت افتراقی بالا می‌باشد. این روش بر پایه آنالیز توالی ۷ ژن خانه دار (Housekeeping) و تعیین الگوی‌هاپلوتایپی برای هر سویه می‌باشد. تغییرات ژنتیکی به آرامی در ژن‌های خانه دار جمع می‌شوند. از این رو این ژن‌ها تغییرهای تکاملی

دراز مدت را در خود ذخیره کرده و روش MLST که بر پایه ژن‌های خانه دار است مناسب برای مطالعه‌های اپیدمیولوژی جهانی می‌باشد. ژن‌های بیماری زا ممکن است تغییرهای تکاملی کوتاه مدت (سریع) را نشان دهند و تعیین توالی این ژن‌ها ممکن است برای مطالعه‌های اپیدمیولوژی منطقه ای مناسب باشد. برای آنالیز MLST به توالی‌های جدید در هر قطعه ژنی (لوکوس)، شماره اللی داده می‌شود. سپس بر اساس مجموع پروفایل اللی مربوط به لوکوس‌های MLST (۷ قطعه ژنی) در هر سویه، الگوی‌هاپلوتایپی تعریف می‌شود (Sequence type, ST). خویشاوندی مابین سویه‌ها با مقایسه‌هاپلوتایپ‌های نیایی مشخص می‌شود. سویه‌های خویشاوند، STهای یکسان داشته و یا در تعداد کمی از لوکوس‌ها اختلاف دارند در حالی که سویه‌های غیر خویشاوند STهای متفاوت دارند.

RERERENCES

1. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
2. Atherton JC, Cao P, Peek RM, Jr., 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.
3. Blaser MJ. Role of vacA and the cagA locus of Helicobacter pylori in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10 Suppl 1:73-7.
4. 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;96:12778-83.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Blanke SR. Micro-managing the executioner: pathogen targeting of mitochondria. *Trends Microbiol* 2005;13:64-71.
9. Letley DP, Lastovica A, Louw JA, Hawkey CJ, Atherton JC. Allelic diversity of the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin gene in South Africa: rarity of the vacA s1a genotype and natural occurrence of an s2/m1 allele. *J Clin Microbiol* 1999;37:1203-5.
10. 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.
11. Cover TL. The vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori. *Mol Microbiol* 1996;20:241-6.
12. Atherton JC, Peek RM, Jr., Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1997;112:92-9.
13. Evans DG, Queiroz DM, Mendes EN, Evans DJ, Jr. Helicobacter pylori cagA status and s and m alleles of vacA in isolates from individuals with a variety of H. pylori-associated gastric diseases. *J Clin Microbiol* 1998;36:3435-7.
14. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, de Boer W, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1998;115:58-66.
15. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between Helicobacter pylori iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol* 1999;37:2274-9.
16. Pan ZJ, Berg DE, van der Hulst RW, Su WW, Raudonikiene A, Xiao SD, et al. Prevalence of vacuolating cytotoxin production and distribution of distinct vacA alleles in Helicobacter pylori from China. *J Infect Dis* 1998;178:220-6.
17. Wang HJ, Kuo CH, Yeh AA, Chang PC, Wang WC. Vacuolating toxin production in clinical isolates of Helicobacter pylori with different vacA genotypes. *J Infect Dis* 1998;178:207-12.
18. Sugimoto M, Yamaoka Y. The association of vacA genotype and Helicobacter pylori-related disease in Latin American and African populations. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:835-42
19. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol* 2004;57:37-42.
20. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002 , an international perspective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:359-63.
21. Hussein NR, Mohammadi M, Talebkhan Y, Doraghi M, Letley DP, Muhammad MK, et al. Differences in virulence markers between Helicobacter pylori strains from Iraq and those from Iran: potential importance of regional differences in H. pylori-associated disease. *J Clin Microbiol* 2008;46:1774-9.
22. Mohammadi M, Oghalaie A, Mohajerani N, Massarrat S, Nasiri M, Bennedsen M, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin and its allelic mosaicism as a

predictive marker for Iranian dyspeptic patients. *Bull Soc Pathol Exot* 2003;96:3-5.
23. Siavoshi F, Asgharzadeh A, Ghadiri H, Massarrat S, Latifi-Navid S, Zamani M. Helicobacter pylori genotypes and types of gastritis in first-degree relatives of gastric cancer patients. *International Journal of Medical Microbiology* 2011;301:506-12.
24. Jafari F, Shokrzadeh L, Dabiri H, Baghaei K, Yamaoka Y, Zojaji H, et al. vacA genotypes of Helicobacter pylori in relation to cagA status and clinical outcomes in Iranian populations. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:290-3.
25. Kamali-Sarvestani E, Bazargani A, Masoudian M, Lankarani K, Taghavi AR, Saberifiroozi M. Association of H pylori cagA and vacA genotypes and IL-8 gene polymorphisms with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:5205-10.
26. Khan AR. Comparison of H. pylori-gastritis among young and old patients by using "the modified Sydney system of classification and grading". *Saudi J Gastroenterol* 1999;5:81-4.
27. Momenah AM, Tayeb MT. Relationship between Helicobacter pylori vacA genotypes status and risk of peptic ulcer in Saudi patients. *Saudi Med J* 2006;27:804-7.
28. Momenah AM, Tayeb MT. Helicobacter pylori cagA and iceA genotypes status and risk of peptic ulcer in Saudi patients. *Saudi Med J* 2007;28:382-5.
29. Sarkar C, Anim JT, Ibrahim BH. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Helicobacter pylori-associated antral gastritis. *Medical Principles Practice* 1994;4:197-203.
30. Al Qabandi A, Mustafa AS, Siddique I, Khajah AK, Madda JP, Junaid TA. Distribution of vacA and cagA genotypes of Helicobacter pylori in Kuwait. *Acta Trop* 2005;93:283-8.
31. Matalka, II, Al-Omari FA, Al-Jarrah MA, Obeidat FN, Kanaan FM. Image-based discriminating morphological features for gastric atrophy assessment: a step to go further. *Pathol Res Pract* 2008;204:235-40.
32. Nimri LF, Matalka I, Bani Hani K, Ibrahim M. Helicobacter pylori genotypes identified in gastric biopsy specimens from Jordanian patients. *BMC Gastroenterol* 2006;6:27.
33. Hussein NR, Napaki SM, Atherton JC. A study of Helicobacter pylori-associated gastritis patterns in Iraq and their association with strain virulence. *Saudi J Gastroenterol* 2009;15:125-7.
34. Fikret D, Kaya Ö, Suna E, Vahap O, Mustafa A, □ebnem A. Relationship between atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia and Helicobacter pylori infection. Turkish J *Gastroenterol* 2001;12:169-70.
35. Kaklikkaya N, Cubukcu K, Aydin F, Bakir T, Erkul S, Tosun I, et al. Significance of cagA status and vacA subtypes of Helicobacter pylori in determining gastric histopathology: virulence markers of H. pylori and histopathology. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1042-7.
36. Saribasak H, Salih BA, Yamaoka Y, Sander E. Analysis of Helicobacter pylori genotypes and correlation with clinical outcome in Turkey. *J Clin Microbiol* 2004;42:1648-51.
37. Mahmoud RAK, Morcos HH, Hegazi AA, Abo Seif MA, EL-Hadidy KS. The serological gastric biopsy: a non-endoscopical/ histopathologic diagnostic approach in management of the dyspeptic patients. *Am J Immunol* 2006;2:88-96.
38. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Megraud F, Pena S, Midolo P, Queiroz DM, et al. Geographic distribution of vacA allelic types of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1999;116:823-30.
39. Fox JG, Correa P, Taylor NS, Thompson N, Fontham E, Janney F, et al. High prevalence and persistence of cytotoxin-positive Helicobacter pylori strains in a population with high prevalence of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1554-60.
40. Gonzalez CA, Figueiredo C, Lic CB, Ferreira RM, Pardo ML, Ruiz Liso JM, et al. Helicobacter pylori cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Am J Gastroenterol* 2011;106:867-74
41. Erzin Y, Koksal V, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter* 2006;11:574-80.
42. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Huten O, Sander E. A follow-up study on the effect of Helicobacter pylori eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005;50:1517-22.
43. Benenson S, Halle D, Rudensky B, Faber J, Schlesinger Y, Branski D, et al. Helicobacter pylori genotypes in Israeli children: the significance of geography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:680-4.
44. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:14648-53.
45. 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;90:5791-5.
46. Tummuru MK, Cover TL, Blaser MJ. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of Helicobacter pylori: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immun* 1993;61:1799-1809.
47. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-5.
48. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. Helicobacter pylori virulence and genetic geography. *Science* 1999;284:1328-33.
49. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997;40:297-301.
50. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19 Suppl 1:S37-43.
51. 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.
52. Backert S, Ziska E, Brinkmann V, Zimny-Arndt U, Fauconnier A, Jungblut PR, et al. Translocation of the Helicobacter pylori CagA protein in gastric epithelial cells by a type IV secretion apparatus. *Cell Microbiol* 2000;2:155-64.
53. Backert S, Moese S, Selbach M, Brinkmann V, Meyer TF. Phosphorylation of tyrosine 972 of the Helicobacter pylori CagA protein is essential for induction of a scattering phenotype in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 2001;42:631-44.
54. Hatakeyama M, Higashi H. Helicobacter pylori CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005;96:835-43.
55. Selbach M, Moese S, Hauck CR, Meyer TF, Backert S. Src is the kinase of the Helicobacter pylori CagA protein in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002;277:6775-8.
56. Tammer I, Brandt S, Hartig R, Konig W, Backert S. Activation of Abl by Helicobacter pylori: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering. *Gastroenterology* 2007;132:1309-19.
57. Yamazaki S, Yamakawa A, Ito Y, Ohtani M, Higashi H, Hatakeyama M, et al. The CagA protein of Helicobacter pylori is translocated into epithelial cells and binds to SHP-2 in human gastric mucosa. *J Infect Dis* 2003;187:334-7.
58. Ren S, Higashi H, Lu H, Azuma T, Hatakeyama M. Structural basis and functional consequence of Helicobacter pylori CagA multimerization in cells. *J Biol Chem* 2006;281:32344-52.
59. Zhu Y, Zhong X, Zheng S, Du Q, Xu W. Transformed immortalized gastric epithelial cells by virulence factor CagA of Helicobacter pylori through Erk mitogen-activated protein kinase pathway. *Oncogene* 2005;24:3886-95.
60. Tsutsumi R, Takahashi A, Azuma T, Higashi H, Hatakeyama M. Focal adhesion kinase is a substrate and downstream effector of SHP-2 complexed with Helicobacter pylori CagA. *Mol Cell Biol* 2006;26:261-76.
61. Goto Y, Ando T, Yamamoto K, Tamakoshi A, El-Omar E, Goto H, et al. Association between serum pepsinogens and polymorphismof PTPN11 encoding SHP-2 among Helicobacter pylori seropositive Japanese. *Int J Cancer* 2006;118:203-8.
62. Bagnoli F, Buti L, Tompkins L, Covacci A, Amieva MR. Helicobacter pylori CagA induces a transition from polarized to invasive phenotypes in MDCK cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:16339-44.
63. Hirata Y, Maeda S, Ohmae T, Shibata W, Yanai A, Ogura K, et al. Helicobacter pylori induces IkappaB kinase alpha nuclear translocation and chemokine production in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2006;74:1452-61.
64. Brandt S, Kwok T, Hartig R, Konig W, Backert S. NF-kappaB activation and potentiation of proinflammatory responses by the Helicobacter pylori CagA protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9300-5.
65. Franco AT, Israel DA, Washington MK, Krishna U, Fox JG, Rogers AB, et al. Activation of beta-catenin by carcinogenic Helicobacter pylori. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:10646-51.
66. Kurashima Y, Murata-Kamiya N, Kikuchi K, Higashi H, Azuma T, Kondo S, et al. Deregulation of beta-catenin signal by Helicobacter pylori CagA requires the CagA-multimerization sequence. *Int J Cancer* 2008;122:823-31.
67. Pelz C, Steininger S, Weiss C, Coscia F, Vogelmann R. A Novel Inhibitory Domain of Helicobacter pylori Protein CagA Reduces CagA Effects on Host Cell Biology. *J Biol Chem* 2011;286:8999-9008.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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
72. 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.
73. Argent RH, Kidd M, Owen RJ, Thomas RJ, Limb MC, Atherton JC. Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2004;127:514-23.
74. Bravo LE, van Doom LJ, Realpe JL, Correa P. Virulence-associated genotypes of Helicobacter pylori: do they explain the African enigma? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2839-42.
75. Camargo MC, Yepez MC, Ceron C, Guerrero N, Bravo LE, Correa P, et al. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. *Helicobacter* 2004;9:262-70.
76. Sicinschi LA, Correa P, Peek RM, Jr., Camargo MC, Delgado A, Piazuelo MB, et al. Helicobacter pylori genotyping and sequencing using paraffin-embedded biopsies from residents of colombian areas with contrasting gastric cancer risks. *Helicobacter* 2008;13:135-45.
77. Sicinschi LA, Correa P, Peek RM, Camargo MC, Piazuelo MB, Romero-Gallo J, et al. CagA C-terminal variations in Helicobacter pylori strains from Colombian patients with gastric precancerous lesions. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:369-78.
78. Salih BA, Abasiyanik MF, Ahmed N. A preliminary study on the genetic profile of cag pathogenicity-island and other

virulent gene loci of Helicobacter pylori strains from Turkey. *Infect Genet Evol* 2007;7:509-12.
79. 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.
80. Nouarie M, Pourshams A, Kamangar F, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Akbari MR, et al. Ecologic study of serum selenium and upper gastrointestinal cancers in Iran. *World J Gastroenterol* 2004;10:2544-6.
81. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraie M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003;107:113-8.
82. IARC. G. Cancer Map: Male Stomach Cancer, Age-Standardized Incidence Rate per 100,000 in 2002. Available from: URL: http://www-dep.iarc.fr/. *Accessed on May* 30, 2007.
83. 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.
84. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, Radmard AR, Maghsudlu M, Zaer-Rezaii H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of Helicobacter pylori infection in Iran. *Helicobacter* 2009;14:40-6.
85. Fallah M. Cancer Incidence in Five Provinces of Iran Ardebil, Gilan, Mazandaran, Golestan and Kerman, 1996 – 2000. Faculty of Medicine of the University of Tampere. Finland: U niversity of Tampere, 2007.
86. Latifi-Navid S, Ghorashi SA, Siavoshi F, Linz B, Massarrat S, Khegay T, et al. Ethnic and geographic differentiation of Helicobacter pylori within Iran. *PLoS One* 2010;5:e9645.
87. Latifi-Navid S, Siavoshi F, Fakheri H, Sharifian A, Nobakht H, Tavafzadeh R, et al. Evolutionary Dynamics of Helicobacter pylori cagA and vacA Genes in Iran and their Association with Clinical Outcomes. *Govaresh* 2010;15:283-92.
88. de Sablet T, Piazuelo MB, Shaffer CL, Schneider BG, Asim M, Chaturvedi R, et al. Phylogeographic origin of Helicobacter pylori is a determinant of gastric cancer risk. *Gut* 2011;60:1189-95.

Review Article

Genetic Heterogeneity of Helicobacter pylori Putative Virulence Genes and Association with Clinical Outcomes, Recent Studies and Future Perspectives

Latifi-Navid S [1], Siavoshi F [2], Mohammadi S[1]

[1]Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[2]Department of Microbiology, School of Biology, University College of Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

ABSTRACT

Helicobacter pylori (H. pylori) plays an important role in the development of peptic and duodenal ulcerations as well as gastric cancer. Several studies have shown a strong association between specific genotypes of H. pylori and gastrointestinal tract diseases. The vacA and cagA genes, which are the putative virulence factors of the bacterium, are important determinants of H. pylori-related diseases. Polymorphisms of the signal peptide (s), middle (m), and intermediate (i) regions of the vacA gene, presence of the cagA, and genetic heterogeneity of the C-terminal motifs of CagA might result in varying clinical outcomes in H. pylori-infected patients. In this review article, the intracellular activities of VacA and CagA proteins, the genetic diversity of the coding sequences of these proteins, their association with clinical outcomes with regard to the status of H. pylori infection in Iran, and future perspectives are discussed.

Keyords: H. pylori; Genetic diversity; vacA; cagA; Clinical outcome; Iran.

Govaresh/ Vol.16, No.2, Summer 2011; 111-123

Corresponding author:
Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, 56199-11367 Iran. Tel:fax :
Telefax: + 98451 5514701
E-mail: slatifin@yahoo.com
Received : 13 Jul. 2011
Edited : 05 Sep. 2011
Accepted : 06 Sep. 2011