Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

ارتباط بین ژن‌های بیماری‌زای *هلیکوباکترپیلوری* و ریزتکامل آنها در میزبان با پی‌آمدهای بالینی : *مقاله مروری*

سیده زهرا بختی
سعید لطیفی نوید*
صابر زهری

گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، بخش زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۰۲ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۸/۰۵ آنلاین: ۱۳۹۳/۹/۲۰

چکیده

هلیکوباکترپیلوری عامل مهم در ایجاد و گسترش بیماری‌های معده‌ای مثل گاستریت، زخم‌های گوارشی و لنفوم مالت بوده و یکی از عوامل مهم در بروز سرطان معده می‌باشد. *هلیکوباکترپیلوری* تنوع آللی و تغییرپذیری ژنتیکی بالایی را در ژن‌های مرکزی و بیماری‌زا نشان می‌دهد. به‌طوری‌که این تنوع ژنتیکی در ژنوم این باکتری نسبت به سایر باکتری‌ها بسیار زیاد بوده و در حدود ۵۰ برابر بیشتر نسبت به جمعیت‌های انسانی می‌باشد. حفظ تنوع بالا باعث شده که این باکتری با چالش‌های خاص در میزبان‌های فردی مقابله کند. گزارش‌های اخیر نشان داده است که نوترکیبی به ایجاد ژن‌های جدید و خانواده‌ی ژنی کمک می‌کند. ریزتکامل در ژن‌های *vacA* و *cagA* رویداد متداولی است که منجر به تغییر در فنوتیپ بیماری‌زایی می‌شود. این فاکتورهای بیماری‌زا به بقای باکتری در محیط اسیدی و سازگاری آن با شرایط نامناسب محیط اطراف باکتری در معده و مقابله با سیستم ایمنی میزبان کمک می‌کنند و باعث تخریب بافتی و پی‌آمدهای بالینی می‌شوند. در این مقاله مروری، ما ارتباط بین ژنوتیپ فاکتورهای بیماری‌زای *هلیکوباکترپیلوری* با پی‌آمدهای بالینی، ریزتکامل ژن‌های بیماری‌زای *هلیکوباکترپیلوری* در میزبان منفرد، ریزتکامل *هلیکوباکترپیلوری* در خلال عفونت اولیه و پیشرفت بیماری از گاستریت آتروفی به آدنوکارسینوما و نیز وضعیت عفونت *هلیکوباکترپیلوری* در ایران را بررسی کردیم. در نهایت ما فرضیه‌ای را مطرح کردیم که اگر الگوی تکامل توالی نوکلئوتیدی از نوترکیبی به جهش تغییر جهت دهد و میزان نوترکیبی به جهش (نسبت r/m) کاهش یابد، بیماری‌زایی باکتریایی ممکن است کاهش پیدا کند در حالی‌که به احتمال زیاد حیات باکتریایی حفظ می‌شود. به هر حال این فرضیه باید با طراحی آزمایش‌های بعدی مورد بررسی بیشتر قرار گرفته و اثبات شود.

کلمات کلیدی: *هلیکوباکترپیلوری*، ژن‌های بیماری‌زا، ریزتکامل، سرطان معده، بیماری زخم گوارشی، ایران.

*نویسنده مسئول: اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم، بخش زیست‌شناسی، گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، کدپستی: ۵۶۱۹۹۱۱۳۶۷، صندوق پستی: ۱۷۹ تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۰۷۰۸۸
E-mail: slatifin@yahoo.com

هلیکوباکترپیلوری (Helicobacter pylori) باسیل گرم منفی و کم هوازی است که در مخاط معده اغلب به‌صورت مارپیچی[1] و در محیط کشت به‌صورت خمیده دیده می‌شود.[2] این باکتری بیماری‌زا که به‌طور انتخابی در اپی‌تلیوم معده استقرار می‌یابد، اوره‌آز، کاتالاز و اکسیداز مثبت است و دارای سه تا پنج تاژک قطبی است که برای حرکت استفاده می‌کند.[3] در میان بسیاری از ویژگی‌های منحصربه‌فرد *هلیکوباکترپیلوری* یک ویژگی قابل‌ملاحظه آن، توانایی بالای این باکتری برای حضور ده‌ها سال در محیط معده به‌دلیل ناتوانی میزبان برای حذف عفونت است.[4] مطالعات متعدد اپیدمیولوژی، کلینیکی و آزمایشگاهی نشان داده است که *هلیکوباکترپیلوری* نقش اساسی در ایجاد التهاب معده، زخم‌معده و دوازدهه داشته و یکی از عوامل تعیین‌کننده در بروز سرطان معده می‌باشد. تغییرات آبشاری مخاط معده از التهاب حاد به التهاب مزمن، آتروفی همراه با متاپلازی روده‌ای، در نهایت به دیسپلازی و سرطان معده منجر می‌شود.[5] سرطان معده، ۵/۵٪ از کل سرطان در جهان را تشکیل می‌دهد.[3] سرطان معده چهارمین، سرطان رایج در سراسر جهان بوده و به‌عنوان دومین عامل مرگ‌ومیر

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

مرتبط با سرطان می‌باشد به‌طوری‌که سالانه به‌طور تقریبی ۷۰۰،۰۰۰ نفر در اثر آدنوکارسینومای معده جان خود را از دست می‌دهند.[۳] در سال ۱۹۹٤ آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، *هلیکوباکترپیلوری* را به‌عنوان کارسینوژن کلاس یک برای انسان شناسایی نمود[٦] و اکنون به‌عنوان رایج‌ترین عامل سرطان مرتبط با عفونت محسوب می‌شود، به‌طوری‌که دلیل بیش از ٦۰٪ از موارد سرطان معده، آلودگی با این باکتری می‌باشد. عفونت با این باکتری در سطح جهان گسترده است و به‌طور تقریبی نیمی از جمعیت جهان با این باکتری آلوده‌اند به‌طوری‌که آلودگی در کشورهای در حال توسعه به بیش از ۸۰٪ و در کشورهای توسعه‌یافته به کمتر از ٤۰٪ می‌رسد.[۷] اما بیماری‌های مرتبط با *هلیکوباکترپیلوری* تنها در ۱۰ تا ۲۰٪ از این جمعیت‌ها دیده می‌شود و اکثر افراد آلوده التهاب مزمن را نشان می‌دهند.[۸-۱۰]

در بیشتر افراد، آلودگی با عفونت *هلیکوباکترپیلوری* علایم خاصی را نشان نمی‌دهد،[۱۱] که این خود نشان‌دهنده تنوع ژنتیکی بالای *هلیکوباکترپیلوری* است. در بین افراد آلوده به‌طور تقریبی ۱۰٪ پپتیک اولسر (زخم گوارشی)، ۳-۱٪ آدنوکارسینومای معده و کمتر از ۰/۱٪ لنفومای بافت لنفوییدی وابسته به موکوس (MALT) را نشان می‌دهند.[۱۲] در اغلب موارد لنفومای MALT معده می‌تواند به‌طور کامل با ریشه‌کن کردن *هلیکوباکترپیلوری* درمان شود.[۱۳] در چند سال اخیر پژوهش‌های علمی در زمینه *هلیکوباکترپیلوری* و بیماری‌های مرتبط با آن به‌دلیل مشخص شدن توالی‌های ژنومی دو سویه از این باکتری (۲٦٦۹۵ و J۹۹) بیشتر شده است.[۱٤و۱۵] این تحول ژنومی زمینه را برای مطالعه‌ی محتوای ژنی سویه‌های منفرد، عدم پایداری ژنتیکی سراسری و ریزتکامل در درون میزبان‌های منفرد و بیان عمومی ژن یک سویه در شرایط مختلف فراهم آورد. همچنین استفاده از روش‌های ژنومی منجر به درک بهتر از تکامل باکتریایی و سازگاری میزبانی شده و مکانیسم‌های احتمالی درگیر در کلونیزه شدن باکتری، انتقال بین گونه‌ای، تنوع ژنتیکی و مسیرهای تنظیمی را مشخص می‌کند.

طبق مطالعه‌های ترانسکریپتومی، اطلاعات یا نظریه‌های جدیدی در مورد مکانیسم‌های سازگاری معده‌ای *هلیکوباکترپیلوری* (که برای بیماری‌زایی آن ضروری می‌باشد)، فراهم شده است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که *هلیکوباکترپیلوری* به‌لحاظ ژنتیکی، تنوع بالایی در میان گونه‌های باکتریایی داشته و دارای بالاترین نرخ نوترکیبی درون گونه‌ای است. در نتیجه، این باکتری اغلب به‌عنوان یک گونه بسیار نوترکیب از باکتری‌ها شناخته شده است.[۱٦-۲۰] حفظ تنوع بالا باعث شده است که این باکتری با چالش‌های خاص در میزبان‌های فردی مقابله کند. فرض شده که *هلیکوباکترپیلوری* از فرآیندهای جهش و نوترکیبی برای سازگاری در میزبان‌های فردی، به‌وسیله تغییر (تعدیل) مولکول‌هایی که با میزبان میانکنش دارند، استفاده می‌کند. این ریزتکامل در میزبان‌های فردی می‌تواند باعث گسترش بیماری‌زایی شود.[۲۱]

بررسی‌های اپیدمیولوژی نشان داده است که توسعه بیماری به فاکتورهای بیماری‌زا، خاستگاه قومی و جغرافیایی سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری*، حساسیت میزبان و فاکتورهای محیطی بستگی دارد.[۲۲-۲٤] ریزتکامل در ژن‌های *vacA* و *cagA* رویداد متداولی است که منجر به تغییر در فنوتیپ بیماری‌زایی می‌شود.[۲۵] ژن‌های بیماری‌زای مشهور *هلیکوباکترپیلوری* ممکن است در اثر میانکنش باکتری- میزبان در طی استقرار باکتری در معده انسان گسترش یافته باشند.[۲٦و۲۷] به‌نظر می‌رسد که این فاکتورهای بیماری‌زا به بقای باکتری در محیط اسیدی و سازگاری آن با شرایط نامناسب محیط اطراف باکتری در معده و نیز مقابله با سیستم ایمنی میزبان کمک کرده و به این ترتیب باعث تخریب بافتی و پی‌آمدهای بالینی شوند. در این مقاله، مروری بر ارتباط بین ژنوتیپ فاکتورهای بیماری‌زای *هلیکوباکترپیلوری* با پی‌آمدهای بالینی، ریزتکامل ژن‌های بیماری‌زای *هلیکوباکترپیلوری* در میزبان منفرد، ریزتکامل *هلیکوباکترپیلوری* در خلال عفونت اولیه و پیشرفت بیماری از گاستریت آتروفی به آدنوکارسینوما و نیز وضعیت عفونت *هلیکوباکترپیلوری* در ایران انجام شده است.

ارتباط بین فاکتورهای بیماری‌زای *هلیکوباکترپیلوری* با پی‌آمدهای بالینی: گسترش بیماری به فاکتورهای بیماری‌زای سویه‌های باکتریایی، حساسیت میزبانی و فاکتورهای کمکی (Co-factor) محیطی، بستگی دارد.[۲۲-۲٤] تاکنون گزارش‌های متعددی از سراسر جهان با تفاوت‌های فاحش در شیوع ژن‌ها و آلل‌های مختلف منتشر شده است که نشان‌دهنده دخالت فاکتورهای متعدد در بیماری‌زایی *هلیکوباکترپیلوری* است.[۲۸-۳۱] ژنوتیپ‌های مشخصی از *هلیکوباکترپیلوری* ممکن است با ایجاد پی‌آمدهای بالینی شدید ناشی از بیماری‌های معده‌ای- روده‌ای در ارتباط باشند[۳۲-۳٤] به‌طوری‌که فاکتورهای بیماری‌زای متعدد *هلیکوباکترپیلوری* از جمله CagA، VacA، OipA، BabA، HopQ و

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

HomA/B پیش‌گویی‌کننده برای آتروفی معده، متاپلازی روده‌ای و پی‌آمدهای بالینی شدید هستند.[۳۵-۴۱]

گزارش‌های متعدد نشان می‌دهد که *vacA* و *cagA* به‌عنوان دو عامل بسیار مهم تعیین‌کننده بیماری‌زایی *هلیکوباکترپیلوری* مطرح هستند که به‌طور عمده در آسیب سلول‌های اپیتیال و التهاب مزمن درگیر بوده و ممکن است در نهایت منجر به سرطان معده شوند.[۳۲-۳۴] ژن *vacA* در تمام سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* وجود دارد اما تفاوت قابل‌توجهی در فعالیت توکسیسیتی بین سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* مشاهده شده است[۴۲] که ممکن است به‌دلیل تفاوت در رونویسی ژن *vacA*، ترشح مؤثر توکسین VacA و یا تنوع در توالی آمینواسیدی VacA باشد که منجر به تفاوت در توانایی ایجاد واکوئول شده است.[۳۲]

تولید سایتوتوکسین ایجادکننده واکوئول یک ویژگی مهم در *هلیکوباکترپیلوری* است که در استقرار باکتری در مخاط معده و بروز بیماری‌های مرتبط با آن نقش مهمی ایفا می‌کند.[۴۳] آلل‌های ژن *vacA* در همه سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* وجود دارند،[۴۴] اما ناهمگونی در میان آلل‌های *vacA* وجود داشته و این ناهمگونی ممکن است فاکتور مهمی در ایجاد پی‌آمدهای بالینی متفاوت، در افراد آلوده به *هلیکوباکترپیلوری* باشد به‌طوری‌که ارتباط بین ژنوتیپ‌های مشخص از *vacA* و خطر بالای زخم معده، آتروفی و سرطان معده نشان داده شده است.[۴۵-۴۷]

مطالعه Ogiwara و همکاران نشان داد که در کشورهای غربی فراوانی آللی به‌صورت *vacA* s1 (۸۰/۸٪)، m1 (۶۴/۳٪)، i1 (۷۱/۸٪)، d1 (۷۴/۱٪)، *vacA* s1/m1/i1 (۶۴٪) و s1/m1/i1/d1 (۶۴٪) بود، در مقابل در کشورهای شرقی فراوانی آللی به‌صورت s1 (۱۰۰٪)، m1 (۹۲/۶٪)، i1 (۹۷/۵٪)، d1 (۹۸٪)، *vacA* s1/m1/i1 (۹۲/۶٪) و *vacA* s1/m1/i1/d1 (۹۲/۶٪) بود. در کشورهای غربی، سویه‌هایی که در آنها ژنوتیپ d1 یا i1، m1 و *vacA* s1 وجود داشت خطر بسیار مهمی برای پیشرفت GC 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 وجود نداشت.[۴۸] بررسی در ۳۱۲ بیمار از جنوب اروپا، اسپانیا در منطقه‌ای با خطر بالای سرطان معده نشان داد که عفونت با سویه‌های *vacA* s1m1 *cagA*+ ارتباط بیشتری با پیشرفت ضایعات پیش‌سرطانی معده در مقایسه با سویه‌های *vacA* s2m2 *cagA*- داشت (OR=۴/۸۰ ،٪۹۵ CI: ۱/۷۱-۱۳/۵).[۴۹]

مطالعه Latifi-Navid و همکاران بر روی ۱۳۸ سویه به‌دست‌آمده از ۱۰ استان (ناحیه) در ایران نشان داد که فراوانی آلل‌های *vacA* s1(۹۴/۹٪)، s2(۵/۱٪)، m1(۲۴/۶٪)، m2(۷۵/۴٪)، d1(۳۹/۹٪)، d2(۶۰/۱٪)، i1(۴۰/۶٪)، i2(۵۹/۴٪)، *iceA1*(۷۶/۸٪)، *iceA2*(۵۲/۹٪)، *iceA1/-2*(۲۹/۷٪)، *babA2*(۴۰/۶٪) و *cagA*(۶۵/۹٪) بود. همچنین در این مطالعه فراوانی بالای *vacA* s1 و m2 تا حدود دو برابر میزان آنها در کشورهای شرقی و غربی گزارش گردید.[۵۰] ارتباط بین ژنوتیپ‌های *vacA* *هلیکوباکترپیلوری*، به‌خصوص آلل‌های s1/m1/i1 و پیشرفت سرطان معده در ایران در مطالعات متعدد گزارش شده است که نشانگر اهمیت این لوکوس در خطر بروز بیماری‌های گوارشی می‌باشد.[۴۷و۵۱]

ژن *cagA* یکی دیگر از ژن‌های بیماری‌زای *هلیکوباکترپیلوری* است که منجر به بیماری‌زایی می‌شود.[۵۲] به‌گونه‌ای که سویه‌های حامل ژن *cagA* نسبت به سویه‌های *cagA* منفی، توانایی بالایی در بروز بیماری دارند.[۵۳] حضور *cagA* با گسترش زخم‌های گوارشی، گاستریت شدید، ضایعات پیش‌سرطانی و سرطانی[۵۴-۵۹] افزایش التهاب مخاط[۶۰] و تکثیر سلولی[۶۱] مرتبط می‌باشند.[۵۳و۶۲] پروتیین CagA از سویه‌های مختلف *هلیکوباکترپیلوری*، تنوع گسترده‌ای را در نواحی انتهای کربوکسیلی که شامل بخش‌های فسفوریلاسیون تکراری (موتیف‌های EPIYA) است، نشان می‌دهد.[۵۵و۶۳] این ناحیه تکرارپذیر EPIYA در ایجاد بیماری‌های معده‌ای- روده‌ای دخالت دارد.[۵۵] تنوع موتیف EPIYA می‌تواند ساختار CagA و میانکنش آن با سلول‌های اپی‌تلیال را تحت تاثیر قرار دهد[۶۴] بنابراین می‌تواند فعالیت زیستی پروتیین CagA را در سرطان‌زایی سلول‌های اپی‌تلیالی توضیح دهد. تعداد و ترکیب موتیف‌های مختلف، براساس موقعیت‌های جغرافیایی تغییر کرده و پی‌آمد بالینی بیماری را تعیین می‌کند.[۴۵و۶۵و۶۶]

نتایج مطالعه Xia و همکاران نیز ارتباط بین انواع CagA، کشور خاستگاه هر نوع توالی (ST) و فراوانی بیماری معده‌ای را نشان داد.[۶۶] CagA نوع آسیای شرقی (EPIYA-ABD) نسبت به نوع غربی بیماری‌زاتر بوده و ارتباط زیادی با خطر ابتلا به سرطان معده دارد،[۶۷-۷۲] با این حال چندین گروه پژوهشی نشان دادند که شدت بیماری بستگی به CagA نوع آسیای شرقی یا نوع الگوی EPIYA ندارد. به‌عنوان مثال گزارش شده است که در شمال شرق تایلند اکثر سویه‌ها، CagA نوع غربی (EPIYABC) را نشان می‌دهند که ارتباط

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

معناداری با زخم پپتیک دارد،[۷۳] اما ارتباطی با NUD و GCA مشاهده نشد که با گزارش‌های قبلی مطابقت داشت.[۵۸و۷۳و۷۴] همچنین مطالعه اخیر در شرق چین نشان داد که زیرتیپ EPIYA-ABD با بیماری‌های گوارشی (گاستریت مزمن، زخم معده یا زخم دوازدهه) در ارتباط نمی‌باشد و پلی‌مورفیسم در آمینواسید ۸۷۸ و ۸۷۹ اطراف موتیف EPIYA-A با سرطان معده ارتباط معناداری دارد.[۶۲] تعداد موتیف‌ها/ قطعات EPIYA به‌خصوص EPIYA-C نیز مرتبط با بروز بیماری‌های معده‌ای- روده‌ای بوده[۴۵و۵۸و۷۷-۷۵] و خطر آتروفی،[۷۸و۷۹] خطر بروز سرطان معده[۴۵و۶۵و۶۶و۸۰و۸۱] و متاپلازی روده‌ای[۴۵و۷۹] را افزایش می‌دهد، اگرچه برخی مطالعه‌ها هیچ‌گونه ارتباطی بین آنها نشان ندادند.[۸۲و۸۳]

ارتباط بین ریزتکامل ژن‌های بیماری‌زای *هلیکوباکترپیلوری* با سازگاری باکتری در معده و بروز بیماری: تصور می‌شود که پس از عفونت اولیه، *هلیکوباکترپیلوری* به‌سرعت با جایگاه منحصربه‌فرد خود در معده سازگار می‌گردد.

باکتری‌ها پس از ورود به معده در لایه‌ی موکوسی معده تثبیت شده و به‌مدت طولانی در تماس نزدیک با سلول‌های اپی‌تلیالی معده باقی می‌مانند. در موکوس معده، *هلیکوباکترپیلوری* پیوسته با شرایط فیزیولوژیکی سخت و پاسخ ایمنی شدید میزبان مواجه می‌شود. نیاز به سازگاری با تغییرات بسیار زیاد محیط اطراف باکتری در معده و در میزبان‌های انسانی مختلف، به‌احتمال زیاد عامل درجه بالای تغییرپذیری بین سویه‌ای است که در جمعیت *هلیکوباکترپیلوری* در سراسر جهان مشاهده گردیده است. نشان داده شده است که الگوی تغییرپذیری نتیجه جهش و نوترکیبی درون‌گونه‌ای و بین‌گونه‌ای فراوان می‌باشد که ممکن است منجر به سازگاری در میزبان شود.[۱۶و۸۴و۸۵]

فاکتورهای بیماری‌زا به بقای باکتری در محیط اسیدی و سازگاری آن با شرایط نامناسب محیط اطراف باکتری در معده و مقابله با سیستم ایمنی میزبان کمک می‌کنند و باعث تخریب بافتی و پی‌آمدهای بالینی می‌شوند. ریزتکامل می‌تواند شامل انتقال آلل‌های *cagA* سویه‌ها یا حذف تمام یا قسمتی از جزیره‌ی بیماری‌زای *cag* از طریق نوترکیبی در طی آلودگی (عفونت) باشد.[۸۵و۸۶] نوترکیبی بین ژنومی با سویه‌های دیگر ممکن است دیگر فاکتورهای بیماری‌زای مشهور مثل ژنوتیپ *vacA* و فنوتیپ *vacA* را تحت تأثیر قرار دهد.[۲۱و۸۷] مطالعه Argent و همکاران،[۲۵] نشان داد که ریزتکامل در ژن‌های *vacA* و *cagA* رویداد متداولی در سویه‌های به‌دست‌آمده از خانواده بیماران مبتلا به سرطان معده است که منجر به تغییر در فنوتیپ بیماری‌زایی می‌شود. برای بررسی ریزتکامل در یک میزبان منفرد یک رویکرد آنالیز ارتباط ژنتیکی موجود میان سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* است که به‌صورت متوالی از همان بیمار به‌دست آمده باشد این روش توسط Kraft و همکاران استفاده شد[۸۶] آنها تفاوت در ژنوتیپ *cag* PAI و تغییرات موجود در ناحیه‌ی متغیر را گزارش کردند.

آنالیز کامل ژنوم سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* از فردی که بیماری آن از گاستریت آتروفی مزمن به آدنوکارسینومای معده پیشرفت کرده بود، نشانه‌های ژنی مشترک در میان سویه‌های جداشده از گاستریت آتروفی مزمن و همچنین ژن‌های دیگری که ممکن بود در خلال پیشرفت به آدنوکارسینوما حذف یا کسب شده باشند را نشان داد. بسیاری از این ژن‌ها اجزای مسیرهای مصرف و جذب ترکیبات معدنی، پروتیین‌های غشای خارجی و عوامل بیماری‌زا را کد می‌کنند که نشان‌دهنده‌ی سازگاری مؤثر باکتری‌ها با تغییرات محیطی در خلال پیشرفت بیماری می‌باشد.[۸۸]

Alvi و همکاران،[۸۹] ریزتکامل در ژن‌های *cagA*، *cagE*، *cagY* (جزیره‌ی بیماری‌زای *cag*) و tfs3 (سیستم ترشحی نوع IV) را در سویه‌های به‌دست‌آمده از یک بیمار مبتلا به زخم دوازدهه را گزارش کردند. روش دیگر برای بررسی پدیده ریزتکامل آنالیز چندین بیوپسی به‌دست‌آمده از مکان‌های (موقعیت‌های) مختلف معده یک بیمار در یک جلسه آندوسکوپی (جفت سویه‌ها) است.[۸۷و۹۰] تصور می‌شود که *هلیکوباکترپیلوری* از فرآیندهای جهش و نوترکیبی برای سازگاری در میزبان‌های منفرد استفاده می‌کند.[۲۱] بنابراین انتخاب یک واریانت مستقل می‌تواند نتیجه‌ای از میانکنش طولانی‌مدت میزبان- باکتری باشد که سرانجام منجر به بروز بیماری می‌شود.[۹۱]

ریزتکامل *هلیکوباکترپیلوری* در خلال عفونت اولیه و پیشرفت بیماری از گاستریت آتروفی مزمن به آدنوکارسینومای معده و تأثیر آن بر سلول‌های بنیادی معده: Giannakis و همکاران[۹۲] برای بررسی توانایی باکتری‌ها در سازگاری و تأثیر بر بیولوژی سلول‌های بنیادی اپی‌تلیال معده و چگونگی استقرار درون سلولی آنها که ممکن است به شروع تومورزایی کمک کند از مدل موش‌های ترانس‌ژن فاقد میکروب و از

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

باکتری‌های جدا شده از یک میزبان منفرد انسانی پیش و پس از پیشرفت بیماری از گاستریت آتروفی مزمن به آدنوکارسینومای معده استفاده کردند. نتیجه آزمایشات آنها در مورد تعامل *هلیکوباکترپیلوری* با سلول‌های بنیادی معده در خلال پیشرفت بیماری از گاستریت آتروفی مزمن به آدنوکارسینومای معده‌ای به این صورت بود که سویه‌های مرتبط با گاستریت آتروفی مزمن (Kx1) در مقایسه با سویه‌های مرتبط با سرطان (Kx2) به‌طور قابل‌توجهی بهتر در معده کلونیزه می‌شدند و بیشتر توانایی حفظ جمعیت پایا (پایدار) و مداوم را داشتند.

در حالی‌که سویه‌های Kx2 سازگاری بیشتری در استقرار درون سلولی نسبت به سویه‌های Kx1 داشتند. به‌طوری‌که آزمایشات آنها نشان داد سویه‌های Kx2 توانایی زیادی برای حمله به سلول‌های مولد اپی‌تلیال معده‌ی موش (Mouse Gastric Epithelial Progenitor, mGEP) داشتند و به‌محض آلودگی با سویه‌های Kx2، بیان آنزیم Ketol-acid reductoisomerase در مقایسه با آلودگی با سویه‌های Kx1 افزایش یافته بود. بنابراین سویه‌های Kx2 ممکن است توانایی بیشتری برای غلبه بر شرایط اگزوتروفی برای والین و ایزولوسین از طریق سکونت در درون سلول‌های بنیادی معده داشته باشند.

همچنین در خصوص نقش *هلیکوباکترپیلوری* در شروع تومورزایی در خلال پیشرفت بیماری از گاستریت آتروفی مزمن به آدنوکارسینومای معده‌ای مشاهده کردند که به‌محض آلودگی mGEP با سویه‌های Kx2 سطح بیان ژن‌های سرکوب‌گر تومور و همچنین سطح بیان ژن‌های مسیرهای پیام‌رسانی و متابولیک تغییر کرده به‌طوری‌که سویه‌های Kx2 بیان سطح بالای ارنیتین دکربوکسیلاز (Odc1) و مهارکننده‌ی (Azin1) antizyme که در رشد و تکثیر mGEP نقش دارند را القا می‌کنند. همچنین آلودگی mGEP با سویه‌های Kx2 در مقایسه با سویه‌های Kx1، باعث پایین آمدن سطح بیان ژن‌های سرکوب‌گر تومور از جمله Kangai 1 گردید.[۹۳] سویه‌های Kx2 موجب بیان به‌نسبت پایین اجزای گیرنده‌ی ephrin مسیر پیام‌رسانی می‌شود (مسیری که بر وضعیت تکثیری سلول‌های بنیادی روده تأثیر می‌گذارد).[۹۴]

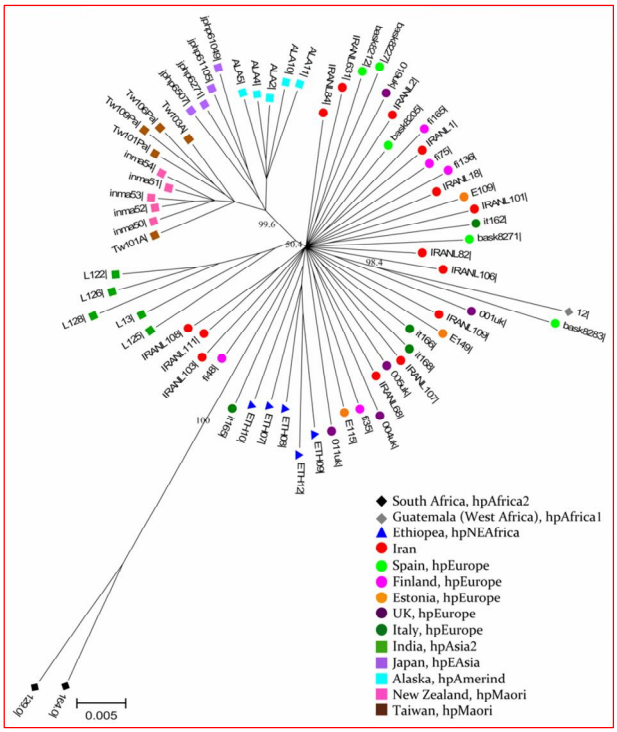
ارتباط بین وضعیت عفونت *هلیکوباکترپیلوری* و پی‌آمدهای بالینی در ایران: در ایران تعداد قابل‌ملاحظه‌ای از افراد آلوده به عفونت *هلیکوباکترپیلوری* (۶۹٪) وجود دارد.[۹۵] مطالعه‌های انجام‌شده در مناطق شمال و جنوب ایران، نسبت بالای عفونت *هلیکوباکترپیلوری* (>۸۵٪) و میزان بالای زخم دوازدهه[۲۲] و سرطان معده[۲۳] را نشان داده است. بالاترین میزان شیوع عفونت *هلیکوباکترپیلوری* در ایران از استان اردبیل (۸۹٪) گزارش شده است،[۲۲] جایی‌که بیش از ۹۰٪ از افراد بالای ۴۰ سال التهاب مزمن وابسته به عفونت *هلیکوباکترپیلوری* داشته و سرطان معده، ۳۱٪ از بدخیمی‌ها با میزان سن استاندارد (ASRs) برای مردان ۵۱/۸٪ و برای زنان ۲۴/۹/۱۰[۵]٪ را تشکیل می‌دهد.[۲۲و۹۶و۹۷]

وقوع سرطان معده در نواحی جغرافیایی شمالی کشور به‌ویژه استان‌های اردبیل، گیلان و مازندران بالا گزارش شده است.[۹۸] به هر حال هنوز نقش واقعی عوامل باکتریایی/ میزبانی، جغرافیا یا قومیت در میزان وقوع متفاوت سرطان معده در ایران به‌ویژه وقوع بالا در نواحی جغرافیایی شمالی مشخص نیست. در ایران تنوع قومی- جغرافیایی بالایی وجود داشته و فراوانی زخم معده و سرطان معده تا حدود زیادی تحت تأثیر خاستگاه جغرافیایی یا قومی می‌باشد.[۲۲و۲۳و۹۵] آنالیز هفت ژن مرکزی (۳/۸ Kb از هر سویه) نشان داده که خصوصیات ژنتیکی *هلیکوباکترپیلوری* در ایران به‌شدت تحت تأثیر تبادلات ژنتیکی با کشورهای همسایه بوده و تفاوت قومی- جغرافیایی در درون کشور به‌خوبی حفظ شده است.[۹۹]

Latifi-Navid و همکاران با توالی‌یابی ژن‌های خانه‌دار (House-keeping genes) ۶۸ سویه از ۹ جمعیت *هلیکوباکترپیلوری* جهانی و ۱۴ سویه ایرانی که به‌صورت تصادفی انتخاب شده بودند نشان دادند که سویه‌های ایرانی با سویه‌های جمعیت *hpEurope* در یک خوشه قرار دارند (شکل ۱).

از طرف دیگر آنالیز تبارزایشی (Phylogenetic) با استفاده از توالی‌های ۳۳۰ سویه *هلیکوباکترپیلوری* شامل ۱۸۳ سویه از اروپا و شمال آفریقا و ۱۴۷ سویه جدا شده از بیماران ایرانی با منشای قومی- جغرافیایی مختلف نشان داد که سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* ایرانی با سویه‌های دارای نیای *hpEurope* از اسپانیا، انگلیس، فنلاند، ترکیه و ایتالیا در یک خوشه قرار می‌گیرند. *hpEurope* از آمیختگی دو جمعیت نیایی مجزا، *Ancestral Europe1 (AE1)* و *Ancestral Europe2 (AE2)* تشکیل شده است که نسبت‌های نیایی آنها بر اساس موقعیت جغرافیایی متغیر می‌باشد، سویه‌های ایرانی توزیع به‌نسبت یکسانی از دو نیا را نشان دادند بنابراین به‌نظر نمی‌رسد که قبل از گسترش جمعیت‌ها در سراسر اروپا- آسیای غربی، منبعی از ایران آمده باشد.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017



شکل ۱: آنالیز فیلوژنتیکی (Neighbor-joining) ۶۸ سـویه *هلیکوبـاکترپیلوری* جهانی با استفاده از توالی هفت ژن مرکزی

جمعیت‌های متمایز مشخص‌شده شامل *hpAmerind*, *hpEAsia*, *hpAsia2*, *hpEurope* *hpMaori* (*hpEurope1*, *hpEurope2*), *hpNEAfrica*, *hpAfrica1*, *hpAfica2* بودند. سویه‌های ایرانی خاستگاه نیایی یکسانی را با سویه‌های اروپایی نشان دادند.

آنالیـز بیزی (Bayesian analysis)، نشان داد که سویـه‌های اروپایی به‌ویژه از اسپانیا، انگلیس، فنلاند، ترکیه و ایتالیا دارای نیای مشترک با سویه‌های ایرانی در خوشه‌های مختلف هستند که نشان‌دهنده آمیختگی‌های قدیمی بین این گروه‌های باکتریایی می‌باشد.[۹۹] از این‌رو، امکان شناسایی ساختار جمعیتی مجزا در درون جمعیت *hpEurope* در سطح سویه منفرد وجود نداشت.

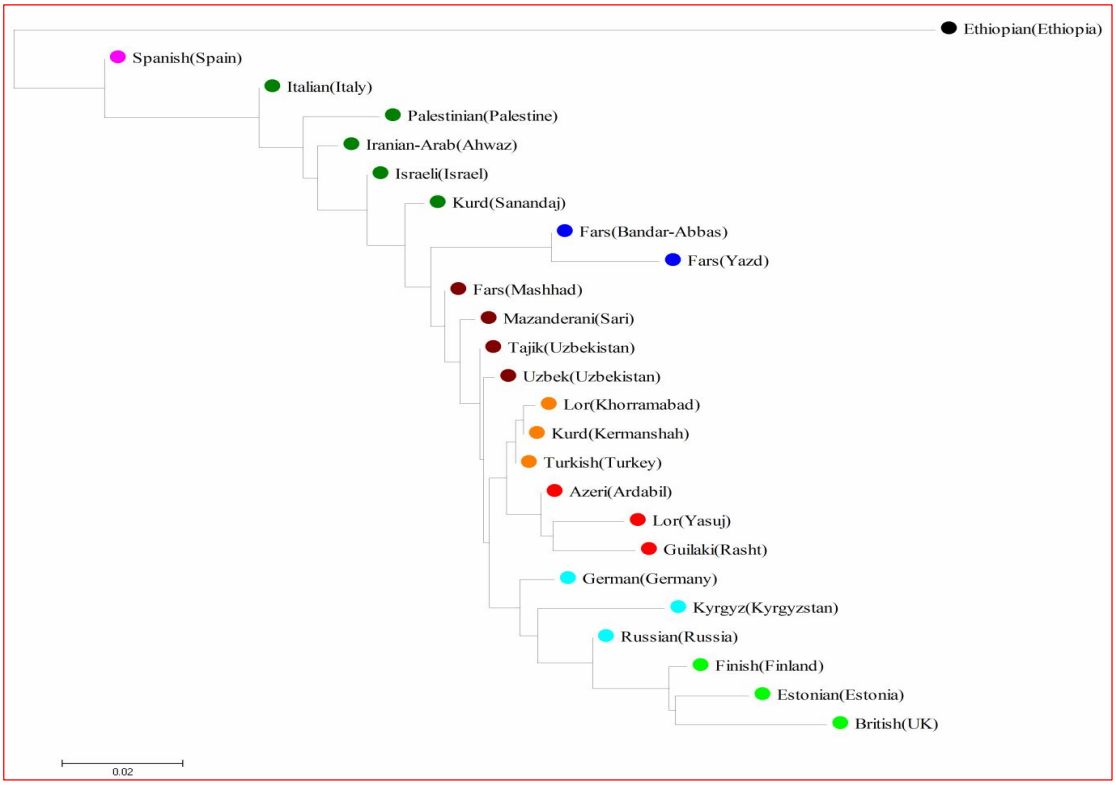
عدم توانایی در افتراق سویه‌ها در سطح فردی بر اساس هفت لوکوس Multilocus sequence typing (MLST) ادغام شده (۳/۵~) نشان داد که پلی‌مورفیسم‌های توالی DNA میان سویه‌های *hpEurope* از مکان‌های مختلف گسترش یافته است. به‌منظور بررسی نشانه‌های افتراق ژنتیکی که در سطح فردی قابل مشاهده نبود، F_{ST} مابین هر جفت جمعیت توصیف شده محاسبه شد. این آنالیز نشان داد که تعداد زیادی از جفت جمعیت‌ها به‌طور معناداری از هم متمایز بوده و از این‌رو اهمیت ساختار جغرافیایی در تغییرپذیری گسترده ژنتیکی مشخص می‌گردد. برای مثال اکثر جمعیت‌های ایرانی از اکثر جمعیت‌های اروپایی متمایز شدند. به‌منظور نشان دادن شمای کلی از این تنوع، درخت Neighbor-joining بر اساس ارزش‌های F_{ST} مابین هر جفت جمعیت ترسیم شد (شکل ۲). این درخت در یک نمای کلی، زیر ساختارهای قومی/ جغرافیایی قابل‌ملاحظه‌ای را در درون جمعیت *hpEurope* نشان داد. گروه‌های ایرانی در پنج خوشه قرار گرفتند، سه خوشه دیگر شامل جمعیت‌های غیر ایرانی بودند.

جمعیت عرب ایرانی مابین فلسطینی و اسراییلی (یهودیان بومی) دسته‌بندی شدند. کردهای سنندج در شمال غرب ایران نیز نزدیک به این گروه واقع شدند. دومین جمعیت کرد از کرمانشاه و لرهای خرم‌آباد در غرب ایران همراه با سویه‌هایی از ترک‌های ترکیه، یک خوشه به‌طور کامل مجزا را تشکیل دادند. دو جمعیت ساکن در حاشیه شمال شرقی ایران، از ساری و مشهد خوشه سوم را همراه با جمعیت‌های تاجیک و ازبک از ازبکستان تشکیل دادند. این سه خوشه مدارکی را برای تمایز قومی و جغرافیایی در درون ایران فراهم کرد و همچنین میانکنش‌های تاریخی را با جمعیت‌های بیرونی نشان داد.[۹۹]

مطالعه آنها همچنین نشان داد با وجود اینکه سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* ایرانی همه منشای اروپایی دارند، اما تفاوت دو تا ۱۰ برابری در شیوع سرطان معده بین نواحی شمال غرب- شمال و جنوب ایران وجود دارد.[۹۹] تفاوت جغرافیایی در پروفایل‌های آللی ژن‌های بیماری‌زای *هلیکوباکترپیلوری* (*cagA* ،*vacA*) که دارای جریان تکاملی سریع‌تر بوده و بیشتر تحت تأثیر فشارهای انتخابی هستند بین جمعیت‌های ایرانی در مناطق جغرافیایی با شیوع مختلف سرطان معده مورد بررسی قرار گرفت و پیشنهاد شد که آلل‌های *vacA* d1/-i1 می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای خطر در مناطق با شیوع بالای سرطان معده در ایران در نظر گرفته شوند (جدول ۱).[۵۰] همچنین مطالعات نشان داده است که بیش از ۷۰٪ از سویه‌های ایرانی *cagA* مثبت می‌باشند.[۱۰۰-۱۰۳]

فراوانی بالای ژن *cagA* اگرچه قابل تصور است اما لزوماً منجر به بیماری‌های شدید معده مانند زخم و سرطان معده نمی‌شود. چنین یافته‌ای ممکن است به‌دلیل تعداد زیاد الگوهای تنوع آللی در ژن بیماری‌زای *cagA* سویه‌های ایـرانی باشد.[۱۰۲] مطالعات مختلف ارتباط بین

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017



شکل ۲: درخت Neighbor-joining بر اساس ارزش‌های F_{ST} محاسبه‌شده بین جفت جمعیت‌ها در درون جمعیت *hpEurope*

ژنوتیپ‌های مشخص از *vacA* و خطر بالای زخم معده، آتروفی و سرطان معده نشان داده است.[۳۲و۴۷-۴۵] در جدول ۲ توزیع آلل‌های *vacA* و وضعیت *cagA* در میان سویه‌های جداشده از ایران در مطالعات مختلف نشان داده شده است. همان‌طوری که مشاهده می‌شود فراوانی آلل‌های s1 و m2 در ایران به‌طور معناداری بالا بوده و اکثر سویه‌های ایرانی دارای ژن *cagA* می‌باشند.[۴۷و۵۰و۱۰۰و۱۰۱و۱۰۵-۱۰۳] اگرچه به‌لحاظ 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.[۱۰۶] ارتباط بین ژنوتیپ‌های *vacA* *هلیکوباکترپیلوری*، به‌خصوص آلل‌های s1/m1/i1 و پیشرفت سرطان معده در ایران در مطالعات بی‌شمار نشان داده شده است.[۴۷و۵۱]

نتیجه‌گیری: *هلیکوباکترپیلوری* به‌لحاظ ژنتیکی، درجه‌ی بالایی از تنوع، از جمله اضافه‌ها، حذف‌ها و تغییرپذیری را در مقایسه با سایر گونه‌های باکتریایی گزارش شده، دارد. از این رو فرضیه‌ای شبه‌گونه‌ای در جمعیت *هلیکوباکترپیلوری* مطرح شد.

حفظ تنوع بالا در ژن‌های مرکزی (Core genes) و بیماری‌زا (Virulence) در نتیجه جهش و نوترکیبی درون‌گونه‌ای و بین‌گونه‌ای فراوان باعث شده که این باکتری با چالش‌های خاص در میزبان‌های فردی مقابله کرده و با شرایط نامناسب محیط معده سازگار شود و در نتیجه باعث تخریب بافتی و پی‌آمدهای بالینی گردد. بنابراین اگر بتوان با ریشه‌کنی *هلیکوباکترپیلوری* میزان نوترکیبی به جهش (نسبت r/m) را کاهش داد، بیماری‌زایی باکتریایی ممکن است کاهش پیدا کند در حالی‌که به‌احتمال زیاد حیات باکتریایی حفظ می‌شود. البته این فرضیه برای اثبات نیازمند طراحی آزمایش‌های بعدی می‌باشد.

پژوهش‌های آینده‌نگر نشان داده که ریشه‌کنی *هلیکوباکترپیلوری* به‌شدت موجب کاهش شیوع سرطان معده می‌شود. آزمایشات روی موش صحرایی هم این مطلب را تایید می‌کند.[۱۰۷] از این‌رو ریشه‌کنی آن در افراد در معرض خطر بالای شیوع سرطان معده توصیه می‌شود.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

جدول ۱: توزیع فراوانی آلل‌های *vacA* و ژن *cagA* سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* جداشده از نواحی شمال غرب- شمال و جنوب ایران به‌ترتیب نواحی با بروز بالا و پایین سرطان

ژنوتیپ‌ها	نواحی با بروز بالای سرطان معده (۴۱ سویه) تعداد (٪)	نواحی با بروز پایین سرطان معده (۳۶ سویه) تعداد (٪)	کل (۷۷ سویه) تعداد (٪)
vacA s1	۳۹ (۹۵/۱)	۳۵ (۹۷/۲)	۷۴ (۹۶/۱)
vacA s2	۲ (۴/۹)	۱ (۲/۸)	۳ (۳/۹)
vacA m1	۱۵ (۳۶/۶)	۷ (۱۹/۴)	۲۲ (۲۸/۶)
vacA m2	۲۶ (۶۳/۴)	۲۹ (۸۰/۶)	۵۵ (۷۱/۴)
vacA i1	*۲۵ (۶۱/۰)	*۹ (۲۵/۰)	*۳۴ (۴۴/۲)
vacA i2	*۱۶ (۳۹/۰)	*۲۷ (۷۵/۰)	*۴۳ (۵۵/۸)
vacA d1	*۲۴ (۵۸/۵)	*۹ (۲۵/۰)	*۳۳(۴۲/۹)
vacA d2	*۱۷ (۴۱/۵)	*۲۷ (۷۵/۰)	*۴۴ (۵۷/۱)
cagA^{+}	۳۱ (۷۵/۶)	۲۳ (۶۳/۹)	۵۴ (۷۰/۱)
cagA^{-}	۱۰ (۲۴/۴)	۱۳ (۳۶/۱)	۲۳ (۲۹/۹)
vacA d1/i1	*۲۱ (۵۱/۲)	*۶ (۱۶/۷)	*۲۷ (۳۵/۱)
vacA m1/i1	۱۴ (۳۴/۱)	۶ (۱۶/۷)	۲۰ (۲۶/۰)
vacA m1/d1	۱۵ (۳۶/۶)	۷ (۱۹/۴)	۲۲ (۲۸/۶)
vacA m1/*cagA*$^{+}$	۱۴ (۳۴/۱)	۷ (۱۹/۴)	۲۱ (۲۷/۳)
vacA d1/*cagA*$^{+}$	*۲۳ (۵۶/۱)	*۸ (۲۲/۲)	*۳۱ (۴۰/۳)
vacA i1/*cagA*$^{+}$	*۲۰ (۴۸/۸)	*۸ (۲۲/۲)	*۲۸ (۳۶/۴)
vacA m1/i2	۱ (۲/۴)	۱ (۲/۸)	۲ (۲/۶)
vacA m2/i1	۱۰ (۲۴/۴)	۳ (۸/۳)	۱۳ (۱۶/۹)
vacA m2i2	*۱۶ (۳۹/۰)	*۲۶ (۷۲/۲)	*۴۲ (۵۴/۵)
vacA m2/d1	۹ (۲۱/۹)	۲ (۵/۵)	۱۱ (۱۴/۳)
vacA m2/d2	*۱۷ (۴۱/۵)	*۲۷ (۷۵/۰)	*۴۴ (۵۷/۱)
vacA d1/i2	۳ (۷/۳)	۳ (۸/۳)	۶ (۷/۸)
vacA d2/i1	۳ (۷/۳)	۳ (۸/۳)	۶ (۷/۸)
vacA d2/i2	*۱۴ (۳۴/۱)	*۲۴ (۶۶/۷)	*۳۸ (۴۹/۳)
vacA m1/i1/*cagA*$^{+}$	۱۳ (۳۱/۷)	۶ (۱۶/۷)	۱۹ (۲۴/۷)
vacA m1/d1/*cagA*$^{+}$	۱۴ (۳۴/۱)	۷ (۱۹/۴)	۲۱ (۲۷/۳)
vacA m1/i1/d1	۱۴ (۳۴/۱)	۶ (۱۶/۷)	۲۰ (۲۶/۰)

* به‌لحاظ آماری معنادار می‌باشند (P=۰/۰۱۶، for *vacA* i1/*cagA*+ ؛P<۰/۰۰۵)

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

جدول ۲: توزیع فراوانی آلل‌های *vacA* و ژن *cagA* (٪) سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* جداشده از جمعیت‌های ایرانی

رفرنس‌ها	*cagA*+	*vacA* s2/m2	*vacA* s2/m1	*vacA* s1/m2	*vacA* s1/m1	*vacA* m2	*vacA* m1	*vacA* s2	*vacA* s1
۵۰	٦۵/۹	ND*	ND*	ND*	ND*	۷۵/٤	۲٤/٦	۵/۱	۹٤/۹
۱۰۳	۷٦/۲	۱۱/۹	۸/٤	۳۸/۵	٤۱/۳	۵۰/۳	٤۹/۷	۲۰/۳	۷۹/۷
۱۰۱	ND*	۲۰/۰	۸/۰	٤۲/۰	۲۳/۰	٦۱/۰	۳۱/۰	۲۸/۰	٦۹/۰
۱۰۵	ND*	۳/۰	۲۳/۰	۳۳/۰	۲۷/۰	۵۵/۰	۳۳/۰	۲۷/۰	۷۱/۰
۱۰۰	۷٦/۰	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	۲۸/۸	۷۱/۲
٤۷	۸٦/۳	۱۹/۸	۰/۰	۳۵/٦	٤۲/۵	۵۷/۵	٤۵/۲	۱۹/۲	۸۰/۸
۱۰٤	۷٦/٦	۲۷/۷	۰/۰	٤۱/۷	۳۰/۷	٦۹/۳	۳۰/۷	۲۷/۷	۷۲/۳
٤۷، ۵۰، ۱۰۰ ۱۰۱، ۱۰۵-۱۰۳	٦۵/۹-۸٦/۳	۳/۰-۲۷/۷	۰/۰-۲۳/۰	۳۳/۰-٤۲/۰	۲۳/۰-٤۲/۵	۵۰/۳-۷۵/٤	۲٤/٦-٤۹/۷	۵/۱-۲۸/۸	٦۹/۰-۹٤/۹

* داده‌ای وجود نداشت (ND: No Data)

References

1. Robin Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;321(8336): 1273-5.
2. Archer JR, Romero S, Ritchie AE, Hamacher ME, Steiner BM, Bryner JH, et al. Characterization of an unclassified microaerophilic bacterium associated with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1988;26(1):101-5.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
4. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H+-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization. *Science* 2000;287(5452):482-5.
5. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 3:51-65.
6. International Agency for Research on Cancer (IARC). Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter Pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. France: Lyon, 1994.
7. Atherton JC, Cover TL, Papini E, Telford JL. Vacuolating cytotoxin. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. Helicobacter Pylori: Physiology and Genetics. Washington, DC: ASM Press; 2001.
8. Ashour AA, Magalhães PP, Mendes EN, Collares GB, de Gusmão VR, Queiroz DM, et al. Distribution of vacA genotypes in Helicobacter pylori strains isolated from Brazilian adult patients with gastritis, duodenal ulcer or gastric carcinoma. *FEMS Immunol Med Microbio* 2002;33(3):173-8.
9. Karlin S. Detecting anomalous gene clusters and pathogenicity islands in diverse bacterial genomes. *Trends Microbiol* 2001;9(7): 335-43.
10. 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(7130):915-8.
11. Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002;2(1):28-37.
12. Peek RM Jr, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006;208(2):233-48.
13. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50 (suppl 3):iii19-iii24.
14. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. *Nature* 1997;388(6642):539-47.
15. Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen Helicobacter pylori. *Nature* 1999;397(6715): 176-80.
16. 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(26):15056-61.
17. 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(5612):1582-5.
18. 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(12):5033-8.
19. 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(7):e1001036.
20. Suerbaum S, Smith JM, Bapumia K, Morelli G, Smith NH, Kunstmann E, et al. Free recombination within Helicobacter pylori. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(21):12619-24.
21. Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of Helicobacter pylori and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest* 2009; 119(9):2475-87.
22. 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(1):37-42.
23. Massarrat S, Saberi-Firoozi M, Soleimani A, Himmelmann GW, Hitzges M, Keshavarz H. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(5):427-33.
24. Peek RM Jr, Fiske C, Wilson KT, et al. Role of innate immunity in Helicobacter pylori-induced gastric malignancy. *Physiol Rev* 2010;90(3):831-58.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

25. Argent RH, Thomas RJ, Aviles-Jimenez F, Letley DP, Limb MC, El-Omar EM, et al. Toxigenic Helicobacter pylori infection precedes gastric hypochlorhydria in cancer relatives, and H. pylori virulence evolves in these families. *Clin Cancer Res* 2008;14(7): 2227-35.
26. Ahmed N. Replicative genomics can help Helicobacter fraternity usher in good times. *Gut Pathog* 2010;2(1):25.
27. Kim YS, Kim N, Kim JM, Kim MS, Park JH, Lee MK, et al. Helicobacter pylori genotyping findings from multiple cultured isolates and mucosal biopsy specimens: strain diversities of Helicobacter pylori isolates in individual hosts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(5):522-8.
28. González-Valencia G, Atherton JC, Muñoz O, Dehesa M, la Garza AM, Torres J. Helicobacter pylori vacA and cagA genotypes in Mexican adults and children. *J Infect Dis* 2000;182(5):1450-4.
29. Kidd M, Lastovica AJ, Atherton JC, Louw JA. Heterogeneity in the Helicobacter pylori vacA and cagA genes: association with gastroduodenal disease in South Africa? *Gut* 1999;45(4):499-502.
30. Mukhopadhyay AK, Kersulyte D, Jeong JY, Datta S, Ito Y, Chowdhury A, et al. Distinctiveness of genotypes of Helicobacter pylori in Calcutta, India. *J Bacteriol* 2000;182(11):3219-27.
31. Pan ZJ, van der Hulst RW, Feller M, Xiao SD, Tytgat GN, Dankert J, et al. Equally high prevalences of infection with cagA-positive Helicobacter pylori in Chinese patients with peptic ulcer disease and those with chronic gastritis-associated dyspepsia. *J Clin Microbiol* 1997;35(6):1344-7.
32. 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(30):17771-7.
33. Blaser MJ. Role of vacA and the cagA locus of Helicobacter pylori in human disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10 Suppl 1:73-7.
34. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén 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(22):12778-83.
35. Jung SW, Sugimoto M, Graham DY, Yamaoka Y. homB status of Helicobacter pylori as a novel marker to distinguish gastric cancer from duodenal ulcer. *J Clin Microbiol* 2009;47(10):3241-5.
36. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2005;128(4):833-48.
37. Ohno T, Sugimoto M, Nagashima A, Ogiwara H, Vilaichone RK, Mahachai V, et al. Relationship between Helicobacter pylori hopQ genotype and clinical outcome in Asian and Western populations. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(3):462-8.
38. 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(10): 1227-36.
39. Yamaoka Y, Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of Helicobacter pylori oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* 2002;123(2):414-24.
40. 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(8):2258-63.
41. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(13):7533-8.
42. Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from Helicobacter pylori. *J Biol Chem* 1992;267 (15):10570-5.
43. Cover TL, Tummuru MK, Cao P, Thompson SA, Blaser MJ. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among Helicobacter pylori strains. *J Biol Chem* 1994;269(14): 10566-73.
44. Cover TL. The vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori. *Mol Microbiol* 1996;20(2):241-6.
45. 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(1):91-9.
46. 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(3):690-6.
47. 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(3):926-36.
48. 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(11):3493-500.
49. González 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(5):867-74.
50. 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(6):330-7.
51. Douraghi M, Talebkhan Y, Zeraati H, Ebrahimzadeh F, Nahvijoo A, Morakabati A, et al. Multiple gene status in Helicobacter pylori strains and risk of gastric cancer development. *Digestion* 2009;80(3):200-7.
52. Atherton JC. CagA: a role at last. *Gut* 2000;47(3):330-1.
53. Choi KD, Kim N, Lee DH, Kim JM, Kim JS, Jung HC, et al. Analysis of the 3' variable region of the cagA gene of Helicobacter pylori isolated in Koreans. *Dig Dis Sci* 2007;52(4):960-6.
54. 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(10):2111-5.
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(12):5791-5.
56. 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(8):1138-44.
57. Noto JM, Peek RM Jr. The Helicobacter pylori cag Pathogenicity Island. *Methods Mol Biol* 2012;921:41-50.
58. 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(Pt 2):144-8.
59. 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(5):1799-809.
60. Peek RM Jr, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ Helicobacter pylori strains. *Lab Invest* 1995;73(6):760-70.
61. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, Pérez-Pérez GI, Wang S, Miller GG, et al. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(12):863-8.
62. Chen CY, Wang FY, Wan HJ, Jin XX, Wei J, Wang ZK, et al. Amino acid polymorphisms flanking the EPIYA-A motif of Helicobacter pylori CagA C-terminal region is associated with gastric cancer in east China: experience from a single center. *J Dig Dis* 2013;14(7):358-65.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

63. 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(4):971-80.
64. 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 21;16(31):3936-43.
65. Hatakeyama M, Higashi H. Helicobacter pylori CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005;96(12): 835-43.
66. 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(11):e7736.
67. Azuma T, Yamazaki S, Yamakawa A, Ohtani M, Muramatsu A, Suto H, et al. Association between diversity in the Src homology 2 domain: Containing tyrosine phosphatase binding site of Helicobacter pylori CagA protein and gastric atrophy and cancer. *J Infect Dis* 2004;189(5):820-7.
68. Breurec S, Guillard B, Hem S, Brisse S, Dieye FB, Huerre M, et al. Evolutionary history of Helicobacter pylori sequences reflect past human migrations in Southeast Asia. *PLoS One* 2011;6(7):e22058.
69. 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(2):559-67.
70. Jones KR, Joo YM, Jang S, Yoo YJ, Lee HS, Chung IS, et al. Polymorphism in the CagA EPIYA motif impacts development of gastric cancer. *J Clin Microbiol* 2009;47(4):959-68.
71. 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(4):248-55.
72. 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(7):668-73.
73. Chomvarin C, Phusri K, Sawadpanich K, Mairiang P, Namwat W, Wongkham C, et al. Prevalence of cagA EPIYA motifs in Helicobacter pylori among dyspeptic patients in northeast Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012;43(1): 105-15.
74. Yamazaki S, Yamakawa A, Okuda T, Ohtani M, Suto H, Ito Y, et al. Distinct diversity of vacA, cagA, and cagE genes of Helicobacter pylori associated with peptic ulcer in Japan. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):3906-16.
75. 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(4):1181-90.
76. Nguyen LT, Uchida T, Murakami K, Fujioka T, Moriyama M. Helicobacter pylori virulence and the diversity of gastric cancer in Asia. *J Med Microbiol* 2008;57(Pt 12):1445-53.
77. 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(1):172-7.
78. 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 South-eastern Sweden. *BMC Microbiol* 2012;12:129.
79. 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(2):342-9.
80. Azuma T, Yamakawa A, Yamazaki S, Fukuta K, Ohtani M, Ito Y, et al. Correlation between variation of the 3' region of the cagA gene in Helicobacter pylori and disease outcome in Japan. *J Infect Dis* 2002;186(11):1621-30.
81. 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(1): 40-5.
82. Ferreira RM, Machado JC, Leite M, Carneiro F, Figueiredo C. The number of Helicobacter pylori CagA EPIYA C tyrosine phosphorylation motifs influences the pattern of gastritis and the development of gastric carcinoma. *Histopathology* 2012;60(6): 992-8.
83. Occhialini A, Marais A, Urdaci M, Sierra R, Muñoz N, Covacci A, et al. Composition and gene expression of the cag pathogenicity island in Helicobacter pylori strains isolated from gastric carcinoma and gastritis patients in Costa Rica. *Infect Immun* 2001;69(3):1902-8.
84. Björkholm B, Sjölund 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 (25):14607-12.
85. Kersulyte D, Chalkauskas H, Berg DE. Emergence of recombinant strains of Helicobacter pylori during human infection. *Mol Microbiol* 1999;31(1):31-43.
86. Kraft C1, Stack A, Josenhans C, Niehus E, Dietrich G, Correa P, et al. Genomic changes during chronic Helicobacter pylori infection. *J Bacteriol* 2006;188(1):249-54.
87. Carroll IM, Ahmed N, Beesley SM, Khan AA, Ghousunnissa S, Moráin CA, et al. Microevolution between paired antral and paired antrum and corpus Helicobacter pylori isolates recovered from individual patients. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 7):669-77.
88. Solnick JV, Hansen LM, Salama NR, Boonjakuakul JK, Syvanen M. Modification of Helicobacter pylori outer membrane protein expression during experimental infection of rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(7):2106-11.
89. Alvi A, Devi SM, Ahmed I, Hussain MA, Rizwan M, Lamouliatte H, et al. Microevolution of Helicobacter pylori type IV secretion systems in an ulcer disease patient over a ten-year period. *J Clin Microbiol* 2007;45(12):4039-43.
90. Akhter Y, Ahmed I, Devi SM, Ahmed N. The co-evolved Helicobacter pylori and gastric cancer: trinity of bacterial virulence, host susceptibility and lifestyle. *Infect Agent Cancer* 2007;2:2.
91. Armitano RI, Matteo MJ, Goldman C, Wonaga A, Viola LA, De Palma GZ, et al. Helicobacter pylori heterogeneity in patients with gastritis and peptic ulcer disease. *Infect Genet Evol* 2013;16:377-85.
92. 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(11):4358-63.
93. Lee HS, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kim WH. Tumour suppressor gene expression correlates with gastric cancer prognosis. *J Pathol* 2003;200(1):39-46.
94. Holmberg J, Genander M, Halford MM, Annerén C, Sondell M, Chumley MJ, et al. EphB receptors coordinate migration and proliferation in the intestinal stem cell niche. *Cell* 2006;125(6):1151-63.
95. 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(1):40-6.
96. Babaei M, Pourfarzi F, Yazdanbod A, Chiniforush MM, Derakhshan MH, Mousavi SM, et al. Gastric cancer in Ardabil, Iran: a review and update on cancer registry data. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(3):595-9.
97. 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(1):113-8. Erratum in: *Int J Cancer*, Note: 2003;107(6):1059.
98. Fallah M. Cancer Incidence in Five Provinces of Iran: Ardebil, Gilan, Mazandaran, Golestan and Kerman, 1996-2000. Academic Dissertation, Medical School of the University of Tampere, 20th March, 2007.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

99. 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(3):e9645.
100. 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(5):1774-9.
101. 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(4):290-3.
102. LatifiNavid 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* 2011;15(4):283-92.
103. 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. *Int J Med Microbiol* 2011g;301(6):506-12.
104. 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(32):5205-10.
105. 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(1):3-5.
106. Latifi-Navid S, Siavoshi F, Mohammadi S. Genetic Heterogeneity of Helicobacter pylori Putative Virulence Genes and Association with Clinical Outcomes, Recent Studies and Future Perspectives. *Govaresh* 2011;16(2):111-23.
107. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115(3):642-48.

TUMJ monthly Tehran University Medical Journal
Tehran University Medical Journal, December 2014; Vol. 72, No. 9: 575-587 Review Article

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 6:55 IRST on Sunday September 24th 2017

Helicobacter pylori virulence genes and microevolution in host and the clinical outcome: *review article*

Seyedeh Zahra Bakhti M.Sc.
Saeid Latifi-Navid Ph.D.*
Saber Zahri Ph.D.

Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

* Corresponding author: Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran, Postal code: 1136756199
Tel: +98-21-22407088
E-mail: slatifin@yahoo.com

Abstract

Received: 23 May 2014 Accepted: 27 Oct. 2014 Available online: 11 Dec. 2014

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is the causative agent in development of gastroduodenal diseases, such as chronic atrophic gastritis, peptic ulcers, mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, and gastric cancer. *H. pylori* has been associated with inflammation in cardia, showing the fact that infection with this bacterium could also be a risk factor for gastric cardia cancer. Gastric cancer is the fourth most common cancer worldwide. This is the second leading cause of cancer-related deaths, and approximately 700,000 people succumb each year to gastric adenocarcinoma. It has been estimated that 69% of the Iranian population currently harbor *H. pylori* infection. The prevalence of duodenal ulcer and gastric cancer is high in Iranian populations. However, this has been largely influenced by geographic and/or ethnic origin. Epidemiology studies have shown that host, environmental, and bacterial factors determine the outcome of *H. pylori* infection. The bacterium contains allelic diversity and high genetic variability into core- and virulence-genes and that this diversity is geographically and ethnically structured. The genetic diversity within *H. pylori* is greater than within most other bacteria, and its diversity is more than 50-fold higher than that of human DNA. The maintenance of high diversification makes this bacterium to cope with particular challenges in individual hosts. It has been reported that the recombination contributed to the creation of new genes and gene family. Furthermore, the microevolution in *cagA* and *vacA* genes is a common event, leading to a change in the virulence phenotype. These factors contribute to the bacterial survival in acidic conditions in stomach and protect it from host immune system, causing tissue damage and clinical disease. In this review article, we discussed the correlation between *H. pylori* virulence factors and clinical outcomes, microevolution of *H. pylori* virulence genes in a single host, microevolution of *H. pylori* during primary infection and progression of atrophic gastritis to adenocarcinoma, and *H. pylori* infection status in Iran. Finally, we put forward the hypothesis that if the pattern of nucleotide sequence evolution shifts from recombination (r) to mutation (m) and the r/m ratio is reduced, bacterial pathogenicity may be reduced while maintaining the bacterial life. However, this hypothesis should be further studied with future experiments.

Keywords: biological evolution, *Helicobacter pylori*, Iran, peptic ulcer, stomach neoplasms, virulence genes.