

نقش اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳ در عفونت هلیکوباکتر پیلوری و سرطان دستگاه گوارش: مرور سیستماتیک

چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۱۹ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۹/۲۶ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۱۱/۰۱

فاطمه کیایی^۱، کیانا بهانی^۲، حشمت شاهی^{*}

۱- گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی پزشکی.

تلفن: ۰۲۱-۲۲۹۰۱۴۷۵

E-mail: Shahi@sbmu.ac.ir

زمینه و هدف: آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter Pylori*) شایع بوده و پیامدهای زیانبار آن ممکن است از گاستریت مزمن تا کارسینوم معده متفاوت باشد. التهاب مزمن می‌تواند علت اصلی پیشرفت بیماری باشد که عمیقاً تحت تاثیر پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و ایمنی هومورال است. از نقطه نظر ایمنی سلولار، این مطالعه با هدف روشن کردن ارتباط پیچیده بین اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳ در زمینه بیماری‌های مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری و اختلالات التهابی دستگاه گوارش است.

روش بررسی: در این بررسی در پایگاه داده PubMed با استفاده از فرمت MESH کلمات کلیدی "هلیکوباکتر پیلوری" و "اینترلوکین ۲۱" و "اینترلوکین ۲۳" و "سرطان معده" جهت جستجوی مطالعات انگلیسی زبان استفاده شد. مقالاتی که مروری، گزارش موردی و یا نامه به سردبیر بودند حذف شدند.

یافته‌ها: اینترلوکین ۲۳ با تحریک سلول‌های T و کاهش تولید اینترلوکین ۱۰، التهاب روده را تشدید می‌کند، درحالی‌که سلول‌های T فاقد گیرنده اینترلوکین ۲۳ باعث افزایش Treg و حفظ هموستاز روده می‌شوند. اینترلوکین ۲۱ در التهاب مزمن بافت روده و معده نقش دارد، سطح آن در بیماران کولیت اولسراتیو بالاست و موجب جذب سلول‌های التهابی و افزایش التهاب و رگزایی می‌شود.

نتیجه‌گیری: Th17 دارای اثرات دوگانه ضدمیکروبی هستند. وجود سایتوکین‌های مرتبط، مانند اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳، برای حفظ سلول‌های Th17 و نقش‌های حمایت آن در پاسخ‌های ایمنی هومورال نظیر تولید آنتی‌بادی‌ها ضروری است. درک درستی از تعامل پویا بین پاسخ‌های ایمنونولوژیک در بیماری‌های مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری و فرآیندهای التهابی ممکن است توسعه مداخلات درمانی مبتنی بر علم ایمنی شناسی را افزایش دهد.

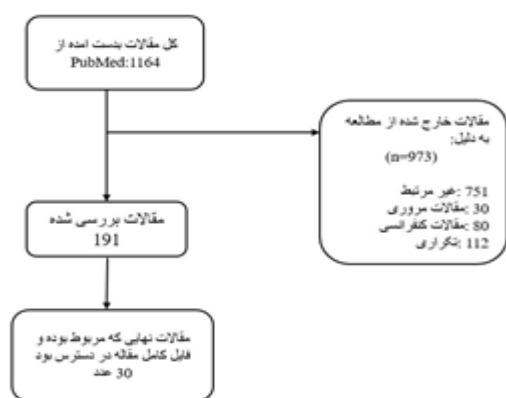
کلمات کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، سرطان معده، اینترلوکین ۲۱، اینترلوکین ۲۳.

مقدمه

سرطان‌زایی شناخته شده است. تنوع ژنتیکی در هلیکوباکتر پیلوری نرخ فوق‌العاده بالایی را دارد و آن را به یکی از گونه‌های باکتریایی تبدیل می‌کند که می‌تواند دارای ویژگی‌های بیماری‌زایی خفیف تا شدید داشته باشد.^۱ اکثر افراد آلوده به باکتری بدون علامت هستند، ولی ۱۰٪ از این بیماران به زخم معده مبتلا می‌شوند، یک تا سه

عفونت هلیکوباکتر پیلوری (*H. Pylori*) به‌عنوان یک مسئله مهم بهداشت جهانی ظاهر شده است، زیرا بیش از ۵۰٪ از جمعیت انسانی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و به‌عنوان یک محرک برای شروع مسیرهای

gene A) و سیتوتوکسین واکوئله کننده (Vacuolating cytotoxin A) مهم‌ترین اجزای باکتریایی هلیکوباکتر پیلوری هستند که به خوبی مطالعه شده‌اند. سیستم ترشح Cag نوع CAGT4SS (CagT4SS) IV اجزای هلیکوباکتر پیلوری را توسط پروتئین‌های موجود در غشای خارجی (Outer membrane protein, OMP) وارد سلول‌های میزبان می‌کند.^۶



نمودار ۱: نتایج جستجو و انتخاب مقالات براساس چک لیست پریزما

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که محصولات CagA در القای سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و فعال‌سازی سلول‌های T در میزبان نقش دارند که باعث افزایش قابل توجه اینترلوکین هشت شده که منجر به گاستریت شدیدتر و بیماری زخم یا افزایش شیوع GC در بیماران آلوده به هلیکوباکتر پیلوری می‌شوند که ژن CagA آنها مثبت است.^۷ تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که سطح سرمی ویا بیان ژنی ژن‌های اینترلوکین ۲۳ و اینترلوکین ۲۱ در بیماران هلیکوباکتر پیلوری با یا بدون CagA با همدیگر متفاوت بوده و قابل بررسی می‌باشند.^۸ در مطالعات مختلفی هم مشاهده شده است که این باکتری می‌تواند بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی اینترلوکین شش، اینترلوکین یک بتا و اینترلوکین ۲۳ ناشی از (Dendritic cells) را در کشت‌های آزمایشگاهی افزایش دهد.^۹ فاکتور دیگری که این باکتری با آن قدرت تهاجمی خود را در بدن میزبان حفظ می‌کند سیتوتوکسین واکوئله

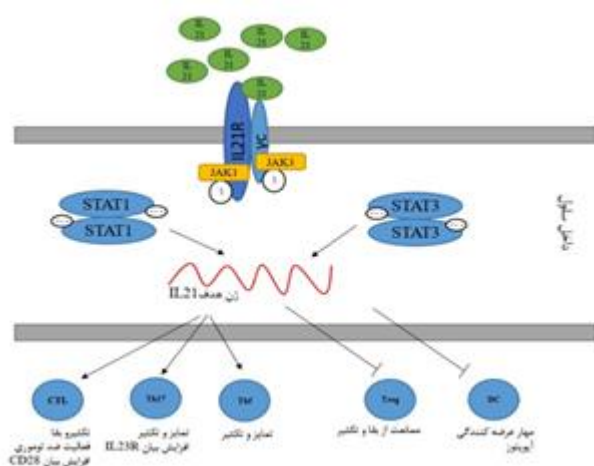
درصد ممکن است به سرطان معده (Gastric cancer) مبتلا شوند و ۱/۰٪ در معرض خطر ابتلا به لنفوم بافت لنفاوی مرتبط با مخاط (Mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) هستند.^۲ ایجاد بیماری به دنبال عفونت هلیکوباکتر پیلوری نیز با موقعیت جغرافیایی و پیشینه قومی می‌تواند در ارتباط باشد، به‌طوری که افرادی که در کشورهای آسیایی زندگی می‌کنند بیشترین میزان ابتلا به سرطان دستگاه گوارش یا Gastro-intestinal Cancer را نشان می‌دهند.^۳ با این حال، یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که Th17، نقش مهمی را به‌عنوان یک سلول ایمنی کمک کننده در زمینه عفونت هلیکوباکتر پیلوری ایفا می‌کند.^۴ سیتوکین‌های مرتبط با Th-17 که شامل اینترلوکین ۱۷، اینترلوکین شش، اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳ می‌شوند و در مطالعات مختلفی مشاهده شده است که با اختلالات خودایمنی، آلرژی و اختلالات ایمنی نسبت به پاتوژن‌ها ارتباط دارند.^۵ اینترلوکین ۱۷ از طریق اینترلوکین ۲۱ یا اینترلوکین ۲۳ عمل می‌کند و بنابراین در گسترش و رشد T helper 17 نقش مهمی دارند.

روش بررسی

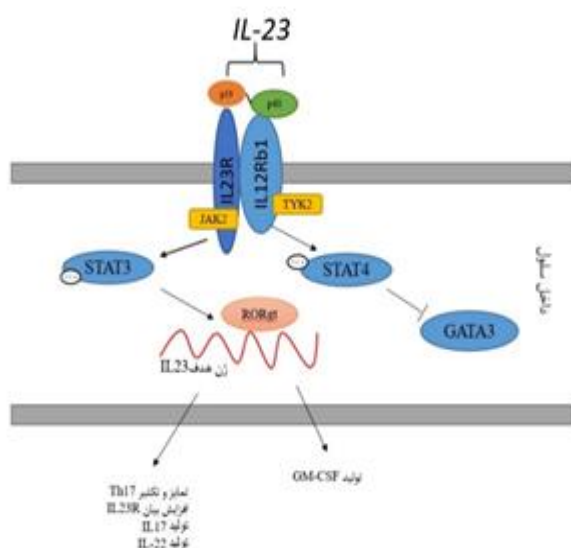
این مطالعه قصد دارد به بررسی ارتباط سیستم ایمنی میزبان با هلیکوباکتر پیلوری با تاکید بر اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳ بپردازد. در این بررسی در پایگاه داده PubMed با استفاده از فرمت MESH کلمات کلیدی "هلیکوباکتر پیلوری" و "اینترلوکین ۲۱" و "اینترلوکین ۲۳" و "سرطان معده" جهت جستجوی مطالعات انگلیسی زبان استفاده شد. مقالاتی که مروری، گزارش موردی و یا نامه به سردبیر بودند حذف شدند. به‌دست آوردن بیش در مورد رابطه بین این سیتوکین‌ها برای درک عمیق‌تر از پاتوژن عفونت هلیکوباکتر پیلوری و بیماری‌های مربوط به التهاب دستگاه گوارش می‌تواند مفید باشد. در نمودار ۱ نتایج جستجو و انتخاب مقالات براساس چک لیست پریزما نشان داده شده است.

یافته‌ها

آنتی‌ژن‌های هلیکوباکتر پیلوری و پاسخ سیستم ایمنی میزبان پس از شناسایی آنها، سیتوکین‌های مرتبط با ژن A (cytotoxin-associated



شکل ۱: نمایش شماتیک مسیرهای سیگنال‌دهی اینترلوکین ۲۱ و اثرات بیولوژیکی اصلی آن بر سلول‌های هدف.



شکل ۲: نمایش شماتیک مسیرهای سیگنال‌دهی اینترلوکین ۲۳ و اثرات بیولوژیکی اصلی آن بر سلول‌های هدف.

کننده A می‌باشد. VacA مولکول‌های فعال کننده Cluster of differentiation-40 (Cluster of differentiation) را در DC سرکوب می‌کند که ممکن است سلول‌های T را تضعیف کرده و تحمل را افزایش دهد.^{۱۰} علاوه بر این باکتری دارای آنزیمی است با نام پروتئین اوره آز که دارای دو زیرواحد A (UreA) و زیرواحد B (UreB) می‌باشد به وفور تولید می‌شود که تا پنج درصد از پروتئین سلولی باکتری را تشکیل می‌دهد. UreB به کلونیزاسیون کمک می‌کند و پاسخ‌های ایمنی قوی را القا می‌کند.^{۱۱}

مروزی بر اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳، اینترلوکین ۲۱ سایتوکاینی است که توسط Th17 و سلول‌های Th1 و سلول‌های کمکی فولیکولی (T follicular helper)، سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer cell) تولید می‌شود. اینترلوکین ۲۱ در فعال‌سازی، تکثیر و بقای سلول‌های CD4+T و سلول‌های B، در فعال‌سازی عملکردی سلول‌های CD8+T و سلول‌های NK نقش دارد، تمایز Treg را سرکوب می‌کند و عملکرد DCs را مهار می‌کند.^{۱۲}

ساختار و عملکرد اینترلوکین ۲۱ در شکل شماره ۱ به نمایش درآمده است. گیرنده اینترلوکین ۲۱ در بسیاری از سلول‌ها، از جمله سلول‌های ایمنی (سلول‌های T، سلول‌های B، DC و NK) و سلول‌های غیرایمنی (سلول‌های اپیتلیال، فیبروبلاست و سلول‌های اندوتلیال) بیان می‌شود.^{۱۳}

ساختار اینترلوکین ۲۳ نیز در شکل شماره ۲ به نمایش درآمده است. این اینترلوکین به طور خاص در تحریک و بقا Th17 نقش دارد. این سلول نیز در تولید سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین ۱۷ نقش دارند که برای دفاع در برابر عفونت‌های باکتریایی و قارچی ضروری است.^{۱۴} عملکرد اینترلوکین ۲۳ در پیوند دادن پاسخ‌های ذاتی و ایمنی تطبیقی شبیه به اینترلوکین ۱۲ است. هر دو سیتوکین در التهاب روده افزایش می‌یابند ولی اینترلوکین ۱۲، IFN γ و Th1 را تحریک می‌کند، در حالی که اینترلوکین ۲۳ مستقیماً IFN γ را تحریک نمی‌کند، بلکه بر روی سلول‌های خاطره عمل می‌کند و Th17 را افزایش می‌دهد. در غیاب TGF- β ، اینترلوکین ۲۳، همراه با سایر سایتوکین‌های پیش‌التهابی مثل اینترلوکین شش، به افزایش تمایز Th17 کمک می‌کند.^{۱۵} ارتباط اینترلوکین ۲۱ و ۲۳ با التهاب دستگاه گوارش، اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳ که با Th17 مرتبط هستند، به وضوح نقش محافظتی و بیماری‌زایی را در روده نشان می‌دهند.

با این حال Th17 تنها مورد مرتبط با اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳ نیست زیرا تنظیم متقابل با سلول‌های کلاسیک Th1 وجود دارد که توسط IFN γ فعال می‌شوند.^{۱۶} اینترلوکین ۲۳ قادر به تحریک سلول‌های T خاطره (Tm) برای تولید IFN γ است که نشان دهنده

پیلوری نوترکیب انسانی، می‌توان مسیر IL-17A/IL-17RA/NF-kB را فعال کرد.^{۲۲} این پژوهش نشان داد که اینترلوکین ۲۳ با اتصال به گیرنده‌اش و تنظیم مسیر SIG3، پیشرفت سرطان معده را با ترویج مهاجرت سلول‌های سرطانی تسهیل می‌کند. این کشف، درک جدیدی از نقش سرطان‌زای اینترلوکین ۲۳ در روند پیشرفت سرطان معده ارائه می‌دهد.^{۲۳} نقش پلی مرفیسم ژنتیکی اینترلوکین‌ها در ایجاد سرطان دستگاه گوارش، اینترلوکین‌ها در سطوح متفاوتی بیان می‌شوند، در نتیجه باعث پاسخ‌های التهابی متمایزی خواهند شد که بر شدت بیماری تأثیر می‌گذارد.

در رابطه با پلی مرفیسم ژن اینترلوکین ۲۱ در انواع rs907715، rs2221903 و rs12508721 چند شکلی‌های ژنی مشاهده شده است. تحقیقات اخیر ارتباط بین این پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) و ضایعات پیش سرطانی معده را مورد بررسی قرار داد که شامل ۵۸۸ بیمار و ۲۹۰ فرد سالم بود. یافته‌ها نشان داد که تنها ژنوتیپ rs907715 اینترلوکین ۲۱ به‌طور معناداری با آتروفی و متاپلازی روده مرتبط بود.

پلی مورفیسم‌ها می‌توانند بر تنظیم رونویسی، سنتز پروتئین و تکثیر سلولی تأثیر بگذارند.^{۲۴} با این وجود، پلی مورفیسم در گیرنده اینترلوکین ۲۳ در مطالعه‌ای شامل ۴۷۹ بیمار و ۴۸۳ کنترل، بررسی شد که بیماران با ژنوتیپ‌های GG rs1884444 و CC rs6682925 گیرنده اینترلوکین ۲۳ نرخ بقای کمتری را نشان دادند.^{۲۵}

هلیکوباکتر پیلوری چندین قرن است که یک پاتوژن انسانی بوده و استراتژی‌های مختلفی برای فرار از پاسخ ایمنی در طول کلونیزاسیون ایجاد کرده است. پی بردن به اینکه در هر مرحله از پاتوژن بیماری یا عفونت کدام سلول یا پاسخ ایمنی نقش اول را بازی می‌کند بسیار جذاب است.

در مطالعات این چنینی ماهیت دوگانه Th17 و سایتوکاین‌های مرتبط با آن همچنان موضوع بحث است. با این وجود، فاکتورهای لازم برای تمایز Th17 در انسان باید با احتیاط تفسیر شوند، زیرا در بسیاری از مطالعات از خون محیطی استفاده شده است که ممکن است منعکس کننده قرار گرفتن در معرض آنتی‌ژن بیشتر در افراد خاص باشد. محرک‌هایی که در محیط التهابی یا عفونی می‌توانند بر تمایز سلول‌های T تأثیر بگذارد به حاد یا مزمن بودن آنها بستگی دارد. پتانسیل سلول‌های تنظیم‌کننده FOXP3+T برای تمایز به

نقش بیماری‌زایی آن است.^{۱۴} این مطالعه نشان می‌دهد که موش‌هایی که دچار حذف در ژن گیرنده اینترلوکین ۲۱ شده‌اند، نسبت به موش‌های دارای کمبود (Signal transducer and activator of transcription 3) کمتر بیمار هستند زیرا اینترلوکین ۲۱ از طریق STAT3 سیگنال ایجاد می‌کند.^{۱۶}

اثرگذاری اینترلوکین ۲۱ ناشی از Th1 و Th17 در مناطق التهاب مزمن قابل توجه است. در بافت بیماران، اینترلوکین ۲۱ عمدتاً توسط سلول‌های CD4+T تولید می‌شد که IFN γ را نیز بیان می‌کردند و مشاهده شد که، موش‌های فاقد اینترلوکین ۲۱ با کاهش Th1 و Th17 از کولیت در امان بودند.^{۱۷}

اما در رابطه با اینترلوکین ۲۳ مشاهده شد که نمی‌تواند تولید اینترلوکین ۱۰ را برای سرکوب سیستم ایمنی القا کند، بنابراین فنوتیپ Th17 بیماری‌زا در مقایسه با سلول‌های کشت شده تحت تأثیر TGF- β و اینترلوکین شش گسترش یافت.^{۱۸} این یافته‌ها نشان می‌دهد که اینترلوکین ۲۳ ممکن است التهاب روده را از طریق عملکرد سلول‌های T و با مهار جمعیت محافظ مخاط افزایش دهد.

اثرات اینترلوکین ۲۱ و ۲۳ در سرطان‌های دستگاه گوارش، در بیماران آلوده به هلیکوباکتر پیلوری ایجاد سرطان معده بیشتر از سایر افراد اتفاق می‌افتد.^{۱۹}

بحث

همانطور که پیش‌تر اشاره شد، کلونیزاسیون باکتریایی موجب افزایش سلول‌های Treg و پاسخ ناکافی توسط سلول‌های Th می‌شود و با ایجاد التهاب و استرس اکسیداتیو در آسیب به DNA نقش دارد.^{۲۰} میوفیبروبلاست‌های معده (Gastric mesenchymal myofibroblasts, GMF) که به‌عنوان سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن (APC) در بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری و سرطان معده عمل می‌کنند، با افزایش سطوح بیان mRNA مربوط به اینترلوکین شش، TGF- β و اینترلوکین ۲۱، به حفظ القای پاسخ‌های Th17 کمک می‌کنند و اثر سینرژیستی IL-17/IL-23 را در بدخیمی‌های مرتبط با التهاب، از جمله نئوپلاسم‌های معده، تأیید کرده‌اند. سطوح سیتوکین‌ها با مراحل بیماری همبستگی مثبت نشان دادند.^{۲۱} در یک کار تحقیقاتی نشان داده شد که با تحریک اینترلوکین ۲۳ و آنتی ژن‌های هلیکوباکتر

(Matrix metalloproteinase -2) و (Matrix metalloproteinase -9) در سلول‌های اپیتلیال معده، به رگرایی و التهاب موضعی کمک می‌کند.^{۲۶} اینترلوکین ۲۳ نیز به عنوان یک فاکتور کلیدی در بقای فنوتیپ Th17 و القای التهاب مزمن شناخته می‌شود. این اینترلوکین با مهار تولید اینترلوکین ۱۰ و تحریک تولید IFN- γ توسط سلول‌های T، می‌تواند به تشدید پاسخ‌های التهابی و پیشرفت آسیب‌های بافتی منجر شود.^{۲۷} این یافته‌ها بر اهمیت هدف قرار دادن این مسیرها در درمان‌های آینده تاکید دارند (جدول ۱).

سلول‌های Th17 تحت تاثیر محیط می‌باشد، و این انعطاف‌پذیری نیز در تعادل Th17/Treg در بین نمونه‌های انسانی مشاهده می‌شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳ نقش دوگانه‌ای در پاتوژنز عفونت هلیکوباکتر پیلوری و پیشرفت بیماری‌های التهابی و سرطان‌های دستگاه گوارش دارند. اینترلوکین ۲۱ عمدتاً توسط سلول‌های Th17 و Tfh تولید می‌شود و در تنظیم پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، تقویت عملکرد سلول‌های B و تحریک تولید آنتی‌بادی نقش دارد. این سایتوکین همچنین با افزایش بیان

جدول ۱: نقش اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳ در بیماری‌های مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری

سایتوکین	عملکرد ایمنی	نقش در التهاب	نقش در سرطان
اینترلوکین ۲۱	تحریک B و T، افزایش آنتی‌بادی، مهار Treg	افزایش MMP ها و التهاب مزمن	افزایش رگرایی و پیشرفت تومور
اینترلوکین ۲۳	بقای Th17، مهار IL-10، تحریک IFN- γ	تشدید التهاب مزمن، کاهش هموستاز	افزایش خطر سرطان معده در پلی مورفیسم‌ها

کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری ضروری است. با این حال تعداد کمی از مطالعات در این باره وجود دارد. نتیجه گیری، Th17 سهم قابل توجهی در پیشرفت بیماری خود ایمنی و التهاب در دستگاه گوارش نشان داده است. سلول Th17، دارای اثر پليوتروپیک در هموستاز دفاعی و بیماریزای روده است و در عفونت هلیکوباکتر پیلوری، برای پاکسازی باکتری ضروری است. با این حال، ماهیت دوگانه عملکرد آن منجر به بیماری‌های ناشی از التهاب می‌شود که همراه با اینترلوکین ۲۱ و اینترلوکین ۲۳، به طور مستقیم یا غیرمستقیم در ایجاد التهاب نقش دارد. این مطالعه از مرور منابع قبلی، به این نتیجه رسید که شناسایی تعاملات بین سایتوکین‌ها و مخاط روده نیاز به درک بیشتری دارد.

در زمینه گاستریت مزمن، وجود تعداد زیادی از سلول‌های تنظیم‌کننده T سرکوب‌کننده ایمنی برای از بین بردن موثر عفونت ناکافی به نظر می‌رسد که اغلب منجر به علائم خفیف‌تر می‌شود.^{۲۸} برعکس، افراد مبتلا به زخم معده اغلب یک وضعیت پیش التهابی شدید را نشان می‌دهند، زیرا افزایش اینترلوکین ۲۳ و اینترلوکین ۲۱ باعث ایجاد آسیب پاتولوژیک ناشی از Th17 در دستگاه گوارشی می‌شود.^{۲۹} علاوه بر عناصر محیطی، عوامل ژنتیکی نیز در تغییر سایتوکین‌ها در ایجاد سرطان نقش دارند. پلی مورفیسم در اینترلوکین ۱۷ با عفونت هلیکوباکتر پیلوری مرتبط است که با افزایش فعالیت و التهاب، بیماران را مستعد ابتلا به سرطان معده می‌کند.^{۳۰} تحقیقات اضافی برای روشن کردن اثرات خنثی سازی و ارتباط بالقوه با

References

- Shahi H, Reisi S, Bahreini R, Bagheri N, Salimzadeh L, Shirzad H. Association Between *Helicobacter pylori* cagA, babA2 Virulence Factors and Gastric Mucosal Interleukin-33 mRNA Expression and Clinical Outcomes in Dyspeptic Patients. *Int J Mol Cell Med*. 2015 Fall;4(4):227-34. PMID: 27014647; PMCID: PMC4769600.
- Miftahussurur M., Waskito L.A., Syam A.F., Nusi I.A., Wibawa I.D.N., Rezkiha Y.A.A., Siregar G., Yulizal O.K., Akil F., Uwan W.B., et al. Analysis of risks of gastric cancer by gastric mucosa among Indonesian ethnic groups. *PLoS ONE*. 2019;14:e0216670. doi: 10.1371/journal.pone.0216670.
- Shahi, H., Bahreini, R., & Reisi, S. (2016). *Helicobacter pylori* and its virulence factors' effect on serum oxidative DNA damages in adults with dyspepsia. *Acta Medica Iranica*, 54(11), 704-708.
- Shabgah A.G., Fattahi E., Shahneh F.Z. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Adv. Dermatol. Allergol*. 2014;31:256–261. doi: 10.5114/pdia.2014.40954.
- Hue S., Ahern P., Buonocore S., Kullberg M.C., Cua D.J., McKenzie B.S., Powrie F., Maloy K.J. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J. Exp. Med*. 2006;203:2473–2483. doi: 10.1084/jem.20061099.
- Brandt S., Kwok T., Hartig R., König W., Backert S. NF- κ B activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102:9300. doi: 10.1073/pnas.0409873102.
- Sadeghiani, M., Bagheri, N., Shahi, H., Reisi, S., Rahimian, G., Rashidi, R., Shirzad, H. (2017). cag Pathogenicity island-dependent upregulation of matrix metalloproteinase-7 in infected patients with *Helicobacter pylori*. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 38(6), 595–607.
- Kao J.Y., Zhang M., Miller M.J., Mills J.C., Wang B., Liu M., Eaton K.A., Zou W., Berndt B.E., Cole T.S., et al. *Helicobacter pylori* Immune Escape Is Mediated by Dendritic Cell-Induced Treg Skewing and Th17 Suppression in Mice. *Gastroenterology*. 2010;138:1046–1054.
- Pallikkuth S, Pahwa S. Interleukin-21 and T follicular helper cells in HIV infection: research focus and future perspectives. *Immunol Res*. 2013 Dec;57(1-3):279-91.
- Carbo A., Olivares-Villagómez D., Hontecillas R., Bassaganya-Riera J., Chaturvedi R., Piazuelo M.B., Delgado A., Washington M.K., Wilson K.T., Algood H.M.S. Systems Modeling of the Role of Interleukin-21 in the Maintenance of Effector CD4⁺ T Cell Responses during Chronic *Helicobacter pylori* Infection. *mBio*. 2014;5:e01243-14. doi: 10.1128/mBio.01243-14.
- Asao H., Okuyama C., Kumaki S., Ishii N., Tsuchiya S., Foster D., Sugamura K. Cutting edge: The common gamma-chain is an indispensable subunit of the IL-21 receptor complex. *J. Immunol*. 2001;167:1–5. doi: 10.4049/jimmunol.167.1.1.
- Jin H, Carrio R, Yu A, Malek TR. Distinct activation signals determine whether IL-21 induces B cell costimulation, growth arrest, or Bim-dependent apoptosis. *J Immunol (Baltimore, Md: 1950)* 2004;173:657–65.
- Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.P., Tato C.M., McGeachy M.J., Konkel J.E., Ramos H.L., Wei L., Davidson T.S., Bouladoux N., et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signalling. *Nature*. 2010;467:967–971. doi: 10.1038/nature09447.
- Cua D.J., Sherlock J.P., Chen Y., Murphy C.A., Joyce B., Seymour B.W.P., Lucian L., To W., Kwan S., Churakova T., et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nat. Cell Biol*. 2003;421:744–748.
- Ahern P.P., Schiering C., Buonocore S., McGeachy M.J., Cua D.J., Maloy K.J., Powrie F. Interleukin-23 Drives Intestinal Inflammation through Direct Activity on T Cells. *Immunity*. 2010;33:279–288. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.010.
- Monteleone G., Pallone F., Macdonald T.T. Interleukin-21 (IL-21)-mediated pathways in T cell-mediated disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20:185–191.
- Iwakura Y., Nakae S., Saijo S., Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol. Rev*. 2008;226:57–79.
- Stritesky GL, Yeh N, Kaplan MH. IL-23 promotes maintenance but not commitment to the Th17 lineage. *J Immunol*. 2008 Nov 1;181(9):5948-55.
- Pinchuk I.V., Morris K.T., Nofchissey R.A., Earley R.B., Wu J.-Y., Ma T.Y., Beswick E.J. Stromal Cells Induce Th17 during *Helicobacter pylori* Infection and in the Gastric Tumor Microenvironment. *PLoS ONE*. 2013;8:e53798.
- Dai Z.M., Zhang T.S., Lin S., Zhang W.G., Liu J., Cao X.M., Li H.B., Wang M., Liu X.H., Liu K., et al. Role of IL-17A rs2275913 and IL-17F rs763780 polymorphisms in risk of cancer development: An updated meta-analysis. *Sci. Rep*. 2016;6:20439.
- Yan L., Zhang J., Guo D., Ma J., Shui S.-F., Han X.-W. IL-21R functions as an oncogenic factor and is regulated by the lncRNA MALAT1/miR-125a-3p axis in gastric cancer. *Int. J. Oncol*. 2018;54:7–16.
- Wang X.-Q., Li Y., Terry P.D., Kou W.-J., Zhang Y., Hui Z.-Z., Ren X.-H., Wang M.-X. Association between interleukin-21 gene rs907715 polymorphism and gastric precancerous lesions in a Chinese population. *World J. Gastrointest. Oncol*. 2020;12:289-300.
- Xu X, Yang C, Chen J, Liu J, Li P, Shi Y, Yu P. Interleukin-23 promotes the migration and invasion of gastric cancer cells by inducing epithelial-to-mesenchymal transition via the STAT3 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 May 5;499(2):273-278.
- Wang XQ, Li Y, Terry PD, Kou WJ, Zhang Y, Hui ZZ, Ren XH, Wang MX. Association between interleukin-21 gene rs907715 polymorphism and gastric precancerous lesions in a Chinese population. *World J Gastrointest Oncol*. 2020 Mar 15;12(3):289-300.
- He B, Pan B, Pan Y, Wang X, Zhou L, Sun H, Xu T, Xu X, Liu X, Wang S. Polymorphisms of IL-23R predict survival of gastric cancer patients in a Chinese population. *Cytokine*. 2019 May;117:79-83.
- Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005 Jan 17;201(2):233-40.
- Abraham C., Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2009;15:1090–1100.
- Allocca M., Furfaro F., Fiorino G., Gilardi D., D'Alessio S., Danese S. Can IL-23 be a good target for ulcerative colitis? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2018;32–33:95–102.
- Fauny M., Moulin D., D'Amico F., Netter P., Petitpain N., Arnone D., Jouzeau J.-Y., Loeuille D., Peyrin-Biroulet L. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann. Rheum. Dis*. 2020;79:1132–1138.
- Louis E. Use of Interleukin-23 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2025 Mar;21(3):180-182.

Relation between *Helicobacter pylori* Infection and gastrointestinal cancer by IL-21, and IL-23: a review article

Fatemeh Kiaee Ph.D.¹
Kiyana Bahani M.Sc.²
Heshmat Shahi Ph.D.^{1*}

1- Department of Immunology,
School of Medicine, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Epidemiology and
Biostatistics, School of Public
Health, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of
Immunology, School of Medicine,
Shahid Beheshti University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-22901475
E-mail: Shahi@sbmu.ac.ir

Abstract

Received: 09 Dec. 2024 Revised: 16 Dec. 2024 Accepted: 12 Jan. 2025 Available online: 20 Jan. 2025

Background: *Helicobacter pylori* (H. pylori) infection is the most common infection worldwide and results in chronic gastritis, and rarely gastric carcinoma. Chronic inflammation, which is a major engine of disease development. Is dominantly controlled by adaptive and humoral immunity. This study reveals the intricate IL-21 and IL-23 relationship in H.pylori associated diseases as well as inflammatory GI disorders, as the critically govern the differentiation and activity of T helper 17 (TH17) cells in the gastric mucosa. Understanding these cytokines pathways is essential for comprehending the immune pathogenesis of H. pylori infection and its outcome.

Methods: A literature search was conducted in the PubMed database using the MESH keywords "*Helicobacter pylori*" "Interleukin 21," "Interleukin 23," and "gastric cancer" to identify relevant English-language studies. Articles that were reviews, case reports, or letters to the editor were excluded.

Results: IL-23 significantly exacerbates both intestinal and gastric inflammatory responses by stimulating T cells particularly Th17 cell subsets, through the mediation of STAT3 signaling pathways and reducing IL-10 production, while T cells lacking the IL-23 receptor promote Treg expansion and intestinal homeostasis. IL-21 is implicated in chronic inflammation of the gastric and intestinal mucosa, with elevated levels observed in ulcerative colitis patients, contributing to the recruitment of inflammatory cells, increased inflammation, and angiogenesis. This particular cytokine plays an essential role in the recruitment of inflammatory cells, the increase of tissue inflammation, and the promotion of pathological angiogenesis. Moreover, IL-21 exerts influence over B cell differentiation and the production of antibodies, establishing a connection to humoral immune responses within chronic inflammations.

Conclusion: CD4+ T helper 17 (Th17) cells exhibit both antimicrobial and pathogenic immune functions in the gastrointestinal environment. These processes are interconnected, as cytokines such as IL-21 and IL-23 are essential for Th17 cell maintenance and support humoral immune responses. A comprehensive understanding of the dynamic immunological interactions in H. pylori-related and inflammatory gastrointestinal diseases may facilitate the development of novel immunology-based therapeutic interventions.

Keywords: *helicobacter pylori*, IL-21, IL-23, gastrointestinal cancer.