Review Article

Allelic Variation of *Helicobacter pylori babA* and *cagA* Genes and their Association with Clinical Consequences

Parichehr Maleki[1], Saeid Latifi-Navid[2], Saber Zahri[3]

[1]Researcher, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[2]Assistan Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[3]Associate Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is classified as a class I carcinogen. The low infection rate seen in developed countries (8.9%) compared with a high infection rate (52%-98%) in developing countries indicates a strong association between infection prevalence and socioeconomic status. Adhesion of *H. pylori* to gastric epithelial cells is an important aggressive factor. One of the genes that encodes for an adhesive protein is *babA2*, which facilitates the location of bacteria on gastric epithelial cells and delivery of toxic proteins (CagA, VacA) into the host cells. BabA2 is a 78 KD protein that binds to the Le^b antigens on gastric epithelial cells. Some studies have shown an association between *babA2* and peptic ulcer disease or gastric cancer. The *cagA* gene which encodes an immunodominant protein has a mosaic structure composed of protected and various regions. The C-terminal region of CagA, which includes multiple numbers of EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) motifs, is tyrosine-phosphorylated. Western and East Asian strains represent EPIYA-C and EPIYA-D motifs, respectively. The C- and D- types serve as low-affinity and high-affinity SHP-2-binding sites and interfere with SHP-2 phosphatase activity. A majority of East Asian strains have shown strong conservation and lack of duplication in the D region while the Western strains have shown multiple numbers of the EPIYA-C motif, which increase gastric cancer risk. CagA, either tyrosine-phosphorylated (in its C-terminal motifs) or not in host cells, alters the expression of certain genes to cause gastric cancer. The importance of these genes in predicting clinical outcomes is related to the phylogeographical origins of the bacterium. If the mechanisms by which *H. pylori* causes cancer are elucidated, they can assist in achieving effective strategies for the prevention and treatment of gastric cancer.

Keywords: *H. pylori*; babA; cagA; Clinical outcomes

please cite this paper as:
Maleki P, Latifi-Navid S, Zahri S. Allelic Variation of *Helicobacter pylori* babA and cagA Genes and their Association with Clinical Consequences. *Govaresh* 2013;17:203-12.

Corresponding author:
Saeid Latifi-Navid, Ph.D
Department of Biology, Faculty of Sciences,
University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil,
56199-11367 Iran.
Telefax: + 98 451 5514701
E-mail: slatifin@yahoo.com
Received : 22 Aug. 2012
Edited : 14 Nov. 2012
Accepted : 15 Nov. 2012

مقاله مروری

تنوع اللی ژن های BabA و CagA هلیکوباکترپیلوری و ارتباط با پیامد های بالینی

پریچهر ملکی[۱]، سعید لطیفی نوید[۲]، صابر زهری[۳]

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

چکیده

میزان عفونت هلیکوباکترپیلوری در کشورهای در حال توسعه (۹۸-۵۲٪) نسبت به کشورهای توسعه یافته (۸/۹٪) بالاتر است که این موضوع ارتباط قوی بین شیوع آلودگی و وضعیت اقتصادی - اجتماعی جمعیت را نشان می دهد. چسبیدن هلیکوباکترپیلوری به سطح اپی تلیال معده فاکتور تهاجمی مهمی است و از ژن های دخیل در این امر babA۲ می باشد که استقرار هلیکوباکترپیلوری در سطح اپی تلیال معده و تحویل فاکتورهای سمی همانند VacA و CagA را به داخل سلول های میزبان تسهیل می کند. پروتئین babA۲ یک پروتئین ۷۸ کیلودالتونی است که آنتی ژن Leb را در سطح اپی تلیالی معده شناسایی کرده و به آن متصل می شود. حضور ژن babA۲ با بیماری های زخم دوازدهه و سرطان معده در ارتباط می باشد. ژن cagA ساختار موزاییکی دارد و شامل یکسری بخش-های محافظت شده و یکسری بخش های متغیر است. ناحیه انتهای کربوکسیلی CagA که از تکرار های مختلف قطعه EPIYA (آمینواسید های گلوتامین-پرولین-ایزولوسین-تیروزین-آلانین) تشکیل شده، در آمینواسید تیروزین فسفریله می شود. در سویه های غربی نوع EPIYA-C و در سویه‌های آسیای شرقی نوع EPIYA-D دیده می شود. نوع D تمایل بیشتری نسبت به آنزیم فسفاتاز SHP-2 (نوعی مولکول پیام رسان درون سلول که تکثیر، حرکت و مورفولوژی سلول را تنظیم می کند) دارد و موجب اختلال در عملکرد آن می شود. بیشتر سویه های آسیای شرقی توالی حفاظت شده و عدم مضاعف شدگی در بخش D را نشان می دهند در حالی که بخش C (نوع غربی) به طور گسترده ای در بین سویه های جدا شده تنوع دارد و میزان ابتلا به سرطان معده با تعداد تکرارهای بیشتر بخش C رابطه ی مستقیم نشان داده است. این پروتئین در دو مسیر وابسته و مستقل از فسفریلاسیون ناحیه ی انتهایی کربوکسیلیش با تغییر بیان یکسری از ژن ها در سلول میزبان باعث ایجاد سرطان می شود. اهمیت حضور این ژن ها در پیشگویی پیامدهای بالینی، وابسته به منشأ جغرافیایی سویه های هلیکوباکترپیلوری است. اگر مکانیسم های ایجاد سرطان معده توسط هلیکوباکترپیلوری شناخته شود می تواند موجب پیشرفت استراتژی های مؤثر برای پیشگیری و درمان سرطان معده شود.

کلید واژه: هلیکوباکترپیلوری، cagA ، babA، پیامدهای بالینی

گوارش/ دوره ۱۷، شماره۴/ زمستان ۱۳۹۱/۲۱۲-۲۰۳

زمینه و هدف:

در سال ۱۹۹۴ هلیکوباکترپیلوری به عنوان کارسینوژن کلاس یک شناسایی شد و اکنون به عنوان رایج ترین عامل سرطان های مرتبط با عفونت در نژادهای مختلف محسوب می شود که ۵/۵ درصد سرطان جهانی را تشکیل می دهد.(۱)

هلیکوباکترپیلوری یک باکتری بیماری زا است که به صورت انتخابی در اپی تلیوم معده ساکن می شود و اکسیداز، کاتالاز و اوره آز مثبت است. این باکتری مارپیچی شکل گرم منفی بوده و ۳ تا ۵ فلاژل قطبی دارد.(۱) اغلب سویه های هلیکوباکترپیلوری فاکتورهای مهاجمی را تولید می کنند که مسیرهای پیام رسان درون سلول میزبان را تحت تأثیر قرار می دهد. یکی از ویژگی های قابل ملاحظه هلیکوباکترپیلوری توانایی بالای آن برای حضور ده ها سال در محیط معده به دلیل ناتوانی میزبان برای حذف عفونت است. برعکس ویروس ها و باکتری ها هلیکوباکترپیلوری توانایی ساکن شدن در محیط اسیدی بالا را دارد که این توانایی به خاطر فعالیت تبدیل اوره به آمونیاک توسط آنزیم اوره آز ایجاد می شود که سطح طبیعی برای باکتری ایجاد می کند.(۲) تقریباً نیمی از جمعیت جهان با این باکتری آلوده اند و

نویسنده مسئول: سعید لطیفی نوید
اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم، بخش زیست شناسی، گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، کد پستی: ۵۶۱۹۹-۱۱۳۶۷
تلفن و نمابر:۰۴۵۱- ۵۵۱۴۷۰۱
پست الکترونیک : slatifin@yahoo.com

تاریخ دریافت : ۹۱/۵/۲۲
تاریخ اصلاح نهایی : ۹۱/۸/۲۴
تاریخ پذیرش : ۹۱/۸/۲۵

اکثر افراد آلوده التهاب مزمن را نشان می دهند.(۳) در بیشتر افراد، آلودگی با عفونت هلیکوباکترپیلوری علایم خاصی را نشـان نمی دهد (۴)، که این خود نشـان دهنده ی تنوع ژنتیکی بالای هلیکوباکترپیلوری است. در بین افراد آلوده تقریبا ۱۰٪ PU (زخم گوارشی)، ۱ تا ۳٪ آدنوکارسینومای معده و کمتر از ۰/۱٪ لنفومای بافت لنفوئیدی وابسـته به موکوس[1] (MALT) را نشـان می دهند.(۵) در اغلب موارد لنفومـای MALT معده می تواند به طور کامل با ریشـه کن کردن هلیکوباکترپیلوری درمان شود.(۶) تفاوت مهمی در شیوع آلودگی هلیکوباکترپیلوری به خاطر تنوع جغرافیایی و قومی هـر جمعیت وجود دارد.(۷و ۸) نسـبت های بالای آلودگی به میزان معنی داری با شـرایط اقتصادی- اجتماعی در دوران کودکی وابسـته است. (۹) میزان آلودگی در کشـورهای در حال توسـعه (۸۰٪<) با شرایط اقتصادی و اجتماعی پایین و فقر آب آشـامیدنی نسـبت به کشورهای توسعه یافته (۴۰٪>) بسیار زیاد اسـت.(۱۰و۱۱) برخی مطالعه ها نشان داده که کسب عفونت هلیکوباکترپیلـوری در اوایل کودکی اتفاق می افتد و بزرگسـالان ممکن است برای دهه های متمادی ناقل همان سویه باشند.(۱۲) بهداشت دوران کودکی می تواند خطر عفونت را کاهش دهد. در مطالعه های مختلف هیچ ارتباط معنی داری بین بهداشت بزرگسالی و عفونت هلیکوباکترپیلوری دیده نشـده است که نشـان می دهد کسب عفونت در اوایل کودکی اتفاق مـی افتد. آمیب های آزادزی نیز بقـا و تکثیر هلیکوباکترپیلوری را تقویت می کنند.(۱۳) به علاوه شناسایی ژن های مخصوص هلیکوباکترپیلوری در مخمرهای جدا شده از حفره ی دهانی انسان نشان می دهد که مخمرهای حفره ی دهانی می توانند انتقال دهانی - دهانی را تسهیل کنند.(۱۴و ۱۵) بالاترین میزان شـیوع عفونت هلیکوباکترپیلوری در ایران از اردبیل (۸۹٪) گزارش شده است، جایی که بیش از ۹۰٪ افراد بالای ۴۰ سال التهاب مزمن معده ی وابسـته به هلیکوباکترپیلوری دارند و سرطان معده ۳۱٪ همه ی بدخیمی ها را تشکیل می دهد.(۱۶)

BabA2 و چسبندگی هلیکوباکترپیلوری به سطح اپی تلیال معده

چسـبندگی به سـطح سـلول هـای اپـی تلیال معـده بـرای تهاجم هلیکوباکترپیلوری و بیماریزایی آن می تواند مهم باشد. اتصال مشاهده شده بین هلیکوباکترپیلوری و سلول های اپی تلیالی ممکن است سکونت باکتری و تزریق فاکتورهای مهاجم همانند VacA و CagA به داخل سـلول های میزبان را تسـهیل کند. در مطالعه های اولیه روی نمونه های انسانی گزارش شـده بود که هلیکوباکترپیلوری می تواند توسـط پروتئین۷۸ کیلودالتونی (Bab)[2] به اتصالات قندی فوکوزیله شده حاوی ساختارهای Le^b در سطح سـلول های اپی تلیال معده متصل شـود. از انواع مختلـف Bab (BabA BabB و BabC) فقـط BabA خاصیـت اتصال به آنتـی ژن Le^b را دارد. (۱۷) ژن babA دارای دو آلل babA1 وbabA2 می باشـد. تفاوت توالی این دو ژن به خاطر وجود یک حذف ۱۰ جفت بازی در توالی کد کننده ی انتهای ۵' babA1 است که ناحیه آغاز ترجمه ی آن را حذف می کند.(۱۷)

تنظیم بیان babA

تنظیم بیان ژن babA پیچیده بوده و چندین مکانیسـم مختلف پیش بینی شده اسـت که هر دو سطح نسخه برداری و ترجمه را شامل می شود. برای تنظیم در سطح ترجمه به نظر می رسد که تشکیل پروتئین کایمریک (نوترکیب) نقش مهمی را بازی می کند. گزارش شـده که سـویه های فاقد توانایـی اتصال به Le^b توالی های ژن babA را به صورت خاموش دارند که با نوترکیبی و ورود به لوکوس babB فعال می شـوند. مولکول چسبنده ی کایمریک (نوترکیب) BabB/A به میزان پایین بیان شده و تحت کنترل تنوع فازی بر اسـاس جهش تغییر قالب است و قابلیت اتصال به Le^b را دارد. این رویداد نوترکیبی می تواند از تبدیل ژنی[3] (رویدادی است در نوترکیبی ژنتیکی، بدین ترتیب که توالی DNA از یک DNA دورشته ای که بدون تغییر می ماند به DNA دورشته ای دیگر منتقل شده و توالی آن را تغییر می دهد.) یا ترنسفورماسیون (گرفتن DNA توسط یک باکتری از باکتری های دیگر و وارد کردن آن در DNA ژنومی خود (با DNA های آزاد شده از لیزهای خود به خودی سـلول های هم نیا (دارای جد مشـترک) در محیط کشت حاصل شـود. بدین ترتیب پیشنهاد شد که جمعیت هلیکوباکتر پیلوری از این راه ها برای تغییر کمی ویژگی اتصال استفاده می کند که به طور معنی داری بر روی پتانسیل تهاجمی عفونت تاثیر گذاشته و موجب حضور مداوم باکتری در محیط متغیر معده می شود.(۱۸)

پیامد بالینی babA2

این که آیا بیان babA2 در پیشگویی پیامدهای بالینی مفید است یا نه احتمالا وابسته به منشا جغرافیایی سویه های هلیکوباکترپیلوری است.(۱۹) به عنوان مثال، برخی مطالعه ها در کشورهای غربی ارتباط بین حضور ژن babA2 و بیماری های گوارشـی همانند زخم دوازدهه و سرطان معده را نشان داده است. با این وجود در آسیا بیشتر سویه ها صرف نظر از پیامدهای بالینی، babA2 مثبت هستند. حضور babA2 در ارتباط با زخم دوازدهه و سـرطان معده زمانی که همراه cagA و vacA s1 باشد خطرات بالینی شدیدتری را ایجاد می کند. جمعیت هلیکوباکترپیلوری خیلی متنوع است بنابراین ممکن اسـت نتیجه گیری در مورد یـک منطقه جغرافیایی برای منطقه ی دیگر درسـت نباشد. مثلا در پرتغال و تایلندbabA2 به عنوان یک بیومارکر برای بیماری های زخم های گوارشی یا سرطان معده نیست. امـا در آلمان، ترکیه و منطقه ی پرتغال شـمالی بیانbabA2 با شـدت بیماریهای معده ای ارتباط دارد.(۱۷) در جدول ۱ درصد شـیوع babA2 در کشورهایی که بیماریزا بودن آن مشخص شده نشان داده شده است.

1. Mucosa-associated lymphoid tissue
2. Blood group antigen- binding adhesin gene
3. Gene conversion

جدول ۱: درصد شیوع ژن babA2 و ارتباط آن با بیماری های گوارشی در کشورهای مختلف

Country	Total	babA2 positive n (%)	Related to disease
Germany (۲۰)	G 35 PUD 23 GC 27 MALT 29 T 114	18 (51) 23 (100) 21 (78) 20 (69) 82 (72)	Yes
Germany (۲۱)	G 67 PUD 25 T 92	19 (28) 22 (88) 41(45)	Yes
Italy (۲۲)	G 93 PUD 41 D 33 T 167	26 (28) 20 (49) 14 (42) 60 (36)	Yes
Portugal (۲۳)	G 104 PUD 36 T 140	24 (23) 21 (58) 45 (32)	Yes
Turkey (۲۴)	G 30 PUD 28 GC 33 T 91	7 (23) 12 (43) 24 (73) 49 (54)	Yes
Iran (۲۵)	GC 40 DU 55 NUD 65 T 160	38 (95) 10 (18) 17 (26) 65 (40.6)	Yes (with GC, not with others)
Korea (۲۶)	G 112 GC 22 T 134	64(57) 19 (86) 83 (61)	Yes
China (۲۷)	G 43 PUD 77 GC 21 T 141	28 (65) 50 (65) 12 (57) 90 (64)	Yes (DU vs. GU)
Cuba (۲۸)	GU 33 DU 46	28 (84.8) 43 (93.5)	Yes (DU)
France(۲۹)	G 39 MALT 43 T 82	21 (54) 19 (44) 40 (49)	Not
Brazil (۳۰)	G 70 PUD 15 GC 1 MALT 3 T 89	37 (53) 3 (20) 1 (100) 1 (33) 42 (47)	Not
Brazil (۳۱)	G 44 PUD 50 T 94	18 (41) 20 (40) 38 (40)	Not (borderline *P*= 0.06)
Japan (۳۲)	G 42 PUD 86 GC 40 MALT 11 T 179	34 (81) 73 (85) 36 (90) 9 (82) 152 (85)	Not
Taiwan (۳۳)	G 41 PUD 46 GC 14 T 101	41 (100) 46 (100) 14 (100) 101 (100)	Not
Thiland (۳۴)	G 62 GU 20 DU 14 GC 16 T 112	57 (91.9) 17 (85) 14 (100) 15 (93.8) 103 (92)	Not

G: Gastritis, PUD: Peptic ulcer disease, GC: Gastric cancer, MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue, T: Total

cagPAI

جزیره ی بیماریزا cag (cagPAI)[1] یک قطعه ی داخل شونده به DNA به طول ۴۰ کیلو باز بوده و حاوی ۲۷ تا ۳۱ ژن است که دارای توالی تکرار مستقیم ۲۱ جفت بازی در دو طرف خود می باشد. cagPAI شامل چندین ژن از جمله cagA است که یک پروتئین قوی تحریک کننده سیستم ایمنی به وزن ۱۲۱ تا ۱۴۵ کیلودالتون را ایجاد می کند. (۳۵و۳۶) بیان آن با زخم های گوارشی در ارتباط است. نزدیک ۶۰ تا ۷۰٪ سویه های غربی و تقریبا ۱۰۰٪ سویه های آسیای شرقی CagA را بیان می کنند.(۳۷) فراوانی cagPAI در سویه های به دست آمده از گروه های نژادی مختلف متفاوت است، به طوری که سویه های آفریقای جنوبی فاقد cagPAI به طور کامل بوده درحالی که سویه های آسیایی دارای ژن های cagPAI با فراوانی بالا می باشند.(۳۸)

ژن cagA

ژن cagA ساختار موزاییکی دارد و دارای تعدادی نواحی متغیر و محافظت شده است. هم چنین دارای تنوع در نواحی ۳' و ۵' می باشد که این نواحی در بین سویه های غربی و آسیای شرقی متفاوتند. ناحیه تغییرپذیر ۳'، نواحی فسفریلاسیون تیروزین EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) را کد می کند که به عنوان نواحی EPIYA/-A/-B/-C/-D طبقه بندی می شوند. نوع ABC در سویه های غربی و نوع ABD در سویه های آسیای شرقی وجود دارند.(۳۹) EPIYA-C وEPIYA-D به عنوان نواحی اولیه فسفریلاسیون CagA عمل می کنند و برای اتصال به آنزیم فسفاتاز درون سلولی SHP-2 (تیروزین فسفاتاز، نوعی مولکول پیام رسان درون سلول که تکثیر، حرکت و مورفولوژی سلول را تنظیم می کند) مورد نیاز می باشند. با اتصال CagA به این آنزیم عملکرد آن مختل می شود. (۴۰) پروتئین CagA آسیای شرقی حاوی موتیف EPIYA-D تمایل بالاتری برای SHP-2 نسبت به CagA غربی نشان می دهد. در یک مطالعه نشان داده شد که بیشتر سویه های آسیای شرقی توالی حفاظت شده و عدم مضاعف شدگی در بخش D را نشان می دهند در حالی که بخش C (نوع غربی) به طور گسترده ای در بین سویه های جدا شده تنوع دارد. علت محافظت شدگی EPIYA-ABD ناشناخته است. اما شاید یک موتیف EPIYA-D منفرد اجازه ی اتصال مناسب به SHP-2 را می دهد(۴۰) و هم چنین این سویه ها می توانند بیان بیشتر اینترلوکین- ۸ را در سلول های اپی تلیال معده نسبت به سویه هایی که حاوی CagA نوع غربی هستند القاء کنند.(۳۹و۴۱)

اثرات سرطان زایی CagA

CagA باعث تغییرات عمده در بیان ژنی سلول های آلوده می شود. که این تغییرات در دو بخش وابسته و مستقل از فسفریلاسیون آن بررسی می شود.

1. cag pathogenicity island

مسیرهای پیام رسانی وابسته به فسفریلاسیون

هنگامی که CagA به داخل سلول میزبان تزریق شد می تواند در توالی ۵ آمینو اسیدی EPIYA در آمینواسید تیروزین فسفریله شود (۴۰) که این فسفریلاسیون توسط خانواده ی تیروزین کینازی SRC و در ادامه توسط کیناز c-ABL انجام می شود.(۴۲و۴۳) CagA فسفریله شده باعث فعال شدن پروتئین های میزبانی نظیر SHP-2 می شود که نتیجه ی آن کاهش فعالیت کینازی FAK [1](کیناز چسبندگی مرکزی) و فعال شدن ERK[2] است (۴۴) که در نهایت موجب تغییرات ظاهری سلول می شود. به علاوه فعالیت کاتالیتیک c-Src توسط CagA فسفریله شده ممانعت می شود که منجر به دفسفریلاسیون پروتئین های اتصالی به اکتین، آزرین و وینکولین می شود که در نهایت موجب ایجاد فنوتیپ Humming bird (طویل شدن شکل سلول) می شود. (۱۶و ۴۵و ۴۶)

مسیرهای پیام رسانی مستقل از فسفریلاسیون

پروتئین CagA غیرفسفریله با پروتئین های خاص سلول های میزبان میانکنش می دهد مانند پروتئین داربست ناحیه اتصال محکم سلول های اپی تلیالی zo-1[3] و مولکول های چسبندگی سیناپسی JAMs[4] و با تغییر در قطبیت سلول، چسبندگی سلولی، مهاجرت و تکثیر سلولی را افزایش می دهد.(۴۷) CagA غیرفسفریله هم چنین به طور مستقیم با PAR1/MARK2[5] که عامل تنظیم کننده اصلی قطبیت سلول است میانکنش می دهد و از این رو از تشکیل دوک تقسیم جلوگیری کرده و موجب از دست رفتن قطبیت سلولی می شود.(۴۸, ۴۹) هم چنین با E-کادهرین میانکنش داده و باعث تخریب کمپلکس E-کادهرین و β-کاتنین می شود که باعث تجمع β-کاتنین در سیتوپلاسم و هسته شده و نسخه برداری ژن هایی را که در تمایز سلول های روده ای نقش دارند تحت تاثیر قرار می دهد.(۵۰) در شرایط آزمایشگاهی (محیط کشت سلول)، CagA غیر فسفریله داخل سلولی هم چنین با GRB-2[6] گیرنده فاکتور رشد میانکنش داده و موجب فعال شدن مسیر RAS/MEK/ERK شده که در نهایت منجر به افزایش پراکندگی سلولی[7] و تکثیر سلولی می شود.(۵۱) فاکتورهای نسخه برداری مانند NF-κB[8] و NFAT[9] و TCF[10] در مسیر مستقل از فسفریلاسیون CagA فعال می شوند که موجب بر هم خوردن تنظیم بسیاری از ژن های پایین دست شامل آن دسته که سیتوکین ها و پروتئین های آنتی آپوپتوز و متالوپروتئاز را کد می کنند می شود.(۵۰, ۵۲, ۵۳)

پیامد بالینی cagA در مناطق مختلف

سویه های هلیکوباکترپیلوری دارای ژن cagA به طور معنی داری با افزایش خطر ایجاد التهاب معده آتروفی، بیماری زخم گوارشی و سرطان معده مرتبط است.(۵۴و۵۵) فراوانی ژن cagA در سویه های به دست آمده از عراق، ترکیه و ایران به ترتیب ۷۱٪، ۷۸٪ و ۷۶٪ می باشد.(۵۶ و۵۷) برخی مطالعه ها نشان داده که ژن cagA با سرطان معده یا زخم گوارشی در ایران، عراق، عربستان سعودی و ترکیه ارتباط دارد.(۵۶ و ۵۸ و ۵۹) اما Hussein و همکاران ارتباط معنی داری بین وضعیت cagA و خطر بیماری در جمعیت ایرانی پیدا نکردند. سویه های دارای ژن cagA با تعداد موتیف های فسفریلاسیون C بیشتر(EPIYA-C)، با سرطان معده در ارتباطند.(۶۰) بنابراین به نظر می رسد که تعیین درجه ی فسفریلاسیون یا تعیین تعداد موتیف های فسفریلاسیون CagA نسبت به بررسی وجود ژن cagA به تنهایی مفیدتر باشد.(۶۱ و ۶۲) در سال ۲۰۰۸، Hussein و همکاران تفاوت نشانگرهای بیماری زا را بین سویه های هلیکوباکترپیلوری ایران و عراق بررسی کردند و نشان دادند که سویه های ایران نسبت به عراق دارای بیش از سه موتیف فسفریلاسیون هستند. به این صورت که ۲۲٪ از سویه های ایرانی cagA مثبت، بیش از سه مکان فسفریلاسیون داشتند در حالی که هیچ کدام از سویه های عراقی این وضعیت را نشان ندادند. مطالعه های در سایر جمعیت ها ، ارتباط تعداد موتیف های چندگانه فسفریلاسیون cagA را با خطر افزایش سرطان معده اما نه با افزایش خطر زخم نشان داده اند.(۶۰و۶۳) بر این اساس هیچ سویه ای با بیش از سه موتیف فسفریلاسیون در بیماران دارای زخم در ایران یافت نشد. این وضعیت ممکن است نشانه ی این باشد که حضور بیش از سه موتیف فسفریلاسیون بیشتر از این که یک پیش زمینه اختصاصی برای سرطان باشد در مقابل ایجاد زخم اثر محافظتی دارد.(۶۲ و ۶۴) حضور CagA با موتیف های فسفریلاسیون بیشتر در سویه های ایرانی ممکن است با وقوع بالای سرطان معده ارتباط داشته باشد. بررسی ارتباط فاکتورهای بیماری زای هلیکوباکترپیلوری با پیامدهای بالینی نشان می دهد که بایستی تفاوت های جغرافیایی در نظر گرفته شود. در کشورهای غربی حضور cagA با افزایش خطر بیماری ارتباط دارد، اما در کشورهای آسیای شرقی اگرچه cagA از نظر زیستی عامل قویتری است اما حضورآن نشانگر افزایش خطر بیماری نیست. در جدول ۲ و ۳ درصد شیوع cagA در کشورهایی که بیماری زا بودن آن مشخص شده نشان داده شده است. با توجه به گزارش های موجود در کشورهای غربی، احتمالا حضور ژن cagA ممکن است نشانه مفیدی برای پیشگویی پیامدهای بالینی باشد، اما در کشورهای شرقی این مسأله نیازمند بررسی های بیشتری است. اغلب گزارش ها از ایران

1. Focal adhesion kinase
2. Extracellular signal-regulated kinase
3. Zonula occludence
4. Junctional adhesion molecules
5. Microtubul affinity regulating kinase
6. Growth factor receptor-bound protein2
7. Cell scattering
8. Nuclear factor κB
9. Nuclear factor of activated T cells
10. Transcription factor

جدول۲: درصد شیوع cagA و ارتباط آن با بیماری های گوارشی در کشورهای مختلف

Country	Total	cagA positive n (%)	Related to disease
Portugal(۲۳)	NUD 15 GC 20 DU 20	10 (66.7) 18 (90) 18 (90)	Yes
Netherlands(۲۳)	PUD 25 NUD 23	21 (84) 14 (60.87)	Yes
Spain (۶۵)	NAG 24 MAG 129 c IM 49 nc IM 35	10 (41.7) 41 (31.8) 35 (71.4) 27 (77.1)	Yes
United kingdom (۶۶)	DU 50 NUD 99 GC 12 T 161	47 (94) 55 (56) 7 (58) 109 (68)	Yes
Venezuela (۶۷)	G 94 GC 97 T 191	55 (58.1) 86 (88.6) 141 (73.8)	Yes
Brazil (۶۸)	G 37 PUD 56 N 6 T 99	22 (75.9) 43 (93.5) 2 (33.3) 67 (82.7)	Yes
Turkey (۵۷)	G 22 GU 5 DU 28 GC 10 T 65	12 (54) 2 (10) 25 (89) 9 (90) 48 (73.8)	Yes
Iraq (۵۶)	PUD 20 NUD 29	19 (95) 16 (55)	Yes
Brazil (۶۸)	G 29 DU 22 GU 24 N 6	22 (75.9) 22 (100) 21 (87.5) 2 (33.3)	Not
Korea(۶۹)	G 32 PUD 44 T 76	31 (96.8) 43 (97.7) 74 (97.4)	Not
Cuba (۲۸)	GU 33 DU 46	19 (57.6) 40 (87)	Not (*P*=0.051 for DU)

G: Gastritis, PUD: Peptic ulcer disease, GC: Gastric cancer, NUD: Non-ulcer dyspepsia, NAG: Non-atrophic gastritis, MAG: Multifocal chronic atrophic gastritis, c IM, nc IM: complete or non-complete Intestinal metaplasia.

ارتباط معنی داری بین حضور ژن cagA و افزایش خطر بیماری نشـان نداده اسـت (جـدول ۳). از این رو پیشـنهاد می شـود در مطالعه های بعـدی تیپ بندی موتیـف های انتهای کربوکسـیلی CagA در جمیت های هلیکوباکترپیلوری از مناطق جغرافیایی مختلف انجام شده و ارتباط موتیف ها با پیامدهای بالینی مورد ارزیابی قرار گیرد.

ارتباط بین حضور ژن های cagA و babA

ژن های مرتبط با بیماری دربرخی موارد همزمان بیان می شوند.(۶۹) ایلور (Ilver) و همکاران دریافتند که هر دو ژن cagA وbabA در ۷۰٪ موارد با هم بیان می شـوند.(۸۲) در سـال ۱۹۹۹، گرهارد (Gerhard)

جدول ۳: درصد شیوع cagA و ارتباط آن با بیماری های گوارشی در ایران

	Total	cagA positive n (%)	Related to disease
Tehran (۷۰)	NUD 91 PUD 22 GC 11 T 124	66 (73) 12 (55) 6 (55) 84 (67.7)	Not
Tehran (۷۱)	NUD 61 DU 58 GC 18 T 137	28 (46) 20 (35) 12 (67) 60 (44)	Yes (PUD)
Tehran (۷۲)	NUD 81 PUD 17 GC 22 T 126	63 (77.7) 16 (94.1) 22 (100) 101 (84)	Yes (GC)
Tehran (۷۳)	NUD 174 PUD 25 34 (94) T 235	155 (89) 24 (96) GC 36 213 (91)	Not
Tehran (۷۴)	NUD PUD T 80	80% 70% 62 (77)	Not
Tehran (۷۵)	NUD 74 PUD 19 GC 3 T 96	55 (74.3) 15 (78.9) 3 (100) 73 (76)	Not
Tehran (۷۶)	G 182 PUD 41 GC 8 T 231	127 (70) 22 (54) 5 (62) 154 (67)	Not
Tehran (۷۷)	NUD 91 PUD 91 GC 11 T 193	66 (73) 12 (55) 6 (55) 84 (43.5)	Not
Tehran (۷۸)	NUD 23 PUD 21 GC 11 T 55	17 (74) 13 (62) 7 (64) 37 (67.2)	Not
Isfahan (۷۹)	G 40 DU 40 GC 20 T 100	26 (65) 29 (72.5) 12 (60) 67 (67)	Not
Rasht (۸۰)	G 24 GU 43 DU 40 T 107	32 (80) 33 (77) 11 (46) 76 (71)	Not
Sari (۸۱)	G 35 PUD 62 GC 41 T 138	18 (51) 34 (55) 28 (68) 80 (58)	Not

G: Gastritis, PUD: Peptic ulcer disease, GC: Gastric cancer, NUD: Non-ulcer dyspepsia, NAG: Non-atrophic gastritis, MAG: Multifocal chronic atrophic gastritis, c IM, nc IM: complete or non-complete Intestinal metaplasia.

و همکاران نشـان دادند که فعالیت اتصال به آنتی ژن لویس b به صورت معنـی داری با حضور جزیره بیماریزای cag ارتباط دارد.(۲۰) درسـال ۲۰۰۶، اواهینـگ (Ewae Hennig) و همـکاران ارتبـاط معنی داری بین حضـور ژن های babA و cagA پیدا کردنـد (*p*=۰/۰۰۰۱).(۸۳) لینوتورس(Lino E Torres) و همکاران در سـال ۲۰۰۹ در نتایج خود ارتباط معنی داری بین حضور ژن های cagA و babA2در سویه های

مورد مطالعه نشـــان دادند (۲۸)، که می تواند به دلیل فشار انتخابی باشد. (۲۰و ۲۲) اما ســـایرین همانند ماتر(Mattar) و همکاران (۸۴) و یا کیم (Kim) و همکاران هیچ ارتباطی بین فاکتورهای بیماری زا در سویه های مطالعه شده مشاهده نکردند.(۶۹)

نتیجه‌گیری:

بررسی ارتباط فاکتورهای مهاجم هلیکوباکترپیلوری با پیامدهای بالینی به ویژه سرطان معده نشان می دهد که تفاوت جغرافیایی در این مطالعه ها باید در نظر گرفته شود. برای مثال در کشورهای غربی حضور ژن Agac با افزایش خطر بیماری ارتباط دارد. اما در جمعیت آسیای شرقی اگرچه AgaC آسیای شرقی از نظر بیولوژیکی عامل قویتری است، اما حضورش نشانگر افزایش خطر بیماری مرتبط با هلیکوباکترپیلوری نیست. فاکتورهای محیطی و تنوع ژنتیکی ژن Agac و نواحی انتهای کربوکسیلی آن به ویژه در جمعیت های شرقی و غربی در مطالعه های آینده بایستی بیشتر مورد توجه قرار گیرند. حضور ژن ۲Abab نیز مانند Agac با افزایش خطر بیماری در کشورهای غربی ارتباط دارد. مسیرهای ایجاد سرطان توسط هلیکوباکترپیلوری به میزان کمی معرفی شده که روشن سازی آنها ممکن است منجر به گسترش روش های مؤثر برای پیشگیری و درمان سرطان معده گردد.

واژه نامه:

c-ABL:
تیروزین کیناز غیر رسپتوری است که در تنظیم رشد سلولی و احتمالا در تنظیم چندین مسیر پیام رسانی دیگر سلولی نقش دارد. دارای دمین های SH2 و SH3 می باشد و دمین ها به رشته های اکتین و DNA متصل می شوند و بنابراین هم در سیتوپلاسم و هم درهسته یافت می شود.

Domain:
دمین بخشی از ساختار وتوالی پروتئینی است که نسبت به سایر زنجیره ی پروتئینی تکامل و عملکرد مستقلی دارد. هر دمین ساختار سه بعدی فشرده ای را تشکیل می دهد. یک دمین ممکن است در پروتئین های مختلفی حضور داشته باشد. دمین ها به عنوان واحدهای سازنده با آرایش های متفاوتی کنار هم قرار گرفته و پروتئین هایی با عملکرد متفاوت می سازند. طول دمین ها بین ۲۵ تا ۵۰۰ آمینواسید می باشد.

موتیف (Motif):
بخشی از توالی آمینو اسیدی که در طول تکامل بدون تغییر باقی مانده و با عملکرد پروتئین در ارتباط می باشد. 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 می باشند.

GRB-2 (Growth factor receptor-bound protein2):
پروتئین متصل به گیرنده ی فاکتور رشد سلول می باشد (همچنین پروتئین Ash نامیده می شود). این پروتئین به گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی متصل شده و دارای یک دمین SH2 و دو دمین SH3 می باشد، دو تا دمین SH3 به طور مستقیم به مناطق غنی از پرولین و دمین SH2 به تیروزین های فسفریله شده ی سایر پروتئین ها متصل می شوند. در واقع پروتئین تطبیق دهنده ای (adaptor) بین گیرنده های فاکتور رشد سطح سلولی و مسیر پیام رسانی Ras می باشد.

MARK kinase (Microtubule affinity regulating kinase):
در کنترل قطبیت سلولی نقش دارد و با فسفریله شدن آمینواسید ترئونین در لوپ T تنظیم می شوند.

MEK (Mitogen-activated protein kinase):
یک نوع آنزیم کینازی است که کینازهای فعال شده ی میتوزی را فسفریله می کند (MAPK). با عنوان MAP کیناز کیناز (MAPKK) نیز نامیده می شود. در بسیاری از مسیرهای سلولی از جمله مسیرهای پیام رسانی سلولی نقش دارد.

NFAT(Nuclear Factor of activated T cells):
نوعی فاکتور نسخه برداری ضروری برای بیان ژن های TNF, IL-4, IL-2 و سایر ژن های سیتوکینی است.

NF-κB (Nuclear Factor κB):
از فاکتورهای نسخه برداری یوکاریوتی است. شکل فعال پروتئین به صورت هترودایمر است که دو جایگاه اتصال به DNA دارد. در نسخه برداری بسیاری از ژن ها در پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی اهمیت دارد.

PAR1(Proteinase Activated Receptor1):
کیناز ترئونینی است که در بروز قطبیت سلولی نقش دارد.

SRC:
بزرگترین خانواده ی تیروزین کیناز غیر گیرنده ای است که در مسیرهای پیام رسانی سلولی نقش دارند. شامل یک گروه از پروتئین ها می شود که همگی همولوژی بالایی با انکوپروتئین v-SRC دارند. اندازه ی آنها بین ۵۳ تا ۶۴ کیلودالتون است. دارای یکسری ویژگی مشترک می باشند. ازجمله یک جایگاه N-terminal myristoylation (یک روش برای افزایش ارتباط با غشا) و یک دمین منحصر به فرد، دو قسمت حافظت شده با عنوان SH2 (SRC homology 2 domain) و SH3 (SRC homology 3) domain، یک دمین تیروزین کینازی و یک دمین C-terminal تنظیمی.

بتاکاتنین (β-catenine):
پروتئینی که ممکن است مسئول هدایت پیام مهار تماسی بوده و موجب توقف تقسیم سلولی به هنگام تماس سلول ها با هم شود. یافته های اخیر نقش آن را در در جنبه های 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 می کنند.

REFERENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H+-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization. *Science* 2000;287:482-5.
3. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. *Nature* 2007;445:915-8.
4. Peek RM, Jr., Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002;2:28-37.
5. Peek RM Jr, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006;208:233-48.

6. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, Alpen B, Wündisch T, Thiede C,et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50 Suppl 3:III19-24.
7. Fraser AG, Scragg R, Metcalf P, McCullough S, Yeates NJ. Prevalence of Helicobacter pylori infection in different ethnic groups in New Zealand children and adults. *Aust N Z J Med* 1996;26:646-51.
8. Mitchell H, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2002;7 Suppl 1:8-16.
9. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994;308:750-3.
10. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2004;9 Suppl 1:1-6.
11. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:33-39.
12. Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J, Warren JR, Surveyor I, et al. When is Helicobacter pylori infection acquired? *Gut* 1993;34:1681-2.
13. Winiecka-Krusnell J, Wreiber K, von Euler A, Engstrand L, Linder E. Free-living amoebae promote growth and survival of Helicobacter pylori. *Scand J Infect Dis* 2002;34:253-6.
14. Siavoshi F, Salmanian AH, Akbari F, Malekzadeh R, Massarrat S. Detection of Helicobacter pylori-specific genes in the oral yeast. *Helicobacter* 2005;10:318-22.
15. 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.
16. 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.
17. Yamaoka Y. Roles of Helicobacter pylori BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4265-72.
18. Backstrom A, Lundberg C, Kersulyte D, Berg DE, Boren T, Arnqvist A. Metastability of Helicobacter pylori bab adhesin genes and dynamics in Lewis b antigen binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:16923-8.
19. Wroblewski LE, Peek RM Jr., Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:713-39.
20. 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;96:12778-83.
21. Olfat FO, Zheng Q, Oleastro M, Voland P, Borén T, Karttunen R,et al. Correlation of the Helicobacter pylori adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;44:151-6.
22. Zambon CF, Navaglia F, Basso D, Rugge M, Plebani M. Helicobacter pylori babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2003;56:287-91.
23. Oleastro M, Gerhard M, Lopes AI, Ramalho P, Cabral J, Sousa Guerreiro A, et al. Helicobacter pylori virulence genotypes in Portuguese children and adults with gastroduodenal pathology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:85-91.
24. 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.
25. Talebi Bezmin Abadi A, Taghvaei T, Mohabbati Mobarez A, Vaira G, Vaira D. High correlation of babA2-positive strains of Helicobacter pylori with the presence of gastric cancer. *Intern Emerg Med* 2011.
26. Lee HS, Choe G, Kim WH, Kim HH, Song J, Park KU. Expression of Lewis antigens and their precursors in gastric mucosa: relationship with Helicobacter pylori infection and gastric carcinogenesis. *J Pathol* 2006;209:88-94.
27. Han YH, Liu WZ, Zhu HY, Xiao SD. Clinical relevance of iceA and babA2 genotypes of Helicobacter pylori in a Shanghai population. *Chin J Dig Dis* 2004;5:181-5.
28. Torres LE, Melian K, Moreno A, Alonso J, Sabatier CA, Hernández M, et al. Prevalence of vacA, cagA and babA2 genes in Cuban Helicobacter pylori isolates. *World J Gastroenterol* 2009;15:204-10.
29. Lehours P, Menard A, Dupouy S, Bergey B, Richy F, Zerbib F, et al. Evaluation of the association of nine Helicobacter pylori virulence factors with strains involved in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Infect Immun* 2004;72:880-8.
30. Gatti LL, Fagundes e Souza EK, Leite KR, Leite KR, Bastos EL, Vicentini LR, et al. cagA vacA alelles and babA2 genotypes of Helicobacter pylori associated with gastric disease in Brazilian adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:231-5.
31. Gatti LL, Modena JL, Payao SL, Smith Mde A, Fukuhara Y, Módena JL, et al. Prevalence of Helicobacter pylori cagA, iceA and babA2 alleles in Brazilian patients with upper gastrointestinal diseases. *Acta Trop* 2006;100:232-40.
32. Mizushima T, Sugiyama T, Komatsu Y, Ishizuka J, Kato M, Asaka M. Clinical relevance of the babA2 genotype of Helicobacter pylori in Japanese clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2001;39:2463-5.
33. Lai CH, Kuo CH, Chen YC, Chao FY, Poon SK, Chang CS, et al. High prevalence of cagA- and babA2-positive Helicobacter pylori clinical isolates in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2002;40:3860-2.
34. Chomvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, Mairiang P, Sangchan A, Sripa B, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA and babA2 genotypes in Thai dyspeptic patients. *Int J Infect Dis* 2008;12:30-6.
35. 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.
36. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, Crabtree JE, Youree BE, Reece CA, et al. Analyses of the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori. *Mol Microbiol* 1998;28:37-53.
37. 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;388:539-47.
38. Gressmann H, Linz B, Ghai R, Pleissner KP, Schlapbach R, Yamaoka Y, et al. Gain and loss of multiple genes during the evolution of Helicobacter pylori. *PLoS Genet* 2005;1:e43.
39. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004;4:688-94.
40. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of Helicobacter pylori CagA protein. *Science* 2002; ;295:683-6.
41. Argent RH, Hale JL, El-Omar EM, Atherton JC. Differences in Helicobacter pylori CagA tyrosine phosphorylation motif patterns between western and East Asian strains, and influences on interleukin-8 secretion. *J Med Microbiol* 2008;57:1062-7.
42. 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.
43. Poppe M, Feller SM, Romer G, Wessler S. Phosphorylation of Helicobacter pylori CagA by c-Abl leads to cell motility. *Oncogene* 2007;26:3462-72.
44. Higashi H, Nakaya A, Tsutsumi R, Yokoyama K, Fujii Y, Ishikawa S, et al. Helicobacter pylori CagA induces Ras-independent morphogenetic response through SHP-2 recruitment and activation. *J Biol Chem* 2004;279:17205-16.
45. Moese S, Selbach M, Brinkmann V, Karlas A, Haimovich B, Backert S, et al. The Helicobacter pylori CagA protein disrupts matrix adhesion of gastric epithelial cells by dephosphorylation of vinculin. *Cell Microbiol* 2007;9:1148-61.
46. Selbach M, Moese S, Backert S, Jungblut PR, Meyer TF. The Helicobacter pylori CagA protein induces tyrosine dephosphorylation of ezrin. *Proteomics* 2004;4:2961-8.
47. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by Helicobacter pylori CagA. *Science* 2003;300:1430-4.
48. Saadat I, Higashi H, Obuse C, Umeda M, Murata-Kamiya N, Saito Y, et al. Helicobacter pylori CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature* 2007;447:330-3.
49. Zeaiter Z, Cohen D, Musch A, Bagnoli F, Covacci A, Stein M. Analysis of detergent-resistant membranes of Helicobacter pylori infected gastric adenocarcinoma cells reveals a role for MARK2/Par1b in CagA-mediated disruption of cellular polarity. *Cell Microbiol* 2008;10:781-94.
50. Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y, Yamahashi Y, Saito Y, Higashi H, et al. Helicobacter pylori CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene* 2007;26:4617-26.
51. Mimuro H, Suzuki T, Tanaka J, Asahi M, Haas R, Sasakawa C. Grb2 is a key mediator of helicobacter pylori CagA protein activities. *Mol Cell* 2002;10:745-55.
52. 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.
53. Yokoyama K, Higashi H, Ishikawa S, Fujii Y, Kondo S, Kato H, et al. Functional antagonism between Helicobacter pylori CagA and vacuolating toxin VacA in control of the NFAT signaling pathway in gastric epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9661-6.
54. Rokkas T, Ladas S, Liatsos C, Petridou E, Papatheodorou G, Theocharis S, et al. Relationship of Helicobacter pylori CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. *Dig Dis Sci* 1999;44:487-93.
55. 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;89:863-8.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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;186:1621-30.
61. Argent RH, Zhang Y, Atherton JC. Simple method for determination of the number of Helicobacter pylori CagA variable-region EPIYA tyrosine phosphorylation motifs by PCR. *J Clin Microbiol* 2005;43:791-5.
62. 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.
63. 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;45:499-502.
64. 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.
65. 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.
66. Warburton VJ, Everett S, Mapstone NP, Axon AT, Hawkey P, Dixon MF. Clinical and histological associations of cagA and vacA genotypes in Helicobacter pylori gastritis. *J Clin Pathol* 1998;51:55-61.

67. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, Kleter B, Canzian F, Vivas J, et al. Helicobacter pylori cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1328-34.
68. Proenca Modena JL, Lopes Sales AI, Olszanski Acrani G, et al. Association between Helicobacter pylori genotypes and gastric disorders in relation to the cag pathogenicity island. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:7-16.
69. Kim SY, Woo CW, Lee YM, Son BR, Kim JW, Chae HB, et al. Genotyping CagA, VacA subtype, IceA1, and BabA of Helicobacter pylori isolates from Korean patients, and their association with gastroduodenal diseases. *J Korean Med Sci* 2001;16:579-84.
70. Dabiri H, Maleknejad P, Yamaoka Y, Feizabadi MM, Jafari F, Rezadehbashi M, et al. Distribution of Helicobacter pylori cagA, cagE, oipA and vacA in different major ethnic groups in Tehran, Iran. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1380-6.
71. Siavoshi F, Malekzadeh R, Daneshmand M, Ashktorab H. Helicobacter pylori endemic and gastric disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:2075-80.
72. Douraghi M MM, Shirazi MH, Oghalaie A,, Kashani SS MM. Simultaneous detection of cagA and cagE of Helicobacter pylori strains recovered from Iranian patients with different gastroduodenal diseases. *Iranian J Publ Health* 2009;38:98-105.
73. Talebkhan YM, M.Mohagheghi, M. A.Vaziri, H. R.Eshagh Hosseini, M.Mohajerani, N.Oghalaei, A.Esmaeili, M.Zamaninia, L. cagA gene and protein status among Iranian Helicobacter pylori strains. *Dig Dis Sci* 2008;53:925-32.
74. Baghai K SL. Important marker of cagI and cagII in Helicobacter pylori isolated from dyspeptic patients in Iran. *Int J Infect Dis* 2008;12:E209- E10.
75. 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.
76. Baghaei K, Shokrzadeh L, Jafari F, Dabiri H, Yamaoka Y, Bolfion M,et al. Determination of Helicobacter pylori virulence by analysis of the cag pathogenicity island isolated from Iranian patients. *Dig Liver Dis* 2009;41:634-8.
77. Dabiri H, Maleknejad P, Yamaoka Y, Feizabadi MM, Jafari F, Rezadehbashi M,et al. Distribution of Helicobacter pylori cagA, cagE, oipA and vacA in different major ethnic groups in Tehran, Iran. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1380-6.
78. Dabiri H, Bolfion M, Mirsalehian A, Rezadehbashi M, Jafari F, Shokrzadeh L,et al. Analysis of Helicobacter pylori genotypes in Afghani and Iranian isolates. *Pol J Microbiol* 2010;59:61-6.
79. Ghasemian Safaei H TH, Mojtahedi A, Salehi R, Soleimani B, Pishva E. Correlation of cagA positive Helicobacter pylori infection with clinical outcomes in Alzahra hospital, Isfahan, Iran. *J Res Med Sci* 2008;13:195-201.
80. Salehi Z, Jelodar MH, Rassa M, Ahaki M, Mollasalehi H, Mashayekhi F. Helicobacter pylori cagA status and peptic ulcer disease in Iran. *Dig Dis Sci* 2009;54:608-13.
81. Talebi Bezmin Abadi A, Rafiei A, Ajami A, Hosseini V, Taghvaei T, Jones KR,et al. Helicobacter pylori homB, but not cagA, is associated with gastric cancer in Iran. *J Clin Microbiol* 2011;49:3191-7.
82. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET,et al. Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998;279:373-7.
83. Hennig EE, Allen JM, Cover TL. Multiple chromosomal loci for the babA gene in Helicobacter pylori. *Infect Immun* 2006;74:3046-51.
84. Mattar R, dos Santos AF, Eisig JN, Rodrigues TN, Silva FM, Lupinacci RM et al. No correlation of babA2 with vacA and cagA genotypes of Helicobacter pylori and grading of gastritis from peptic ulcer disease patients in Brazil. *Helicobacter* 2005;10:601-8.