نقش میکروبیوم در سرطان معده: مقاله مروری سیستماتیک

مینا زنگوئی[۱]، فرناز مهاجر تهران[۲]، آیدا قلوبی[۳،۴*]

[۱]مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی و مهندسی بافت، دانشکده علوم پایه، دانشگاه فردوسی مشهد، ایران
[۲]مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۳]مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۴]مرکز تحقیقات سندروم متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

زمینه و هدف:
هدف از این مقاله ی مروری، بررسی اثر میکروبیوم، در توسعه و پیشرفت سرطان معده می باشد که می تواند منجر به پیشرفت چشم گیری در پیشگیری، تشخیص و درمان این سرطان شود.

روش بررسی:
در مقاله مروری حاضر، پس از پایش مطالعات جستجو شده در پایگاه های اطلاعاتی PubMed و Scopus، مقالات مرتبط از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۲ گزینش شده اند و بر این اساس، نقش سرطان زایی میکروبیوم معده که ناشی از جوامع پیچیده ای از باکتری ها، ویروس ها و قارچ ها می باشد، بررسی شده است.

یافته ها:
با کشف(*Helicobacter Pylori* (*H. pylori* در سال ۱۹۸۲ فرضیه ی استریل بودن معده رد شد و در پی آن دوره ای در باب مطالعات میکروبی معده آغاز گشت. از طرفی پیشرفت در روش های توالی یابی اسیدهای نوکلئیک این واقعیت را آشکار کرد که نه تنها *H. pylori* بلکه اجتماع پیچیده ای از میکروارگانیسم ها می توانند در معده وجود داشته باشند. مطالعات متعددی مبنی بر نقش کلیدی *H. pylori* به ویژه سویه های حاوی ژن Cag A و Vac A در سرطان معده انجام شده است؛ این باکتری با تغییر اسیدیته معده و متعاقبا ساختار میکروبیوم معده به سرطان زایی کمک می کند. علاوه بر این شواهد فزاینده ای وجود دارد که نشان می دهد میکروارگانیسم هایی غیر از *H. pylori* و متابولیت های آن ها در سرطان زایی معده نقش دارند؛ این در حالیست که نقش میکروبیوتای ویروسی و قارچی بر سرطان معده مورد توجه کمتری قرار گرفته است. این نکته حائز اهمیت است که تعاملات پیچیده ی میکروارگانیسم ها تنها به میکروبیوم معده محدود نیست بلکه میکروبیوم دهانی و روده ای نیز می توانند بر سرطان معده اثر داشته باشند.

نتیجه گیری:
به طور کلی بررسی های بیشتری با هدف ارائه بینش های جدید جهت تشخیص، پیشگیری و درمان سرطان معده مورد نیاز است. همچنین، طراحی پژوهش های بالینی در ارتباط با تعامل ژنوم میکروبیوم معده و ژنوم میزبان انسانی می تواند مورد توجه باشد و مسیرهای سیگنالینگ درگیر در بیماری زایی سرطان معده را شناسایی نماید.

کلید واژه: سرطان معده، میکروبیوم معده، میکروبیوم روده، میکروبیوم دهان، میکروبیوتا، هلیکوباکتر پیلوری

گوارش/ دوره ۲۸، شماره ۲/ تابستان ۱۴۰۲/۹۹-۸۳

***نویسنده مسئول:** آیدا قلوبی
مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
مرکز تحقیقات سندروم متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران، گروه ژنتیک پزشکی و پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
تلفن: ۳۸۰۰۲۵۸۳-۰۵۱
پست الکترونیک: gholoubiad@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۲
تاریخ اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۳/۱۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۳/۱۲

زمینه و هدف:

سرطان معده پنجمین سرطان شایع دنیا و دومین علت اصلی مرگ در اثر سرطان (بعد از سرطان ریه) در سطح جهانی است (۱, ۲). محققان تخمین می زنند سالانه یک میلیون مورد جدید مبتلا به سرطان معده در دنیا شناسایی می شوند (۲, ۳). بیشترین میزان بروز سرطان معده در کشورهای آسیایی می باشد که به طور خاص مرگ و میر بالای این سرطان در ملت های شرق آسیا و آسیای مرکزی مانند ایران و ترکمنستان مشاهده شده است (۴, ۵). حداقل ۸۰ درصد از بیماران ایرانی مبتلا به سرطان معده تا مراحل پیشرفته تشخیص داده نمی شوند. خطر ابتلا به سرطان معده در برخی از نواحی ایران پایین است؛ در حالی که مناطق شمال و شمال غربی ایران از مناطق پر خطر سرطان معده به شمار می روند. این موضوع این کشور را به فرصتی برای تحقیق در زمینه علت شناسی سرطان معده تبدیل کرده است (۶). در استان

اردبیل که در شمال غرب ایران واقع شده است، بیشترین نوع سرطان معده مشاهده شده و از نوع کاردیا می باشد (۷).

خوشبختانه در دهه گذشته با پیشرفت توالی یابی به ویژه توالی یابی ۱۶S rRNA ، ژنومیکس و بیوانفورماتیک رابطه بین میکروبیوم و بیماری های انسانی روشن تر شده است. میکروارگانیسم ها می توانند با تقویت التهاب، تغییرات پاسخ ایمنی، فعال سازی پروتئین های ویژه و تولید متابولیت های سرطان زا باعث تومورزایی شوند؛ از این رو، مطالعه ی رابطه بین میکروبیوم و تومورها جهت طراحی درمان های هدفمند علیه تومور و تشخیص های بالینی ارزشمند خواهد بود (۸). اصطلاح "میکروبیوتا"[1] به تمامی گونه های میکروبی مرتبط با انسان گفته میشود در صورتی که اصطلاح "میکروبیوم"[2] به مجموعه ای از ژن های میکروارگانیسم ها اطلاق می شود (۹). میکروبیوم انسان متشکل از باکتری ها، ویروس ها و قارچ ها است که در قسمت های مختلف بدن وجود دارند (۱۰, ۱۱). در عین حال بایستی ذکر شود که در خیلی از موارد این دو اصطلاح به جای یکدیگر به کار برده می شوند؛ در این مقاله نیز این دو واژه هم معنا در نظر گرفته شده اند.

تغییرات در ترکیب میکروبیوم معده که به عنوان دیزبیوزیس[3,4] (۱۲) شناخته می شود علاوه بر سرطان در بیماری های متعددی مانند چاقی، بیماری های التهابی روده و آلزایمر نقش دارند. درک اینکه چگونه دیزبیوز بر واکنش های متابولیک میزبان و پاسخ های التهابی تاثیر می گذارد برای تعریف نقش میکروبیوتا در سرطان ضروری است (۱۲, ۱۳).

با وجود شواهدی که نشان می دهد اختلال در تعادل بین میکروبیوم و میزبان در معده می تواند باعث سرطان معده بشود، مکانیسم مشخصی برای اثبات آن یافت نشده است (۱۴). دانشمندان تصور می کردند معده به علت میزان اسیدی که دارد عضو استریل بدن است اما کشف *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) در معده بیماران مبتلا به گاستریت و زخم پپتیک توسط دانشمندی به نام مارشال وارن[5] در سال ۱۹۸۲ این فرضیه را رد کرد (۱۵). *H. pylori* یکی از باکتری هایی است که عنوان می شود نقش اساسی در ایجاد سرطان معده دارد؛ عفونت ناشی از این باکتری منجر به کاهش اسیدیته معده شده و در نهایت باعث استقرار میکروبیوتای جدید در معده شده و به ایجاد التهاب و بدخیم شدن سرطان معده کمک می کند (۳). (جدول ۱) گاستریت مزمن اولین نشانه التهاب ناشی از *H. pylori* است که با پیشرفت و آسیب به سلول های اپی تلیالی منجر به سرطان معده می شود (۱۶, ۱۷).

در این مطالعه، در پایگاه های اطلاعاتی PubMed و Scopus از واژه های میکروبیوم معده، میکروبیوتای معده، کارسینومای معده و سرطان معده با دو عملگر "OR" و "AND"به زبان انگلیسی در سال های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۲ مورد جستجو قرار گرفتند. سرانجام ۳۷ مقاله معتبر علمی در راستای اهداف و معیارهای مطالعه حاضر، جهت بررسی نقش میکروبیوم معده در سرطان معده انتخاب شدند.

[1] Microbiota
[2] Microbiome
[3] Dysbiosis
[4] دیزبیوزیس به عدم تعادل در میکروبیوتای دستگاه گوارش گفته میشود که در نهایت میتواند منجر به چندین وضعیت پاتولوژیک و به طور خاص سرطان معده شود.
[5] Marshall Warren

سرطان معده

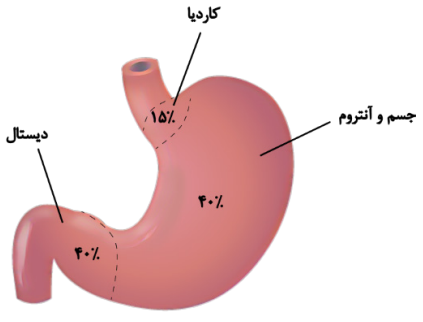
سرطان معده یک بیماری چند عاملی است که خطر ابتلا به آن با شرایط محیطی و ژنتیکی فرد ارتباط مستقیم دارد (۱۸)؛ تفاوت محسوسی بین احتمال بروز علائم سرطان معده از نظر جنسیت و موقعیت جغرافیایی مشاهده شده است به طوری که مردان دو تا سه برابر مستعدتر به ابتلا نسبت به زنان هستند (۱۹). تنوع جغرافیایی یکی دیگر از عواملی است که بر بروز این بیماری در سراسر جهان اثر می گذارد. میزان ابتلا به سرطان معده در امریکای شمالی، اروپای شمالی و در کشورهای آسیایی بالا است. بیشترین میزان مرگ و میر در کشورهای غرب آسیا مانند ایران، ترکمنستان و قرقیزستان ثبت شده است (۲۰).

به طور کلی، ۴۰ درصد از سرطان های معده در قسمت دیستال، ۴۰ درصد در آنتروم و ۱۵ درصد در کاردیا ایجاد می شود (شکل ۱) و ۱۰ درصد نیز، بیشتر از یک قسمت معده را درگیر می کند (۲۱).

پژوهشی توسط سوهن[6] و همکاران روی بیوپسی آنتروم و جسم[7] معده انجام شد. نتایج این تحقیق نشان داد که میکروبیوتای نمونه های جسم معده تنوع بیشتری نسبت به نمونه های مخاط آنتروم معده دارند، اما این تفاوت معنادار نبود (۲۲).

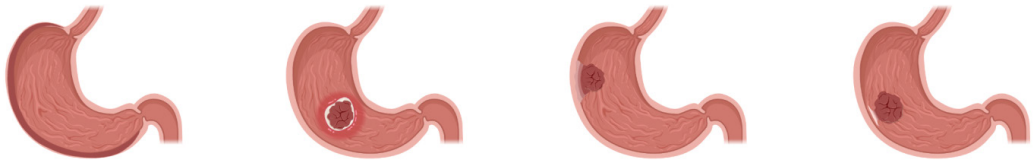
جهت بررسی جوانب مختلف سرطان معده از سیستم های طبقه بندی مختلفی استفاده می شود. بر اساس طبقه بندی بورمن[8]، این سرطان به چهار گروه دسته بندی می شود: نوع I، در این حالت رشد تومور اگزوژن است و معمولا کارسینوم های پلیپلوئیدی مشاهده می شود. نوع II، تومور معمولا به صورت زخمی مرکزی و کاسه ای شکل در کانون و یا حاشیه ی بالای معده مشاهده می شود که در این مورد مرز نسبی بین سرطان و محیط اطراف وجود دارد. نوع III، کارسینوم مانند زخم در مرکز معده به وجود می آید. نوع IV: تومور به صورت منتشره در دیواره ی معده مشاهده می شود (۲۳). (شکل ۲)

همچنین در طبقه بندی لورن، سرطان معده به دو زیرگروه روده ای و منتشره تقسیم می شود. در تحقیقات متعدد نشان داده شده است که نوع روده ای شایع تر می باشد؛ این نوع سرطان معده با توجه به غدد و انسجام بین سلول های تومور تشخیص داده می شود. سرطان معده منتشره شامل سلول هایی است که با چسبندگی ضعیف و به صورت پراکنده به دیواره ی معده نفوذ می کنند (۲۴).



شکل ۱: درصد احتمال ایجاد تومور سرطانی در بخش های مختلف معده

[6] Sohn
[7] Body
[8] Bormann



شکل ۲: طبقه بندی سرطان معده بر اساس بورمن

میکروبیوم و سرطان معده

مطالعه ی میکروبیوم معده از نیمه قرن نوزدهم آغاز شد؛ زمانی که لویی پاستور[1] و رابرت کخ[2] تئوری جرم [3] را مطرح کردند (۲۵). در سال ۱۹۸۰بواس[4] و اوپلر[5] گزارشی مبنی بر فراوانی زیاد باکتری ها در معده تهیه کردند (۲۶). در همان سال تورک[6] با رنگ آمیزی مواد و خراش های جمع آوری شده از مجرا و مخاط معده نشان داد که بخش زیادی از این نمونه ها حاوی میکروارگانیسم بودند (۲۷, ۲۸).

ترکیب و عملکرد میکروبیوم به پیش آگاهی و تشخیص سرطان معده کمک می کند (۲۹). میکروبیوتا با افزایش احتمال ایجاد تومور در سه مرحله ی تعاملات اولیه، ثانویه و ثالثیه[7]نقش دارد. منظور از تعاملات اولیه ارتباط مستقیم بین میکروبیوتا و ریزمحیط تومور[8] است (۳۰, ۳۱)؛ به عنوان مثال ارتباط بین *H.pylori* و سرطان های گوارشی را می توان یک تعامل اولیه در نظر گرفت؛ *H.pylori* باعث ایجاد چندین نوع سرطان گوارشی به ویژه سرطان معده می شود (۳۰).

منظور از تعاملات ثانویه ارتباط بین مجموعه ای از میکروب ها در بافت تومور می باشد که این سطح از تعاملات برای شناسایی نشانگرهای زیستی[9] جهت تشخیص انواع مختلف سرطان کمک می کند (۳۰). اما باید به این نکته توجه شود که این فرآیندهای تشخیصی اغلب پیچیده هستند (۳۰).

تعاملات ثالثیه بین میکروبیوتا و تومور مربوط به اثر جوامع میکروبی بر روی محل ایجاد تومور در قسمت های مختلف بدن است. بررسی این سطح از تعاملات به منظور تعیین رابطه ی بین گونه های میکروبی و ایجاد تومور انجام می شود که در نهایت می تواند در درمان بیماران سرطانی و کاهش سمیت شیمی درمانی موثر باشد. همچنین با شناخت بیشتر این تعاملات می توانند سیستم ایمنی بدن را بهبود دهند؛ در نتیجه تعاملات ثالثیه، همانند تعاملات ثانویه می تواند در تشخیص انواع سرطان ها کمک کند (۳۰).

در پژوهشی که توسط کوکر[10] و همکاران انجام شد، نشان داد که بین سرطان معده، گاستریت سطحی،گاستریت آتروفیک و متاپلازی روده تفاوت هایی در تنوع و غنای میکروبی وجود داشته که نمایانگر رابطه دیزبیوز میکروبی و سرطان زایی معده است (۳۲). طی مطالعه ای دیگر که توسط وهو[11] و همکاران طراحی شد؛ میکروبیوم تعدادی از بیماران سرطان معده و بیمارانی که در مراحل ابتدایی التهاب معده جراحی گاستروسکوپی[12] انجام داده بودند مورد مقایسه قرار گرفتند. این مطالعه تمایز بالای میکروبیوم معده در این دو گروه را نشان داد که شاخص دیزبیوزیس میکروبی به طور قابل توجهی در افراد مبتلا به سرطان معده بالاتر بوده، از این رو میتوان از آن برای شناسایی سرطان معده بهره برد (۲۷). شاخص دیزبیوزیس یک سنجش مبتنی بر واکنش زنجیره پلی مراز[13] است که فراوانی کل باکتری ها را در هر اندام تعیین می کند و آن را به صورت یک عدد نشان می دهد (۳۳) .

میکروبیوتای معده در ریزمحیط های مختلف معده میتواند متفاوت باشد؛ به عنوان مثال میکروارگانیسم های *H.pylori*، *Prevotella copri* و *Bacteroides uniformis* به طور قابل توجهی کمتر مشاهده می شوند؛ درحالی که *Prevotella melaninogenica*، *Streptococcus anginosus* و *Propionibacterium* در ریزمحیط های توموری افزایش می یابند (۲).

اکولوژی نیز بر تنوع میکروبیوتای معده اثر می گذارد. زمانی که یانگ[14] و همکاران بیماران سرطانی دو شهر مختلف را در کلمبیا بررسی کردند؛ دریافتند میکروبیوتای معده و احتمال ابتلا به سرطان در این دو شهر تفاوت محسوسی دارند (۳۴). علاوه بر این تغذیه نیز بر تنوع میکروبیوتای معده موثر است؛ طی مطالعه ای که توسط گوناتیلاک[15] و همکاران در سال ۲۰۲۱ منتشر شده است در جمعیتی از کره اثرات ترکیبی الگوهای غذایی و میکروبیوم معده بر خطر ابتلا به سرطان معده را بررسی کردند و متوجه شدند که الگوی سبزیجات و غذاهای دریایی ممکن است خطر سرطان معده در مردان را کاهش دهد، همچنین الگوهای تغذیه مبتنی بر لبنیات در کاهش خطر سرطان معده در زنان نقش داشته است (۳۵). الگوهای تغذیه ای موثر بر سرطان معده در استان اردبیل کشور ایران نیز مشاهده شده است. طی بررسی پورفرضی[16] و همکاران بر روی عوامل محیطی موثر در سرطان معده،

[1] Louie Pastor
[2] Robert Koch
[3] Germ theory
[4] Boas
[5] Oppler
[6] Turck
[7] Tertiary interaction
[8] Tumor microenvironment
[9] Biomarkers
[10] Coker
[11] Wu
[12] Gastroscopy
[13] Polymerase Chain Reaction
[14] Yang
[15] Gunathilake
[16] Pourfarzi

دریافتند که در این استان مصرف بالای میوه، سبزیجات و ماهی تازه با خطر کمتر ابتلا سرطان معده همراه است (۳۶). بر اساس مطالعه ای دیگر که در استان گلستان ایران توسط ایچلبرگر[1] و همکاران انجام شده است؛ بین نوشیدن آب بدون کلر از منابع سطحی آب و خطر ابتلا به سرطان معده ارتباط وجود دارد (۳۷).

تومورزایی میکروبیوم معده

مطالعات متعددی نشان داده اند که میکروبیوم در مراحل اصلی سرطان زایی، از جمله ایجاد التهاب تومور (۳۸)، رشد تومور (۳۹)، رگ زایی (۴۰)، آسیب به DNA و القای ناپایداری ژنومی (۴۱) نقش دارد.

سیستم ایمنی گیرنده هایی به نام PRR[2] دارند که قادر هستند میکروارگانیسم های بالقوه بیماری زا را از سایر میکروارگانیسم ها تشخیص دهند. گیرنده هایPRR مولکول های سطحی مشتق شده از میکروب ها را به خصوص لیپوپلی ساکارید باکتریایی، لیپوپروتئین، DNA پروکاریوتی و اسیدنوکلئیک خارجی که اصطلاحا به آن ها MAMP[3] و PAMP[4] گفته می شود را شناسایی می کنند. گیرنده های TLR[5] یکی از انواع گیرنده های خانواده بزرگ PRR هستند که بر روی غشای ماکروفاژها و سلول های دندریتیک بیان می شوند. گروه دیگری از PRR گیرنده هایNLR[6] هستند که به خانواده بزرگی از گیرنده های ذاتی سیتوزولی مربوط می شوند و در تشخیص عوامل بیماری زا داخل سلولی و محصولات جانبی درون زا آسیب بافتی نقش دارند (۴۲). علاوه بر موارد ذکر شده در مطالعه ی گوناتیلاک و همکاران به این نتیجه رسیدند دیزبیوزیس در جایی که عدم تعادل میکروبیوم در محیط معده وجود دارد منجر به سرطان معده می شود و همچنین دریافتند شاخص دیزبیوز میکروبی در جمعیت زنان به طور معناداری بالاتر است (۴۳). (جدول ۱)

دیزبیوزیس به تهاجم و رشد گونه های بیماری زای میکروبی کمک می کند و باعث مختل شدن هوموستاز سیستم ایمنی و سد مخاطی می شود. متعاقبا نفوذپذیری به میکروب ها افزایش یافته و التهاب مداوم ناحیه درگیر منجر به فعال شدن سیگنال رسانی های NLR و TLR می شود (**شکل ۳**) (۴۲). سیگنال های TLR از طریق پروتئین هایی مانند MYD۸۸[7] و TRIF[8] منجر به فعال سازی فاکتورهای رونویسی NF-κB[9]، AP-۱[10] و IRF-۳[11] می شوند که در نهایت بیان سایتوکاین هایی مانند TNF-α، IL-۱β، IL-۶، IL-۱۰ و IFN-γ را افزایش می دهند (شکل ۳) (۴۴). فعالیت NLR نیز مسیرهای سیگنال دهی را القا می کند که باعث فعال شدن NF-κB، استرس کینازها،IRFها، کاسپازهای التهابی و اتوفاژی می شود (۴۵).

[1] Eichelberger
[2] Pattern recognition receptors
[3] Microorganism associated molecular patterns
[4] Pathogen-associated molecular patterns
[5] Toll like receptors
[6] Nod like receptors
[7] Myeloid differentiation primary response-88
[8] TIR-domain-containing adaptor inducing interferon-β
[9] Nuclear factor κB
[10] Activator protein 1
[11] Interferon regulatory factor-3

لینگ[12] و همکاران تحقیقی با هدف بررسی ارتباط بین میکروبیوتای مخاطی معده در ریزمحیط های مختلف تومور و سلول های سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند سلول های Tتنظیمی[13] و سلول های دندرتیک پلاسماسیتوئیدی[14] انجام دادند. سلول های Tتنظیمی و دندرتیک پلاسماسیتوئیدی به ترتیب نشانگرهای پروتئینی به نام Foxp۳ و BCDA۲ دارند؛ این دو سلول، از سلول های اصلی سرکوبگر سیستم ایمنی هستند. رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی نشان داد که نشانگرهای سلول های Tتنظیمی و سلول های دندرتیک پلاسماسیتوئیدی در بافت های تومور و اطراف تومور نسبت به بافت های طبیعی افزایش می یابند. علاوه براین سلول های Tتنظیمی در بافت های توموری بیشتر هستند با این تفاوت که سلول های دندرتیک پلاسماسیتوئیدی در اطراف تومور فراوانی بیشتری دارند (۴۶). جنس باکتریایی *Stenotrophomonas* با سلول های دندرتیک پلاسماسیتوئیدی و جنس باکتریایی *Selenomonas* با سلول های Tتنظیمی همبستگی مثبت نشان می دهند؛ در حالی که جنس های باکتریایی *Gaiella* و *Comamonas* به ترتیب با سلول های T تنظیمی و سلول های دندرتیک پلاسماسیتوئیدی همبستگی منفی دارند (۴۶).

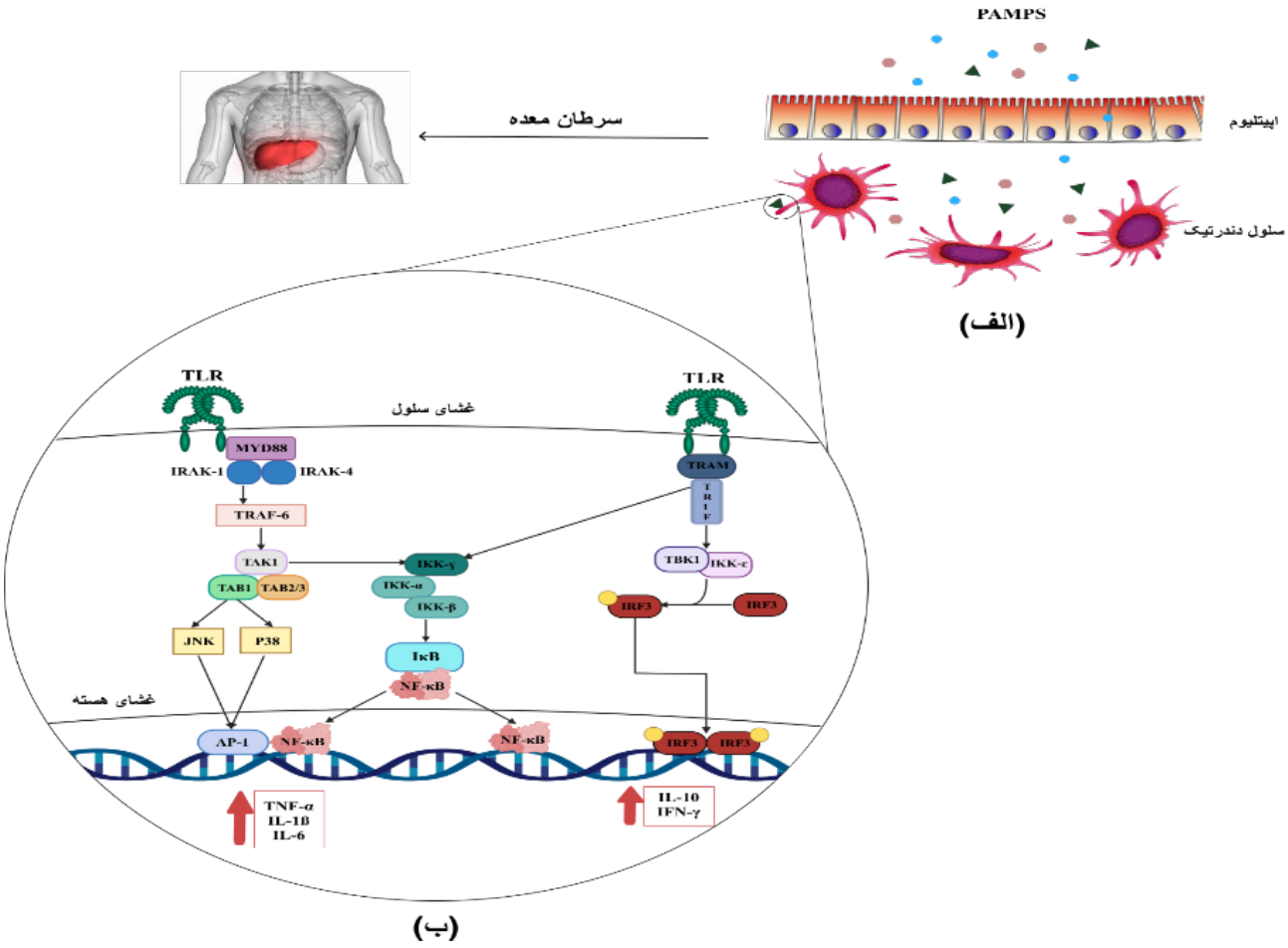
هلیکوباکترپیلوری به عنوان یک عامل سرطان زا

تصور بر این است که *H. pylori* از ۵۰۰۰ سال پیش در بدن انسان تکامل یافته به طوری که در برابر محیط اسیدی مقاوم شده است. *H. pylori* باکتری گرم منفی مارپیچی است که فاکتورهای ویرولانس و توانایی کلونیزه شدن[15] آن سبب بیماری زایی می شود. آنزیم های اورهآز[16] ، کاتالاز[17] و اکسیداز[18] در این باکتری فعالیت دارند. باکتری از آنزیم اوره آز جهت تبدیل اوره به آمونیاک برای خنثی کردن اسید معده استفاده می کند. این باکتری تغییر پذیری ژنتیکی بالایی نشان می دهد به همین دلیل است که پس از بررسی بیمار ممکن است تصور شود با سویه های مختلف*H. pylori* آلوده شده است (۱۴, ۴۷).

برای اولین بار تورل[19] و همکاران با استفاده از تجزیه و تحلیل متاترنسکریپتوم[20] تعداد زیادی از ژن های *H. pylori* در مناطق با شیوع بالای سرطان معده، توانستند بیان بالایی از ژن های دخیل در تنظیم PH و انتقال نیکل را مشاهده کنند؛ این مطالعه بینش جدیدی را درمورد چگونگی واکنش میکروارگانیسم ها در داخل بدن به سرطان معده ارائه می دهد (۴۸). به دلیل ارتباط بین شاخص بالای دیزبیوزیس در سرطان معده و فراوانی *H. pylori* میتوان از این باکتری جهت تمایز بین نمونه های بافت توموری و غیرتوموری استفاده کرد (۲۷).

شواهد اپیدمیولوژیک، بالینی و عملکردی گستردهای وجود دارد که نشان می دهد عفونت ناشی از *H. pylori* یک عامل مهم در ایجاد

[12] Ling
[13] Regulatory T cells (Tregs)
[14] Plasmacytoid dendritic cells (pDCs)
[15] Colonization
[16] Enzyme urease
[17] Catalase
[18] Oxidase
[19] Thorell
[20] Metatranscriptome



شکل ۳: نمای شماتیکی از سیر مولکولی دیزبیوزیس تا ایجاد سرطان معده: الف) دیزبیوزیس به تهاجم میکروارگانیسم های مختلف و عبور آن ها از اپیتلیوم معده کمک می کند و نهایتا میکروارگانیسم ها از طریق اتصال PAMPs به گیرنده TLR باعث تحریک سیستم ایمنی و فعال شدن سلول های دندرتیک می شوند. ب) فعال شدن سلول های دندریتیک از طریق سیگنالینگ گیرنده TLR با واسطه پروتئین های TRIF و MYD۸۸ سبب فعال شدن فاکتورهای رونویسی NF-κB ، AP-۱ و IRF-۳ شده و در نهایت باعث افزایش بیان سایتوکاین های مختلف مانند TNF-α، IL-۱ß، IL-۶، IP۱۰، IFɣ می شوند

سرطان معده است (۴۹, ۵۰). عفونت ناشی از *H. pylori* می تواند در ناحیه ی آنترال[1] یا کورپوس[2] ایجاد شود. در ناحیه ی آنترال، *H. pylori* به صورت غیرمستقیم باعث افزایش ترشح گاسترین می شود؛ به علت ترشح گاسترین تولید اسید معده افزایش می یابد و نهایتا افراد به ایجاد زخم در ناحیه دوازدهه آسیب پذیرتر می شوند؛ از سوی دیگر گاستریت های ناحیه ی کورپوس معده، تولید اسید را از طریق میانجی ها سرکوب می کنند که منجر به از دست رفتن اسید معده و در نهایت گاستریت آتروفیک[3] می شوند (۵۱). گاستریت آتروفیک به عنوان یک پیش بینی کننده جهت تشخیص متاپلازی روده و سرطان معده در نظر گرفته می شود. انگسترند[4] و همکاران نیز دریافتند PH در گاستریت آتروفیک شدید، افزایش می یابد و مشابه حالتی است که در سرطان معده اتفاق می افتد، در نهایت این افزایش PH منجر به افزایش رشد میکروارگانیسم ها در معده می شود (۵۲). طی مطالعه ای دیگر که توسط دانگ[5] و همکاران در سال ۲۰۱۶ برای بررسی نقش باکتری *H. pylori* در سرطان معده افراد مبتلا به گاستریت غیر آتروفیک و گاستریت آتروفیک شدید جمع آوری شدند؛ بار باکتریایی را با شمارش کلنی در کشت آگار و همچنین با اندازه گیری غلظت DNA استخراج شده تخمین زدند. نتایج نشان داد که افزایش معناداری در بار باکتریایی بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک در مقایسه با گاستریت غیرآتروفیک وجود دارد. میکروبیوتا در گاستریت غیرآتروفیک ممکن است بر فیزیولوژی سلول های اپی تلیال معده تاثیر بگذارد (۵۳). گانتویا[6] و همکاران میکروبیوتای مخاطی معده را در حالت *H. pylori* منفی با گاستریت *H. pylori* مثبت مقایسه کرده و نشان دادند که غنای باکتریایی گروه *H. pylori* مثبت به طور قابل توجهی کمتر از گروه

[1] Antral
[2] Corpus
[3] Atrophic gastritis
[4] Engstrand
[5] Dong
[6] Gantuya

H. pylori منفی است که این غنا در شاخه های *Fusobateria*، *Firmicutes*، *Bacteroidetes* و *Actinobacteria* مشاهده می شوند؛ همچنین غنای باکتریایی در گونه های *Haemophilus parainfluenzae*، *Streptococcus sp* و *Treponema sp*. فراوانی بالایی دارند (۵). از سوی دیگر روکسول[1] و همکاران ارتباط بین میکروبیوتای معده و عفونت *H. pylori* را در جمعیت کودکان بررسی کردند. نتیجه ی این مطالعه نشان می دهد که در کودکان نیز غنا و تنوع گونه های میکروبیوتای معده با عفونت *H. pylori* همبستگی معکوس داشته و با حذف *H. pylori* از معده کودکان میکروبیوتا معده بازیابی شد (۵۴) (جدول ۱).

به طور کلی با بررسی فراوانی این باکتری می توان خطر ابتلای به سرطان معده را تا حدی پیش بینی کرد با این وجود ممکن است تعداد این باکتری در بدن فرد طبیعی باشد و تاثیر محسوسی در ایجاد سرطان معده نداشته باشد؛ از این رو پیش بینی زود هنگام سرطان معده به واسطه میکروبیوتا و درمان آن نیاز به مطالعات بیشتر داشته و بررسی نقش میکروارگانیسم های دیگر مورد نیاز خواهد بود.

مکانیسم عمل هلیکوباکترپیلوری در سرطان معده

سرطان های دستگاه گوارش به عفونت *H. pylori* مرتبط می باشند؛ در واقع *H. pylori* می تواند پاسخ التهابی و دیسپلازی[2] سلول های گوارشی را القا کند و باعث تغییر تنظیم مسیرهای سیگنالی درون دستگاه گوارش شود (۵۵). *H. pylori* با تخریب سلول هایی که اسید تولید می کنند باعث کاهش ترشح اسید معده شده و می تواند منجر به گاستریت آتروفیک شود (۵۳). به دنبال آن معده تبدیل به محلی برای سکونت بسیاری از باکتری های دیگر می شود و نهایتا تغییراتی در ساختار میکروبیوتا ایجاد می کند (۵۶)؛ همچنین باعث آسیب به DNA میزبان با تبدیل ترکیبات نیتروژن دار به ترکیبات سرطان زا (ترکیبات N-nitroso یا NOCS) و اختلال در تنظیم عوامل رونویسی DNAمانند Cdx۲[3] می شود (۵۷).

پروتئین های ویرولانت[4] مشتق شده از *H. pylori* مانند پروتئین های فسفولیپازی غشای بیرونی به کلونیزاسیون باکتری در لایه های مخاطی کمک می کند که متعاقبا باعث گاستریت و افزایش تومورزایی می شوند (۵۵). یکی از مهم ترین فاکتور های ویرولانس VacA[5] می باشد که نقش آن در ابتدا توانایی القای ایجاد واکوئل[6] در سلول های اپی تلیالی است (۵۸). این پروتئین، ژنوتیپ غالب در بین بیماران ایرانی با عفونت بالای *H. pylori* است (۵۹).VacA در تمام سویه های *H. pylori* یافت می شود و در ایجاد منفذ در غشای اپی تلیال نقش دارد؛ در نتیجه ی ایجاد منفذ اوره خارج می شود. آنزیم اوره آز *H. pylori* با هیدرولیز اوره باکتری را از اسیدیته معده حفاظت می کند و سرکوب ماکروفاژها و سلول های T را به دنبال دارد (۵۱). VacA علاوه بر القای ایجاد واکوئل، سلول های اپی تلیال معده را به روش های مختلف درگیر می کند؛ به عنوان مثال باعث افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری و القای آپوپتوز می شود (۶۲-۶۰).

یکی دیگر از عوامل ویرولانس مرتبط با پیشرفت سرطان معده Cag A[7] می باشد که باعث ایجاد التهاب در سلول های اپی تلیال معده شده و موجب تکثیر، مهار آپوپتوز و اختلال مورفولوژیک سلول می شود (۱۴, ۶۳). باکتری به کمک Cag A توسط سیستم ترشح نوع IV به سلول میزبان وارد می شود (۶۳). در واقع متصل شدن این باکتری به سلول های اپی تلیال معده منجر به پاسخ ایمنی شده که باعث تغییرات ژن در هر دو بازوی سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی می شود (۲۲, ۶۴). اخیرا طی مطالعه دیگری نشان داده شدهCagA تنظیم منفی پروتئین Hsp۱ را واسطه گری می کند و سرکوب حاد این پروتئین باعث فرار باکتری از سیستم ایمنی میزبان و افزایش عفونت می شود (۶۵).

پاکسازی و ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری

پاکسازی *H. pylori* درون معده از آسیب به موکوس جلوگیری می کند که در نتیجه ی آن اسید معده کاهش یافته و میکروبیوم معده بهبود می یابد (۶۶). مطالعه دوراکر[8] و همکاران در جمعیت بزرگی از کشورهای غربی انجام شد که نشان داد از ایجاد آدنوکارسینوم[9] معده به ویژه آدنوکارسینوم غیرکاردیا بین افرادی که با پاکسازی *H. pylori* درمان شده بودند جلوگیری شده است (۶۷). (جدول ۱) در پژوهشی دیگر که در سال ۲۰۱۶ توسط هانگ[10] و همکاران انجام شد؛ نمونه های مخاطی آنترال و کورپوس با روش ۱۶S rRNA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در این تحقیق روی باکتری هایی غیر از *H. pylori* به ویژه باکتری های نیتروزان یا کاهنده ی نیترات متمرکز شدند. با پاکسازی *H. pylori* در افراد سالم مانع رشد باکتری های نیتروزان شدند ولی در افراد مبتلا به سرطان حذف *H. pylori* نتوانست از رشد باکتری های نیتروزان جلوگیری کند (۶۸). در پژوهشی که توسط تسنگ[11] و همکاران انجام شد میکروبیوتای معده را قبل و بعد جراحی گاستروکتومی ساب توتال[12] بررسی کردند. ژن های دو باکتری *H. pylori* و *Ralstonia* قبل از خروج تومور غالب بودند در حالی که پس از خروج آن *Streptococcus* و *Prevotella* دو ژن فراوان میکروبیوتای معده بودند (۶۹). (جدول ۱)

میکروبیوتای معده افرادی که باکتری *H. pylori* در معده آن ها یافت می شود در مقایسه با بیمارانی که این باکتری در معده آنها وجود ندارد تنوع کمتری دارند؛ افزایش باکتری *H. pylori* در معده باعث کاهش تنوع میکروبی در معده می شود (۷۰, ۷۱). (جدول ۱) به عبارت دیگر ارتباط معکوسی بین فراوانی نسبی *H. pylori* و تنوع باکتریایی وجود دارد در حالی که این ارتباط در نمونه های سرطان معده ضعیف است. پاکسازی *H. pylori* منجر به افزایش تنوع باکتریایی و بازگرداندن فراوانی نسبی سایر باکتری ها به سطح مشابه افراد بدون *H.*

[1] Ruixule
[2] Dysplasia
[3] Caudal type Homebox2
[4] Virulent
[5] vacuolating toxin A
[6] Vacuolization
[7] Cytotoxin-associated gene
[8] Doorakkers
[9] Adenocarcinoma
[10] Hung
[11] Tseng
[12] Subtotal gastrectomy

جدول ۱: مطالعات انجام شده بر نقش میکروارگانیسم ها به جز *H. Pylori* بر سرطان معده و اثر پاکسازی *H.Pylori*

نتایج اصلی پژوهش	میکروارگانیسم های شاخص	روش توالی یابی	نوع نمونه	نوع مطالعه	تعداد	محل انجام پژوهش	سال انتشار پژوهش	منبع
در مغولستان علی رغم اینکه عفونت به هلیکوباکتر کم است؛ سرطان معده شیوع بالایی دارد. با بررسی بیماران در این کشور دریافتند که بین سرطان معده و جنس های باکتریایی Enterococcus Lactobacillus Carnobacterium, Glutamicibacter Paeniglutamicibacter Fusobacterium و Parvimonas ارتباط وجود دارد.	Enterococcus Lactobacillus ,Carnobacterium Glutamicibacter Paeniglutamicibacter Fusobacterium Parvimonas	توالی یابی ۱۶S rRNA	بیوپسی معده	مورد-شاهدی	۱۶۸ بیمار شامل ۴۸ بیمار سرطان معده و ۱۲۰ بیمار غیر سرطانی	مغولستان	۲۰۲۰	(۱)
ترکیب میکروبیوتای معده را در گاستریت مزمن و سرطان معده بررسی کردند. مشاهدات حاکی از آن است که میکروبیوتای کارسینومای معده، به دنبال کاهش فراوانی هلیکوباکتر با کاهش تنوع میکروبی و غنای سایر باکتری ها همراه است.	*H. pylori*	توالی یابی ۱۶SrRNA	بیوپسی مخاط معده	مورد-شاهدی	۵۴ بیمار مبتلا به کارسینوم معده و۸۱ بیمار مبتلا به گاستریت مزمن	پرتغال	۲۰۱۷	(۳)
در این پژوهش غنای باکتریایی گروه هلیکوباکتر منفی در سطح گونه از جمله *Haemophilus parainfluenzae*، *Streptococcus sp* و *Treponema sp* فراوانی بالایی داشتند که می تواند پیامدهای بالینی مهمی داشته باشند.	*Haemophilus parainfluenzae Streptococcus sp Treponema sp*	توالی یابی ۱۶S rRNA	بیوپسی معده	مقطعی	۱۱ نفر مبتلا به گاستریت هلیکوباکتر منفی، ۴۰ نفر مبتلا به هلیکوباکتر مثبت و ۲۴ نفر گروه شاهد	مغولستان	۲۰۱۹	(۵)
در جسم معده ی گروهی از افراد هلیکوباکتر منفی، تعدادی از باکتری ها نسبت به سایرین تنوع بیشتری دارند؛ طبق نتیجه ی این تحقیق تجزیه و تحلیل جسم معده می تواند برای تعیین نقش باکتری ها غیر از هلیکوباکتر در سرطان زایی معده موثر باشد.	*Streptococcus pseudopneumoniae S. parasanguinis S. oralis*	توالی یابی ۱۶SrRNA	بیوپسی معده	مورد-شاهدی	۱۲ نفر که شامل ۲ نفر کنترل منفی هلیکوباکتر، ۳ نفر کنترل مثبت هلیکوباکتر و نفر هلیکوباکتر مثبت مبتلا به سرطان معده	کره جنوبی	۲۰۱۷	(۲۲)
طبق یافته های این مقاله بعضی از باکتری های بیماری زا نقش حیاتی در خطر ابتلا به سرطان معده ایفا می کنند؛ در حالیکه برخی از آن ها با کاهش خطر ابتلا مرتبط هستند. همچنین بر اساس این تحقیق شاخص دیزبیوزیس با خطر ابتلا به سرطان معده به ویژه در زنان ارتباط مستقیم دارد.	Streptococcus_ NCVM Prevotella melaninogenica Actinobacteria	توالی یابی ۱۶S rRNA	بیوپسی معده	مورد-شاهدی	انتخاب ۵۵۶ نفر شامل ۲۶۸ مورد مبتلا به سرطان معده و ۲۸۸ نفر شاهد	کره	۲۰۲۰	(۴۳)

جدول ۱: ادامه

نتایج اصلی پژوهش	میکروارگانیسم های شاخص	روش توالی یابی	نوع نمونه	نوع مطالعه	تعداد	محل انجام پژوهش	سال انتشار پژوهش	منبع
در این مطالعه ارتباط میکروبیوتای معده با عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کودکان بررسی شده است؛ نتایج نشان داد تنوع و غنای میکروبیوتای معده با عفونت هلیکوباکتر در کودکان ارتباط معکوس داشته و پاکسازی هلیکوباکتر در بازیابی میکروبیوتای معده موثر واقع شده است.	*H. pylori*	توالی یابی ۱۶S rRNA	بیوپسی مخاط معده	مقطعی	۵۵ کودک با علائم گوارشی شامل ۳۷ مورد هلیکوباکتر مثبت و ۱۸ مورد هلیکوباکتر منفی	چین	۲۰۱۹	(۵۴)
در این مطالعه طی بررسی نقش پاکسازی هلیکوباکتر در پیشگیری سرطان معده دریافتند که خطر آدنوکارسینوم معده با درمان پاکسازی هلیکوباکتر به شدت کاهش می یابد.	*H. pylori*			هم گروهی گذشته نگر	۹۵۱۷۶ نفر از دریافت کنندگان آنتی بیوتیک جهت ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری	سوئد	۲۰۱۸	(۶۷)
میکروبیوتای معده پس از گاستر کتومی متنوع تر بود. بعد از جراحی، استرپتوکوکوس و پروتلا دو باکتری فراوان هستند در حالیکه قبل از جراحی هلیکوباکتر به فراوانی در میکروبیوم یافت شده است.	*Ralstonia* *H. pylori* *Streptococcus* *Prevotella*	توالی یابی ۱۶S rRNA	بیوپسی معده در مراحل اولیه سرطان (قبل و بعد از عمل گاستر کتومی)	مطالعه نیمه تجربی (قبل و بعد)	۶ بیمار مبتلا به سرطان معده	تایوان	۲۰۱۶	(۶۹)
حضور هلیکوباکتر پیلوری در معده ساختار میکروبیوتا را تغییر می دهد؛ علاوه بر هلیکوباکتر، وجود باکتری های دیگر در میکروبیوم، نقش بالقوه ای در سرطان معده ایفا می کنند.	*H. pylori*	توالی یابی ۱۶S rRNA	بیوپسی مخاط معده	مقطعی دو گروهه	مطالعه شامل ۳۱۵ بیمار (۲۱۲ نفر گاستریتس مزمن و ۱۰۳ نفر سرطان معده)	چین	۲۰۱۶	(۷۱)
در این مطالعه عدم تعادل میکروبیوم قارچی معده را در افراد مبتلا به سرطان معده بررسی کردند. قارچ کاندیدا آلبیکنز می تواند به عنوان یک نشانگر قارچی برای تشخیص سرطان معده موثر باشد. همچنین یافته ها نشان می دهد این قارچ با کاهش تنوع و غنای سایر قارچ ها در معده به سرطان زایی کمک می کند.	افزایش معنادار قارچ های: *C. albicans* *Fusicolla acetilerea* *Arcopilus aureus* *Fusicolla Aquaeductuum* کاهش فراوانی برخی از قارچ ها در میکروبیوم: *Candida glabrata* *Aspergillus montevidensis* *Saitozyma podzolica* *Penicillium arenicola*	توالی یابی ۱۶S rDNA	بیوپسی محل سرطانی و بافت های غیرسرطانی مجاور	مورد –شاهدی	۹۰ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۱۰ فرد سالم به عنوان شاهد شامل ۷ مرد و ۳ زن	چین	۲۰۲۱	(۹۹)

pylori می شود. در نتیجه کلونیزاسیون *H. pylori* منجر به تغییرات میکروبیوتای معده و کاهش تنوع باکتریایی می شود که می تواند با درمان آنتی بیوتیک بازسازی شود (۷۲).

به طور کلی درمان سرطان معده به واسطه ی حذف *H. pylori* نیازمند استفاده ی بیش از اندازه آنتی بیوتیک ها است که می توانند اثر سو بر بدن انسان بگذارند به همین دلیل بررسی اثر آنتی بیوتیک ها بر بدن بیماران سرطانی معده و عوارض ناشی از آن با هدف حذف باکتری *H. pylori* مستلزم تحقیق و پژوهش بیشتری است؛ با وجود اینکه پاکسازی *H. pylori* می تواند درمان موثری تلقی شود ولی همیشه کارآمد نیست. علاوه بر این عفونت *H. pylori* با سایر عوامل مانند سبک زندگی مرتبط است. طی مطالعه ای نشان داده اند بین عفونت *H. pylori* و کشیدن سیگار، نوشیدن الکل و مصرف نمک ارتباط وجود دارد که طبق نتایج به دست آمده اثر الکل و نمک نسبت به سیگار بیشتر است (۷۳). این تعاملات بر پیچیدگی پاکسازی *H.*

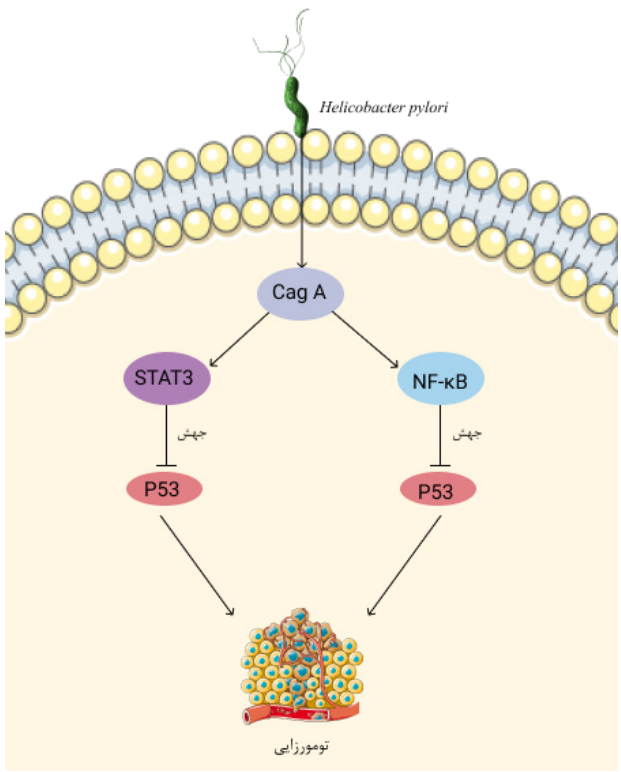
pylori از معده می افزاید.

پاسخ ایمنی بدن به هلیکوباکترپیلوری

عفونت به *H.pylori* موجب بر هم خوردن تعادل بین آپوپتوز و تکثیر سلول ها می شود که خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می دهد (۷۴). در بیماران مبتلا به عفونت *H.pylori* تجمع بالای سایتوکاین هایی مثل IFN-γ، TNF-α ، IL-۱، IL-۶، IL-۷، IL-۸، IL-۱۰ و IL-۱۸ مشاهده می شود (۵۵). در نتیجه ی وجود این سایتوکاین ها در حضور *H.pylori* به خصوص سویه های دارای ژن Cag، انواع مختلفی از سلول های ایمنی القا می شوند که شامل لنفوسیت ها، ائوزینوفیل ها، ماکروفاژها، ماست سل ها و سلول های دندریتیک می باشند. در نتیجه مسیرهای انکوژنیک مثل EPK/MAPK ، PI۳K/ AKT و Sonic hedgehog فعال می شوند؛ همچنین STAT۳ را تحریک می کنند (شکل ۴) و مسیرهای سرکوبگر تومور با القای جهش های P۵۳غیرفعال می شوند (۵۵).

نقش باکتری های تولید کننده اسید لاکتیک در سرطان معده

باکتری های تولید کننده اسید لاکتیک اعم از *Bifidobacterium*، *Lactobacillus*، *Streptococcus* و *Lactococcus* نقش مهمی



شکل ۴. سیگنال دهی *Helicobacter Hpylori*: از طریق ژن Cag A مسیرهای STAT۳ و NF-κB جهش های P۵۳ القا می شود و با غیرفعال شدن P۵۳ تومورزایی رخ می دهد.

در ایجاد سرطان معده دارند (۷۵، ۷۶). اگرچه *Lactobacillus* به عنوان پروبیوتیک استفاده می شوند و از کلونیزاسیون باکتری های بیماری زایی مثل *H. pylori* جلوگیری می کنند اما در ریزمحیط تومور معده وجود دارند و احتمال می دهند که در ایجاد سرطان معده نقش داشته باشند (۷۷). در میکروبیوتای بافت غیربدخیم معده بیماران بدون متاستاز، فراوانی نسبی بالاتری از *Lactobacillus* نسبت به میکروبیوتای معده بیماران مبتلا به متاستاز دارند که این ارتباط در بافت های توموری مشاهده نشده است (۷۸). طی تحقیقی که در طی سال های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۴ توسط چن[1] و همکاران روی ۶۲ بیمار مبتلا به سرطان معده با هدف مقایسه میکروبیوتا در بافت های سرطان معده و بافت های غیرسرطانی انجام شد؛ مشاهده کردند باکتری های تولید کننده اسید لاکتیک مانند *Lactococcus Lactis* و *Lactobacillus brevis* در بافت های غیرتوموری مجاور بافت های سرطانی فراوان تر بودند در حالی که در بافت های توموری به طور عمده فراوانی باکتری های دهان مانند *Peptostreptococcus* ، *Streptococcus* و *Fusobacterium* بیشتر بود (۷۹).

چندین دلیل وجود دارد که باکتری های تولید کننده اسید لاکتیک می توانند روی پیشرفت سرطان معده اثر بگذارند. اولین دلیل این است که این باکتری ها می توانند ترکیبات N-nitroso (یکی از عوامل افزایش دهنده جهش) را تحت تاثیر قرار بدهند و جهش زایی، آنژیوژنز، بیان پروتئین آنکوژن و مهار آپوپتوز را گسترش بدهند (۷۵، ۷۶). تجزیه و تحلیل عملکردی نشان می دهد که احتمال دارد جامعه ی میکروبی بیماران سرطان معده نیتروژن زا باشد (۲۷). دومین دلیل این است که باکتری های تولید کننده اسید لاکتیک باعث افزایش انتقال اپی تلیال مزانشیمی می شوند و از این طریق به پیشرفت تومور کمک می کنند (۸۰، ۸۱). همچنین می توانند باعث کلونیزاسیون سایر میکروارگانیسم های سرطان زا بشوند که در نهایت تحمل ایمنی را القا می کنند (۸۲). به علاوه این باکتری ها می توانند باعث افزایش تولید لاکتات اگزوژنیک بشوند و روی کنترل عوامل تنظیم کننده سرطان معده نقش داشته باشند (۸۳). لاکتات می تواند به عنوان یک منبع انرژی برای سلول های توموری عمل کند و آنزیم های گلایکولیتیک[2] را القا کند که منجر به افزایش عرضه ATP می شوند؛ این متابولیت همچنین می توانند التهاب و رگزایی تومور را تحریک کنند (۸۴). آزمایش ها در محیط آزمایشگاهی و بدن انسان نشانگر این هستند که باکتری های اسید لاکتیک سبب تحریک تولید Ros شده که نتایجی مثل آسیب به DNA و تولید عوامل نیتروژن زا در پی دارند و نهایتا موجب جهش زایی، آنژیوژنز[3]، بیان پروتوانکوژن ها[4] و مهار آپوپتوز[5] می شوند (۴۹، ۷۷).

مجموعه ای از مسیرهای متابولیسم کربوهیدرات که احتمالا مرتبط با *Lactobacillus spp* است در سرطان معده به دلیل افزایش هضم و جذب کربوهیدرات ها فعال تر هستند که در نتیجه ی آن بوتیرات، پروپیونات و استات تولید میشوند (۸۴). بوتیراتی که توسط تخمیر بی

[1] Chen
[2] Glycolytic enzymes
[3] Angiogenesis
[4] proto-oncogene
[5] apoptosis

هوازی کربوهیدرات ها تولید می شود منبع انرژی مهمی را برای سلول ها فراهم می کند. درحالی که در منابع متعددی اشاره شده که بوتیرات اثرات ضد سرطانی دارد اما در صورت وجود زمینه ی ژنتیکی در فرد، از طریق افزایش سلول های اپی تلیالی نابه جا، سرطان زایی را افزایش می دهد (۸۵).

Atopobium sp. یک میکروارگانیسم بی هوازی و متعلق به خانواده ی Coriobacteriaceae است که مقدار زیادی اسید لاکتیک تولید می کند (۸۶).مکانیسم بیماری زایی این میکروارگانیسم شبیه به *Lactobacillus spp*. می باشد؛ فراوانی این باکتری در مدفوع بیماران مبتلا به سرطان معده به طور قابل توجهی از نمونه های مدفوع افراد سالم بیشتر است (۸۷).

نقش باکتری های نیتروزان /کاهنده نیترات در سرطان معده

طی مقایسه ای بین افرادی با عفونت *H. pylori* و بدون عفونت *H. pylori* متوجه شدند فراوانی باکتری های نیتروزان /کاهنده نیترات در گروه های *H. pylori* منفی بیشتر از *H. pylori* مثبت است (۸۸). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که بیماران مبتلا به سرطان معده دارای سطح بالاتری از عوامل نیتروز کننده نسبت به افراد سالم هستند (۸۹). انسان ها از طریق فعل و انفعالات درونی و مصرف منابع بیرونی مانند گوشت فرآوری شده، ماهی دودی و سبزیجات خاص در معرض عوامل نیتروز کننده هستند (۹۰). غذا حاوی مقدار کمی نیتریت است که عمدتا از طریق احیای نیترات به نیتریت توسط باکتری های دهان در بزاق حاصل می شود (۹۱). پس از ورود نیتریت به معده تبدیل به عوامل نیتروز کننده می شود که می تواند توسط اسید آسکوربیک مهار شود (۹۲). باکتری هایی مانند *Veillonell*، *Clostridium*، *Haemophilus*، *Staphylococcus*، *Neisseria*، *Lactobacillus* و *Nitrospirae* با تحریک تولید ترکیبات نیتروز کننده در سرطان معده نقش دارند (۷۱, ۹۳). (**جدول۱**) فیریرا و همکاران نشان دادند آنزیم نیترات ردوکتاز در میکروبیوتای افراد مبتلا به سرطان معده فعالیت بیشتری دارد که میتواند نمایانگر فراوانی زیاد باکتری های احیا کننده نیترات باشد (۳).

نقش سایر باکتری ها در سرطان معده

گانتویا[1] و همکاران، ارتباط مرگ و میر بالای سرطان معده و عفونت *H. pylori* را در مغولستان بررسی کردند؛ نتایج نشان داد علی رغم مرگ و میر بالای سرطان معده، عفونت به *H.pylori* کمتر مشاهده شده است که احتمال نقش عوامل میکروبی غیر از *H. pylori* در ایجاد سرطان معده را تقویت می کند. طی این پژوهش نشان دادند *Lactobacili*، *Enterococci*، *Carnobacterium*، *Glutamicibacter*، *Poeniglutamicibacter*، *Fusobacterium* و *Parvimonas* با سرطان معده ارتباط دارند (۱). (**جدول۱**) بیشترین شاخه میکروبی[2] فراوان در افرادی با عفونت بالای *H. pylori* ، *Proteobacteria* می باشند و بعد از این شاخه Firmicuteها شایع هستند (۴۹). *H. pylori* با حضور *Campylobacter*، *Deinococcus* و *Sulfurospirillum* همبستگی مثبت دارد (۴۸). در مطالعه ای میکروبیوتای معده را پس از ریشه کنی *H.pylori* در مراحل مختلف سرطان معده بررسی کردند؛ باکتری هایی ازجمله *Haemophilus*، *Serratia*، *Neisseria* و *Stenotrophomonas* را به عنوان اجزای اصلی میکروبیوتا معده مشاهده کردند (۷۲).

جسم معده می تواند در بررسی نقش باکتری ها در سرطان معده حائز اهمیت باشد؛ به عنوان مثال تنوع باکتریایی *Streptococcus*، *parasanguinis*، *Streptococcus pseudopneumoniae* و *Streptococcus oralis* در این بخش از معده مشاهده شده است (۲۲). (جدول۱) علاوه بر این، فراوانی باکتری های *Dialister*، *Peptostreptococcus stomatitis*، *pneumosintes*، *Slackia exigua*، *Parvimonas mirca*، *Streptococcus anginosus* ، *Prevotella intermedia*، *Prevotella oris*، *Fusobacterium nucleatum* و *Catonella Morbi* در مرحله پیش سرطانی معده بالا می باشند (۳۲). طی مطالعه‌ای دیگر نشان دادند که گونه های باکتریایی غالب در بیماران *H. pylori* منفی *Enterobacter* ، *Bulkhordia* و *Leclercia* هستند. همچنین یافته ها نشان می دهد ریزمحیط تومور اغلب توسط *Clostridium* و *Fusobacterium* در بیماران مبتلا به سرطان معده کلونیزه می شود؛ از این رو *Clostridium colicanis* و *Fusobacterium nucleatum* می توانند به عنوان شناساگر سرطان معده کاربرد داشته باشند (۹۴). *Fusobacterium nucleatum* به عنوان یک محرک تومورزایی شناسایی شده است؛ تعاملات آن با تومور از نوع اولیه می باشد که پاسخ ایمنی را سرکوب و فرآیندهای التهابی مزمن را القا می کند (۹۵)؛ همچنین این باکتری باعث آسیب به DNA از طریق ایجاد جهش ژنتیکی می شود و تکثیر سلول را افزایش می دهد. در بیمار سرطانی که باکتری *Fusobacterium nucleatum* وجود دارد افزایش التهاب و تقسیم سلولی مشاهده شده است (۹۶).

اثر میکروبیوتای قارچی در سرطان معده

میکروب های دیگر مانند قارچ ها ممکن است اثرات بالقوه ای بر سرطان داشته باشند. دیزبیوز میکروبیوتای قارچی با تومورزایی در پانکراس، روده بزرگ، پروستات، پستان و معده همراه است. به عنوان مثال قارچ *Malassezia* با فعال کردن MBL[3]، ابتلا به سرطان پانکراس را القا می کند (۹۷). در معده انسان، کلونیزاسیون قارچی مخاط معده بر روند ترمیم زخم معده تاثیر منفی می گذارد، زخم های معده آلوده به قارچ ها قطر بزرگتری دارند و اغلب بدخیم تر از سایر زخم های معده هستند (۹۸). مطالعه ای که در سال ۲۰۲۱ توسط ژانگ و همکاران انجام شد نشان داد که(*C. albicans*) *Candida albicans* می تواند به عنوان یک نشانگر زیستی قارچی برای تشخیص سرطان معده استفاده شود. طبق این تحقیق، با افزایش معنادار فراوانی *C. albicans* در سرطان معده، قارچ های *Fusicolla acetilerea*، *Arcopilus aureus* و *Fusicolla aquaeductuum* افزایش یافته، درحالی که *Candida glabrata*، *Aspergillus montevidensis*، *Saitozyma podzolica* و *Penicillium Arenicola* به وضوح

[1] Gantuya
[2] Phylum
[3] Manose-binding Lectin

کاهش می یابند. به طور کلی C. albicans ممکن است با کاهش تنوع و غنای قارچ ها در معده همراه باشد (۹۹). (**جدول۱**)

نقش میکروبیوتای ویروسی در سرطان معده

ویروم انسانی[1] به تمام ویروس های موجود در بدن انسان اطلاق می شود. ترکیب ویروم به سن، سبک زندگی و حضور سایر اجزای میکروبیوتا بستگی دارد (۱۰۰). ویروس ها عمدتا می توانند با میکروب های دیگر، مانند باکتری ها تعامل داشته باشند. ویروس هایی مانند HBV[2] ، HCV[3]، CMV[4]، HHV-8[5]، HPV[6] و EBV[7] با انواع مختلف سرطان مرتبط هستند (۱۰۱). تخمین زده می شود که تقریبا ۱۰ درصد از سرطان های معده مرتبط با ویروس EBVaGC[8] می باشد (۱۰۲). در حال حاضر ثابت شده است که ویروس EBV می تواند از تکثیر سلول های ایمنی $CD8^+$ T جلوگیری کند و اثر لنفوسیت های کشنده NK را کاهش دهد. به این ترتیب این ویروس در ابتدا مقابل سیستم ایمنی محافظت ایجاد می کند؛ سپس با سهولت بیشتری در بدن منتشر می شود. ممکن است پس از استقرار در میزبان منجر به ایجاد گاستریت حاد مزمن شود و در مراحل بعدی، خطر تومورزایی افزایش یابد (۱۰۳, ۱۰۴). علاوه بر این، miRNAهای خاص EBV می توانند بر تکثیر و یا آپوپتوز سلول های آلوده ویروسی تاثیر بگذارند و خطر ایجاد انواع سرطان های بدخیم را افزایش دهند (۱۰۴, ۱۰۵).

سایر میکروبیوتا های موثر بر سرطان معده

علاوه بر میکروبیوتای معده سایر میکروبیوتاهای بدن نیز می توانند بر سرطان معده تاثیر داشته باشند. از این میان میتوان به میکروبیوتای دهانی و روده ای اشاره کرد. محققان به دنبال مقایسه ی فراوانی گونه های *Clostridium* میکروبیوتای روده افراد مبتلا به سرطان معده با افراد سالم متوجه شدند که این گروه از باکتری ها به طور معناداری در افراد سرطانی افزایش یافته است (۱۰۶). *Clostridium* یک گروه بزرگ از سویه های بی هوازی گرم مثبت متعلق به شاخه Frimicute را تشکیل می دهد (۱۰۷). گونه های *Clostridium* فاکتور سمی A را روی سطح سلول بیان می کنند که به E-cadherin روی سلول های اندوتلیال متصل شده و باعث افزایش آزاد سازی فاکتورهای رونویسی، انکوژن ها و سلول های التهابی می شود (۱۰۸). علاوه بر این طی بررسی های انجام شده فراوانی *Shigella* نیز در بیماران مبتلا به سرطان معده در مقایسه با افراد سالم بیشتر است (۱۰۶). جنس های

باکتریایی *Shigella* گرم منفی هستند که می توانند باعث اسهال خونی بشوند (۱۰۹). *Shigella* می تواند از اپی تلیوم دستگاه گوارش عبور کند و هنگامی که توسط ماکروفاژها بلعیده می شود؛ سیستم ترشحی نوع III را فعال کند و نهایتا باعث مرگ ماکروفاژ و ترشح سایتوکاین۱-IL شود (۱۱۰). گروه باکتریایی *Streptococcus* مشابه دو گروه ذکر شده در میکروبیوتای روده بیماران مبتلا به سرطان معده فراوان تر از میکروبیوتای روده افراد سالم می باشد (۱۱۱).

جنس های میکروبی موجود در معده، در دهان هم به فراوانی یافت می شوند؛ به عبارتی دیگر میکروارگانیسم های موجود در دهان و معده شباهت بالایی دارند به ویژه زمانی که *H. pylori* وجود نداشته باشد (۴۹). طی مطالعه ای نشان دادند که *H. pylori* ، فراوان ترین عضو میکروبیوتای معده در نمونه های بیماران چینی و مکزیکی است؛ پس از بررسی و انجام آزمایش های مربوطه متوجه شدند که در حالت حذف باکتری *H. pylori* از معده، میکروبیوتای معده بسیار مشابه به میکروبیوتای دهان است (۴۹). بیشترین گونه هایی که در سرطان معده فراوان می باشند مربوط به گونه های بیماری زای فرصت طلبی هستند که معمولا در حفره ی دهان کلونیزه می شوند؛ به عنوان مثال می توان به *Neisseria*، *Alloprevotella* و *Aggregatibacter* اشاره کرد (۲۹). میکروارگانیسم های دهانی دیگری مانند *Pasteurella stomatis*، *Slackia exigue*، *Parvimonas micra*، *Streptococcus anginosus* و *Dialister pneumosintes* می توانند نقش کلیدی در سرطان معده داشته باشند. به نظر می رسد میکروارگانیسم های دهانی مرتبط با سرطان معده می توانند به عنوان نشانگرهای زیستی جهت تمایز سرطان معده از گاستریت سطحی کاربرد داشته باشند (۳۲, ۸۴). همچنین تغییرات در فراوانی باکتری های خاص، به ویژه میکروبیوتای دهان، ممکن است در حفظ ریز محیط تومور که با توسعه یا پیشرفت سرطان معده مرتبط است، نقش داشته باشد (۷۹, ۱۱۲).

نتیجه گیری

شواهد بسیاری مبنی بر ارتباط بین میکروبیوم و ایجاد سرطان معده وجود دارد. *H. pylori* یک عامل خطر مهم برای سرطان معده شناخته شده است که بر غنای میکروبیوم تاثیر می گذارد. بررسی ها نشان داده است پاکسازی آن از بدن می تواند در درمان سرطان معده موثر باشد. اگرچه مطالعات متعددی به بررسی مکانیسم های سرطان زایی *H. pylori* اختصاص داده شده است، مطالعات میکروبی محدودی بر نقش بالقوه سایر میکروارگانیسم ها اعم از ویروس ها و قارچ ها با استفاده از روش های نوین متمرکز شده اند. این در حالی است که اخیرا مطالعه ای در مورد قارچ کاندیدا آلبیکنس به عنوان نشانگر تشخیص سرطان معده معرفی شده است. همچنین مطالعات نشان داده است ویروس EBV نیز می تواند منجر به سرطان زایی سلول های معده شود. علاوه بر میکروبیوم معده، میکروبیوم دهانی و روده ای نیز بر دیسبیوز و ایجاد سرطان معده نقش دارند. به طور کلی تحقیق و پژوهش بیشتری با هدف معرفی راهکارهای نوین جهت مقابله با سرطان معده مورد نیاز است که می توان به طراحی مطالعات جدید در ارتباط با تعامل ژنوم میکروبیوم معده و ژنوم میزبان انسانی و همچنین شناسایی مسیرهای سیگنالینگ درگیر در بیماری زایی سرطان معده اشاره نمود.

[1] Human Virome
[2] Hepatitis B virus
[3] Hepatitis C virus
[4] Cytomegalovirus
[5] Human herpes virus 8
[6] Human Papilloma virus
[7] Epstein-Barr virus associated gastric cancer

REFERENCES

1. Gantuya B, El Serag HB, Matsumoto T, Ajami NJ, Uchida T, Oyuntsetseg K, et al. Gastric mucosal microbiota in a Mongolian population with gastric cancer and precursor conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(8):770-80. doi: 10.1111/apt.15675
2. Liu X, Shao L, Liu X, Ji F, Mei Y, Cheng Y, et al. Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer. *EBioMedicine* 2019;40:336-48. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.034
3. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018;67(2):226-36. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314205
4. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 2019;14(1):26-38. doi: 10.5114/pg.2018.80001
5. Gantuya B, El-Serag HB, Matsumoto T, Ajami NJ, Oyuntsetseg K, Azzaya D, et al. Gastric microbiota in *Helicobacter pylori*-negative and -positive gastritis among high incidence of gastric cancer area. *Cancers (Basel)* 2019;11(4):504. doi: 10.3390/cancers11040504
6. Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors. *Arch Iran Med* 2009;12(6):576-83.
7. 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. doi: 10.1136/jcp.57.1.37
8. Chen C, Chen L, Lin L, Jin D, Du Y, Lyu J. Research progress on gut microbiota in patients with gastric cancer, esophageal cancer, and small intestine cancer. *Appl Microbiol Biotechnol* 2021;105(11):4415-25. doi: 10.1007/s00253-021-11358-z
9. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev* 2012;70(Suppl 1):S38-44. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x
10. Chong J, Liu P, Zhou G, Xia J. Using MicrobiomeAnalyst for comprehensive statistical, functional, and meta-analysis of microbiome data. *Nat Protoc* 2020;15(3):799-821. doi: 10.1038/s41596-019-0264-1
11. Schwartz DJ, Langdon AE, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome. *Genome Med* 2020;12(1):82. doi: 10.1186/s13073-020-00782-x
12. Gunathilake MN, Lee J, Choi IJ, Kim YI, Ahn Y, Park C, et al. Association between the relative abundance of gastric microbiota and the risk of gastric cancer: a case-control study. *Sci Rep* 2019;9(1):13589. doi: 10.1038/s41598-019-50054-x
13. Cavadas B, Camacho R, Ferreira JC, Ferreira RM, Figueiredo C, Brazma A, et al. Gastric microbiome diversities in gastric cancer patients from Europe and Asia mimic the human population structure and are partly driven by microbiome quantitative trait loci. *Microorganisms* 2020;8(8):1196. doi: 10.3390/microorganisms8081196
14. Yang J, Zhou X, Liu X, Ling Z, Ji F. Role of the gastric microbiome in gastric cancer: from carcinogenesis to treatment. *Front Microbiol* 2021;12:641322. doi: 10.3389/fmicb.2021.641322
15. Kyburz A, Fallegger A, Zhang X, Altobelli A, Artola-Boran M, Borbet T, et al. Transmaternal *Helicobacter pylori* exposure reduces allergic airway inflammation in offspring through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(4):1496-512.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.046
16. Sotoudeh M, Derakhshan MH, Abedi-Ardakani B, Nouraie M, Yazdanbod A, Tavangar SM, et al. Critical role of *Helicobacter pylori* in the pattern of gastritis and carditis in residents of an area with high prevalence of gastric cardia cancer. *Dig Dis Sci* 2008;53(1):27-33. doi: 10.1007/s10620-007-9817-1
17. Kidane D. Molecular mechanisms of *H. pylori*-induced DNA double-strand breaks. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):2891. doi: 10.3390/ijms19102891
18. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(3):591-603. doi: 10.22034/apjcp.2018.19.3.591
19. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516
20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
21. Elwyn C Cabebe MPP, Valley Medical Oncology Consultants; Medical Director of Oncology, Clinical Liason Physician, Cancer Care Committee, Good Samaritan Hospital. Gastric Cancer. Medscape. 2021.
22. Sohn SH, Kim N, Jo HJ, Kim J, Park JH, Nam RH, et al. Analysis of gastric body microbiota by pyrosequencing: possible role of bacteria other than *Helicobacter pylori* in the gastric carcinogenesis. *J Cancer Prev* 2017;22(2):115-25. doi: 10.15430/jcp.2017.22.2.115
23. Dai X, Zhang X, Yu J. Clinicopathological features and Borrmann classification associated with HER2-positive in primary gastric cancer. *Clin Exp Gastroenterol* 2019;12:287-94. doi: 10.2147/ceg.s212895
24. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49. doi: 10.1111/

apm.1965.64.1.31
25. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 2019;14(1):26-38. doi: 10.5114/pg.2018.80001
26. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2020;65(3):865-73. doi: 10.1007/s10620-020-06101-z
27. Wu ZF, Zou K, Wu GN, Jin ZJ, Xiang CJ, Xu S, et al. A comparison of tumor-associated and non-tumor-associated gastric microbiota in gastric cancer patients. *Dig Dis Sci* 2021;66(5):1673-82. doi: 10.1007/s10620-020-06415-y
28. Bian Y, Chen X, Cao H, Xie D, Zhu M, Yuan N, et al. A correlational study of Weifuchun and its clinical effect on intestinal flora in precancerous lesions of gastric cancer. *Chin Med* 2021;16(1):120. doi: 10.1186/s13020-021-00529-9
29. Hu YL, Pang W, Huang Y, Zhang Y, Zhang CJ. The gastric microbiome is perturbed in advanced gastric adenocarcinoma identified through shotgun metagenomics. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:433. doi: 10.3389/fcimb.2018.00433
30. Manzoor SS, Doedens A, Burns MB. The promise and challenge of cancer microbiome research. *Genome Biol* 2020;21(1):131. doi: 10.1186/s13059-020-02037-9
31. Lehouritis P, Cummins J, Stanton M, Murphy CT, McCarthy FO, Reid G, et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Sci Rep* 2015;5:14554. doi: 10.1038/srep14554
32. Coker OO, Dai Z, Nie Y, Zhao G, Cao L, Nakatsu G, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut* 2018;67(6):1024-32. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314281
33. Sung CH, Marsilio S, Chow B, Zornow KA, Slovak JE, Pilla R, et al. Dysbiosis index to evaluate the fecal microbiota in healthy cats and cats with chronic enteropathies. *J Feline Med Surg* 2022;24(6):e1-e12. doi: 10.1177/1098612x221077876
34. Yang I, Woltemate S, Piazuelo MB, Bravo LE, Yepez MC, Romero-Gallo J, et al. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci Rep* 2016;6:18594. doi: 10.1038/srep18594
35. Gunathilake M, Lee JH, Choi IJ, Kim YI, Kim JS. Effect of the interaction between dietary patterns and the gastric microbiome on the risk of gastric cancer. *Nutrients* 2021;13(8):2692. doi: 10.3390/nu13082692
36. Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, Malekzadeh R. The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran--a population based study. *Int J Cancer* 2009;125(8):1953-60. doi: 10.1002/ijc.24499
37. Eichelberger L, Murphy G, Etemadi A, Abnet CC, Islami F, Shakeri R, et al. Risk of gastric cancer by water source: evidence from the Golestan case-control study. *PLoS One* 2015;10(5):e0128491. doi: 10.1371/journal.pone.0128491
38. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer J* 2014;20(3):181-9. doi: 10.1097/ppo.0000000000000048
39. Sethi V, Kurtom S, Tarique M, Lavania S, Malchiodi Z, Hellmund L, et al. Gut microbiota promotes tumor growth in mice by modulating immune response. *Gastroenterology* 2018;155(1):33-7.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.001
40. Reinhardt C, Bergentall M, Greiner TU, Schaffner F, Ostergren-Lundén G, Petersen LC, et al. Tissue factor and PAR1 promote microbiota-induced intestinal vascular remodelling. *Nature* 2012;483(7391):627-31. doi: 10.1038/nature10893
41. Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 2006;313(5788):848-51. doi: 10.1126/science.1127059
42. Nasr R, Shamseddine A, Mukherji D, Nassar F, Temraz S. The crosstalk between microbiome and immune response in gastric cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(18):6586. doi: 10.3390/ijms21186586
43. Gunathilake M, Lee J, Choi IJ, Kim YI, Yoon J, Sul WJ, et al. Alterations in gastric microbial communities are associated with risk of gastric cancer in a Korean population: a case-control study. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):2619. doi: 10.3390/cancers12092619
44. Piras V, Selvarajoo K. Beyond MyD88 and TRIF pathways in toll-like receptor signaling. *Front Immunol* 2014;5:70. doi: 10.3389/fimmu.2014.00070
45. Velloso FJ, Trombetta-Lima M, Anschau V, Sogayar MC, Correa RG. NOD-like receptors: major players (and targets) in the interface between innate immunity and cancer. *Biosci Rep* 2019;39(4):BSR20181709. doi: 10.1042/bsr20181709
46. Ling Z, Shao L, Liu X, Cheng Y, Yan C, Mei Y, et al. Regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells within the tumor microenvironment in gastric cancer are correlated with gastric microbiota dysbiosis: a preliminary study. *Front Immunol* 2019;10:533. doi: 10.3389/fimmu.2019.00533
47. Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol* 2017;74(7):863-9. doi: 10.1007/s00284-017-1256-4
48. Thorell K, Bengtsson-Palme J, Liu OH, Palacios Gonzales RV, Nookaew I, Rabeneck L, et al. In vivo analysis of the viable microbiota and *Helicobacter pylori* transcriptome in gastric infection and early stages of carcinogenesis. *Infect Immun* 2017;85(10):e00031-17. doi: 10.1128/iai.00031-17
49. Yu G, Torres J, Hu N, Medrano-Guzman R, Herrera-Goepfert R, Humphrys MS, et al. Molecular characterization of the human stomach microbiota in gastric cancer patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:302. doi: 10.3389/fcimb.2017.00302
50. Miftahussurur M, Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* as an oncogenic pathogen, revisited. *Expert Rev Mol Med* 2017;19:e4. doi: 10.1017/erm.2017.4
51. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004;113(3):321-33. doi:

10.1172/jci20925
52. Engstrand L, Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(1):39-45. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.016
53. Dong T, Feng Q, Liu F, Chang LK, Zhou X, Han M, et al. Alteration of stomach microbiota compositions in the progression of gastritis induces nitric oxide in gastric cell. *Exp Ther Med* 2017;13(6):2793-800. doi: 10.3892/etm.2017.4373
54. Miao R, Wan C, Wang Z. The relationship of gastric microbiota and *Helicobacter pylori* infection in pediatrics population. *Helicobacter* 2020;25(1):e12676. doi: 10.1111/hel.12676
55. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2018;16(1):33-49. doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002
56. Noto JM, Peek RM Jr. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLoS Pathog* 2017;13(10):e1006573. doi: 10.1371/journal.ppat.1006573
57. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009
58. Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 1992;267(15):10570-5.
59. Siavoshi F, Malekzadeh R, Daneshmand M, Smoot DT, Ashktorab H. Association between *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer, ulcers and gastritis in Iranian patients. *Helicobacter* 2004;9(5):470. doi: 10.1111/j.1083-4389.2004.00256.x
60. Matsumoto A, Isomoto H, Nakayama M, Hisatsune J, Nishi Y, Nakashima Y, et al. *Helicobacter pylori* VacA reduces the cellular expression of STAT3 and pro-survival Bcl-2 family proteins, Bcl-2 and Bcl-XL, leading to apoptosis in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2011;56(4):999-1006. doi: 10.1007/s10620-010-1420-1
61. Willhite DC, Blanke SR. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin enters cells, localizes to the mitochondria, and induces mitochondrial membrane permeability changes correlated to toxin channel activity. *Cell Microbiol* 2004;6(2):143-54. doi: 10.1046/j.1462-5822.2003.00347.x
62. Gauthier NC, Monzo P, Kaddai V, Doye A, Ricci V, Boquet P. *Helicobacter pylori* VacA cytotoxin: a probe for a clathrin-independent and Cdc42-dependent pinocytic pathway routed to late endosomes. *Mol Biol Cell* 2005;16(10):4852-66. doi: 10.1091/mbc.e05-05-0398
63. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
64. Companioni O, Bonet C, Muñoz X, Weiderpass E, Panico S, Tumino R, et al. Polymorphisms of *Helicobacter pylori* signaling pathway genes and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer-Eurgast cohort. *Int J Cancer* 2014;134(1):92-101. doi: 10.1002/ijc.28357
65. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins (Basel)* 2019;11(11):677. doi: 10.3390/toxins11110677
66. Graham DY, Matsueda S, Shiotani A. Changing the natural history of metachronous gastric cancer after *H. pylori* eradication. *Jpn J Helicobacter Res* 2015;16(2):42-50.
67. Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population. *Gut* 2018;67(12):2092-6. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315363
68. Jo HJ, Kim J, Kim N, Park JH, Nam RH, Seok YJ, et al. Analysis of gastric microbiota by pyrosequencing: minor role of bacteria other than *Helicobacter pylori* in the gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2016;21(5):364-74. doi: 10.1111/hel.12293
69. Tseng CH, Lin JT, Ho HJ, Lai ZL, Wang CB, Tang SL, et al. Gastric microbiota and predicted gene functions are altered after subtotal gastrectomy in patients with gastric cancer. *Sci Rep* 2016;6:20701. doi: 10.1038/srep20701
70. Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Ploner A, Shakeri R, Sotoudeh M, Fahimi S, et al. Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia. *Sci Rep* 2015;5:8820. doi: 10.1038/srep08820
71. Wang L, Zhou J, Xin Y, Geng C, Tian Z, Yu X, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(3):261-6. doi: 10.1097/meg.0000000000000542
72. Li TH, Qin Y, Sham PC, Lau KS, Chu KM, Leung WK. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017;7:44935. doi: 10.1038/srep44935
73. Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E, López-Carrillo L, Tsugane S, Hidaka A, et al. Exploring the interactions between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: a pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Int J Cancer* 2021;149(6):1228-38. doi: 10.1002/ijc.33678
74. Ashktorab H, Dashwood RH, Dashwood MM, Zaidi SI, Hewitt SM, Green WR, et al. *H. pylori*-induced apoptosis in human gastric cancer cells mediated via the release of apoptosis-inducing factor from mitochondria. *Helicobacter* 2008;13(6):506-17. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00646.x
75. Wu D, Cao M, Peng J, Li N, Yi S, Song L, et al. The effect of trimethylamine N-oxide on *Helicobacter pylori*-induced changes of immunoinflammatory genes expression in gastric epithelial cells. *Int Immunopharmacol* 2017;43:172-8. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.032
76. Li J, Billiar TR, Talanian RV, Kim YM. Nitric oxide reversibly inhibits seven members of the caspase family via S-nitrosylation. *Biochem Biophys Res Commun*

1997;240(2):419-24. doi: 10.1006/bbrc.1997.7672
77. Vinasco K, Mitchell HM, Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N. Microbial carcinogenesis: lactic acid bacteria in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019;1872(2):188309. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.07.004
78. Yu G, Hu N, Wang L, Wang C, Han XY, Humphry M, et al. Gastric microbiota features associated with cancer risk factors and clinical outcomes: a pilot study in gastric cardia cancer patients from Shanxi, China. *Int J Cancer* 2017;141(1):45-51. doi: 10.1002/ijc.30700
79. Chen XH, Wang A, Chu AN, Gong YH, Yuan Y. Mucosa-associated microbiota in gastric cancer tissues compared with non-cancer tissues. *Front Microbiol* 2019;10:1261. doi: 10.3389/fmicb.2019.01261
80. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15(6):740-6. doi: 10.1016/j.ceb.2003.10.006
81. Ohta K, Kawano R, Ito N. Lactic acid bacteria convert human fibroblasts to multipotent cells. *PLoS One* 2012;7(12):e51866. doi: 10.1371/journal.pone.0051866
82. Archibugi L, Signoretti M, Capurso G. The microbiome and pancreatic cancer: an evidence-based association? *J Clin Gastroenterol* 2018;52:S82-S5. doi: 10.1097/mcg.0000000000001092
83. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, Fraumeni JF Jr, Rosenberg PS, Camargo MC. The changing face of noncardia gastric cancer incidence among US non-Hispanic whites. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(6):608-15. doi: 10.1093/jnci/djx262
84. Castaño-Rodríguez N, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM, Kaakoush NO. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017;7(1):15957. doi: 10.1038/s41598-017-16289-2
85. Bultman SJ, Jobin C. Microbial-derived butyrate: an oncometabolite or tumor-suppressive metabolite? *Cell Host Microbe* 2014;16(2):143-5. doi: 10.1016/j.chom.2014.07.011
86. Mendling W, Palmeira-de-Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300(1):1-6. doi: 10.1007/s00404-019-05142-8
87. Wu J, Zhang C, Xu S, Xiang C, Wang R, Yang D, et al. Fecal microbiome alteration may be a potential marker for gastric cancer. *Dis Markers* 2020;2020:3461315. doi: 10.1155/2020/3461315
88. Choi S, Lee JG, Lee AR, Eun CS, Han DS, Park CH. *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen testing for predicting gastric microbiome abundance. *PLoS One* 2019;14(12):e0225961. doi: 10.1371/journal.pone.0225961
89. Xu L, Qu YH, Chu XD, Wang R, Nelson HH, Gao YT, et al. Urinary levels of N-nitroso compounds in relation to risk of gastric cancer: findings from the shanghai cohort study. *PLoS One* 2015;10(2):e0117326. doi: 10.1371/journal.pone.0117326
90. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007;10(2):75-83. doi: 10.1007/s10120-007-0420-0
91. Burleigh MC, Liddle L, Monaghan C, Muggeridge DJ, Sculthorpe N, Butcher JP, et al. Salivary nitrite production is elevated in individuals with a higher abundance of oral nitrate-reducing bacteria. *Free Radic Biol Med* 2018;120:80-8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.023
92. Kobayashi J. Effect of diet and gut environment on the gastrointestinal formation of N-nitroso compounds: a review. *Nitric Oxide* 2018;73:66-73. doi: 10.1016/j.niox.2017.06.001
93. Zhang S, Shi D, Li M, Li Y, Wang X, Li W. The relationship between gastric microbiota and gastric disease. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(4):391-6. doi: 10.1080/00365521.2019.1591499
94. Hsieh YY, Tung SY, Pan HY, Yen CW, Xu HW, Lin YJ, et al. Increased abundance of *Clostridium* and *Fusobacterium* in gastric microbiota of patients with gastric cancer in Taiwan. *Sci Rep* 2018;8(1):158. doi: 10.1038/s41598-017-18596-0
95. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22(2):292-8. doi: 10.1101/gr.126573.111
96. Boleij A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC, Badani R, Stein EM, Lazarev MG, et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin Infect Dis* 2015;60(2):208-15. doi: 10.1093/cid/ciu787
97. Aykut B, Pushalkar S, Chen R, Li Q, Abengozar R, Kim JI, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 2019;574(7777):264-7. doi: 10.1038/s41586-019-1608-2
98. Zwolińska-Wcisło M, Budak A, Bogdał J, Trojanowska D, Stachura J. Effect of fungal colonization of gastric mucosa on the course of gastric ulcers healing. *Med Sci Monit* 2001;7(2):266-75.
99. Zhong M, Xiong Y, Zhao J, Gao Z, Ma J, Wu Z, et al. *Candida albicans* disorder is associated with gastric carcinogenesis. *Theranostics* 2021;11(10):4945-56. doi: 10.7150/thno.55209
100. Zárate S, Taboada B, Yocupicio-Monroy M, Arias CF. Human virome. *Arch Med Res* 2017;48(8):701-16. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.01.005
101. Stern J, Miller G, Li X, Saxena D. Virome and bacteriome: two sides of the same coin. *Curr Opin Virol* 2019;37:37-43. doi: 10.1016/j.coviro.2019.05.007
102. Naseem M, Barzi A, Brezden-Masley C, Puccini A, Berger MD, Tokunaga R, et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;66:15-22. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.03.006
103. Nie S, Yuan Y. The role of gastric mucosal immunity in gastric diseases. *J Immunol Res* 2020;2020:7927054. doi:

10.1155/2020/7927054
104. Polakovicova I, Jerez S, Wichmann IA, Sandoval-Bórquez A, Carrasco-Véliz N, Corvalán AH. Role of microRNAs and exosomes in *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus associated gastric cancers. *Front Microbiol* 2018;9:636. doi: 10.3389/fmicb.2018.00636
105. Kim H, Choi H, Lee SK. Epstein-Barr virus miR-BART20-5p regulates cell proliferation and apoptosis by targeting BAD. *Cancer Lett* 2015;356(2 Pt B):733-42. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.023
106. Liang W, Yang Y, Wang H, Wang H, Yu X, Lu Y, et al. Gut microbiota shifts in patients with gastric cancer in perioperative period. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(35):e16626. doi: 10.1097/md.0000000000016626
107. Marchandin H, Juvonen R, Haikara A. Megasphaera. In: *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. Wiley; 2015. p. 1-16. doi: 10.1002/9781118960608.gbm00186
108. Vandana UK, Barlaskar NH, Gulzar ABM, Laskar IH, Kumar D, Paul P, et al. Linking gut microbiota with the human diseases. *Bioinformation* 2020;16(2):196-208. doi: 10.6026/97320630016196
109. Ashida H, Ogawa M, Mimuro H, Sasakawa C. *Shigella* infection of intestinal epithelium and circumvention of the host innate defense system. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;337:231-55. doi: 10.1007/978-3-642-01846-6_8
110. Xu D, Liao C, Xiao J, Fang K, Zhang W, Yuan W, et al. Human enteric defensin 5 promotes *Shigella* infection of macrophages. *Infect Immun* 2019;88(1):e00769-19. doi: 10.1128/iai.00769-19
111. Zheng C, Chen T, Wang Y, Gao Y, Kong Y, Liu Z, et al. A randomised trial of probiotics to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer. *J Cancer* 2019;10(3):568-76. doi: 10.7150/jca.29072
112. Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, Nasrollahzadeh D, Abedi-Ardekani B, Khoshnia M, et al. Association of tooth loss and oral hygiene with risk of gastric adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(5):477-82. doi: 10.1158/1940-6207.capr-12-0491

Systematic Review

The Role of the Microbiome in Gastric Cancer: A Systematic Review

Mina Zangouei[1], Farnaz Mohajertehran[2], Aida Gholoobi[3,4*]

[1]Biotechnology and Tissue Engineering Research Center, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Iran
[2]Dental Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3]Medical Genetics Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4]Metabolic Syndrome Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

ABSTRACT

Background

The aim of this article is investigating the microbiome's effect on the development and progression of gastric cancer can substantially improve preventing, diagnosing, and treating this disease.

Method

In this review article, after analyzing the studies searched in PubMed and Scopus databases, related articles have been selected from 2015 to 2022, and based on this, the carcinogenic role of the gastric microbiome, which is caused by complex communities of bacteria, viruses, and fungi, were investigated.

Results

With the discovery of *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) in 1982, the theory that the stomach is sterile was refuted, leading to a period of gastric microbial research. In addition, advances in nucleic acid sequencing techniques indicated that a complex community of microbes might coexist with *H. pylori* in the gastric area. Numerous studies have examined the crucial function of *H. pylori* in gastric cancer, particularly strains that harbor the Cag A and Vac A genes. These bacteria contribute to carcinogenesis by altering gastric acidity and, consequently, the organization of the gastric microbiota. While there is increasing evidence that microorganisms other than *H. pylori* and their metabolites play a significant role in gastric carcinogenesis, the function of the viral and fungal microbiome in gastric cancer has received less consideration.

Conclusion

More investigations are needed to provide new insights into diagnosing, preventing, and treating gastric cancer. Also, clinical research design related to the interaction between the gastric microbiome genome and the human host genome, besides identifying the signaling pathways involved in the pathogenesis of gastric cancer, can be practical.

Keywords: Gastric cancer, Gastric microbiome, Intestinal microbiome, Oral microbiome, Microbiota, *Helicobacter pylori*

Please cite this paper as:
Zangouei M, Mohajertehran F, Gholoobi A. The Role of the Microbiome in Gastric Cancer: A Systematic Review. Govaresh 2023;28: 83-99

Corresponding author:
Address: Department of Medical Genetics and Molecular Medicine,
Faculty of Medicine, Azadi Square, Pardis Campus, Mashhad, IRAN.
Tel: + 98 51 38002583
Fax: + 98 51 38002247
Email: gholoubiad@mums.ac.ir

Received: 01 Feb. 2023
Revised: 01 Jun. 2023
Accepted: 02 Jun. 2023