Journal of Microbial World
Volume 13, No. 4, January 2021

Review Article

The interaction between *Helicobacter pylori* and autophagy: A putative mechanism involved in gastric carcinogenesis

Marzieh Esmaeilzadeh[1], Farshid Kafilzadeh [2], Mohammad Kargar[3] Hamid Asadzadeh Aghdaei[4], Abbas Yadegar[5]

[1] PhD student, Department of Microbiology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran. [2]Professor, Department of Microbiology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran. [3]Professor, Department of Microbiology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran. [4] Associate Professor, Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [5] Assistant Professor, Foodborne and Waterborne Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Helicobacter pylori is a Gram-negative bacterium that colonizes the gastric tissue of more than half of the world's population and is the major risk factor for the development of gastric cancer. *H. pylori* is the most common bacterial pathogen in humans, and there is a significant association between *H. pylori* infection and gastric cancer. Autophagy is a protective process used by eukaryotic cells to maintain cell homeostasis and defend against the attack of pathogenic microbes. *H. pylori* can induce autophagy in epithelial cells of the stomach and professional phagocytes such as macrophages and dendritic cells. Tumor inhibitory proteins including phosphatases, PTEN, P53, and retinoblastoma protein have a positive effect on autophagy regulation. In comparison, oncogenic products such as BCL-2 and AKT/TOR pathways play an inhibitory role on autophagy. However, the relationship between regulation of autophagy and tumorigenesis is still unclear. During *H. pylori* infection and after the induction of autophagy, the bacterium can escape this process by downregulation of autophagy-related proteins, and/or use the autophagosome as a suitable niche for intracellular survival. In addition, autophagy can cause cell survival or cell death through the gastric cancer process. In conclusion, the role of *H. pylori* infection in induction or inhibition of autophagy process, and its impact on gastric carcinogenic related pathways are a matter of controversy, which need further studies to understand the interactions between the microbe and autophagy.

Keywords: *Helicobacter pylori,* Autophagy, Gastric Cancer, CagA, VacA.

Received: 17 August 2020 Revised: 10 November 2020 Accepted: 8 December 2020

Correspondence to: Abbas Yadegar

Tel: +98 2122432518

E-mail: a.yadegar@sbmu.ac.ir

Journal of Microbial World 2021, 13(4): 305-321

Copyright © 2019, This article is published in Journal of Microbial World as an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License. Non-commercial, unrestricted use, distribution, and reproduction of this article is permitted in any medium, provided the original work is properly cited.

مجله دنیای میکروب‌ها
سال سیزدهم شماره چهارم (پیاپی ٤٥) زمستان ۱۳۹۹
صفحات ۳۲۱-۳۰۵

Review Article

برهم کنش *هلیکوباکتر پیلوری* و اتوفاژی: یک مکانیسم محتمل درگیر در سرطانزایی معده

مرضیه اسمعیل زاده[۱]، فرشید کفیل زاده[۲]، محمد کارگر[۳]، حمید اسدزاده عقدایی[٤]، عباس یادگار[۵*]

[۱] دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، واحد جهرم، دانشگاه آزاد اسلامی، جهرم، ایران. [۲] استاد، گروه میکروبیولوژی، واحد جهرم، دانشگاه آزاد اسلامی، جهرم، ایران.
[۳] استاد، گروه میکروبیولوژی، واحد جهرم، دانشگاه آزاد اسلامی، جهرم، ایران. [٤] دانشیار، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری های دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. [۵] استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های منتقله از آب و غذا، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

چکیده

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گرم منفی است که در بافت معده بیش از نیمی از جمعیت جهان یافت می‌شود و اصلی‌ترین عامل خطر برای ایجاد سرطان معده است. *هلیکوباکتر پیلوری* به عنوان شایع‌ترین پاتوژن باکتریایی در انسان می‌باشد و ارتباط معناداری بین عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* و سرطان معده وجود دارد. اتوفاژی یک فرآیند حفاظتی مورد استفاده توسط سلول‌های یوکاریوتی برای حفظ هوموستازی سلول و دفاع در برابر حمله میکروب‌های پاتوژن است. *هلیکوباکتر پیلوری* می‌تواند موجب القای فرایند اتوفاژی در سلول‌های اپیتلیال معده و فاگوسیت‌های حرفه‌ای همچون ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک شود. پروتین‌های بازدارنده تومور مانند فسفاتازها، هومولوگ تنسین، P53 و پروتین رتینوبلاستوما با اثر مثبت موجب تنظیم اتوفاژی می‌شوند، در مقابل ترکیبات انکوژن از قبیل BCL-2 و مسیرهای AKT/TOR نقش بازدارندگی در فرآیند اتوفاژی دارند. با این وجود، ارتباط بین تنظیم اتوفاژی و فرآیند تومورزایی همچنان ناشناخته است. در هنگام عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* و پس از القای اتوفاژی، باکتری می‌تواند از طریق تنظیم کاهشی پروتین‌های اتوفاژی از این فرآیند فرار و یا این که باکتری از اتوفاگوزوم به عنوان محل مناسبی برای بقای داخل سلولی استفاده کند. همچنین، اتوفاژی می‌تواند منجر به بقای سلولی یا مرگ سلولی در هنگام سرطان معده شود. در نتیجه، نقش عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* در القا و یا مهار فرآیند اتوفاژی و تاثیر آن بر مسیرهای مرتبط با سرطانزایی معده یک موضوع مورد بحث است که نیازمند مطالعات بیشتر به منظور درک برهم کنش‌های میکروب و اتوفاژی می‌باشد.

واژگان کلیدی: *هلیکوباکتر پیلوری*، اتوفاژی، سرطان معده، CagA، VacA.

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۵/۲۷ ویرایش مقاله: ۱۳۹۹/۸/۲۰ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۹/۱۸

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری یک پاتوژن باکتریایی است که به عنوان اصلی‌ترین عامل سرطان معده محسوب می‌شود (۱). *هلیکوباکتر پیلوری* باکتری گرم منفی، میکروآئروفیل، متحرک و مارپیچی شکل است. این باکتری شایع‌ترین عفونت باکتریایی شناخته شده انسان در سرتاسر جهان می‌باشد. در سال ۱۹۹٤، موسسه تحقیقات سرطان سازمان جهانی بهداشت (IARC/WHO) *هلیکوباکتر پیلوری* را به عنوان یک عامل سرطانزای تیپ یک طبقه بندی کرده است. امروزه، بیش از نیمی از جمعیت جهان به عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* آلوده می‌باشند (۱ و ۲). حضور مستمر و پایدار *هلیکوباکتر پیلوری* در بافت معده می‌تواند منجر به گاستریت مزمن شود و همچنین

*) آدرس برای مکاتبه: تهران، ولنجک، مرکز تحقیقات بیماری‌های منتقله از آب و غذا، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.
تلفن: ۰۲۱۲۲٤۳۲۵۱۸ پست الکترونیک: a.yadegar@sbmu.ac.ir

حقوق نویسندگان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد و تحت مجوز مالکیت خلاقانه (http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/) در فصلنامه دنیای میکروب‌ها منتشر شده است. هرگونه استفاده غیرتجاری فقط با استناد و ارجاع به اثر اصلی مجاز است.

ممکن است برای چندین دهه پس از عفونت با توجه به برهم کنش‌های پاتوژن و میزبان، به صورت عفونت بدون علامت باقی بماند. این پاتوژن باکتریایی از عوامل اصلی بیماری‌ها و بدخیمی‌های بافت معده شامل التهاب مزمن معده، گاستریت آتروفیک معده، زخم معده و دوازدهه و همچنین لنفوم بافت لنفاوی مرتبط با مخاط محسوب می‌شود (۵ و۳). قدرت حرکت *هلیکوباکتر پیلوری* از مهم‌ترین ویژگی‌های این باکتری برای نفوذ به داخل مخاط معده می‌باشد. تاژک ها و ساختار منحنی شکل به این باکتری اجازه نفوذ و حرکت در مخاط معده را می‌دهند. هنگامی که باکتری در مجاورت سلول‌های پوششی ساکن می‌شود شروع به ساختن آنزیم اوره‌آز می‌کند، این آنزیم به باکتری توانایی تحمل شرایط اسیدی معده را می‌دهد. این باسیل گرم منفی می‌تواند در لایه‌های زیرین مخاط معده انسان کلونیزه شده و به علت توانایی بالا در ایجاد تطابق با محیط برای مدت طولانی در معده زنده بماند. *هلیکوباکتر پیلوری* چندین فاکتور بیماریزایی مختلف از قبیل اوره‌آز، تاژک، پروتین‌های CagA، VacA، BabA، Sab، AlpA/AlpB، IceA، DupA، OipA و LPS را دارد که به واسطه برهم‌کنش با مولکول‌های پذیرنده موجود در سطح سلول‌های میزبان منجر به القای مسیرهای سیگنالینگ سلولی به ویژه تکثیر سلولی، آپوپتوز، پاسخ‌های پیش التهابی و مسیرهای تومورزایی می‌گردد (۸ و۶).

عوامل بیماری زای *هلیکوباکتر پیلوری*:

سیتوتوکسین واکوئل زای A (VacA)

یکی از عوامل مهم در بیماری زایی *هلیکوباکتر پیلوری* سم ترشحی VacA است. تقریبا نیمی از سویه‌های *هلیکوباکتر پیلوری* پروتین ایمونوژن ۹۵ کیلودالتونی VacA را ترشح می‌کنند (۹). این سم از پروتوکسین ۱۴۰ کیلودالتونی کد شده توسط ژن vacA مشتق می‌شود. سم VacA به حالت ترشحی و دارای دو قطعه (domain) عملکردی p55 و p33 است. بخش p33 دارای یک توالی آب گریز است که در تشکیل منفذ نقش دارد در حالی که بخش p55 شامل ناحیه اتصال به سلول می‌شود (۵ و۱۰). ژن vacA که سیتوتوکسین واکوئل زا را کد می‌کند در تمامی سویه‌های *هلیکوباکتر پیلوری* وجود دارد اما سم آن تنها در ۲۲ درصد از سویه‌ها بیان می‌شود که این امر به دلیل تنوع در توالی اسیدهای آمینه ژن vacA در سویه‌های مختلف می‌باشد. VacA القا کننده ایجاد واکوئل در سلول‌های کشت بافتی می‌باشد (۱۱). ژن vacA دارای ساختمان موزائیکی و تغییرات آللی است. به نظر می‌رسد تنوع واکوئل زایی به دلیل ناهمگونی و تنوع توالی ژن vacA در ناحیه سیگنال (S)، ناحیه میانی (M) و ناحیه حدواسط (I) باشد. ناحیه سیگنال دارای دو تیپ s1 و s2 و ناحیه میانی نیز دارای دو تیپ m1 و m2 می‌باشد. میزان واکوئل زایی در سویه‌های با ژنوتیپ s1/m1 بالاست، در حالی که در سویه‌های با ژنوتیپ s1/m2 و s2/m2 به ترتیب متوسط یا پائین است. سویه‌های حاوی تیپ آللی s1/m1 در مقایسه با سویه‌های حاوی s2/m2 صدمه بیشتری به سلول‌های پوششی می‌زنند و در نتیجه باعث التهاب و سرطان معده می‌شوند (۷). *هلیکوباکتر پیلوری* در مخاط معده مستقر می‌شود و به سطح سلول‌های پوششی متصل می‌گردد، بنابراین این سلول‌ها یکی از اهداف اصلی VacA هستند. این سم وارد غشای پلاسمایی سلول‌های پوششی شده و با تشکیل کانال موجب رها شدن اوره و آنیون‌ها از سلول میزبان می‌شود. همچنین بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده است که VacA دارای اثرات مهاری بر روی سیستم ایمنی می‌باشد و پاسخ‌های سلول‌های T علیه *هلیکوباکتر پیلوری* را مهار می‌کند. در نتیجه این سم نه تنها در استقرار اولیه باکتری نقش دارد بلکه به تداوم بقای باکتری در معده و طولانی شدن عفونت نیز کمک می‌کند. VacA تغییرات عملکردی و ساختاری متعددی را در سلول تحریک می‌کند که غالب آن ها تشکیل وزیکول‌های داخل سلولی بزرگ است. این سم همچنین منجر به دپلاریزه شدن پتانسیل غشا، تغییر نفوذ پذیری غشاء میتوکندری، آپوپتوز، اختلال در عملکرد لیزوزوم و اندوزوم، قطع اتصالات بین سلولی، مهار عرضه آنتی ژن و مهار فعال سازی و تکثیر

لنفوسیت‌های T می‌شود (۵).

جزیره بیماری زایی cag (cagPAI)

جزیره بیماری زایی cag و یا ژن مرتبط با سیتوتوکسین (cytotoxin-associated gene = cag) شاخص اصلی ویژگی تهاجم در *هلیکو باکترپیلوری* و دارای ۳۲ ژن می‌باشد و اندازه ای در حدود ۴۰ کیلو باز (kb) دارد. در میان این ژن‌ها حداقل ۱۸ ژن، پروتین‌های سیستم ترشحی تیپ چهار (type IV secretion system T4SS) را کد می‌کنند. سیستم T4SS یک ساختار پیلی شکل و سرنگ مانند را برای تزریق عوامل تهاجم و افکتورهای *هلیکوباکتر پیلوری* همچون پروتین افکتور CagA و احتمالاً قطعات پپتیدوگلیکان باکتری به درون سلول‌های هدف میزبان تشکیل می‌دهد. این فرآیند با کمک تعدادی از پروتین‌های سیستم ترشحی تیپ چهار شامل پروتین‌های CagI، CagL، CagY و CagA رخ می‌دهد (۱۴و۱۲). *هلیکو باکتر پیلوری* منجربه تغییرات متعددی در سلول‌های پوششی معده می‌شود و این اعمال را از طریق فعالیت Cag-T4SS به ویژه در انتقال افکتور پروتین CagA انجام می‌دهد. اگرچه تمام سویه‌های *هلیکو باکتر پیلوری* ایجاد گاستریت می‌کنند اما در سویه‌هایی که cagPAI (Cag^+) را حمل می‌کنند خطر ابتلا به گاستریت، آتروفی، دیسپلازی و آدنوکارسینومای معده در مقایسه با سویه‌های فاقد آن (Cag^-) شدیدتر است. سویه‌های Cag^- *هلیکوباکتر پیلوری* عمدتا در لایه ژلی مخاطی یافت می‌شوند، در حالی که سویه‌های Cag^+ در مجاورت سلول‌های پوششی معده قرار دارند. این امر نشان دهنده تاثیر ژنوتیپ Cag بر توپوگرافی استقرار باکتری در بافت معده می‌باشد (۱۵ و ۱۶). انتقال CagA توسط سیستم T4SS به سلول میزبان نیاز به گیرنده سلولی دارد که یک β1 اینتگرین است. چندین پروتین Cag از جمله CagY، CagA، CagI و CagL به β1 اینتگرین‌ها متصل می‌شوند. اتصال این پروتین‌ها به β1 اینتگرین باعث ایجاد تغییراتی در هترودایمرهای اینتگرین می‌شود که نهایتاً منجر به انتقال CagA به سلول‌های میزبان می‌گردد (۱۷). پروتین CagE نیز یکی دیگر از اجزای عملکردی سیستم T4SS می‌باشد، و غیر فعال شدن محصول این ژن تزریق پروتین‌های افکتور *هلیکوباکتر پیلوری* به سلول‌های میزبان را مختل می‌کند. یکی دیگر از اجزای این سیستم ترشحی پروتین CagL است که به عنوان یک چسبنده اختصاصی باکتری عمل می‌کند و موجب اتصال باکتری به گیرنده اینتگرین α5β1 و انتقال مولکول‌های افکتور باکتریایی به درون سیتوپلاسم سلول‌های میزبان می‌شود (۱۸).

انکوپروتین CagA

سیتوتوکسین CagA از پروتین‌های بیماری زای *هلیکوباکتر پیلوری* می‌باشد. انکوپروتین CagA با وزن ۱۴۰-۱۲۰ کیلودالتون به وسیله ژن cagA کد می‌شود و در انتهای جزیره بیماری زایی CagPAI قرار دارد (۱۹). سویه‌های *هلیکوباکتر پیلوری* را می‌توان بر اساس توانایی تولید پروتین CagA به دو نوع cagA مثبت و cagA منفی طبقه بندی کرد. به طور کلی تخمین زده می‌شود که ۹۵-۶۰ درصد از سویه‌ها در سرتاسر جهان دارای ژن cagA می‌باشند که این امر نشان دهنده تفاوت فراوانی این ژن در مناطق جغرافیایی مختلف می‌باشد (۲۰). ساختار انتهای آمینی CagA بر خلاف انتهای کربوکسیل آن بسیار محافظت شده است و در اتصال این پروتین به غشای سلول‌های پوششی نقش دارد و از طریق واکنش با فسفاتیدیل سرین غشایی موجب ورود CagA به درون سلول میزبان می‌شود (۱۹). بر عکس، انتهای کربوکسیل CagA بسیار متغیر است که به دلیل حضور بنیان‌های EPIYA (گلوتامین، پرولین، ایزولوسین، تیروزین و آلانین) در این ناحیه می‌باشد. فسفریلاسیون CagA در واحدهای تیروزین EPIYA انجام می‌شود. بر حسب توالی های دو سمت بنیان‌های EPIYA، چهار نوع A، B، C و D از آنها شناسایی شده است. CagPAI از طریق سیستم T4SS، پروتین CagA را به داخل سلول منتقل می‌کند. زمانی که CagA وارد سلول میزبان می‌شود، در نزدیکی غشای درونی سلول میزبان در معرض فسفوریلاسیون تیروزین توسط کینازهای خانواده SFKs مانند c-Src، Fyn، Lyn، Yes و ABL قرار می‌گیرد. فسفریله شدن انتهای کربوکسیل پروتین

CagA منجر به فعال سازی مسیرهای سیگنالینگ سلولی مختلف شامل بازسازی اسکلت سلول، اختلال در اتصالات سلولی، تغییر در چسبندگی و قطبیت سلول، افزایش تکثیر سلولی و القای آپوپتوز می‌شود (۲۱ و۲۲). CagA علاوه بر فعالیت وابسته به فسفریلاسیون، از طریق روش مستقل از فسفریلاسیون نیز موجب اخلال در عملکردهای سلولی می‌شود. CagA به روش‌های مختلف با اتصالات سلولی تداخل می‌کند و با سست کردن اتصال محکم میان سلول‌ها قطبیت سلول را به هم می‌زند. به عنوان نمونه، CagA می‌تواند با پروتین داربستی ZO-1 و JAM وارد واکنش شود و در نتیجه سبب تخریب اتصالات محکم سلولی شود. همچنین CagA از طریق واکنش با PAR1b/MARK2 سبب سست شدن اتصالات محکم سلول‌های پوششی معده می‌شود (۲۳).

نقش *هلیکوباکتر پیلوری* در ایجاد سرطان معده

سرطان معده به عنوان دومین سرطان کشنده در سراسر جهان گزارش شده است. مراحل مختلف ایجاد سرطان معده شامل التهاب معده، آتروفی معده، متاپلازی روده ای، دیسپلازی و در نهایت آدنوکارسینومای معده می‌باشد (۲٤). طبق مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط معناداری بین خطر بروز انواع سرطان و بیماری‌های التهابی مزمن وجود دارد. فرضیه ارتباط التهاب و سرطان‌زایی برای نخستین بار در سال ۱۸٦۳ توسط رادولف ویرچو (Rudolf Virchow) مطرح شد. بر اساس این فرضیه حضور عوامل محرک در کنار آسیب بافتی و متعاقبا التهاب ناشی از آن‌ها منجر به افزایش تکثیر سلولی می‌شود. تکثیر سلولی پایدار در محیط غنی از سلول‌های التهابی، عوامل رشد، استرومای فعال شده و عوامل آسیب زننده به DNA باعث افزایش خطر نئوپلاستیک می‌شود. عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* به دلیل راه‌اندازی فرآیندهای التهابی و خصوصاً التهاب مزمن در مخاط معده به عنوان قوی‌ترین فاکتور مرتبط با نئوپلاسیم محسوب می‌شود (۲۷و۲۵). این میکروب همچنین به عنوان یک عامل خطر جدی در ایجاد و پیشرفت زخم معده و سرطان معده مطرح است. علاوه بر این *هلیکوباکتر پیلوری* پاسخ پیش التهابی قدرتمندی را در سلول‌های پوششی معده آلوده توسط فعالیت مسیرهای چندگانه القا می‌کند که منجر به بیان فاکتورهای رونویسی، NF-kβ و یا پروتین فعال‌کننده (AP-1) می‌شود (۲۸ و ۲۹). پاسخ‌های التهابی القایی توسط *هلیکوباکتر پیلوری* به وسیله آزادسازی ROS، RNOS، ترشح IL-8 از سلول‌های پوششی و Gro-a و همچنین کیموکاین که باعث فراخوانی و فعال شدن نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به محل عفونت می‌شوند، واسطه‌گری می‌شود. ادامه این روند شامل فعال شدن ماکروفاژها و آزادسازی ROS و RNOS، فعال شدن لنفوسیت‌ها و القا پاسخ‌های ایمنی سلولی Th1 است که شامل ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی همچون IL-1β، TNF-α و IFN-γ می‌باشد (۳۰ و۲۸).

فرآیند اتوفاژی

اتوفاژی یک مسیر هضم لیزوزومی محافظت شده است که تخریب کننده محتوای سیتوپلاسمی بوده و در دفاع سلولی میزبان اهمیت ویژه ای دارد. اتوفاژی برای بقا، تمایز و توسعه سلولی ضروری بوده و نقش مهمی در ایمنی میزبان و پایداری سلولی دارد (۳۱). این فرآیند در پاسخ‌های مختلف به هورمون‌ها، محرومیت مواد غذایی و انواع تنش‌ها القا می‌شود. فرآیند اتوفاژی شامل جداسازی حجمی از سیتوپلاسم از داخل سیتوزول است که باعث شکل گیری وزیکول غشایی به نام اتوفاگوزوم شده که در نهایت با لیزوزوم ادغام می‌شود. سپس محصولات درون لیزوزوم تخریب و بازیافت می‌شوند (۳۲). اتوفاژی انواع مختلفی دارد که شامل ماکرواتوفاژی، میکرواتوفاژی و اتوفاژی به واسطه چاپرون (CMA, chaperone-mediated autophagy) می‌باشد.

ماکرواتوفاژی

ماکرواتوفاژی که اتوفاژی هم نامیده می‌شود، زمانی فعال می‌گردد که سلول تحت شرایطی مانند محرومیت مواد غذایی، عفونت یا ترشح سم توسط باکتری‌ها قرار گیرد. ماکرواتوفاژی همچنین برای از بین بردن پروتین‌ها و اندامک‌های آسیب دیده

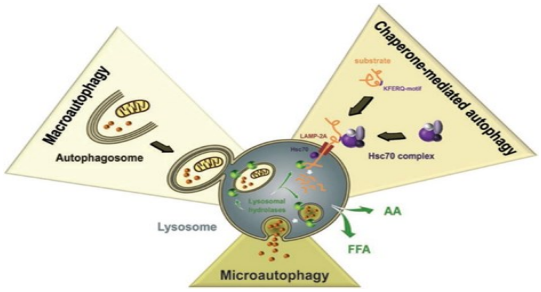
در سلول فعال می‌شود. برای مثال میتوفاژی نوعی از ماکرواتوفاژی است که در آن حذف میتوکندری صورت می گیرد. در طی ماکرواتوفاژی، بخشی از سیتوپلاسم توسط غشای دولایه به نام فاگوفور که احتمالاً از شبکه اندوپلاسمی منشا گرفته است احاطه و سپس این غشا امتداد یافته، بسته شده و در نهایت وزیکولی با غشای دو لایه به نام اتوفاگوزوم که محتویات سیتوپلاسم را جدا کرده، تشکیل می‌شود. سپس اتوفاگوزوم با لیزوزوم‌های اسیدی ادغام شده و محتویات سیتوزولی موجود در آن به واسطه آنزیم‌های هیدرولیتیک لیزوزوم تجزیه می‌شوند (۳۳).

میکرواتوفاژی

میکرواتوفاژی یک فرآیند غیرانتخابی تجزیه کننده لیزوزومی است. این مسیر از طریق محرک‌های کمتر شناخته شده فعال می‌شود و طی آن پروتین‌های محلول سیتوزولی و اندامک‌ها به طور مستقیم توسط فرورفتگی در غشای لیزوزوم‌ها و اندوزوم‌های تأخیری محصور می‌شوند. جوانه زدن این میکروووزیکول‌ها از لبه غشای لیزوزوم به مجرای آن و سپس، تجزیه غشای محصور کننده آن‌ها به واسطه هیدرولازهای لیزوزومی، تخریب محموله درون وزیکول‌ها را پیش می‌برد. اگرچه میکرواتوفاژی یک فرآیند تخریبی غیرانتخابی است اما هدایت انتخابی پروتین‌های سیتوزولی به واسطه چاپرون Hsc70 به درون میکروووزیکول‌ها نیز گزارش شده است (۳٤).

اتوفاژی با واسطه چاپرون‌ها

این نوع از اتوفاژی توسط محرک‌هایی مانند گرسنگی طولانی مدت، تنش اکسیداتیو و سایر شرایط آسیب رسان برای پروتین‌ها، القا می‌شود. با این وجود، مکانیسم پیام رسانی فعال شده توسط این محرک‌ها هنوز ناشناخته باقی مانده است. هنگامی که اتوفاژی به واسطه چاپرون فعال می‌شود تنها پروتین‌های سیتوزولی ویژه که یک بنیان‌های راهنمای خاص دارند به واسطه Hsc70 و کمک-چاپرون‌ها به سطح لیزوزوم‌ها منتقل می‌شوند. پس از اتصال به پروتین گیرنده LAMP-2A در سطح لیزوزوم، سوبستراها از عرض غشا از طریق کمپلکس



شکل ۱: انواع مسیرهای اتوفاژی سلول (۳٦).

جابجایی وابسته به LAMP-2A عبور می کنند و سپس به سرعت در مجرای لیزوزوم تجزیه می‌گردند (۳۵).

فرآیند مولکولی اتوفاژی

پروتین‌های مسیر اتوفاژی که به آن ها پروتین‌های مرتبط با اتوفاژی (ATG, autophagy-related proteins) می‌گویند ابتدا در مخمر کشف و سپس هومولوگ‌های آن در پستانداران شناسایی شد (جدول ۱).

جدول ۱: ژن‌های مرتبط با اتوفاژی و عملکرد آن‌ها در مخمر و پستانداران (۳۸).

عملکردهای ژن	پستانداران	مخمر
پروتین کیناز: کمپلکس Atg1-Atg13-Atg17-Atg29	ULK1,2	Atg1
کمپلکس Atg2-Atg18	Atg2	Atg2
آنزیم شبه-E2	Atg3	Atg3
هیدرولازها: فعال سازی Atg8	Atg4	Atg4
آنزیم شبه-E3 برای ادغام شدن Atg5-Atg12	Atg5	Atg5
زیرواحد کمپلکس Vps34/PI3K	Beclin-1	Atg6
آنزیم شبه-E1 برای ادغام شدن LC3	Atg7	Atg7
اصلاح کننده های شبه-یوبیکویتین: ادغام شدن با PE جهت قرارگیری در اتوفاگوزوم	LC3	Atg8
برهم کنش Atg9 با کمپلکس Atg2-Atg18: متصل به غشا	Atg9	Atg9
آنزیم شبه-E2 برای ادغام شدن Atg12	Atg10	Atg10
اصلاح کننده: ادغام شدن با Atg5	Atg12	Atg12
سیگنالینگ mTOR: کمپلکس Atg1-Atg13-Atg17-Atg29	Atg13	Atg13
زیرواحد کمپلکس Vps34/PI3K	Atg14	Atg14
فعالیت شبه -E3	Atg16	Atg16
تنظیم کننده: کمپلکس Atg1-Atg13-Atg17-Atg29	RB1CC1	Atg17
کمپلکس Atg2-Atg18	WIPI-1	Atg18

به طور کلی این مسیرحفاظت شده است و روند کلی آن در مخمر و پستانداران شبیه هم می‌باشد. فرآیند اتوفاژی شامل چند مرحله اصلی است که شامل القا و آغاز اتوفاژی، هسته گذاری اتوفاگوزوم (autophagosome nucleation)، امتداد یافتن و بلوغ اتوفاگوزوم (elongation and maturation) و ادغام شدن با لیزوزوم و تجزیه محتویات اتوفاگوزوم می‌باشد (۳۷).

مرحله القا و آغاز اتوفاژی

القای اتوفاژی توسط مکانیسم‌های تنظیمی پیچیده شامل سیگنال‌های ورودی گوناگون از جمله مواد مغذی، فاکتورهای رشد، هورمون‌ها، میزان آدنوزین تری فسفات (ATP)، هیپوکسی و چندین عامل دیگر شدیداً کنترل می‌شود. بسیاری از سیگنال‌ها در سطح مولکول واسطه‌ای به نام mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) همگرا می‌شوند. مولکول mTORC1 انواع پاسخ‌های سلولی مانند رشد سلولی، تکثیر، سنتز پروتین و اتوفاژی را تنظیم می‌کند. هنگامی که اسیدهای آمینه و فاکتورهای رشد در محیط وجود دارند، فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز (PI3K) کلاس ۱، mTORC1 را فعال می‌کند که این امر منجر به سرکوب مسیر پیام‌رسانی اتوفاژی می‌شود. mTORC1 فعال، اتوفاژی را به واسطه اتصال و فسفریله کردن ULK1 یا ULK2 و پروتین ATG13 درون کمپلکس ULK مهار می‌کند (۳۶و۳۹). کمپلکس ULK از ULK1 و یا ULK2، ATG101، ATG13 و FIP200 تشکیل شده است. از سوی دیگر، در شرایط گرسنگی یا محرومیت مواد غذایی mTOR توسط AMPK مهار می‌شود. همچنین حضور راپامایسین نیز سبب مهار mTOR و در نتیجه القا اتوفاژی می‌شود. غیر فعال شدن mTORC1 باعث جدا شدن آن از کمپلکس ULK و در نتیجه هایپرفسفریلاسیون FIP200 رخ داده و کمپلکس ULK فعال می‌شود. در ادامه ULK1 سبب فسفریلاسیون Ambra1 و جدا شدن آن از مولکول دینئین (Dynein) در اسکلت سلولی می‌شود.Ambra1 در اسکلت سلولی به دینئین و PI3KC3 متصل است که پس از فسفریله شدن توسط ULK1 از دینئین جداشده و PI3KC3 را وادار می‌سازد تا بر روی شبکه اندوپلاسمی که به عنوان اندامک اصلی شرکت کننده در تشکیل اتوفاگوزوم در نظر گرفته می‌شود استقرار یابد (۳۶ و ٤٠).

علاوه براین، ULK1 سبب فعال شدن کمپلکس Beclin1-Vps34 (نوعی لیپید کیناز) می‌شود که توسط Bcl2 مهار شده و همچنین Beclin1 را فسفریله می‌کند. AKT و EGFR نیز سبب فسفریله شدن Beclin1 می‌شوند. در نتیجه مانع اتصال Bcl2 به Beclin1 شده و در نتیجه مولکول Beclin1 که در مرحله تشکیل اتوفاگوزوم نقش به سزایی دارد فعال می‌شود (٤١).

هسته گذاری اتوفاگوزوم

مولکول‌های PIK3C3 (Vps34)، P150 (Vps15)، Ambra1 و Beclin1 هسته کمپلکس PIK3C3 را تشکیل می‌دهند که می‌تواند به UVRAG و Atg14L نیز متصل شود. در این کمپلکس، مولکول Beclin1 (Atg6) به منزله جایگاهی برای اتصال انواع واکنش‌گرهای دخیل در تنظیم فعالیت کینازی PIK3C3 می‌باشد. PIK3C3 (Vps34) فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-فسفات (PI3P) را تولید می‌کند که سبب به کارگیری سایر پروتین‌های Atg به جایگاه تشکیل اتوفاگوزوم می‌شود که فرآیند هسته گذاری اتوفاگوزوم نامیده می‌شود (۳٦). اتصال Beclin1 به PIK3C3 (Vps34) منجر به تقویت فعالیت کاتالیکی Vps34 شده و تولید PI3P را توسط Vps34 افزایش می‌دهد. PI3P همراه با پروتین‌های افکتور DFCP1 و WIPI در تشکیل اتوفاگوزوم نقش دارند. Bif1 نیز با واکنش با Beclin1 از طریق UVRAG در تنظیم مثبت اتوفاژی و مهار تومورزایی دخیل می‌باشد (٤٠).

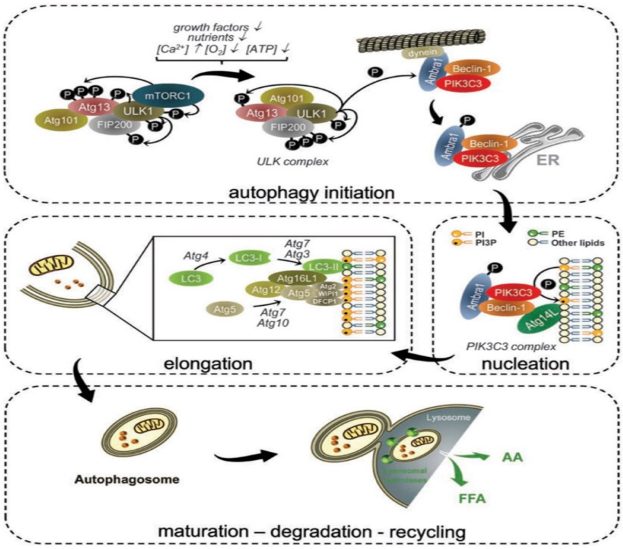
امتداد یافتن و بلوغ اتوفاگوزوم

به طور کلی دو سیستم ادغام شبه یوبیکوتین (ubiquitin-like systems) در امتداد، شکل دهی و بسته شدن غشای اتوفاگوزوم دخیل می‌باشند. اولین سیستم کمپلکس

Atg16L1(Atg16L، Atg5، Atg12) است. در این سیستم ابتدا Atg12 توسط آنزیم شبه E1 یعنی Atg7 فعال می‌شود. بعد از آن Atg12 به Atg10 (آنزیم شبه E2) منتقل شده و سرانجام به طور کووالان به Atg5 متصل می‌شود. سپس کونژوگه Atg12-Atg5 با Atg16L1 میان‌کنش داده و کمپلکس سه تایی Atg16L1-Atg5-Atg12 شکل می‌گیرد. سپس کمپلکس Atg16L1 به طور موقت با غشای بیرونی اتوفاگوزوم در حال رشد همراه می‌شود و در ضمن پیشنهاد شده است که انحنای آن را تعیین می‌کند. علاوه براین، کمپلکس Atg16L1 به عنوان لیگاز E3 عمل می‌کند و امکان تکمیل سیستم ادغام دوم را فراهم می‌سازد. دومین سیستم ادغام، لیپیدی شدن LC3 یعنی اتصال LC3 به فسفاتیدیل اتانول آمین است. LC3 هومولگ Atg8 است و ابتدا توسط Atg4 (یک سیستئین پروتئاز) شکسته می‌شود که این امر سبب در معرض قرار گرفتن گلایسین انتهای کربوکسی پروتین می‌شود. در نهایت به کمک Atg7، Atg3 و کمپلکس Atg16L1، مولکول LC3-I به فسفاتیدیل اتانول آمین متصل شده و مولکول LC3-PE یا LC3-II تولید می‌شود (۴۲). بر خلاف LC3 یا LC3-I، LC3-II بر روی غشای اتوفاگوزوم باقی می‌ماند و بنابراین به کارگیری آن به عنوان نشانگرِ اختصاصی فرآیند اتوفاژی ارزشمند است. پس از کامل شدن وزیکول، Atg4 ترکیب LC3-II را از غشای بیرونی اتوفاگوزوم طی فرآیندی به نام دکانجوگیشن حذف می‌کند. با این وجود، LC3-II همراه غشای داخلی اتوفاگوزوم باقی می‌ماند و به این ترتیب تا حدودی پس از ادغام با لیزوزوم تجزیه می‌شود (۳۶و۴۳).

ادغام با لیزوزوم و تجزیه محتویات اتوفاگوزوم

پس از اتمام تشکیل اتوفاگوزوم، غشای بیرونی آن با لیزوزوم ادغام شده و محموله اتوفاژی به مجرای لیزوزوم رها می‌شود. چندین پروتین در این رویدادِ ادغام دخیل هستند از جمله LAMP2، Rab، HopS، SNAREs و غیره. در نهایت، غشای داخلی اتوفاگوزوم و محتویات آن توسط هیدرولازها و لیپازهای لیزوزوم تجزیه و متعاقبا اسیدهای آمینه، اسیدهای



شکل ۲: مکانیسم و مراحل مولکولی اتوفاژی (۳۶).

چرب آزاد و نوکلئوزیدها توسط ناقلینی در غشای لیزوزوم در سیتوزول رها می‌شوند (۳۶).

ارتباط بین اتوفاژی و عفونت *هلیکوباکتر پیلوری*

طی چند سال گذشته در علم میکروب شناسی توجه زیادی به شکلی از اتوفاژی به نام زنوفاژی (Xenophagy) معطوف شده است. زنوفاژی فرآیندی است که طی آن سلول به طور مستقیم پاتوژن‌های درون سلولی را به عنوان هدف و سوبسترا وارد مسیر اتوفاژی می‌کند. این نوع از اتوفاژی نقش حیاتی در پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی بر ضد عفونت به وسیله پاتوژن‌های درون سلولی و همچنین خارج سلولی بازی می‌کند (۳۹). به طور کلی القای اتوفاژی به وسیله باکتری‌های پاتوژن از طریق فاکتورهای تهاجم آن ها مانند الگوهای مولکولی وابسته به پاتوژن (PAMPs, pathogen-associated molecular pattern molecules)، سموم و دیگر فاکتورهای افکتور باکتریایی صورت می‌گیرد. از طرفی باکتری‌ها مکانیسم‌های مختلفی را برای مقابله با این پاسخ ایمنی توسعه داه اند. راهبردهای باکتری برای مقابله با اتوفاژی شامل فرار از اتوفاژی، مهار اتوفاژی و انفجار اتوفاژی می‌باشد (۹). *هلیکوباکتر پیلوری* می‌تواند بعد از القای اتوفاژی و از طریق تنظیم کاهشی بیان پروتین‌های اتوفاژی از این فرآیند فرار کند

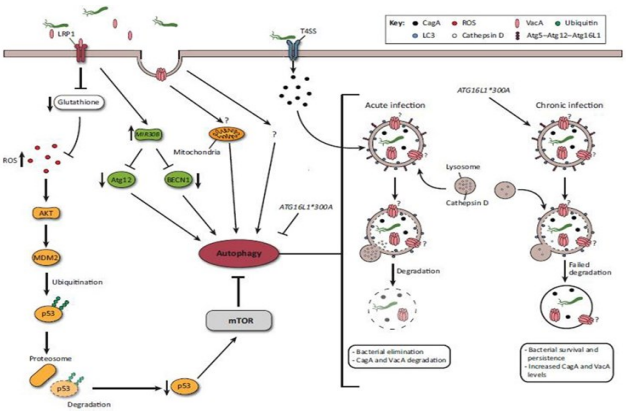
و یا این که باکتری از اتوفاگوزوم به عنوان محل مناسبی برای بقای داخل سلولی استفاده کند (۳۹). وانگ (Wang) و همکاران اولین بار گزارشی از اتوفاژی القا شده توسط *هلیکوباکتر پیلوری* را در فاگوسیت‌های حرفه ای منتشر کردند (٤٤). این محققان با استفاده از میکروسکوپ الکترونی گذاره (TEM) مشاهده کردند که *هلیکوباکتر پیلوری* می‌تواند در سلول‌های میزبان و در ساختارهای غشای دو لایه اتوفاگوزوم ساکن شود. نتایج این مطالعه نشان داد که سویه‌های بالینی *هلیکوباکتر پیلوری* توانایی فرار از فاگوسیت‌ها را دارند و می‌توانند در وزیکول‌های اتوفاژی تکثیر یابند.

مطالعات اخیر نشان داده است که عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* می‌تواند اتوفاژی را در سلول‌های پوششی معده و فاگوسیت‌های حرفه‌ای القا کند. مشاهده افزایش سطح GFP-LC3 و تبدیل LC3-I به LC3-II در عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* بیانگر القا فرآیند اتوفاژی در حضور باکتری است. با این حال، مکانیزم دقیقی که توسط آن *هلیکوباکتر پیلوری* اتوفاژی را القا می‌کند هنوز به درستی شناخته نشده است. تحقیقات اخیر با استفاده از مدل کشت سلولی رده AGS نشان داده اند که سویه *هلیکوباکتر پیلوری* $VacA^{+}$ می‌تواند با ایجاد نقص در مسیر اتوفاژی منجر به تجمع مولکول SQSTM1 درون سلول‌ها شود (۳۸). در واقع در ابتدا مواجهه شدن سلول‌های پوششی معده با سیتوتوکسین VacA *هلیکوباکتر پیلوری* منجر به القا اتوفاژی و شکل گیری اتوفاگوزوم می‌شود که طی آن VacA تخریب شده و باکتری از بین می‌رود. در حالی که تماس مزمن و طولانی با VacA منجر به تجمع SQSTM1 و شکل گیری ناقص اتولیزوزوم‌ها می‌شود که این امر موجب مختل شدن اتوفاژی شده و کاهش کاتپسین D و فعالیت سوخت و ساز سلول می‌شود (۳۸و٤٥). همچنین گروه دیگری از محققان نشان دادند که مولکول LRP1 می‌تواند به عنوان گیرنده VacA در القا اتوفاژی در رده سلولی سرطان معده AZ-521 عمل کند. این محققین مشاهده کردند که VacA تولید LC3-II را در مسیر وابسته به LRP1 در سلول‌های AZ-521 القا می‌کند. علاوه براین، مطالعات نشان داده است که افزایش بیان MIR30B باعث تشدید تکثیر *هلیکوباکتر پیلوری* در سلول‌های AGS و بافت معده می‌شود، و در پی آن با هدف قرار دادن دو پروتین مهم اتوفاژی شامل ATG12 و BECN1 باعث تضعیف اتوفاژی می‌شود (٤٦). در پژوهشی دیگر، محققین دریافتند که سم VacA تشکیل واکوئل‌های اتوفاژی را القا می‌کند (٤٧). از سوی دیگر، مهار اتوفاژی باعث افزایش ثبات داخل سلولی VacA می‌شود که به نوبه خود منجر به تقویت اثرات سمیت این سم می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اتوفاژی ممکن است به عنوان یک مکانیسم دفاعی میزبان برای محدود کردن آسیب سلولی ناشی از VacA *هلیکوباکتر پیلوری* عمل کند.

همان‌طور که اشاره شد بیان انکوپروتین CagA و ترشح آن از طریق سیستم T4SS *هلیکوباکتر پیلوری*، ارتباط نزدیکی با توسعه سرطان معده دارد. تحقیقات اخیر نشاند داده اند که تجمع CagA در سلوهای پوششی معده باعث افزایش بیان مارکر CD44 در سطح سلول‌های سرطانی بنیادی می‌شود. همچنین، مسیر اتوفاژی در سلول‌های سرطانی بنیادی CD44 مثبت به دلیل مقاومت به گونه‌های اکسیژن واکنشگر (ROS, reactive oxygen species) و افزایش سطح گلوتاتیون درون سلولی (GSH, glutathione) مهار می‌گردد (٤٥).

از سوی دیگر، القا اتوفاژی و تخریب CagA توسط سیتوتوکسین VacA *هلیکوباکتر پیلوری* انجام می‌شود. VacA این عمل را از طریق کاهش گلوتاتیون درون سلولی انجام می‌دهد و باعث فعال شدن گونه‌های اکسیژن واکنشگر و تجمع و فعال سازی AKT می‌شود. ورود VacA به درون سلول باعث کاهش سطح گلوتاتیون داخل سلولی و منجر به افزایش ROSها می‌گردد. ROS فسفریلاسیون AKT را تحریک می‌کند که این رخداد باعث فسفریله شدن MDM2 می‌شود. در ادامه MDM2 موجب یوبیکوتین شدن پروتین P53 شده و زمینه تخریب آن در پروتئوزوم را فراهم می‌کند. نهایتاً کاهش سطح P53 باعث مهار mTOR شده که منجر به القای اتوفاژی می‌شود (٤٨).

علاوه براین، مشاهده شده است که تجمع SQSTM1



شکل ۳: مدلی از القا و مهار مسیر اتوفاژی در پی عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* در سلول میزبان (۴۸).

نقش مهمی در تولید سایتوکین‌های وابسته به NF-KB دارد. در شرایط آزمایشگاهی حذف ژن *cagA* باعث افزایش فعالیت اتوفاژی، کاهش بیان SQSTM1 و سایتوکین‌ها شده و بیان بیش از حد CagA منجر به کاهش اتوفاژی القایی در اثر کمبود مواد غذایی می‌گردد. نتایج نشان می‌دهد که اتوفاژی مهار شده توسط CagA باعث تجمع SQSTM1 شده که در نتیجه موجب تولید سایتوکین‌های وابسته به NF-KB می‌گردد. بنابراین، احتمالاً افکتور CagA به عنوان یک مهار کننده فرآیند اتوفاژی در پاسخ به التهاب ناشی از *هلیکوباکتر پیلوری* عمل می‌کند (۴۹).

نقش اتوفاژی در سرطان معده

یکی از مهم‌ترین فرآیندها در زیست شناسی سلولی حفظ هوموستازی سلول می‌باشد. در سلول‌های سالم، فعالیت هوموستاتیک پایدار کننده اتوفاژی از تغییرات بدخیم جلوگیری می‌کند و وظیفه نظارت بر ایمنی ضد سرطان را به عهده دارد. اتوفاژی توسط انکوپروتین‌ها مهار می‌شود و توسط پروتین‌های مهارکننده تومور تحریک می‌گردد. در مقابل در سلول‌های توموری اتوفاژی باعث بقا در برابر عوامل تنش زا مانند گرسنگی، محرومیت فاکتور رشد، هیپوکسی و داروهای ضد سرطان می‌شود. این امر باعث پیشرفت تومور، تهاجم و مقاومت آن در مقابل درمان با داروهای ضد سرطان می‌شود. در سلول‌های سالم، اتوفاژی عمل مهار تومور را از طریق حذف پروتین‌های انکوژن مانند P62/sequestosome، توده‌های پروتینی بازدارنده سمی و اندام‌های آسیب دیده انجام می‌دهد. حذف اتوفاژیک میتوکندری که میتوفاژی نامیده می‌شود مانع ایجاد تنش اکسیداتیو از طریق تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر که به شدت برای ژن‌ها سمی هستند می‌شود که این امر تداوم و پایداری ساختار ژنوم سلول را افزایش می‌دهد (۹). نقش اتوفاژی در سرطان در واقع یک نقش دوگانه است یعنی هم می‌تواند به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل کند و هم منجر به توسعه تومور شود (۴۲). نقش اتوفاژی به عنوان یک روند سرکوبگر تومور از طریق مطالعات ژنتیکی بر روی Beclin1 در پستانداران (ارتولوگ Atg6 در مخمر) مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه بر Beclin1 تغییرات ژنتیکی سایر ژن‌های مرتبط با اتوفاژی در انواع مختلفی از سرطان‌ها مشاهده شده است، که شامل حذف ژن ATG5 به عنوان یکی از ژن‌های اصلی اتوفاژی در بدخیمی سلول‌های کشنده طبیعی (natural killer cells) می‌باشد (۵۰). پروتین‌های بازدارنده تومور از جمله فسفاتازها، هومولوگ تنسین، P53 و پروتین رتینوبلاستوما با اثر مثبت موجب تنظیم اتوفاژی می‌شوند. در مقایسه فرآورده‌های انکوژن از قبیل BCL-2 و مسیر AKT/ TOR موجب مهار اتوفاژی می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهد که غیر فعال سازی ژن‌های کلیدی اتوفاژی از قبیل Beclin و ATG4c موجب تشکیل تومور یا افزایش تشکیل تومور به وسیله عوامل سرطان زا در موش‌های آزمایشگاهی می‌شود (۵۱). ژن‌هایی مانند Atg5، Beclin1، LC3 و Atg7 که نقش مهمی در اتوفاژی دارند به طور ناچیزی در سرطان معده بیان شده و غالبا به عنوان نشانگر قابل اعتمادی برای اتوفاژی در این سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مقابل در مطالعه دیگری نشان داده شده است که Beclin1 در درجه اول به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند (۵۲). علاوه بر این، در سرطان معده جهش‌های تغییر قالب در ژن‌های کدکننده Atg5، Atg2B و Atg9B منجر به غیرفعال شدن اتوفاژی شده و به پیشرفت سرطان کمک می‌کند (۵۳). Atg7 به عنوان یکی از ژن‌های کلیدی اتوفاژی است و برای شکل گیری اتوفاگوزوم‌ها

ضروری می‌باشد. از دست دادن اتوفاژی سلول‌های تومور با نقص Atg7 منجر به ترویج رشد وابسته به P53 و فعالیت AMPK می‌شود (٥٤). القای اتوفاژی ممکن است تنش گسترده سلول را تعدیل کند. اما مهار اتوفاژی منجر به تجمع گونه‌های فعال اکسیژن، افزایش آسیب DNA و بی ثباتی ژنومی می‌شود (٥٥). برخی گزارش‌ها نشان داده اند که پروتین P62 نیز نقش مهمی در کاهش تنش متابولیک ناشی از اتوفاژی دارد (٥٦). اتوفاژی می‌تواند تومورها را با حذف P62 سرکوب کند. افزایش گونه‌های اکسیژن واکنشگر داخل سلولی می‌تواند اتوفاژی را از طریق Atg7 القا کند. همچنین گونه‌های اکسیژن واکنشگر می‌توانند اتوفاژی را از طریق مسیرهای AMPK، AKT/mTOR و P10S6/P53/ULK1 تنظیم کنند (٥٧).

به طور کلی اتوفاژی با محدود کردن التهاب، آسیب بافتی و بی ثباتی ژنومی، در سرکوب سرطان نقش دارد (٥٨). همچنین اتوفاژی می‌تواند نقش مهارکنندگی در سرطان معده داشته باشد. برای مثال در عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* تنظیم افزایشی اینترفرون گاما می‌تواند منجر به ریشه کنی عفونت باکتریایی و مهار تومور از طریق القای اتوفاژی شود (٥٩). مطالعات نشان داده اند که عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* منجر به تولید اینترفرون گاما شده و این امر باعث افزایش بیان Beclin1، القای اتوفاژی و کاهش آپوپتوز سلول‌های پوششی می‌شود. همچنین گزارش شده است که کاهش بیان VacA توسط *هلیکوباکتر پیلوری* در سلول‌های پوششی معده، منجر به کاهش تخریب سلولی و سرطانی شدن سلول‌ها می‌شود (٦٠). ژن UVRAG یک ژن القا کننده اتوفاژی از طریق Beclin1 می‌باشد. مشاهده شده است که جهش در این ژن منجر به کاهش فعالیت اتوفاژی و افزایش تومورزایی در سلول‌های سرطانی می شود. همچنین، در سرطان معده جهش در قالب ژن UVRAG منجر به کاهش مرگ سلولی ناشی از اتوفاژی می‌شود که این امر بیانگر نقش اتوفاژی به عنوان یک سرکوبگر تومور بوده که فعالیت ضد تکثیری خود را با القای مرگ سلولی انجام می‌دهد (٦١).

اگرچه شواهد گسترده ای برای نقش مهاری اتوفاژی در سرطان معده وجود دارد، شواهدی دیگری مبنی بر نقش حمایتی اتوفاژی در بروز سرطان نیز گزارش شده است. مطالعات نشان داده اند که در ۸۳ درصد از سرطان های معده افزایش سطح بیان Beclin1 مشاهده می‌شود که این موضوع خود نقش کلیدی را در ایجاد سرطان معده بازی کند (٦٢). همچنین، بیان سطح بالای LC3 در ۵۸ درصد از سرطان‌های معده مشاهده شده است که می‌تواند نقش مهمی در ایجاد سرطان معده داشته باشد (٦٣). LC3 و Beclin1 دو نشانگر مهم و تنظیم کننده در فرآیند اتوفاژی هستند و مطالعات حاکی از آن است که احتمالاً اتوفاژی در برخی از شرایط در روند سرطان زایی نقش دارد. تحت شرایط تنش متابولیک، انکوژن Ras فعال می‌شود و عملکرد آن در حفظ متابولیسم اکسیداتیو و توموری با القای اتوفاژی توام می‌شود (٦٤). اتوفاژی ناشی از Ras به سلول‌های سرطانی کمک می‌کند تا با تهیه منابع انرژی، مواد مغذی و طولانی کردن بقای سلول، سلول‌های سرطانی را با محیط سرطان زا سازگار کنند (٦٥). بر اساس این یافته‌ها، اتوفاژی با افزایش تحمل تنش و تهیه مواد مغذی لازم برای تامین نیازهای انرژی برای سلول‌های تومور در حال رشد، به تقویت بقای سلول‌های تومور کمک می‌کند (٦٦).

نتیجه گیری

اتوفاژی یک فرآیند انتخابی تخریبی است که با محدودیت مواد غذایی فعال می‌شود. همچنین، اتوفاژی به عنوان یک پاسخ مهم سلول میزبان در مقابل تهاجم میکروب‌ها در نظر گرفته می‌شود. در طی عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* و بعد از القای اتوفاژی باکتری می‌تواند از طریق تنظیم کاهشی پروتین‌های اتوفاژی از این فرآیند فرار کند و یا این که باکتری از اتوفاگوزوم به عنوان محل مناسبی برای بقای داخل سلولی استفاده کند. در واقع القای اتوفاژی ناشی از عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* می‌تواند مانند یک مکانیسم محافظتی برای باکتری عمل کند که به موجب آن وزیکول‌های اتوفاژی محیطی مناسب برای تکثیر *هلیکوباکتر پیلوری* درون سلول‌های میزبان فراهم می‌کنند. بنابراین استفاده از چنین پناهگاه داخل سلولی هرچند برای مدت کوتاه، می‌تواند به عنوان یک راهبرد مهم

هلیکوباکتر پیلوری برای فرار از کشته شدن توسط آنتی بادی‌های خارج سلولی تلقی شود. اتوفاژی همچنین ممکن است به عنوان یک مکانیسم القایی توسط برخی سویه‌های *هلیکوباکتر پیلوری* باشد و به موجب آن باعث تخریب اپیتلیوم معده شده و با جذب و فراخوانی سلول‌های ایمنی به محل عفونت سبب ایجاد التهاب مزمن در مخاط معده شود و زمینه ایجاد سرطان معده را فراهم کند. از سوی دیگر، اتوفاژی می‌تواند هم به عنوان یک مهار کننده تومور و هم به عنوان یک انکوژن در شرایط مختلف عمل کند. اتوفاژی می‌تواند منجر به بقاء سلولی یا مرگ سلولی در طول روند سرطان معده شود. تحت شرایط تنش متابولیک، اتوفاژی با تهیه منابع انرژی و مواد مغذی به سلول‌های سرطانی کمک می‌کند تا با محیط سرطان زا تطابق پیدا کنند. در نتیجه، نقش عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* در القا و مهار فرآیند اتوفاژی و تاثیر آن بر مسیرهای مرتبط با سرطان زایی معده یک موضوع مورد بحث و چالش برانگیز است که نیازمند مطالعات بیشتر برای فهم و درک میان-کنش‌های میکروب و اتوفاژی سلول می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

نویسندگان تمام نکات اخلاقی شامل عدم سرقت ادبی، انتشاردوگانه، تحریف داده‌ها و داده سازی را در این مقاله رعایت کرده اند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از استاد گرانقدر جناب آقای دکتر محمد رضا زالی و تمامی همکاران مرکز تحقیقات بیماری‌های منتقله از آب و غذا، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نهایت تشکر و امتنان را دارند.

تعارض منافع

وجود ندارد.

References

1. Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance-from biology to clinical implications. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2021;18:613-29.
2. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 11(10):628-638.
3. Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. Journal of Clinical Investigation. 2009;119:2475-87.
4. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Journal of Gastroenterology. 2009;44:239-48.
5. Polk DB, Peek RM, Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. Nature Reviews Cancer. 2010;10:403-14.
6. Petersen AM, Krogfelt KA. *Helicobacter pylori*: an invading microorganism? A review. FEMS Immunology and Medical Microbiology. 2003;36:117-26.
7. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clinical Microbiology Reviews. 2006;19:449-90.

8. Oleastro M, Menard A. The Role of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins in adherence and pathogenesis. Biology. 2013;2:1110-34.

9. Ricci V. Relationship between VacA toxin and host cell autophagy in *Helicobacter pylori* infection of the human stomach: a few answers, many questions. Toxins. 2016;8:203.

10. Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2012;2:92.

11. Yadegar A, Mohabati Mobarez A, Zali MR. Genetic diversity and amino acid sequence polymorphism in *Helicobacter pylori* CagL hypervariable motif and its association with virulence markers and gastroduodenal diseases. Cancer Medicine. 2019;8:1619-32.

12. Phuc BH, Tuan VP, Dung HDQ, Binh TT, Tung PH, Tri TD, Thuan NPM, Khien VV, Trang TTH, Akada J, Matsumoto T, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* type 4 secretion systems as gastroduodenal disease markers. Scientific Reports 2021;11:4584.

13. Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S. Role of the *cag*-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori* pathogenesis. The FEBS Journal. 2011;278: 1190-1202.

14. Merino E, Flores-Encarnacion M, Aguilar-Gutierrez GR. Functional interaction and structural characteristics of unique components of *Helicobacter pylori* T4SS. The FEBS Journal. 2017;284:3540-9.

15. Noto JM, Peek RM, Jr. The *Helicobacter pylori cag* pathogenicity island. Methods in Molecular Biology. 2012;921:41-50.

16. Camorlinga-Ponce M, Romo C, Gonzalez-Valencia G, Munoz O, Torres J. Topographical localisation of *cagA* positive and *cagA* negative *Helicobacter pylori* strains in the gastric mucosa; an in situ hybridisation study. Journal of Clinical Pathology. 2004;57:822-8.

17. Wiedemann T, Hofbaur S, Tegtmeyer N, Huber S, Sewald N, Wessler S, Backert S, Rieder G. *Helicobacter pylori* CagL dependent induction of gastrin expression via a novel αvβ5-integrin-integrin linked kinase signalling complex. Gut. 2012;61:986-96.

18. Noto JM, Peek RM, Jr. The *Helicobacter pylori cag* pathogenicity island. Methods in Molecular Biology. 2012;921:41-50.

19. Murata-Kamiya N, Kikuchi K, Hayashi T, Higashi H, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization, and pathophysiological action of the CagA oncoprotein. Cell Host Microbe. 2010;7:399-411.

20. Piscione P, Mazzone M, Marcantonio MCD, Muraro R, Mincione G. Eradication of *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a controversial relationship. Frontiers in Microbiology. 2021;12:630852.

21. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Sciences. 2017;93:196-219.

22. Higashi H, Yokoyama K, Fujii Y, Ren S, Yuasa H, Saadat I, Murata-Kamiya N, Azuma T, Hatakeyama M. EPIYA motif is a membrane-targeting signal of *Helicobacter pylori* virulence factor CagA in mammalian cells. Journal of Biological Chemistry. 2005;280:23130-7.

23. Saadat I, Higashi H, Obuse C, Umeda M, Murata-Kamiya N, Saito Y, Lu H, Ohnishi N, Azuma T, Suzuki A, Ohno S, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. Nature. 2007;447:330-7.

24. Noto JM, Peek RM. The role of microRNAs in *Helicobacter pylori* pathogenesis and gastric carcinogenesis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2011;1:21.

25. Chen CC, Liou JM, Lee YC, Hong TC, El-Omar EM, Wu MS. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. Gut Microbes. 2021;13:1909459.

26. Peek RM, Jr., Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. The Journal of Pathology. 2006;208:233-48.

27. Chang AH, Parsonnet J. Role of bacteria in oncogenesis. Clinical Microbiology Reviews. 2010;23:837-57.

28. Peek RM, Jr, Fiske C, Wilson KT. Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. Physiological Reviews. 2010;90:831-58.

29. Backert S, Naumann M. What a disorder: proinflammatory signaling pathways induced by *Helicobacter* pylori. Trends in Microbiology. 2010;18:479-86.

30. D'Elios MM, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter pylori*. Helicobacter. 2009;14:21-8.

31. Wang CW, Klionsky DJ. The molecular mechanism of autophagy. Molecular Medicine. 2003;9:65-76.

32. Klionsky DJ, Cregg JM, Dunn WA, Jr., Emr SD, Sakai Y, Sandoval IV, Sibirny A, Subramani S, Thumm M, Veenhuis M, Ohsumi Y. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. Developmental Cell. 2003;5:539-45.

33. Morris DH, Yip CK, Shi Y, Chait BT, Wang QJ. Beclin 1-VPS34 complex architecture: understanding the nuts and bolts of therapeutic targets. Front Biol (Beijing). 2015;10:398-426.

34. Rubinsztein DC, Codogno P, Levin B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. Nature Reviews Drug Discovery. 2012;11:709-30.

35. Tekirdag K, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy and endosomal microautophagy: joint by a chaperone. Journal of Biological Chemistry. 2018;293:5414-24.

36. Wirawan E, Vanden Berghe T, Lippens S, Agostinis P, Vandenabeele P. Autophagy: for better or for worse. Cell Research. 2012;22:43-61.

37. Florey O, Overholtzer M. Autophagy proteins in macroendocytic engulfment. Trends in Cell Biology. 2012;22:374-80.

38. Li C-J, Liao W-T, Wu M-Y, Chu P-Y. New insights into the role of autophagy in tumor immune microenvironment. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18:1566.

39. Deen NS, Huang SJ, Gong L, Kwok T, Devenish RJ. The impact of autophagic processes on the intracellular fate of *Helicobacter pylori.* Autophagy. 2013;9:639-52.

40. Pyo JO, Nah J, Jung YK. Molecules and their functions in autophagy. Experimental & Molecular Medicine. 2012;44:73-80.

41. Fougeray S, Pallet N. Mechanisms and biological functions of autophagy in diseased and ageing kidneys. Nature Reviews Nephrology. 2014;11:34-45.

42. Castaño-Rodríguez N, O Kaakoush N, Goh KL, Fock KM, Mitchel HM. Autophagy in *Helicobacter pylori* infection and related gastric cancer. Helicobacter. 2015;20:353-69.

43. Kim KH, Lee MS. Autophagy-a key player in cellular and body metabolism. Nature Reviews Endocrinology. 2014;10:322-37.

44. Wang YH, Wu JJ, Lei HY. The autophagic induction in *Helicobacter pylori*-infected macrophage. Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.). 2009;234:171-80.

45. Tsugawa H, Suzuki H. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. Cell Host Microbe. 2012;12:764-77.

46. Yahiro K, Satoh M. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP1) mediates autophagy and apoptosis caused by *Helicobacter pylori* VacA. Journal of Biological Chemistry. 2012;287:31104-15.

47. Terebiznik M, Raju D. Effect of *Helicobacter pylori's* vacuolating cytotoxin on the autophagy pathway in gastric epithelial cells. Autophagy. 2009;5:370-9.

48. Greenfield LK, Jones NL. *Helicobacter pylori* and its role in gastric carcinogenesis. Trends in Microbiology. 21:602-12.

49. Li N, Tang B, Jia Yp, Zhu P, Zhuang Y, Fang Y, Li Q, Wang K, Zhang W-J, Guo G, Wang T-J, Feng Y-J, Qiao B, Mao X-H, Zou Q-M. *Helicobacter pylori* CagA protein negatively regulates autophagy and promotes inflammatory response via c-Met-PI3K/Akt-mTOR signaling pathway. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2017;7:417.

50. Iqbal J, Kucuk C, deLeeuw RJ, Srivastava G, Tam W, Geng H, Klinkebiel D, Christman JK, Patel K, Cao K, Shen L, Dybkaer K, Tsui IFL, Ali H, Shimizu N, Au WY, Lam WL, Chan WC. Genomic analyses reveal global functional alterations that promote tumor growth and novel tumor suppressor genes in natural killer-cell malignancies. Leukemia. 2009;23:1139-51.

51. Chen N, Debnath J. Autophagy and tumorigenesis. FEBS Letters. 2010;584:1427-35.

52. Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. Molecular Cancer. 2015;14:48.

53. Kang MR, Kim MS, Oh JE, Kim YR, Song SY, Kim SS, Ahn CH, Yoo NJ, Lee SH. Frameshift mutations of autophagy-related genes ATG2B, ATG5, ATG9B and ATG12 in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability. The Journal of Pathology. 2009;217:702-6.

54. Levy J, Cacheux W, Bara MA, L'Hermitte A, Lepage P, Fraudeau M, Trentesaux C, Lemarchand J, Durand A, Crain AM, Marchiol C, Renault G, Dumont F, Letourneur F, Delacre M, Schmitt A, Terris B, Perret C, Chamaillard M, Couty JP, Romagnolo B. Intestinal inhibition of Atg7 prevents tumour initiation through a microbiome-influenced immune response and suppresses tumour growth. Nature Cell Biology. 2015;17:1062-73.

55. Guo JY, Xia B, White E. Autophagy-mediated tumor promotion. Cell. 2013;155:1216-9.

56. Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, Karp CM, Bray K, Degenhardt K, Chen G, Jin S, White E. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. Genes & Development. 2007;21:1367-81.

57. Wen J, Zhao Y, Guo L. Orexin A induces autophagy in HCT-116 human colon cancer cells through the ERK signaling pathway. International Journal of Molecular Medicine. 32-37:126;2015

58. White E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. Nature Reviews Cancer. 2012;12:401-10.

59. Guanglin Qiu, Xuqi Li, Xiangming Ch , Chao Wei, Shicai He, Jing Lu, Zongliang Jia, Ke Pang, Lin Fan. SIRT1 is a regulator of autophagy: Implications in gastric cancer progression and treatment. FEBS Letters. 2015;589:2034-42.

60. Tu SP, Quante M, Bhagat G, Takaishi S, Cui G, Yang XD, Muthuplani S, Shibata W, Fox JG, Pritchard M, Wang TC. Interferon-γ inhibits gastric carcinogenesis by inducing epithelial cell autophagy and T cell apoptosis. Cancer Research. 2011;71:4247-59.

61. Kim MS, Jeong EG, Ahn CH, Kim SS, Lee SH, Yoo NJ. Frameshift mutation of UVRAG, an autophagyrelated gene, in gastric carcinomas with microsatellite instability. Human Pathology. 2008;39:1059-63.

62. Ahn CH, Jeong EG, Lee JW, Kim MS, Kim SH, Kim SS, Yoo NJ. Lee SH. Expression of beclin-1, an autophagy-related protein, in gastric and colorectal cancers. APMIS. 2007;115:1344-9.

63. Yoshioka A et al. LC3, an autophagosome marker, is highly expressed in gastrointestinal cancers. International Journal of Oncology. 2008;33:461-8.

64. Guo JY, Chen HY, Mathew R, Fan J, Strohecker AM, Karsli-Uzunbas G, Kamphorst JJ, Chen G, Lemons JM, Karantza V, Coller HA, Dipaola RS, Gelinas C, Rabinowitz JD, White E. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis. Genes & Development. 2011;25:460-70.

65. Naumov GN, Folkman J, Straume O. Tumor dormancy due to failure of angiogenesis: Role of the microenvironment. Clinical & Experimental Metastasis. 2009;26:51-60.

66. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. The New England Journal of Medicine. 2013;368:651-62.