The role of outer membrane vesicles (OMVs) and exosomes in the pathogenesis of gastric diseases with a focus on *Helicobacter pylori* infection

Zohreh Mohammadi Azad[1], Reza Mirnejad[2], Setareh Haghighat[1*], Mehdi Fasihi-Ramandi[2], Mehrdad Moosazadeh Moghaddam[3]

1- Department of Microbiology, TMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran
2- Molecular Biology Research Center, Biomedicine Technologies Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Tissue Engineering and Regenerative Medicine Research Center, New Health Technologies Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a common and significant factor in the development of gastrointestinal diseases, affecting millions of people worldwide. This bacterium can lead to chronic gastritis, peptic ulcers, and even gastric cancer. Recent research has focused on outer membrane vesicles (OMVs) and exosomes, which play vital roles in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. The aim of this review article is to provide a comprehensive examination of the role of OMVs and exosomes in the pathogenesis of gastric diseases, specifically their association with *H. pylori* and their impact on chronic inflammation and gastric cancer. This article analyzes how these vesicles interact with the immune system and host cells, while also exploring their potential clinical applications in early diagnosis and disease treatment.

This article utilizes key findings from recent research to elucidate the structural and molecular characteristics of OMVs and exosomes, as well as their impact on host-pathogen interactions.

OMVs secreted by Gram-negative bacteria such as *H. pylori*, and exosomes released by host cells, establish intercellular communication and significantly affect inflammatory processes and host immune responses. *H. pylori* utilizes OMVs to transfer virulence factors such as *CagA* and *VacA*, contributing to the development of gastric diseases and cancer. Exosomes regulate host immune responses and, through specific miRNAs, enable early detection of cancer. Both OMVs and exosomes have potential as drug carriers and therapeutic tools. OMVs can transfer pathogens and modulate host immune responses, aiding bacterial survival and competition. Exosomes can transfer pathogens, regulate immune responses, and induce processes such as apoptosis and autophagy.

Ultimately, targeting OMVs and exosomes presents an innovative strategy for developing diagnostic and therapeutic approaches. The ability of these vesicles to facilitate intercellular communication, transfer virulence factors, and modulate immune responses makes them key elements in disease progression. Further research into the specific mechanisms and interactions of these vesicles may lead to more effective and targeted therapeutic strategies, benefiting the treatment of *H. pylori*-related diseases and gastric cancer.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Exosome, OMVs, Gastritis cancer, Gene expression, Pathogenesis

***Corresponding Author:**
Setareh Haghighat; Department of Microbiology, TMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran;
Email: haghighat.s@iau.ac.ir

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

نقش وزیکول‌های غشای بیرونی (OMVs) و اگزوزوم‌ها در پاتوژنز بیماری‌های گوارشی با تمرکز بر عفونت *Helicobacter pylori*

زهره محمدی آزاد[۱]،رضا میرنژاد[۲]، ستاره حقیقت[۱*]، مهدی فصیحی رامندی[۲]، مهرداد موسی‌زاده مقدم[۳]

۱- گروه میکروبیولوژی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، پژوهشکده فناوری های زیست پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا..(عج)، تهران، ایران
۳- مرکز تحقیقات مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، پژوهشکده فناوری های نوین سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا..(عج)، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: هلیکوباکتر پایلوری یک عامل رایج و مهم در توسعه بیماری‌های گوارشی است که میلیون انسان را در جهان تحت تاثیر قرار می دهد. مطالعات نشان داده است که این باکتری می‌تواند منجر به بیماری گوارشی مانند گاستریت مزمن و حتی سرطان معده گردد. اخیرا مطالعات بر روی نقش وزیکول‌های غشاء خارجی باکتریایی (OMVs) و اگزوزوم‌ها در توسعه بیماری‌های گوارشی متمرکز شده‌اند. هدف از این مطالعه ارائه یک ارزیابی جامع از نقش وزیکول‌های غشاء خارجی باکتریایی و اگزوزوم‌ها در توسعه بیماری‌های گوارشی چون التهاب مزمن و سرطان معده و بطور ویژه ارتباط آن‌ها با باکتری هلیکوباکتر پایلوری بواسطه این فاکتوها می‌باشد. بر این اساس این مقاله ارزیابی جامعی از چگونگی کنش این وزیکول‌ها با سیستم ایمنی و سلول‌های میزبان و نیز پتانسیل آن‌ها در تشخیص زودهنگام و درمان بیماری‌های گوارشی ارائه می‌دهد.

در این مقاله یافته‌های کلیدی مطالعات اخیرجهت ارزیابی عملکردی و مطالعه ساختاری و مولکولی این وزیکول‌ها و همچنین اثر آن‌ها بر روی کنش‌های پاتوژن – میزبان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. وزیکول‌های غشاء خارجی از باکتری گرم منفی چون هلیکوباکتر پایلوری و اگزوزوم‌ها از سلول‌های میزبان ترشح می‌گردند. این وزیکول‌ها پایه گذار ارتباطات بین سلولی می‌باشند و از این طریق می‌توانند فرایندهای التهابی و پاسخ‌های ایمنی میزبان را تحت تاثیر قرار دهند. باکتری هلیکوباکتر پایلوری از OMVs جهت انتقال فاکتورهای بیماری‌زا مانند *CagA* و*VacA* استفاده می‌کنند که در توسعه بیماری‌های گوارشی و سرطان نقش دارند. اگزوزوم‌ها نیز در تنظیم پاسخ‌های ایمنی میزبان و بویژه تشخیص زودهنگام سرطان بواسطه micRNA های اختصاصی نقش ایفا می‌کنند.

از طرفی مطالعات نشان داده است که OMVs و اگزوزوم‌ها می‌توانند به عنوان حامل‌های دارویی و نیز ابزارهای درمانی مورد استفاده قرار گیرند. طبق مطالعات صورت گرفته هدف گذاری OMVs و اگزوزوم‌ها به عنوان یک استراتژی جدید جهت توسعه زودهنگام تشخیص و نیز کاربردهای درمانی مطرح می‌باشد. توانایی این وزیکول‌ها در تسریع تعاملات سلولی، انتقال فاکتورهای بیماری‌زا و نیز تنظیم پاسخ‌های ایمنی آن‌ها را به عنوان عناصری مهم در تنظیم و توسعه بیماری‌ها معرفی کرده است. پژوهش‌های بیشتر در زمینه مکانیزم‌ها و کنش‌های اختصاصی این وزیکول‌ها می‌تواند منجر به یافتن استراتژی‌های درمانی موثرتر و هدفمند تر گردد بویژه در رابطه با بیماری گوارشی مرتبط با هلیکوباکتر پایلوری و سرطان.

واژگان کلیدی: *هلیکوباکتر پیلوری*، اگزوزوم، وزیکول‌های خارج‌سلولی، سرطان معده، بیان ژن، بیماری زایی

نویسنده مسئول: ستاره حقیقت؛ گروه میکروبیولوژی، واحد علوم پزشکی تهران،
دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران؛
پست الکترونیکی: haghighat.s@iau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۸

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

۱- مقدمه

عفونت با *H. pylori*[1] یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی در جهان است که میلیون‌ها نفر را تحت‌تأثیر قرار داده و نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های گوارشی مانند گاستریتِ مزمن، زخم معده و سرطان معده ایفا می‌کند (۱). در سال‌های اخیر، پژوهش‌ها توجه ویژه‌ای به نقش وزیکول‌های غشای بیرونی (OMVs) و اگزوزوم‌ها در پاتوژنز بیماری‌های مرتبط با *H. pylori* معطوف کرده‌اند. این وزیکول‌ها، که به‌ترتیب از باکتری‌ها و سلول‌های میزبان مشتق می‌شوند، به‌عنوان واسطه‌های ارتباطیِ میان‌سلولی عمل کرده و تأثیرهای عمیقی بر فرایندهای التهابی و پاسخ‌های ایمنی میزبان دارند (۲، ۳).

OMVs ترشح‌شده توسط *H. pylori* حاویِ فاکتورهای بیماری‌زایی مانند پروتئین‌های *CagA* و *VacA* هستند که در ایجاد التهاب و آسیب به بافت معده نقش دارند (۴). از سوی دیگر، اگزوزوم‌ها با انتقال مولکول‌های سیگنالینگ مانند میکروRNAها، می‌توانند در تنظیمِ پاسخ‌های ایمنی و پیشرفت بیماری‌هایی مانند سرطان معده مؤثر باشند (۵). این وزیکول‌ها نه‌تنها به‌عنوان عوامل کلیدی در پاتوژنزِ بیماری‌ها شناخته می‌شوند، بلکه به‌دلیل نقش بالقوّه‌شان در تشخیص و درمان، به‌عنوان اهدافی نوین در تحقیق‌های بالینی موردتوجه قرار گرفته‌اند (۶).

هدف این مقالهٔ مروری، بررسیِ نقشِ OMVs و اگزوزوم‌ها در پاتوژنزِ بیماری‌های گوارشی مرتبط با *H. pylori* و تحلیل تعامل‌های آن‌ها با سیستم‌ایمنی و سلول‌های میزبان است. همچنین، این مقاله به بررسی کاربردهای بالینیِ این وزیکول‌ها در تشخیصِ زودهنگام و توسعهٔ راهبُردهای درمانیِ نوین، از جمله استفاده از آن‌ها به‌عنوانِ حامل‌های دارویی می‌پردازد. با توجه به پتانسیلِ بالای این وزیکول‌ها در بهبود فرایندهای تشخیصی و درمانی، این پژوهش بر نیاز به مطالعه‌های بیشتر برای بهره‌برداری از این ابزارهای بیولوژیکی در مقابله با بیماری‌های گوارشی تأکید می‌کند.

در نگارش این مقاله، منابعِ علمیِ مرتبط از پایگاه‌های PubMed، Scopus و Web of Science در بازهٔ زمانی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۵ جست‌وجو و گردآوری شد و برای تکمیلِ مبانی، چند منبع کلیدی پیش از ۲۰۱۵ نیز به‌صورت دستی افزوده گردید. راهبُرد جست‌وجو با ترکیب واژگانِ *Helicobacter pylori* و *H. pylori* همراه با outer membrane vesicle/OMV/OMVs، exosome/exosomes/extracellular vesicle و اصطلاحات مرتبط با gastritis، peptic ulcer، gastric cancer، inflammation، signaling pathway، biomarker، drug delivery و با استفاده از عملگرهای AND و OR تنظیم شد. نتایج پس از حذفِ مواردِ تکراری، غربالگری عنوان، چکیده و بررسیِ متنِ کامل پالایش شد و در نهایت ۳۶ منبع که در متنِ مقاله به آن‌ها ارجاع شده است، براساس ارتباط مستقیم با OMVs وابسته به *H. pylori*، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های آلوده، پیامدهای مولکولی و ایمنی این وزیکول‌ها در بیماری‌های گوارشی، در نگارش نهایی به‌کار رفت.

۲- ویژگی‌های ساختاری و مولکولی OMVs و اگزوزوم‌ها

وزیکول‌های غشای بیرونی (OMVs) و اگزوزوم‌ها دو نوعِ اصلی از وزیکول‌های خارج‌سلولی هستند که نقشِ کلیدی در فرایندهای پاتوژنی و انتقالِ سیگنال در بیماری‌های گوارشی ایفا می‌کنند. این وزیکول‌ها به‌ویژه در بیماری‌های مرتبط با *H. pylori* و فرایندهای التهابیِ معده، مانند گاستریتِ مزمن، زخم معده و سرطان معده اهمیت ویژه‌ای دارند. این وزیکول‌ها که به ابعاد نانومتری OMVs: 20–400 نانومتر و اگزوزوم‌ها: ۳۰–۱۵۰ نانومتر برخوردارند، می‌توانند مولکول‌های زیستیِ مختلفی مانند پروتئین‌ها، RNA و لیپیدها را حمل کرده و نقشِ مهمی در تعامل‌های میزبان-پاتوژن ایفا کنند (۱).

۳- بیوژنز و تشکیل OMVs

OMVs عمدتاً توسط باکتری‌های گرم‌منفی مانند *H. pylori*تولید می‌شوند و از غشای بیرونیِ این باکتری‌ها بیرون می‌آیند. این وزیکول‌ها می‌توانند حاوی پروتئین‌هایی مانند *CagA* و*VacA* ، لیپیدها (فسفولیپیدها و کلسترول)، لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS)، اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) و پپتیدوگلیکان‌ها باشند. مولکول‌های موجود در OMVs می‌توانند موجب تغییرهایی در سیگنال‌دهیِ سلولی و فرایندهای التهابی شوند که در بیماری‌هایی مانند سرطانِ معده و گاستریتِ مزمن نقش دارند (۱، ۲).

۳-۱- بیوژنز و تشکیلِ اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌ها عمدتاً توسط سلول‌های میزبان ترشح می‌شوند و از طریقِ فرایند اندوزومال و تشکیلِ اجسامِ مولتی‌وزیکولار (MVBs) تولید می‌شوند. این وزیکول‌ها می‌توانند پروتئین‌هایی

[1] *Helicobacter pylori*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

مانند تترااسپانین‌ها و پروتئین‌های شوک حرارتی، RNAهای غیرکُدکننده مانند miRNA، mRNA، lncRNA، و DNA را حمل کنند. نقشِ اصلیِ اگزوزوم‌ها در بیماری‌های گوارشی به‌ویژه از طریق miRNAها و تنظیمِ پاسخ‌های ایمنی و التهابی نمایان می‌شود. این مولکول‌ها می‌توانند به سلول‌های سرطانی یا ایمنی منتقل شده و در پیشرفتِ بیماری‌هایی مانند سرطان معده و بیماری‌های التهابیِ روده مؤثر واقع شوند (۳، ۴).

۴- تفاوت‌های ساختاری و مولکولیِ OMVs و اگزوزوم‌ها

تفاوت‌های اصلی بین OMVs و اگزوزوم‌ها در نحوهٔ تولید و ترکیب آن‌هاست. OMVs به‌طورِ مستقیم از غشای بیرونیِ باکتری‌ها خارج می‌شوند و شامل مولکول‌های خاصِ باکتریایی مانند *CagA* و *VacA* هستند که می‌توانند به تغییرهای سیگنال‌دهی و ایجادِ التهاب منجر شوند. از سوی دیگر، اگزوزوم‌ها از سلول‌های میزبان و از طریق فرایندهای اندوزومال تولید می‌شوند و عمدتاً حاوی miRNAها، RNAهای غیرکُدکننده و پروتئین‌های میزبان هستند که در تنظیمِ ایمنی و پیشرفت تومور نقش دارند. این تفاوت‌ها موجب می‌شود که هریک از این وزیکول‌ها در پاتوژنزِ بیماری‌های گوارشی نقش‌های خاص و متمایزی ایفا کنند (۵، ۶).

۴-۱- نقش مولکول‌های موجود در OMVs و اگزوزوم‌ها در انتقالِ سیگنال‌ها

نقش OMVs و اگزوزوم‌ها در انتقالِ سیگنال‌ها و تعامل‌های میزبان-پاتوژن به‌ویژه در زمینهٔ عفونت‌های *H. pylori* حائز اهمیت است. OMVs می‌توانند به تنظیم فرایندهای التهابی در معده کمک کرده و در ایجاد بیماری‌های مزمن مانند گاستریت و زخمِ معده مؤثر باشند. از سوی دیگر، اگزوزوم‌ها می‌توانند با انتقال miRNAها از سلول‌های سرطانی به سلول‌های غیرسرطانی، در تغییرهای بیولوژیکیِ مرتبط با سرطان و پیشرفت آن نقش داشته باشند (۶، ۸).

۵- نقشِ OMVs و اگزوزوم‌ها در پاتوژنزِ *H. pylori*

۵-۱- OMVs در عفونتِ *H. pylori*

۵-۱-۱- انتقال عوامل بیماری‌زای باکتریایی

وزیکول‌های غشای بیرونی (OMVs) نقشِ حیاتی در انتقال فاکتورهای ویرولانس *Helicobacter pylori* مانند *CagA* (Cytotoxin-associated gene A) و (Vacuolating cytotoxin A) *VacA* ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها پس از انتقال توسط OMVs به سلول‌های میزبان، از طریق سیستم Type IV Secretion System (T4SS) وارد سیتوپلاسم می‌شوند. در سلول‌های میزبان، *CagA* مسیرهای سیگنالینگِ سلولی مانند NF-κB و MAPK را فعال کرده که باعث التهاب و آسیب به بافت معده می‌شود. *VacA* نیز با ایجاد حفره‌هایی در غشای سلولی، به تخریب سد مخاطیِ معده و تسهیلِ نفوذ باکتری به لایه‌های عمقی‌تر کمک می‌کند (۵، ۹).

۵-۱-۲- مِدولاسیون پاسخ‌های ایمنی

OMVs می‌توانند پاسخ‌های ایمنیِ میزبان را از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های شناساییِ الگو (PRRs) مانند TLR2 و TLR4 تحریک کنند. این گیرنده‌ها با شناساییِ مولکول‌های پاتوژنیک مانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و پپتیدوگلیکان، موجب آزادسازی سیتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شوند که پاسخِ التهابی را در پی دارند. بااین‌حال، OMVs می‌توانند تولید IL-10، یک سیتوکاین ضدالتهابی را نیز افزایش دهند، که به باکتری کمک می‌کند از شناسایی و تخریبِ سیستمِ ایمنیِ میزبان فرار کرده و در معده باقی بماند (۱۰، ۱۱).

۵-۱-۳- بقای باکتری

OMVs نقشِ دفاعی در بقای *H. pylori* در معده دارند. این وزیکول‌ها می‌توانند آنتی‌بیوتیک‌ها مانند مترونیدازول و کلاریترومایسین را جذب کرده و از دسترسیِ آن‌ها به باکتری جلوگیری کنند. علاوه‌بر این، OMVs حاویِ آنزیم Ureaseهستند که با تجزیهٔ اوره به آمونیاک، pH محیطِ معده را افزایش داده و شرایط اسیدی آن را خنثی می‌کنند. این مکانیزم به*H. pylori* اجازه می‌دهد در محیط‌های اسیدی معده زنده بماند (۵).

۵-۱-۴- رقابت بین گونه‌های باکتریایی

OMVs به *H. pylori* کمک می‌کنند تا در رقابت با سایر میکروارگانیسم‌های معده موفق باشد. این وزیکول‌ها می‌توانند با ترشح آنزیم‌هایی مانند پپتیدازها و لیپازها غشای باکتری‌های رقیب را تخریب کنند. این مکانیسمِ رقابتی به *H. pylori* کمک می‌کند تا به‌عنوانِ گونهٔ غالب در معده باقی بماند و از منابع غذایی بهره‌برداری کند (۱۱).

۵-۱-۵- محافظت در برابر باکتریوفاژها

OMVs به *H. pylori* در برابر عفونت‌های باکتریوفاژی محافظت می‌کنند. این وزیکول‌ها می‌توانند با جذبِ ذراتِ باکتریوفاژ و جلوگیری از اتصالِ آن‌ها به سطحِ باکتری، از تخریبِ باکتری توسط

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

باکتریوفاژها جلوگیری کنند. این مکانیسم به *H. pylori*کمک می‌کند تا در محیط‌هایی که باکتریوفاژها حضور دارند، زنده بماند (۱۲).

۶- اگزوزوم‌ها در عفونت *H. pylori*

۶-۱- تقویت اثرهای پاتوژنی

اگزوزوم‌ها که وزیکول‌های خارج‌سلولیِ کوچک (۳۰-۱۵۰ نانومتر) هستند، نقش مهمی در انتقالِ عوامل بیماری‌زای *Helicobacter pylori* و القای تغییرهای پاتولوژیک در سلول‌های مجاور ایفا می‌کنند. سلول‌های اپیتلیالِ معده آلوده به *H. pylori* اگزوزوم‌هایی ترشح می‌کنند که حاوی فاکتورهای ویرولانسِ باکتری مانند *CagA* و *VacA* هستند. انتقال *CagA* به سلول‌های مجاور، مسیرهای سیگنالینگِ سلولی مانند PI3K/Akt و JAK-STAT را فعال می‌کند که در نهایت منجر به تغییرهای پیش‌سرطانی در سلول‌ها می‌شود، از جمله افزایش تکثیر سلولی، مهار آپوپتوز و القای فنوتایپ مهاجم (۱۳).

اگزوزوم‌ها همچنین حاوی miRNAهای التهابی مانند miR-155 و miR-21 هستند که به تنظیمِ بیان‌ژن‌های مرتبط با التهاب و سرطان کمک می‌کنند. به‌عنوان مثال، miR-155 با هدف قرار دادنِ (SHIP1 یک تنظیم‌کنندهٔ منفیِ مسیرِPI3K/Akt)، سیگنالینگِ التهابی را تقویت کرده و به پیشرفتِ التهابِ مزمن و تغییرهای نئوپلاستیک در مخاطِ معده را می‌افزاید (۱۳).

۶-۲- مِدولاسیون پاسخ‌های ایمنی

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های آلوده به *H. pylori*، نقش پیچیده‌ای در تنظیمِ پاسخ‌های ایمنیِ میزبان ایفا می‌کنند. این اگزوزوم‌ها حاوی مولکول‌های سرکوب‌کنندهٔ ایمنی مانند TGF-β و PD-L1 هستند که پاسخِ ایمنیِ تطبیقی را سرکوب می‌کنند. TGF-β با مهارِ فعالیتِ سلول‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) و افزایشِ تمایزِ سلول‌های T تنظیمی Tregs، از پاسخ ایمنیِ ضدباکتریایی جلوگیری می‌کند. همچنین، PD-L1 با اتصال به گیرندهٔ PD-1 روی سلول‌های T، سیگنال‌های مهارکنندهٔ ایمنی را فعال کرده و باعث ایجاد محیطی تحمل‌پذیر برای باکتری می‌شود (۱۴).

از طرف دیگر، اگزوزوم‌ها حاوی سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6 و CXCL8 هستند که با فعال‌سازیِ مسیرِ IL-6R/STAT3، التهابِ موضعی و رگ‌زایی را در مخاطِ معده تقویت می‌کنند. این فعال‌سازی نه‌تنها به افزایشِ التهاب کمک می‌کند، بلکه به تشکیلِ عروقِ جدید در تومورهای معده نیز می‌افزاید (۱۳) این دوگانگی در عملکردِ اگزوزوم‌ها (هم سرکوبِ ایمنی و هم القای التهاب) به *H. pylori* اجازه می‌دهد تا از شناساییِ سیستمِ ایمنی فرار کرده و التهابِ مزمن را حفظ کند، که به پیشرفت بیماری‌های معده مانند گاستریتِ آتروفیک، متاپلازی روده‌ای و آدنوکارسینوم معده کمک می‌کند (۱۴).

۶-۳- القای اتوفاژی و آپوپتوز

اگزوزوم‌ها و OMVs با القای اتوفاژی و آپوپتوز در سلول‌های اپیتلیالِ معده، به تخریب سد مخاطی و پیشرفت بیماری‌های مرتبط با *H. pylori* کمک می‌کنند. اگزوزوم‌های حاوی *VacA*، با ایجاد حفره در غشای میتوکندری، فرایند اتوفاژی را در سلول‌های اپیتلیال تحریک می‌کنند. اتوفاژی در شرایطِ طبیعی به حفظ هموستاز سلولی کمک می‌کند، اما در عفونت *H. pylori* این فرایند به‌طور غیرطبیعی فعال شده و باعث تخریب سلول‌های اپیتلیال و افزایش نفوذپذیریِ سد مخاطی می‌شود (۵).

به‌علاوه، اگزوزوم‌ها می‌توانند TNF-α و FasL را انتقال دهند که با فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز در سلول‌های اپیتلیال، به تخریبِ بافتِ معده و پیشرفتِ بیماری‌هایی مانند گاستریتِ آتروفیک و آدنوکارسینومِ معده کمک می‌کنند (۹).

۶-۴- تسهیلِ ارتباط بین‌سلولی و اثرهای سیستمیک

OMVs و اگزوزوم‌ها به‌عنوان واسطه‌های ارتباطی بین سلول‌های آلوده و دورافتاده، نقش مهمی در ایجاد اثرهای سیستمیک عفونت *H. Pylori* ایفا می‌کنند. این وزیکول‌ها با انتقالِ مولکول‌های سیگنالینگ (مانند سیتوکاین‌ها، miRNAها و پروتئین‌های ویرولانس) به سلول‌های ایمنیِ دورافتاده، التهاب سیستمیک و عوارض خارج معده‌ای را ایجاد می‌کنند (۳).

التهابِ سیستمیکِ اگزوزوم‌ها می‌توانند IL-1β و TNF-α را به ماکروفاژها منتقل کنند و با فعال‌سازیِ آن‌ها، تولید گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها را مهار کرده و به بروز کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی کمک کنند (۳).

عوارضِ خارجِ معده‌ای یکی از مهم‌ترین عوارضِ مرتبط با *H. pylori*، کم‌پلاکتیِ ایمنی است. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های آلوده با حملِ آنتی‌ژن‌های باکتریایی (مانند *CagA*)، می‌توانند پاسخ‌های خودایمنی درمقابلِ پلاکت‌ها را فعال کرده و منجر به تخریبِ پلاکت‌ها و بروز Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) شوند (۳).

۷- مسیرهای سیگنالینگِ مولکولیِ فعال‌شده توسط OMVs و اگزوزوم‌ها

۷-۱- مسیر NF-κB

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

OMVs و اگزوزوم‌های مشتق‌شده از *Helicobacter pylori* نقشِ کلیدی در فعال‌سازیِ مسیرِ سیگنالینگ NF-κB دارند. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که این وزیکول‌ها می‌توانند فعال‌سازیِNF-κB را در سلول‌های اپیتلیالِ معده تحریک کرده و باعث ترشحِ سیتوکاین‌های التهابی مانند IL-8 شوند. این فرایند در ایجادِ التهابِ مزمن و پیشرفتِ بیماری‌های گوارشی، به‌ویژه گاستریت و سرطانِ معده تأثیرگذار است. برای مثال، OMVsمشتق‌شده از سویه‌های باکتریایی *H. pylori* که از بیمارانِ مبتلا به سرطانِ معده یا زخم معده ایزوله شده‌اند، ترشح IL-8 را در سطوحِ بالاتری نسبت به سویه‌های مرتبط با گاستریت تحریک می‌کنند (۱۰).

اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های آلوده نیز مشابه OMVs، می‌توانند فعال‌سازیِ مسیر NF-κB را در ماکروفاژها افزایش داده و به ترشحِ فاکتورهای پروالتهابی منجر شوند که در پیشرفتِ سرطانِ معده نقش دارند. این فعال‌سازیِ مزمن موجبِ ایجاد یک محیطِ التهابی می‌شود که به‌طورِ پیوسته سیستم‌ایمنی را تحریک کرده و به آسیبِ بافتی کمک می‌کند.

۷-۲- مسیر MAPK

مسیر MAPK به‌عنوان یکی از مسیرهای مهم در تنظیمِ بقا، تکثیر و آنژیوژنزِ سلولی در عفونت‌های ناشی از *Helicobacter pylori* شناخته شده است. این مسیر به‌ویژه بر تغییرهایی در چرخهٔ سلولی و تنظیمِ پروتئین‌هایی که به بقا یا مرگِ سلول مرتبط هستند، تأثیر می‌گذارد (۱۵). *H. pylori* از طریق فعال‌سازیِ مسیر MAPK، تأثیر زیادی بر تکثیرِ سلولی، آپوپتوز و فرایندهای کارسینوژنز دارد.

همچنین *H. pylori* می‌تواند از طریقِ مسیرهای مختلف MAPK مانند p38 MAPK و COX-2-PGE2، بیانِ VEGF (فاکتور رشدِ اندوتلیالیِ عروقی) را افزایش دهد و فرایند آنژیوژنز را در سرطانِ معده تحریک کند (۱۶). OMVs و اگزوزوم‌ها از طریقِ انتقالِ آنتی‌ژن‌های باکتریایی به سلول‌های میزبان، این مسیر را فعال کرده و در نهایت باعث تغییراتی در تنظیمِ سلولی و رشد تومور می‌شوند.

پژوهش‌هایی نشان داده‌اند که این وزیکول‌ها، به‌ویژه OMVs، می‌توانند پروتئین‌هایی را که در تکثیر و بقای سلولی نقش دارند، افزایش دهند و به پیشرفتِ بیماری‌های گوارشی و سرطان‌های مرتبط با *H. pylori* کمک کنند (۳).

۷-۳- مسیر PI3K/Akt تأثیر OMVs و اگزوزوم‌ها بر مسیر PI3K/Akt در بقای سلول، رشد و متابولیسم

مسیرِ سیگنالینگِ PI3K/Akt یکی از مسیرهای کلیدی در تنظیم فرایندهای بقا، رشد و متابولیسمِ سلولی است که در بسیاری از بیماری‌های گوارشی، به‌ویژه سرطانِ معده نقش مهمی ایفا می‌کند. عفونت با *H. pylori* و ارتباط آن با OMVs و اگزوزوم‌ها، تأثیرهای زیادی بر این مسیر سیگنالینگ دارند.

در عفونت با *H. pylori*، OMVs و اگزوزوم‌های ناشی از سلول‌های آلوده به این باکتری می‌توانند از طریقِ فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt، موجب افزایشِ بقا و تکثیرِ سلول‌های سرطانی شوند. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که این مسیر می‌تواند در سلول‌های سرطانیِ معده، با تغییرهایی در بیانِ پروتئین‌های تنظیم‌کننده مانند Akt و ERK، منجر به تسریعِ تکثیرِ سلولی گردد. به‌ویژه، OMVs از *H. pylori* به‌طور خاص قادرند مسیرPI3K/Akt را در سلول‌های اپی‌تلیالِ معده فعال کنند و بدین ترتیب، بقا و رشدِ سلول‌ها را در شرایطِ عفونتِ مزمن افزایش دهند (۱۷).

این اثرها علاوه‌بر فرایندهای تکثیر و بقا، می‌تواند بر متابولیسمِ سلولی نیز تأثیرگذار باشد. در عفونتِ مزمن، تغییرهایی در مسیرهای متابولیکِ سلول ممکن است منجر به اختلال در تنظیمِ انرژی و افزایشِ پاسخ‌های التهابی شود، که در نهایت به پیشرفتِ سرطان‌های گوارشی کمک می‌کند. فعال‌سازیِ این مسیرِ سیگنالینگ می‌تواند شرایطی را برای پیشرفتِ بیماری‌های گوارشی و تسهیلِ فرایندهای آنژیوژنز (تشکیل عروقِ خونیِ جدید) فراهم کند، که نقشِ مهمی در توسعهٔ سرطانِ معده ایفا می‌کند (۱۱).

به‌طور کلی، OMVs و اگزوزوم‌ها از طریقِ فعال‌سازیِ مسیر PI3K/Akt می‌توانند سیگنال‌های مولکولی را به سلول‌های میزبان منتقل کرده و موجبِ تغییر در فرایندهای سلولی مانند رشد، بقا و متابولیسم شوند، که این امر به‌ویژه در پیشرفتِ سرطان‌های گوارشی مرتبط با *H. pylori* نقش دارد.

۷-۴- مسیر Wnt/β-catenin: نقش این مسیر در تکثیر سلولی، تمایز و هموستازیِ بافت

مسیرِ سیگنالینگِ Wnt/β-catenin یکی از مسیرهای مهم در تنظیم فرایندهای تکثیرِ سلولی، تمایز و هموستازیِ بافت است. این مسیر به‌ویژه در شرایطی که سلول‌ها به‌طورِ غیرطبیعی تکثیر می‌کنند، از جمله در سرطان‌ها از اهمیتِ بالایی برخوردار است. در حالتِ طبیعی، مسیر Wnt/β-catenin مسئولِ تنظیمِ فرایندهای بیولوژیکی و حفظِ توازنِ سلولی است. بااین‌حال، فعال‌سازیِ غیرطبیعیِ این مسیر در اثر عفونت با *Helicobacter*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

pylori می‌تواند به تکثیرِ بی‌رویهٔ سلول‌ها و ایجادِ سرطان‌های مختلف، به‌ویژه سرطان معده منجر شود (۱۸).

در شرایطِ عفونت با *H. pylori*، فعال‌سازیِ مسیر Wnt/β-catenin از طریقِ مکانیزم‌های مختلفی نظیر افزایشِ بیانِ گیرنده‌های c-Met، EGFR و کاهشِ فعالیتِ سرکوب‌کننده‌هایی مانند Runx3 و TFF1 رخ می‌دهد. این تغییرها موجب فعال‌سازیِ غیرطبیعیِ β-catenin و انتقالِ آن به هستهٔ سلول‌ها می‌شود که به نوبهٔ خود موجبِ افزایشِ تولیدِ سلول‌های بنیادیِ سرطانی و تکثیر بی‌رویهٔ سلول‌ها می‌گردد. در نهایت، این فرایند می‌تواند به بروزِ بیماری‌های التهابیِ مزمن و سرطان‌های گوارشی منجر شود (۱۹).

این فعال‌سازیِ غیرطبیعی همچنین می‌تواند در هموستازی بافت‌های گوارشی اختلال ایجاد کند. در بافت‌های گوارشی مانند معده، مسیر Wnt/β-catenin نقشِ مهمی در حفظ ساختار و تمایزِ سلول‌های اپی‌تلیال دارد. در عفونت با *H. pylori*، این مسیر به‌طورِ غیرطبیعی فعال می‌شود و به افزایشِ تکثیرِ سلول‌های اپی‌تلیالیِ معده و در نتیجه تشکیلِ تومورهای سرطانی کمک می‌کند.

علاوه‌بر این، تحقیق‌هایی نشان داده‌اند که فعال‌سازیِ غیرطبیعیِ این مسیر در اثر عفونت با *H. pylori* نه‌تنها به بروزِ سرطان‌های گوارشی کمک می‌کند، بلکه می‌تواند باعثِ افزایشِ مقاومتِ تومورها به درمان‌های شیمیایی و بهبودِ بقا و رشدِ تومورها شود. این تغییرها در نهایت موجب بدتر شدنِ پیش‌آگهیِ بیماری‌های گوارشی و سرطان‌های معده می‌شود (۱۸، ۱۹).

۷-۵- مسیر TGF-β/SMAD: تأثیر بر رشدِ سلول‌ها، تمایز و آپوپتوز

مسیر TGF-β/SMAD یکی از مسیرهای سیگنال‌دهیِ مهم است که در تنظیمِ فرایندهای سلولی مانند رشد، تمایز و آپوپتوز نقشِ حیاتی ایفا می‌کند. این مسیر با اتصالِ فاکتورِ رشد تحول‌زای بتا (TGF-β) به گیرنده‌های سلولی، سیگنال‌هایی را به داخلِ سلول منتقل کرده و پروتئین‌های SMAD را فعال می‌کند. این فعال‌سازی منجر به تغییر در فعالیت‌های ژنی می‌شود که تنظیم‌کنندهٔ رشد و تکثیر سلولی هستند (۲۰).

۷-۶- تأثیر TGF-β/SMAD بر تمایزِ سلولی

مسیر TGF-β به‌طور معمول به‌عنوان مهارکنندهٔ رشد عمل می‌کند و با فعال‌سازیِ گیرنده‌های TGF-β، پروتئین‌های SMAD2/3 وارد هستهٔ سلول شده و ژن‌های مهارکنندهٔ رشد را فعال می‌کنند. این امر مانع از تقسیمِ غیرضروریِ سلول‌ها می‌شود (۵). در حالت‌های پیشرفتهٔ سرطان، این مسیر می‌تواند نقشِ دوگانه‌ای ایفا کند. در مراحلِ اولیهٔ سرطان، TGF-β باعث مهار رشد تومور می‌شود، اما در مراحل پیشرفته‌تر می‌تواند به تهاجم و متاستاز کمک کند. این ویژگی پیچیده ناشی از تعامل‌های مسیر TGF-β با دیگر مسیرهای سیگنال‌دهی و تغییرهای ژنتیکی است که در سرطان‌ها مشاهده می‌شود (۲۰).

در مطالعه‌ای که توسط Mohammadi Azad و همکاران در سال ۲۰۲۴ منتشر شد، نشان داده شد که OMVs (حباب‌های غشای بیرونی) ناشی از *Helicobacter pylori* می‌توانند باعث افزایش بیان‌ژن‌های مرتبط با مسیر TGF-β/SMAD در سلول‌های هپاتوسلولار کارسینوما (HCC) شوند. این تغییرها ممکن است رفتارِ تهاجمیِ سلول‌های سرطانی را تحت‌تأثیر قرار دهد، درحالی‌که اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های اپیتلیالیِ معده تأثیری بر مسیر TGF-β/SMAD ندارند (۲۰).

این مطالعه‌ها نشان می‌دهند که مسیر TGF-β/SMAD می‌تواند با تعامل‌های پیچیده‌ای در محیط‌های التهابی و سرطانی، نقش‌هایی از مهار رشد تا تسهیل تهاجم سلولی ایفا کند. همچنین، در روندِ پیشرفتِ سرطان‌های گوارشی، این مسیر به‌ویژه از طریقِ شبکه‌های سایکوتوکسین‌ها و شیمیوکاین‌ها مانند IL-6 و TNF-α، به تنظیمِ پاسخ‌های ایمنی و پیشرفت تومور کمک می‌کند (۲۱).

۷-۷- تأثیر TGF-β/SMAD بر آپوپتوز

مسیر TGF-β همچنین در تنظیمِ آپوپتوز (مرگ سلولیِ برنامه‌ریزی‌شده) تأثیر دارد. در شرایط طبیعی، TGF-β معمولاً از آپوپتوز جلوگیری می‌کند. بااین‌حال، در شرایط پاتولوژیک، به‌ویژه در سلول‌های سرطانی، این مسیر می‌تواند باعث فرار سلول‌ها از آپوپتوز شود و اجازه دهد که سلول‌ها بدون‌کنترل تقسیم شوند و به بافت‌های مجاور نفوذ کنند. این پدیده یکی از ویژگی‌های کلیدیِ پیشرفتِ سرطان و متاستاز است (۲۴).

به‌علاوه، در برخی سرطان‌ها مانند هپاتوسلولارِ کارسینوما (HCC)، *H. pylori* می‌تواند با تولید اگزوزوم‌ها و وزیکول‌های غشایی (OMVs) مسیر TGF-β/SMAD را فعال کند و این امر می‌تواند منجر به تغییرهایی در رفتارِ سلول‌های سرطانی و تشدیدِ ویژگی‌های تهاجمی آن‌ها شود (۲۲).

۷-۸- نقش OMVs و اگزوزوم‌ها در مسیر TGF-β/SMAD

OMVs و اگزوزوم‌ها به‌عنوان واسطه‌های مهم در انتقالِ سیگنال‌های مولکولی به سلول‌های میزبان عمل می‌کنند. در عفونت با *H. pylori*، OMVs می‌توانند فاکتورهای مولکولی

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

مانند TGF-β را به سلول‌های میزبان منتقل کرده و موجب فعال‌سازیِ مسیر TGF-β/SMAD شوند. این فعال‌سازی می‌تواند باعثِ تغییراتی در رفتارِ سلول‌ها شده و در نهایت به گسترش سرطان و افزایشِ متاستاز در بافت‌ها منجر شود (۵). همچنین، اگزوزوم‌های حاصل از سلول‌های آلوده به *H. pylori* می‌توانند به فعال‌سازی این مسیر در سلول‌های سرطانی کمک کنند و فرایندهای تمایز و تهاجمِ سلولی را تسهیل نمایند (۳).

مسیر TGF-β/SMAD با تنظیمِ دقیقِ رشدِ سلولی، تمایز و آپوپتوز، نقشِ حیاتی در فیزیولوژیِ سلولی دارد. بااین‌حال، در شرایط بیماری‌زا، به‌ویژه در سرطان‌ها، این مسیر می‌تواند با تنظیمِ نامناسب این فرایندها موجب پیشرفتِ بیماری و گسترشِ تومور شود. ازاین‌رو، این مسیر به‌عنوانِ یک هدفِ بالقوّه برای درمان‌های نوین در سرطان‌ها و بیماری‌های التهابی موردتوجه است. همچنین، تحقیق‌های بیشتر درخصوصِ تأثیرهای باکتری‌ها مانند *H. pylori* بر این مسیر می‌تواند به شناساییِ روش‌های درمانیِ جدید کمک کند.

۸- مکانیزم‌های داخلی شدنِ وزیکول‌ها و آزادسازیِ محتویات

۸-۱- داخلی شدن OMVs و اگزوزوم‌ها توسط سلول‌های میزبان

پذیرش وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs) و اگزوزوم‌ها توسط سلول‌های میزبان از طریق فرایندهای مختلفِ آندوسیتوز انجام می‌شود. این فرایندها شامل وارد شدن مواد به داخل سلول از طریق فرورفتگیِ غشای سلولی و تشکیلِ وزیکول‌هایی هستند که این مواد را به درونِ سلول می‌برند.

آندوسیتوز OMVs و اگزوزوم‌ها که معمولاً از طریق آندوسیتوز وارد سلول می‌شوند. این فرایند به کمک گیرنده‌های خاص موجود در غشای سلول و ویژگی‌های فیزیکیِ وزیکول‌ها نظیر اندازه و بارِ منفی آن‌ها صورت می‌گیرد (۲۳).

ماکروپینوسیتوز نیز برای وزیکول‌های بزرگ‌تر، مانند OMVs، این فرایند در جذبِ سلولیِ آن‌ها اهمیت دارد. این نوع آندوسیتوز از طریقِ تشکیلِ چین‌خوردگی‌هایی در غشای سلول و فرایندهای وابسته به اکتین انجام می‌شود (۲۴).

آندوسیتوز واسطه‌شده توسط دمنوش‌های لیپیدی که میکرودام‌های غشایی غنی از کلسترول و چربی‌های خاص هستند، در جذب OMVs و اگزوزوم‌ها دخیل می‌باشند. این میکرودام‌ها از طریق تسهیلِ تعامل‌ها بین چربی‌های وزیکول و اجزای غشای سلول، آندوسیتوز را تسهیل می‌کنند (۳).

۸-۲- مکانیزم‌های آزادسازی محتویات از OMVs و اگزوزوم‌ها

پس از ورود به سلول، OMVs و اگزوزوم‌ها محتویاتِ خود را از طریقِ مکانیزم‌های مختلف آزاد می‌کنند.

پس از داخلی شدن، OMVsو اگزوزوم‌ها ممکن است با اندوزوم‌ها یا لیزوزوم‌ها ادغام شوند و محتویات آن‌ها آزاد گردد. این فرایند به‌طور عمده از طریق تعامل‌های پروتئین‌ها و چربی‌های خاص تنظیم می‌شود (۲۲، ۲۳).

در آزادسازی مستقیم به سیتوپلاسم در بعضی موارد، وزیکول‌ها بدون عبور از اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌ها به‌طور مستقیم محتوای خود را به سیتوپلاسمِ سلولِ میزبان منتقل می‌کنند. این فرایند از طریق ادغامِ غشای وزیکولی با غشای سلولِ میزبان انجام می‌شود (۲۶) و در مورد تنظیم آزادسازی بدین صورت است که آزادسازیِ محتویاتِ وزیکول‌ها تحت‌تأثیرِ سیگنال‌دهی‌های داخل‌سلولی قرار دارد که می‌تواند به شرایط محیطی یا تعامل‌های گیرنده-لیگاند بستگی داشته باشد (۲۱).

۸-۳- مدولاسیون عملکردهای سلولی

محتویات آزادشده از OMVs و اگزوزوم‌ها می‌توانند تأثیرهای قابل‌توجهی بر فرایندهای سلولیِ میزبان داشته باشند. این تغییرها می‌توانند بر سیگنال‌دهیِ سلولی، بیان‌ژن‌ها و پاسخ‌های ایمنی تأثیر بگذارند.

تأثیر بر مسیرهای سیگنال‌دهی OMVs بدین صورت است که قادرند مسیرهای سیگنال‌دهیِ خاصی را در سلول‌های میزبان فعال کنند. برای مثال، OMVs تولیدشده توسط *Helicobacter pylori* می‌توانند بیان‌ژن‌های مرتبط با مسیر TGF-β/SMADرا در سلول‌های سرطانیِ کبد افزایش دهند که این امر می‌تواند به رفتارِ تهاجمیِ آن‌ها کمک کند (۲۰).

در فعال‌سازیِ پاسخ‌های ایمن OMVs نیز حاوی PAMPs (الگوهای مولکولیِ مرتبط با پاتوژن) هستند که از طریقِ گیرنده‌های شناساییِ الگو (PRRs) در سیستم‌ایمنیِ میزبان موجبِ ترشحِ سیتوکاین‌های التهابی می‌شوند. این امر می‌تواند باعث فعال شدن پاسخ‌های ایمنیِ ذاتی و تطبیقی، نظیرِ فعال شدن سلول‌های T و B گردد (۲۷).

و در اثر محدود اگزوزوم‌ها نیز برخلاف OMVs، اگزوزوم‌ها تأثیرِ کمتری بر مسیرهای سیگنال‌دهی و واکنش‌های ایمنی دارند. به‌عنوان مثال، اگزوزوم‌های آزادشده از سلول‌های گاستریک تحت‌تأثیر*H. pylori* OMVs تأثیرهای کمی بر بیان‌ژن‌های مرتبط با مسیر TGF-β/SMAD داشته‌اند (۲۰).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

در مجموع، OMVs نقشِ اساسی در تغییر عملکردهای سلولیِ میزبان دارند، به‌ویژه در تنظیمِ مسیرهای سیگنال‌دهی و واکنش‌های ایمنی (۲۸).

۹- OMVs و اگزوزوم‌ها در التهابِ مزمنِ معده، پیشرفتِ تومور و سرطانِ معده

۹-۱- نقش OMVs و اگزوزوم‌ها در التهابِ مزمنِ معده: مسیرهای سیگنال‌دهی و تغییرهای پاتولوژیک

التهابِ مزمنِ معده (گاستریتِ مزمن) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های التهابیِ دستگاهِ گوارش است که معمولاً تحت‌تأثیر عفونت‌های باکتریایی، به‌ویژه *Helicobacter pylori* ایجاد می‌شود. در این فرایند، وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs) و اگزوزوم‌ها نقش مهمی در ایجاد و توسعهٔ التهاب دارند. این وزیکول‌ها قادرند با انتقالِ مولکول‌های مختلف نظیر RNA، پروتئین‌ها و لیپیدها به داخلِ سلول‌های میزبان، سیگنال‌های التهابی را فعال کرده و پاسخ‌های ایمنیِ بدن را تحریک کنند.

تحریکِ پاسخ‌های ایمنی و التهابِ OMVs به‌دلیل دارا بودن الگوهای مولکولیِ پاتوژن (PAMPs)، قادرند از طریقِ گیرنده‌های شناساییِ الگو (PRRs) در سلول‌های ایمنیِ میزبان، واکنش‌های التهابیِ شدید ایجاد کنند. در عفونت‌های *H. pylori*، این وزیکول‌ها به‌طور مستقیم موجبِ تحریکِ پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌شوند. یکی از مهم‌ترین اثرهای این فرایند، ترشحِ سیتوکاین‌های التهابی است که باعثِ تشدیدِ التهاب و افزایشِ آسیب به مخاط معده می‌گردد. به این ترتیب، OMVs به‌عنوانِ مولکول‌های فعال‌کنندهٔ سیستم‌ایمنی، زمینه‌سازِ توسعهٔ گاستریتِ مزمن و سایر آسیب‌های گوارشی هستند (۲۷).

مختل شدنِ سدّ گوارشی و افزایشِ نفوذپذیری که یکی از ویژگی‌های کلیدی OMVs و تأثیر آن‌ها بر غشای مخاطِ معده است. این وزیکول‌ها قادرند با تغییرِ نفوذپذیریِ غشاهای سلولی و مختل کردن سدّ گوارشی، به تسهیلِ نفوذِ باکتری‌ها و موادِ مضر به بافت‌های عُمقیِ معده کمک کنند. ازاین‌رو، OMVs به‌طور غیرمستقیم باعثِ افزایشِ خطرِ عفونت‌های مزمن و توسعهٔ زخم‌های معده می‌شوند. در این راستا، OMVs به‌طور خاص بر اپیتلیومِ معده تأثیر گذاشته و به تسهیلِ گسترشِ پاتوژن‌ها کمک می‌کنند. این فرایندها، محیطی مناسب برای تداومِ التهاب و تغییرهای پاتولوژیک فراهم می‌آورد که در نهایت به توسعهٔ بیماری‌های مزمنِ معده نظیر زخم‌ها و حتی سرطانِ معده می‌انجامد (۲۸).

۹-۲- تأثیر OMVs و اگزوزوم‌ها در پیشرفتِ تومور و سرطانِ معده: مکانیسم‌ها و مسیرهای سیگنال‌دهی

پیشرفتِ سرطانِ معده به مجموعه‌ای پیچیده از تغییرهای مولکولی و سیگنال‌دهی‌های سلولی نیاز دارد که توسطِ عواملِ مختلفی نظیر *H. pylori* و وزیکول‌های آن ایجاد می‌شود.OMVs و اگزوزوم‌ها به‌عنوانِ عامل‌های مهم در فرایندهای التهابی و تومورزای معده عمل می‌کنند و قادرند مسیرهای سیگنال‌دهیِ خاصی را فعال کنند که به تهاجم و گسترشِ تومور کمک می‌کند.

فعال‌سازیِ مسیرهای سیگنال‌دهیِ سرطان‌زا OMVs که ناشی از *H. pylori* می‌توانند به‌طور مستقیم مسیرهای سیگنال‌دهی مانند TGF-β/SMAD را فعال کنند. این مسیرها نقشِ مهمی در تنظیم رشدِ سلولی، تهاجم و تکثیرِ سلول‌های سرطانی ایفا می‌کنند. برای مثال، فعال‌سازیِ این مسیر می‌تواند باعثِ افزایشِ بیان‌ژن‌هایی شود که به تهاجمِ سلول‌های سرطانی کمک می‌کنند. این اثرها باعث می‌شوند که OMVs نه‌تنها به توسعهٔ تومور کمک کنند، بلکه پیشرفتِ آن را تسهیل نمایند (۲۰).

نقشِ اگزوزوم‌ها در انتقالِ فاکتورهای سرطان‌زای زیستی نیز بدین صورت است که اگزوزوم‌ها نیز نقش مؤثری در گسترش سرطان معده ایفا می‌کنند. این وزیکول‌ها می‌توانند حاملِ فاکتورهای رشد و پروتئین‌های سرطان‌زا باشند که موجب فعال‌سازیِ فرایندهای آنژیوژنیک و مهاجرتِ سلولی می‌شوند. به این ترتیب، اگزوزوم‌ها به سلول‌های سرطانیِ مجاور منتقل می‌شوند و آن‌ها را برای مهاجرت به بافت‌های دورتر و ایجاد تهاجمِ بیشتر تحریک می‌کنند. این انتقالِ سیگنال‌های تومورزا نظیر فاکتورهای رشد و آنژیوژنیک‌ها به‌طور مستقیم در توسعه و پیشرفتِ سرطان معده نقش دارند (۲۶).

۹-۳- فرایندهای مولکولی و پاتوفیزیولوژیک ناشی از OMVs و اگزوزوم‌ها در سرطانِ معده

عوامل مولکولی که از طریق OMVs و اگزوزوم‌ها انتقال می‌یابند، می‌توانند تغییرهای پاتوفیزیولوژیکِ قابل‌توجهی در محیط میکروتومور ایجاد کنند و همچنین در تهاجم و پیشرفتِ سرطان معده تأثیرگذار باشند.

اثر بر فرایندهای متابولیک که یکی از ویژگی‌های مهم OMVsو تأثیر آن‌ها بر فرایندهای متابولیک در سلول‌های سرطانی است. این وزیکول‌ها می‌توانند با انتقالِ آنزیم‌ها و پروتئین‌های خاص، مسیرهای متابولیکی را تحت‌تأثیر قرار دهند و به این ترتیب شرایطی را فراهم کنند که به مقاومتِ سلول‌های سرطانی در برابر درمان‌ها منجر شود. همچنین، این تغییرها

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

می‌توانند به پیشرفتِ تومور و گسترشِ آن در بافتِ معده کمک نمایند. به‌عبارت دیگر، OMVs می‌توانند محیطِ متابولیکِ مناسب برای تومور را ایجاد کنند که از این طریق به تداومِ رشدِ تومور کمک می‌شود (۲۱).

در مورد مداخله‌ها در واکنش‌های ایمنی نیز که اگزوزوم‌ها می‌توانند با انتقالِ مولکول‌های ایمنی، به سیستم‌ایمنیِ میزبان آسیب بزنند و آن را از واکنش‌های دفاعی درمقابلِ تومور باز دارند. این وزیکول‌ها قادرند فرایندهای ایمنی را مختل کرده و پاسخ‌های ایمنی درمقابلِ سلول‌های سرطانی را کاهش دهند. در نتیجه، این مکانیسم‌ها می‌توانند باعثِ کاهشِ اثربخشیِ درمان‌های ایمنی در سرطانِ معده شوند و تهاجمِ تومور را افزایش دهند (۲۷).

۹-۴- پیشرفتِ تومور و سرطان معده: نقش OMVs و اگزوزوم‌ها

۹-۴-۱- نقش OMVs در آغاز، پیشرفت و گسترشِ سرطانِ معده از طریق حملِ عواملِ آنکوژنیک و تحریک التهاب مزمن

وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs) که توسط *Helicobacter pylori* تولید می‌شوند، به‌عنوان حاملانِ اصلیِ عواملِ آنکوژنیک و پاتوژنیک شناخته می‌شوند. این وزیکول‌ها حاوی پروتئین‌ها و سموم مانند *CagA* و *VacA* هستند که در فرایندهای التهاب مزمن و سرطان‌زایی نقش مهمی ایفا می‌کنند.

در انتقال عوامل آنکوژنیک نیز پروتئین‌های *CagA* و *VacA* موجود در OMVs می‌توانند با ورود به سلول‌های اپیتلیالِ معده، سیگنال‌دهیِ سلولی را مختل کرده و تغییرهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در این سلول‌ها ایجاد کنند. برای مثال، *CagA* می‌تواند مسیرهای سیگنال‌دهی مانند NF-κB را فعال کرده و منجر به افزایشِ ترشحِ سیتوکاین‌های التهابی مانند IL-8 شود. این سیتوکین‌ها نه‌تنها موجبِ جذبِ سلول‌های ایمنی به محلِ عفونت می‌شوند، بلکه به‌طور غیرمستقیم، محیطی مزمن و التهابی ایجاد می‌کنند که زمینه‌سازِ تغییرهای ژنتیکی و جهش‌های سلولی است (۱۰، ۲۹).

در التهابِ مزمن و پیشرفتِ سرطان معدهنیز این مهم قابل اشاره است که تحریکِ التهابِ مزمنِ ناشی از OMVs می‌تواند باعث افزایشِ تولیدِ رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو شود کهDNA سلول‌های معده را آسیب می‌زند. این آسیب‌های ژنتیکی می‌توانند منجر به تغییرهایی در رفتارِ سلول‌ها و فعال‌سازیِ مسیرهای آنکوژنیک شوند که پیشرفتِ سرطانِ معده را تسهیل می‌کنند (۲۹).

نقشِ اگزوزوم‌ها در گسترش و متاستازِ سرطانِ معده از طریق حملِ پروتئین‌ها و miRNAهایی است که تهاجم و رشدِ سلول‌های توموری را تقویت می‌کنند.

اگزوزوم‌ها، به‌عنوانِ وزیکول‌های میان‌سلولی، توانایی حملِ miRNAها، پروتئین‌ها و فاکتورهای رشد را دارند که می‌توانند فرایندهای تومورزایی را در سلول‌های سرطانی تحریک کنند.

در حملِ miRNAها و پروتئین‌های تومورزایی نیز اگزوزوم‌ها می‌توانند miRNAهایی را حمل کنند که به تنظیمِ فعالیت ژن‌های مرتبط با تهاجم و متاستاز کمک می‌کنند. این miRNAها با تنظیم فرایندهای اپی‌ژنتیکی و تغییرهای بیان‌ژن‌ها، نقشِ عمده‌ای در مهاجرت و نفوذِ سلول‌های توموری به بافت‌های مجاور ایفا می‌کنند. همچنین، پروتئین‌های خاص مانند VEGF و MMPs که در اگزوزوم‌ها حضور دارند، به‌طور مستقیم به گسترشِ تومور و متاستاز کمک می‌کنند (۲۶).

و در مهاجرت و تهاجمِ سلول‌های توموری نیز انتقالِ فاکتورهای مهاجرتی و آنژیوژنیک از طریقِ اگزوزوم‌ها به سلول‌های سرطانی می‌تواند به افزایشِ قابلیتِ مهاجرت و تهاجمِ آن‌ها کمک کند. این وزیکول‌ها موجبِ فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهیِ مرتبط با رشد و توسعهٔ تومور، مانند مسیر PI3K/Akt، شده و بدین ترتیب به پیشرفتِ سرطانِ معده سرعت می‌بخشند (۲۶).

۱۰- تأثیر OMVs و اگزوزوم‌ها بر رفتارِ سلول‌ها در میکرومحیطِ تومور

OMVs و اگزوزوم‌ها تأثیرهای زیادی بر محیط میکروتومور و رفتار سلول‌های توموری دارند که می‌تواند باعث افزایشِ قدرتِ تهاجمی و گسترشِ سرطانِ معده شود.

و در فعال‌سازیِ مسیرهای آنکوژنیک OMVs نیز می‌توانند مسیرهای سیگنال‌دهیِ آنکوژنیک مانند Wnt/β-catenin و TGF-β/SMAD را فعال کنند. این مسیرها نقشِ حیاتی در تنظیم فرایندهای سلولی مانند تکثیر، تمایز و مهاجرت دارند. برای مثال، مسیر Wnt/β-catenin با فعال‌سازیِ ژن‌های مرتبط با رشدِ سلولی، موجبِ تسهیلِ تهاجم و توسعهٔ تومور می‌شود. همچنین، مسیر TGF-β/SMAD در تنظیمِ فرایندهای فیبروژنز و متاستاز دخیل است و می‌تواند در محیطِ میکروتومور تغییراتی ایجاد کند که به مقاومت در برابر درمان‌های شیمیایی و ایمنی کمک می‌کند (۲۰).

در تحریک تهاجم و متاستاز نیز اگزوزوم‌ها می‌توانند با انتقالِ پروتئین‌ها و miRNAهایی که بر رفتارِ سلول‌های توموری تأثیر

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

می‌گذارند، موجبِ افزایشِ فعالیت‌های مهاجرتی و تهاجمی سلول‌ها شوند. این تغییرها می‌توانند به ایجادِ بسترِ مناسبی برای متاستاز و گسترشِ تومور به سایر ارگان‌ها منجر شوند (۳۰).

به‌طور کلی، OMVs و اگزوزوم‌ها با انتقالِ فاکتورهای آنکوژنیک، تحریکِ التهابِ مزمن و فعال‌سازیِ مسیرهای سیگنال‌دهیِ خاص، نقشِ مهمی در آغاز، پیشرفت و گسترشِ سرطانِ معده دارند. شناختِ دقیق‌تر این مکانیسم‌ها می‌تواند به توسعهٔ درمان‌های هدفمند و پیشگیرانه برای سرطانِ معده کمک کند.

۱۰-۱- پیشرفتِ تومور و سرطانِ معده: نقش اگزوزوم‌ها در متاستاز و گسترشِ سرطانِ معده

سرطانِ معده، یکی از شایع‌ترینِ سرطان‌ها در سطحِ جهانی است و متاستاز یا گسترشِ آن به سایر ارگان‌ها یکی از چالش‌های عمده در درمانِ این بیماری به‌شمار می‌آید. اگزوزوم‌ها، وزیکول‌های خارج‌سلولی که توسطِ سلول‌های سرطانی ترشح می‌شوند، نقشِ اساسی در فرایندِ متاستاز دارند. این وزیکول‌ها حاوی miRNAها و پروتئین‌هایی هستند که می‌توانند به سلول‌های میزبان منتقل شوند و فرایندهای متعددی مانند تهاجمِ سلولی و تغییرهای میکرومحیطِ تومور را تحریک کنند (۳۰).

۱۰-۲- نقشِ اگزوزوم‌ها در انتقالِ miRNAها و تسهیلِ تهاجمِ تومور

اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های سرطانیِ معده حاوی miRNAهایی هستند که در تهاجم و متاستازِ سرطان نقش اساسی دارند. به‌عنوان نمونه miR-196a-1 که از سلول‌های سرطانِ معده با توانِ تهاجمیِ بالا ترشح می‌شود، قادر است به سلول‌های سرطانی با توانِ تهاجمیِ پایین منتقل شود. این miRNA با هدف قرار دادنِ SFRP1، باعثِ افزایشِ تهاجم و متاستاز این سلول‌ها می‌شود و به این ترتیب، عبور سلول‌های سرطانی از سدهای بافتی را تسهیل کرده و احتمالِ متاستاز را افزایش می‌دهد (۳۱). همچنین، miR-106a که از اگزوزوم‌های سلول‌های سرطانیِ معده آزاد می‌شود، می‌تواند با هدف قرار دادن Smad7 در سلول‌های مزوتلیالی، متاستاز به صفاق را تحریک کند. این میکروRNA موجب تغییرهایی در گذرِ مزوتلیال به مزانشیمال (MMT) و تهاجمِ سلول‌های سرطانی به بافت‌های اطراف می‌شود (۳۲).

۱۰-۳- اگزوزوم‌ها و انتقالِ پروتئین‌ها برای تحریکِ مسیرهای سیگنال‌دهی

علاوه‌بر miRNAها، اگزوزوم‌ها پروتئین‌هایی را نیز منتقل می‌کنند که می‌توانند مسیرهای سیگنال‌دهیِ مختلف را در سلول‌های هدف فعال کنند. برای مثال، CD97 که در اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های سرطانِ معده یافت می‌شود، می‌تواند مسیر MAPK را فعال کرده و موجبِ افزایشِ تکثیر و تهاجمِ سلول‌های توموری گردد. فعال‌سازیِ این مسیرِ سیگنال‌دهی نه‌تنها موجب افزایشِ فعالیت‌های تهاجمیِ سلول‌ها می‌شود، بلکه نقشِ مهمی در گسترشِ تومور و مهاجرتِ آن به بافت‌های مجاور ایفا می‌کند (۳۳).

۱۱- ایجاد میکرومحیطِ پیش‌متاستاتیک توسط اگزوزوم‌ها

یکی از عملکردهای کلیدیِ اگزوزوم‌ها در متاستاز، ایجاد محیط‌های پیش‌متاستاتیک در ارگان‌های دوردست است. اگزوزوم‌ها می‌توانند با حمل miRNAها و پروتئین‌ها به بافت‌های مختلف مانند کبد، محیطیِ مناسب برای پذیرشِ سلول‌های سرطانی و تسهیلِ رشدِ آن‌ها فراهم کنند. برای مثال، اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سرطانِ معده که حاوی miR-519a-3p هستند، می‌توانند موجبِ تغییرِ جهت‌گیریِ ماکروفاژهای کبدی به‌سمتِ حالتِ M2-like شوند. این تغییرها موجبِ تحریکِ آنژیوژنز و فراهم کردن فضای مناسب برای رشدِ متاستاتیک می‌شود (۳۴).

۱۲- اگزوزوم‌ها و تغییرهایی در ماکروفاژها و سلول‌های میکرومحیط تومور

اگزوزوم‌ها قادرند تا تغییرهای عمده‌ای در سلول‌های اطرافِ تومور ایجاد کنند که در نهایت منجر به تسهیلِ متاستاز می‌شود. به‌عنوان مثال miR-21-5p موجود در اگزوزوم‌ها می‌تواند تغییرهایی در سلول‌های مزوتلیالیِ صفاقی ایجاد کرده و به تسهیلِ متاستازِ صفاقی کمک کند. این miRNA از طریقِ تحریکِ انتقالِ مزوتلیال به مزانشیمال، زمینه را برای گسترشِ تومور فراهم می‌آورد (۳۳). این تغییرها در سلول‌های میزبان به تسهیلِ مهاجرت و تکثیرِ سلول‌های سرطانی کمک می‌کند و در نهایت به پیشرفتِ تومور در بافت‌های دوردست منجر می‌شود.

۱۳- تأثیر OMVs و اگزوزوم‌ها بر مسیرهای سیگنال‌دهیِ اونکوژنیک در میکرومحیطِ تومور: تمرکز بر مسیرهای Wnt/β-catenin و TGF-β/Smad

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

وزیکول‌های خارج سلولی (EVs)، شامل اگزوزوم‌ها و وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs)، به‌عنوان واسطه‌های کلیدی در ارتباط‌های بین‌سلولی در میکرومحیطِ تومور (TME) شناخته شده‌اند. این وزیکول‌ها نقشی اساسی در تنظیمِ پیشرفتِ سرطان از طریقِ مدولاسیون مسیرهای سیگنال‌دهیِ مختلف دارند. به‌ویژه، اگزوزوم‌ها و OMVs که از سلول‌های سرطانیِ معده استخراج می‌شوند، به‌طور ویژه بر دو مسیرِ سیگنال‌دهیِ اونکوژنیکِ مهم، یعنی مسیرهای Wnt/β-catenin و TGF-β/Smad تأثیر می‌گذارند. در این بخش، تأثیر این وزیکول‌ها بر رفتارِ سلولی و نقشِ آن‌ها در پیشرفتِ سرطانِ معده بررسی خواهد شد.

۱۳-۱- نقشِ اگزوزوم‌ها و OMVs در فعال‌سازیِ مسیر Wnt/β-catenin

مسیر Wnt/β-catenin به تنظیمِ فرایندهای حیاتیِ سلولی مانند تکثیر، تمایز و بقا کمک می‌کند و اختلال در آن به‌طورِ معمول با سرطان‌ها به‌ویژه سرطانِ معده ارتباط دارد. اگزوزوم‌ها و OMVs از سلول‌های سرطانیِ معده می‌توانند این مسیر را فعال کنند. به‌طور خاص، اگزوزوم‌ها با انتقالِ فاکتورهای خاص می‌توانند مسیر Wnt/β-catenin را در سلول‌های پذیرندهٔ فعال کنند. تحقیق‌ها نشان می‌دهند که اگزوزوم‌ها می‌توانند پروتئین‌هایی را که باعثِ تجمعِ β-catenin در هسته می‌شوند، منتقل کنند و این تجمع موجبِ فعال‌سازیِ ترانسکریپشن ژن‌های مرتبط با آنکوژن‌ها می‌شود، که در نهایت منجر به تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطانی می‌شود (۱۱).

در مطالعه‌های اخیر، miR-21 که یک میکروRNA آنکوژن است، در اگزوزوم‌ها شناسایی‌شده که می‌تواند با فعال‌سازیِ مسیرِ Wnt/β-catenin موجبِ رشد و مهاجرتِ سلول‌های سرطانیِ معده گردد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که انتقالِ miRNAها از طریقِ اگزوزوم‌ها می‌تواند به‌طورِ غیرمستقیم بر رفتارِ سلول‌ها در تومور و متاستاز تأثیر بگذارد (۳۲).

۱۳-۲- تأثیر اگزوزوم‌ها و OMVs بر مسیر TGF-β/Smad

مسیرِ سیگنال‌دهیِ TGF-β/Smad در تنظیمِ فرایندهای مختلف سلولی از جمله رشد، تمایز و آپوپتوز اهمیت دارد. در سرطانِ معده، این مسیر به‌طورِ عمده باعث فرایندِ انتقالِ اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) می‌شود که می‌تواند منجر به فرار از ایمنی و پیشرفتِ تومور گردد. اگزوزوم‌ها و OMVs استخراج‌شده از سلول‌های سرطانیِ معده می‌توانند این مسیر را فعال کنند و بر فرایندهای پیش‌متاستاتیک و انطباقِ سلول‌ها در TME تأثیر بگذارند. به‌ویژه، اگزوزوم‌ها می‌توانند باعثِ تمایزِ سلول‌های بنیادیِ مزانشیمی (MSCs) به فیبروبلاست‌های کارسینومی (CAFs) شوند و این تمایز افزایش آستروماِی فیبروتیک را به‌همراه خواهد داشت که برای رشد و متاستازِ تومور بسیار حیاتی است (۳۵).

مطالعه‌ها نشان داده‌اند که OMVs استخراج‌شده از *H. pylori* می‌توانند سیگنال‌دهیِ TGF-β را در سلول‌های میزبان افزایش دهند و موجبِ تغییرهای قابل‌توجهی در رفتارِ سلول‌های ایمنی شوند. این تغییرها منجر به ایجادِ محیطی پروالتهابی و پروتومورژیک می‌شود که به تسهیلِ رشدِ تومور کمک می‌کند (۲۰).

۱۳-۳- تعاملِ مسیرهای Wnt/β-catenin وTGF- β/Smad

هر دو مسیر Wnt/β-catenin و TGF-β/Smad در پیشرفتِ سرطان و متاستاز نقش‌های اساسی ایفا می‌کنند و معمولاً برای ترویجِ رشدِ تومور و گسترش آن با یکدیگر تعامل دارند. مطالعه‌هایی نشان داده‌اند که سیگنال‌دهیِ TGF-β می‌تواند موجبِ افزایشِ بیانِ لیگاندهای Wnt شده و در نتیجه مسیرِ β-catenin را فعال کند. از سوی دیگر، β-catenin می‌تواند فعالیت ترانسکریپشنِ گیرنده‌های TGF-β را افزایش دهد و این به ایجاد یک حلقهٔ بازخوردِ پروتومورژیک منجر می‌شود که باعثِ تقویتِ رشدِ تومور و متاستاز می‌گردد.

اگزوزوم‌ها و OMVs می‌توانند این تعامل‌ها را تسهیل کنند و با انتقالِ مولکول‌های مرتبط با Wnt و TGF-β ارتباط بین سلول‌های توموری و سلول‌های استرومال در TME را تنظیم کنند. این فرایند نه‌تنها موجب تکثیرِ سلولی می‌شود بلکه فعالیت‌های دیگر مانند آنژیوژنز، سرکوبِ ایمنی و متاستاز را نیز تحریک می‌کند (۳۵).

۱۳-۴- تأثیر بر رفتار سلولی: مهاجرت، تهاجم و فرار ایمنی

اگزوزوم‌ها و OMVs با فعال‌سازیِ مسیرهای Wnt/β-catenin و TGF-β/Smad تأثیرِ زیادی بر مهاجرت و تهاجمِ سلول‌های سرطانی دارند. فعال‌سازیِ این مسیرها منجر به افزایشِ بیانِ ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) می‌شود که باعثِ تخریبِ ماتریکسِ خارج‌سلولی و تسهیلِ مهاجرتِ سلول‌های سرطانی می‌شود. همچنین، miRNAs موجود در اگزوزوم‌ها می‌توانند بیان‌ژن‌های سرکوبگرِ تومور را مهار کنند و در نتیجه توانایی تهاجمیِ سلول‌های سرطانی را افزایش دهند.

علاوه‌بر این، سیگنال‌دهیِ TGF-β به‌طور مستقیم به فرارِ ایمنی کمک می‌کند. این مسیر با تحریکِ تولیدِ سلول‌های T تنظیمی (Treg) که پاسخِ ایمنیِ ضدتوموری را مهار می‌کنند، موجبِ گسترش و بقای سلول‌های سرطانی در برابرِ حملاتِ ایمنی می‌شود. مسیر Wnt/β-catenin نیز با کاهشِ بیانِ پروتئین‌های ایمنی مانند PD-L1

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

در سلول‌های توموری و ایمنی، سرکوبِ ایمنی را تقویت می‌کند و به تومور اجازه می‌دهد تا از پاسخ‌های ایمنی فرار کند.

اگزوزوم‌ها و OMVs نقش‌های مهمی در فعال‌سازیِ مسیرهای سیگنال‌دهیِ اونکوژنیک در میکرومحیطِ تومور دارند. این وزیکول‌ها با فعال‌سازیِ مسیرهای Wnt/β-catenin و TGF-β/Smad فرایندهایی مانند رشدِ تومور، مهاجرتِ سلولی، فرارِ ایمنی و متاستاز را تسهیل می‌کنند. درکِ دقیق‌ترِ این مکانیسم‌ها می‌تواند به توسعهٔ درمان‌های هدفمند برای مقابله با سرطانِ معده و متاستاز آن کمک کند.

۱۴- نقشِ اگزوزوم‌های مشتق از *هلیکوباکتر پیلوری* در متاستاز سرطان معده

هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*) یک عاملِ مهم در توسعهٔ بیماری‌های معده، از جمله گاستریتِ مزمن و سرطانِ معده است. این باکتری از طریقِ تولیدِ اگزوزوم‌های زیستیِ فعال می‌تواند به پیشرفت و متاستازِ سرطانِ معده کمک کند. اگزوزوم‌ها می‌توانند با انتقال miRNAها و پروتئین‌های خاص، فرایندهای متاستاتیک را تسهیل کنند و به گسترشِ تومور کمک نمایند. در این بخش، به بررسیِ چگونگیِ تأثیر اگزوزوم‌های *هلیکوباکتر پیلوری* در متاستازِ سرطانِ معده از طریقِ انتقالِ miRNAها و پروتئین‌های خاص پرداخته می‌شود.

۱۴-۱- نقشِ اگزوزوم‌ها در متاستازِ سرطانِ معده از طریق انتقالِ miRNAها

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های سرطانیِ معده آلوده به *هلیکوباکتر پیلوری*، نقشِ کلیدی در متاستازِ سرطان دارند. یکی از miRNAهای مهم که توسط این اگزوزوم‌ها منتقل می‌شود miR-106a است. این miRNA با هدف قرار دادن Smad7 در سلول‌های مزوتلیال، باعثِ افزایشِ متاستازِ پریتونئال می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط ژو و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، نشان داده شد که miR-106a از طریقِ اگزوزوم‌های سرطانیِ معده می‌تواند به سلول‌های مزوتلیال منتقل شود و باعثِ تسهیلِ انتقالِ سلول‌های سرطانی به داخلِ غشای پریتونئال شود (۳۲).

۱۴-۲- انتقالِ پروتئین‌ها و فعال‌سازیِ مسیرِ MET

پروتئین‌های موجود در اگزوزوم‌ها نیز می‌توانند به تسهیلِ متاستازِ سرطانِ معده کمک کنند. یکی از این پروتئین‌ها MET است که در سرطان‌های مختلف از جمله سرطانِ معده فعال می‌شود. در یک مطالعه توسط Chen و همکاران در سال ۲۰۱۸، نشان داده شد که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های سرطانی معده آلوده به *هلیکوباکتر پیلوری* حاوی MET فعال هستند که می‌تواند به ماکروفاژها منتقل شده و آن‌ها را به سلول‌های پروتومتابولیک تبدیل کند. این فرایند باعث افزایشِ ترشحِ سیتوکاین‌های التهابی و تسهیلِ رشدِ تومور می‌شود (۱۳).

۱۴-۳- نقشِ miR-1246 در لیمفانژیوژنز و متاستازِ غدد لنفاوی

اگزوزوم‌ها همچنین می‌توانند miRNAهایی را حمل کنند که متاستاز و تشکیلِ لیمفانژیوژنز را تسهیل می‌کنند. در مطالعه‌ای توسط لو و همکاران در سال ۲۰۲۳، نشان داده شد که اگزوزوم‌های مشتق از سرطانِ معدهٔ آلوده به *هلیکوباکتر پیلوری* حاوی miR-1246 هستند که از طریقِ هدف قرار دادن GSK3β، β-Catenin و MMP7 در سلول‌های اندوتلیالیِ لنفاوی، باعث بهبود لیمفانژیوژنز و گسترشِ متاستاز در غددِ لنفاوی می‌شوند (۳۶). این فرایند نشان‌دهندهٔ یکی از مکانیسم‌های پیچیده است که از طریقِ آن اگزوزوم‌های *هلیکوباکتر پیلوری* می‌توانند به تومور و پیشرفتِ آن کمک کنند.

۱۵- تأثیرِ اگزوزوم‌ها بر ماکروفاژهای تکامل‌یافته و ایمنیِ سرطانی

اگزوزوم‌های مشتق از سرطانِ معده می‌توانند با تغییرِ رفتارِ ماکروفاژها به سمتِ حالت‌های ایمنیِ سرطانی، به گسترشِ متاستاز کمک کنند. در مطالعه‌ای دیگر، نشان داده شد که اگزوزوم‌ها می‌توانند از طریقِ فعال‌سازیِ مسیرِ ERK در ماکروفاژها باعثِ افزایشِ بیانِ PD-L1 شده و یک میکرومحیطِ تومورِی ایمنی‌زُدا ایجاد کنند که این امر منجر به تسهیلِ متاستاز به ریه می‌شود (۳۵). این فرایند نشان می‌دهد که چگونه اگزوزوم‌ها نه‌تنها در گسترشِ تومور در مناطقِ اولیه نقش دارند، بلکه در پیشرفت و گسترشِ آن به اعضای دورترِ بدن نیز مؤثر هستند.

۱۶- بحث

۱۶-۱- مقایسهٔ یافته‌ها

۱۶-۱-۱- مطالعه و مقایسهٔ شباهت‌ها و تفاوت‌های یافته‌ها

۱۶-۱-۱-۱- شباهت‌ها در یافته‌ها

درخصوص نقش در پاتوژنزِ بیماری بسیاری از مطالعه‌ها تأکید دارند که هم OMVs و هم اگزوزوم‌ها نقشِ اساسی در پاتوژنزِ بیماری‌های مرتبط با *H. pylori* را ایفا می‌کنند، از جمله التهابِ مزمن و سرطانِ معده. این ذرات به‌عنوانِ واسطه‌هایی برای انتقالِ عواملِ بیماری‌زا و تعدیلِ پاسخ‌های ایمنیِ میزبان عمل می‌کنند.

در موردِ انتقالِ عوامل بیماری‌زا نیز یک یافتهٔ مشترک در بیشتر مطالعه‌ها این است که OMVs و اگزوزوم‌ها به‌عنوانِ وسایلِ

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

حمل‌ونقلِ عواملِ بیماری‌زای مانند *CagA* و *VacA* عمل می‌کنند. این عوامل به سلول‌های میزبان منتقل می‌شوند و فرایندهای سلولی را مختل کرده و موجبِ التهاب و پیشرفتِ تومور می‌شوند.

در بخش تعدیلِ پاسخ‌های ایمنی هم هر دو نوعِ ذرات نشان داده‌اند که پاسخ‌های ایمنیِ میزبان را تعدیل می‌کنند که معمولاً منجر به یک تعاملِ پیچیده از اثرهای ضدالتهابی و پیش‌التهابی می‌شود. این تعدیلِ پاسخ‌های ایمنی به بقای عفونت و پیشرفتِ بیماری کمک می‌کند.

به علاوه در مورد فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی نیز در مطالعه‌های متعدد تأکید دارند که هر دو OMVs و اگزوزوم‌ها مسیرهای سیگنال‌دهیِ مختلفی را فعال می‌کنند، از جمله NF-κB، MAPK، PI3K/Akt، Wnt/β-catenin و TGF-β/SMAD این مسیرها در تنظیمِ فرایندهایی چون تکثیرِ سلولی، آپوپتوز، التهاب و متاستاز نقش دارند.

و در پیشرفت تومور هم OMVs و هم اگزوزوم‌ها در پیشرفتِ تومور نقش دارند. آن‌ها با حملِ عواملِ آنکوژنیک، تحریکِ آنژیوژنز و تسهیلِ متاستاز، محیطیِ مساعد برای رشد و گسترشِ تومور ایجاد می‌کنند.

۱۶-۱-۱-۲- تفاوت‌ها در یافته‌ها

در مبحث محتوای خاص ذرات درحالی‌که هر دو نوع ذره حاویِ مولکول‌های بیولوژیکیِ مختلف هستند، تفاوت‌هایی در محتوای خاص آن‌ها وجود دارد. OMVs تمایل به حملِ محصولاتِ بیشتر با منشا باکتریایی مانند *CagA*، *VacA* و LPS دارند، درحالی‌که اگزوزوم‌ها معمولاً مولکول‌های میزبان مانند miRNAها و پروتئین‌هایی نظیر TGF-β و PD-L1 را حمل می‌کنند.

به‌علاوه در بیوژنز و منشا آن نیز مطالعه‌هایی نشان داده‌اند که OMVs عمدتاً توسط باکتری‌ها از غشای خارجی تولید می‌شوند، درحالی‌که اگزوزوم‌ها از طریقِ مسیرِ اندوزومی در سلول‌های میزبان تولید می‌شوند. این تفاوت در منشا منجر به تفاوت‌هایی در ترکیبِ مولکولی و نقش‌های عملکردیِ این ذرات می‌شود.

همچنین دربارهٔ نقش‌های خاص در بیماری اگرچه هر دو نوع ذره در پیشرفتِ بیماری نقش دارند، اما برخی مطالعه‌ها تأکید دارند که OMVs بیشتر در پاسخ‌های التهابیِ اولیه و بقای باکتری نقش دارند، درحالی‌که اگزوزوم‌ها بیشتر در پیشرفتِ تومور و متاستاز نقش دارند. به‌عنوان مثال، OMVs می‌توانند به *H. pylori* کمک کنند تا با جذبِ آنتی‌بیوتیک‌ها و خنثی‌سازیِ اسیدِ معده بقا پیدا کنند، درحالی‌که اگزوزوم‌ها به تسهیلِ مهاجرت و تهاجمِ سلولی کمک می‌کنند.

و نیز تأثیرهای متفاوت بر مسیرهای سیگنال‌دهی دارند درحالی‌که هر دو نوع ذره می‌توانند مسیرهای مشابهی را فعال کنند، شدتِ فعال‌سازیِ آن‌ها یا زمینه‌های سلولیِ مختلف می‌توانند منجر به اثرهای متفاوتی در رفتارِ سلولی شوند. مطالعه‌ها نیز نشان داده‌اند که OMVs تأثیر قوی‌تری بر مسیرِ TGF-β/SMAD نسبت به اگزوزوم‌ها دارند.

دربارهٔ مِدولاسیون ایمنی هم هر دو نوع ذره، سیستم‌ایمنی را تعدیل می‌کنند، اما ممکن است پاسخ‌های متفاوتی را تحریک کنند. به‌عنوان مثال، OMVs می‌توانند پاسخِ التهابیِ اولیه را از طریقِ فعال‌سازیِ گیرنده‌های TLR تحریک کنند، درحالی‌که اگزوزوم‌ها می‌توانند هم پاسخ‌های ایمنی را با انتقالِ مولکول‌هایی مانند TGF-β و PD-L1 سرکوب کنند و هم التهاب را از طریقِ سیتوکاین‌هایی مانند IL-6 و CXCL8 تحریک کنند.

دلایلِ احتمالی نیز برای اختلاف‌هایی در یافته‌ها بدین شرح است که در مدل‌های تجربی و تفاوت در آن‌ها مانند استفاده از سلول‌های مختلف، مدل‌های حیوانی یا مطالعه‌های درون‌کشتگاهی در مقابل مطالعه‌های درون‌جسمی، می‌تواند منجر به اختلاف در نتایج شود. مدل‌های مختلف ممکن است به‌طور متفاوتی به OMVs و اگزوزوم‌های واکنش را نشان دهند که این می‌تواند بر اثرهای مشاهده‌شده نیز تأثیر بگذارد.

و نیز سویه‌های مختلفِ *H. pylori* از نظر ویرولانس و ترکیبِ ژنتیکی تفاوت‌های زیادی دارند. همچنین سویه‌های مختلف ممکن است مقادیرِ متفاوتی از OMVs یا اگزوزوم‌ها را تولید کنند یا در محتوای آن‌ها تفاوت‌هایی وجود داشته باشد که این می‌تواند منجر به نتایجِ متفاوتی در مطالعه‌ها شود. به‌عنوان مثال، سویه‌های ایزوله‌شده از بیمارانِ مبتلا به سرطانِ معده نسبت به سویه‌های ایزوله‌شده از بیمارانِ مبتلا به گاستریت تحریکِ بیشتری در ترشح IL-8 دارند.

همچنین عوامل میزبان از جمله ژنتیکِ میزبان، وضعیتِ ایمنی و دیگر عوامل مرتبط با میزبان می‌توانند واکنش به OMVs و اگزوزوم‌ها را تحت‌تأثیر قرار دهند. تفاوت‌های فردی در پاسخ‌های میزبان می‌تواند بر نحوهٔ تعاملِ OMVs و اگزوزوم‌ها با سلول‌ها و نقشِ آن‌ها در بیماری تأثیر بگذارد.

همچنین روش‌های مختلفی برای جداسازی و تصفیهٔ OMVs و اگزوزوم‌ها می‌تواند منجر به تفاوت‌هایی در جمعیت‌های ذرات مطالعه‌شده شود. روش‌های جداسازیِ مختلف ممکن است زیرمجموعه‌های متفاوتی از ذرات را انتخاب کنند که این می‌تواند نتایج را تحت‌تأثیر قرار دهد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

و همچنین مطالعه‌ها ممکن است نتایجِ مختلفی را براساس هدف‌های متفاوتِ خود داشته باشند، مانند تمرکز بر التهابِ اولیه، سرطان در مراحلِ پیشرفته یا یک مسیرِ سیگنال‌دهیِ خاص که این تفاوت‌ها می‌توانند به یافته‌های متفاوتی منجر شوند.

۱۶-۲- مقایسهٔ فعال‌سازیِ مسیرهای سیگنال‌دهی

در مسیر NF-κB هم OMVs و هم اگزوزوم‌ها این مسیر را فعال می‌کنند که به ترشحِ سیتوکاین‌های پیش‌التهابی منجر می‌شود. فعال‌سازیِ این مسیر در التهابِ مرتبط با عفونت *H. pylori* یک ویژگیِ مشترک است. OMVs از سویه‌های مختلف می‌توانند تأثیرهای متفاوتی بر ترشحِ IL-8 داشته باشند.

مسیر MAPK نیز توسط هر دو نوع ذره فعال می‌شود و در تنظیمِ بقای سلولی، تکثیر و آنژیوژنز نقش دارد. فعال‌سازیِ این مسیر، تغییرهایی در چرخهٔ سلولی ایجاد کرده و رشدِ تومور را تسهیل می‌کند.

مسیر PI3K/Akt هم توسط هر دو نوع ذره فعال می‌شود و به بقای سلولی، تکثیر و متابولیسم کمک می‌کند. این مسیر به‌ویژه در توسعه و پیشرفتِ سرطان اهمیت دارد. OMVs می‌توانند PI3K/Akt را در سلول‌های اپیتلیالیِ معده فعال کرده و بقا و رشدِ آن‌ها را افزایش دهند.

مسیر Wnt/β-catenin نیز توسط هر دو نوع ذره فعال می‌شود، به‌ویژه در زمینهٔ سرطان که منجر به افزایشِ تکثیرِ سلولی، مهاجرت و توسعهٔ تومور می‌شود. فعال‌سازیِ این مسیر می‌تواند موجبِ اختلال در هموستازِ بافت شود.

به‌علاوه هر دو نوع ذره می‌توانند مسیر TGF-β/SMAD را فعال کنند. فعال‌سازیِ این مسیر بر فرایندهای سلولی مانند رشد، تمایز و آپوپتوز تأثیر می‌گذارد. این مسیر همچنین می‌تواند منجر به انتقالِ اپیتلیال-مزوآنکال (EMT) شود و به تومورها کمک کند تا از پاسخ‌های ایمنی فرار کنند. در مجموع، مطالعه‌ها نشان می‌دهند که هم OMVs و هم اگزوزوم‌ها نقش‌های مهمی در بیماری‌های مرتبط با *H. pylori* از طریقِ انتقالِ عواملِ بیماری‌زا، تعدیلِ پاسخ‌های ایمنی و فعال‌سازیِ مسیرهای سیگنال‌دهیِ کلیدی ایفا می‌کنند. درحالی‌که این دو نوع ذره شباهت‌های زیادی در نقش‌ها دارند، تفاوت‌هایی در منشا، محتوای آن‌ها و نیز اثرهای خاصی دارند که می‌تواند به تفاوت در نتایج مطالعه‌ها منجر شود. اختلاف‌هایی نیز ممکن است ناشی از تفاوت در مدل‌های تجربی، سویه‌های باکتریایی، عواملِ میزبان و اهدافِ مطالعه باشد. درکِ بهترِ تعامل‌های پیچیده OMVs و اگزوزوم‌ها می‌تواند به توسعهٔ درمان‌های مؤثرتر کمک کند.

۱۶-۳- اثرهای بلندمدت بر التهابِ مزمن

مطالعه‌ها نشان می‌دهند که OMVs و اگزوزوم‌ها با فعال کردن پاسخ‌های ایمنی و آزادسازیِ سیتوکاین‌های التهابی باعثِ التهاب می‌شوند. بااین‌حال، اثرهای خاصِ این التهابِ مزمن در بلندمدت، مانند بروزِ آتروفیِ گاستریک، مِتاپلازی و در نهایت سرطان، هنوز به‌طور کامل درک نشده‌اند و نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارند. برای درکِ بهترِ نحوهٔ تأثیر این التهاب بر پیشرفتِ بیماری‌های گوارشی و به‌ویژه سرطانِ معده، نیاز به مطالعه‌های بلندمدت و دقیق‌تری وجود دارد.

۱۶-۴- مِدولاسیون میکرومحیط تومور

واضح است که OMVs و اگزوزوم‌ها در پیشرفتِ تومور از طریق تأثیر بر میکرومحیط تومور (TME) نقش دارند. اما تعاملِ پیچیده بین این وزیکول‌ها، سلول‌های سرطانی و دیگر سلول‌های موجود در TME نیاز به بررسیِ بیشتری دارد. به‌طور خاص، اثرهای بلندمدتِ OMVs و اگزوزوم‌ها بر اجزای ساختاری و عملکردیِ TME باید موردتحقیق قرار گیرد. درکِ چگونگیِ تأثیر این وزیکول‌ها بر تعامل‌های سلولی در میکرومحیطِ تومور می‌تواند به بهبودِ استراتژی‌های درمانی کمک کند.

۱۶-۵- مکانیزم‌های کمتر موردبررسی در متاستاز

نقشِ میکروRNAها و پروتئین‌های خاص در متاستازِ وابسته به اگزوزوم‌ها نیاز به تحقیق‌های بیشتری دارد. برخی از miRNAها مانند miR-106a و miR-1246 به‌عنوانِ عواملِ کلیدی در تسهیلِ متاستاز شناسایی شده‌اند، اما احتمالاً miRNAها و پروتئین‌های دیگری نیز در این فرایند نقش دارند که باید شناسایی شوند و مکانیزم‌های اثرگذاریِ آن‌ها روشن شود.

۱۶-۶- تعامل با میکروبیومِ روده

تعامل OMVs و اگزوزوم‌ها با میکروبیومِ روده هنوز به‌طور گسترده‌ای بررسی نشده است. بیشترِ منابع بر تأثیرهای هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*) بر سلول‌های میزبان متمرکز هستند و تأثیرِ این وزیکول‌ها بر میکروبیومِ روده به‌طور کامل موردتوجه قرار نگرفته است. درکِ نحوهٔ تعاملِ OMVs و اگزوزوم‌ها با جوامعِ میکروبیِ متنوع در روده و چگونگیِ تأثیرِ این تعامل‌ها بر توسعهٔ بیماری می‌تواند راه‌های جدیدی برای مداخلهٔ درمانی باز کند.

۱۶-۷- پاسخ‌های ایمنی سیستمیک

منابع همچنین نشان می‌دهند که OMVs و اگزوزوم‌ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنیِ سیستمیک را تعدیل کنند. بااین‌حال،

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

مکانیزم‌های دقیقِ این تعدیل و پیامدهای بلندمدتِ آن‌ها هنوز به‌طور کامل روشن نیست. نقشِ OMVs و اگزوزوم‌ها در توسعهٔ عوارضِ سیستمیک مانند پورپورای ترومبوسیتوپنیِ ایمنی (ITP) و کم‌خونی نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد.

۱۶-۸- miRNAها یا پروتئین‌های خاص در متاستازِ وابسته به اگزوزوم‌ها

درحالی‌که چندین miRNA و پروتئین که در متاستازِ وابسته به اگزوزوم‌ها نقش دارند شناسایی شده‌اند، مانند miR-106a، MET و miR-1246 هنوز نیاز به درکِ جامع‌تری از طیفِ کاملِ این مولکول‌ها و نقش‌های خاصِ آن‌ها در انواعِ مختلفِ متاستاز وجود دارد.

۱۷- نتیجه‌گیری

وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs) و اگزوزوم‌ها به‌عنوان پیام‌رسان‌های کلیدی در پاتوژنزِ عفونتِ *Helicobacter pylori* و بیماری‌های مرتبط با آن نقش ایفا می‌کنند. این ذرات با انتقالِ فاکتورهای ویرولانس مانند *CagA* و *VacA*، فعالسازیِ مسیرهای سیگنالینگِ التهابی (مانند NF-κB و MAPK) و تعدیلِ پاسخِ ایمنی، بستری مناسب برای ایجادِ التهابِ مزمن، تخریبِ سدّ مخاطیِ معده و پیشرفتِ ضایعاتِ پیش‌سرطانی فراهم می‌کنند. از سوی دیگر، اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های میزبانِ آلوده، با انتقالِ میکروRNAهای التهابی (مانند miR-155 و miR-21) و پروتئین‌های سرکوبگرِ ایمنی (مانند PD-L1 و TGF-β)، هم‌زمان هم التهاب را تشدید می‌کنند و هم محیطی سرکوب‌شده برای فرارِ تومور از نظارتِ ایمنی ایجاد می‌نمایند.

توانایی این وزیکول‌ها در فعالسازیِ مسیرهای مرتبط با بقا و تکثیرِ سلولی (مانند PI3K/Akt و Wnt/β-catenin) و القای رگ‌سازی و متاستاز، آن‌ها را به عواملِ کلیدی در تبدیلِ التهابِ مزمن به سرطانِ معده تبدیل می‌کند. همچنین، نقشِ OMVs در خنثی‌سازیِ اسیدِ معده و جذبِ آنتی‌بیوتیک‌ها، بقای *H. pylori* را در محیطِ خشنِ معده تضمین می‌کند.

با وجود پیشرفت‌های اخیر، چالش‌های مهمی از جمله مکانیسم‌های دقیقِ جذب‌ورهاسازی محتوای وزیکول‌ها، تعامل‌های پیچیده بین OMVs، اگزوزوم‌ها و میکروبیوتای روده، و تأثیرهای بلندمدت این وزیکول‌ها بر پیشرفتِ سرطان هنوز ناشناخته باقی مانده‌اند. جهتِ دستیابی به راهبُردهای درمانیِ مؤثر، تمرکز بر توسعهٔ روش‌های هدفمند برای مهارِ تولید یا جذبِ وزیکول‌ها، شناساییِ نشانگرهای زیستیِ اختصاصی برای تشخیصِ زودهنگام و بهینه‌سازیِ سیستم‌های رهاسازیِ دارو مبتنی‌بر وزیکول‌ها ضروری است. همچنین، انجامِ مطالعه‌های بالینی برای ارزیابیِ ایمنی و کاراییِ این راهبُردها در جمعیت‌های انسانی، گامی حیاتی در تبدیلِ یافته‌های آزمایشگاهی به کاربردهای عملی خواهد بود.

در نهایت، درکِ عمیق‌تر از نقشِ دوگانهٔ وزیکول‌ها در همزیستی باکتری-میزبان و پیشرفتِ بیماری، نه‌تنها به توسعهٔ درمان‌های نوین برای عفونت *H. pylori* و سرطانِ معده کمک می‌کند، بلکه پنجره‌ای جدید به سوی کشفِ مکانیسم‌های عمومی در ارتباط‌های بین‌سلولی و بیماری‌های مرتبط با التهابِ مزمن می‌گشاید.

۱۸- ملاحظات اخلاقی

ندارد

۱۹- تشکر و قدردانی

نویسندگان از گروه میکروبیولوژی دانشگاه آزاد واحد پزشکی جهت حمایت از این مطالعه قدردانی می کنند.

۲۰- تعارض منافع

نویسندگان اعلام می دارند که در این مطالعه تعارض منافعی وجود ندارد.

۲۱- سهم نویسندگان

تمام نویسندگان این مطالعه دارای سهم یکسانی می باشند.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

۲۲- منابع

1. Chen, YF., Luh, F., Ho, YS. et al. Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials. J Biomed Sci 31, 67 (2024).
2. Zhao, X., Wei, Y., Bu, Y. et al. Review on bacterial outer membrane vesicles: structure, vesicle formation, separation and biotechnological applications. Microb Cell Fact 24, 27 (2025).
3. Wang, C., Li, W., Shao, L. et al. Both extracellular vesicles from *Helicobacter pylori*-infected cells and *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles are involved in gastric/extragastric diseases. Eur J Med Res 28, 484 (2023).
4. Wang, J., Wang, X., Luo, H. et al. Extracellular vesicles in *Helicobacter pylori*-mediated diseases: mechanisms and therapeutic potential. Cell Commun Signal 23, 79 (2025).
5. Chmiela, M., Walczak, N. & Rudnicka, K. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles involvement in the infection development and *Helicobacter pylori*-related diseases. J Biomed Sci 25, 78 (2018).
6. Tang, L., Zhang, W., Qi, T. et al. Exosomes play a crucial role in remodeling the tumor microenvironment and in the treatment of gastric cancer. Cell Commun Signal 23, 82 (2025).
7. Zhang H, Wang L, Li C, Yu Y, Yi Y, Wang J and Chen D (2019) Exosome-Induced Regulation in Inflammatory Bowel Disease. Front. Immunol. 10:1464. doi: 10.3389/fimmu.2019.01464
8. Chen, Y. F., Luh, F., Ho, Y. S., & Yen, Y. (2024). Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials. Journal of biomedical science, 31(1), 67.
9. Wei, S., Li, X., Wang, J., Wang, Y., Zhang, C., Dai, S., ... & Shan, B. (2021). Outer membrane vesicles secreted by *Helicobacter pylori* transmitting gastric pathogenic virulence factors. ACS omega, 7(1), 240-258.
10. Choi, M. S., Ze, E. Y., Park, J. Y., Shin, T. S., & Kim, J. G. (2020). *Helicobacter pylori*-derived outer membrane vesicles stimulate interleukin 8 secretion through nuclear factor kappa B activation. The Korean journal of internal medicine, 36(4), 857.
11. Wang, X., Wang, J., Mao, L., & Yao, Y. (2024). *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles and infected cell exosomes: new players in host immune modulation and pathogenesis. Frontiers in Immunology, 15, 1512935.
12. Jarzab, M., Posselt, G., Meisner-Kober, N., & Wessler, S. (2020). *Helicobacter pylori*-derived outer membrane vesicles (OMVs): role in bacterial pathogenesis?. Microorganisms, 8(9), 1328.
13. Chen, Y., Wang, X., Yu, Y., Xiao, Y., Huang, J., Yao, Z., ... & Xu, C. (2018). Serum exosomes of chronic gastritis patients infected with *Helicobacter pylori* mediate IL-1α expression via IL-6 trans-signalling in gastric epithelial cells. Clinical & Experimental Immunology, 194(3), 339-349.
14. Atrisco-Morales J, Ramírez M, Castañón-Sánchez CA, Román-Román A, Román-Fernández IV, Martínez-Carrillo DN, García-Arellano S, Muñoz-Valle JF, Rodríguez-Ruiz HA, Fernández-Tilapa G. In peripheral blood mononuclear cells *Helicobacter pylori* induces the secretion of Soluble and Exosomal Cytokines related to carcinogenesis. International Journal of Molecular Sciences. 2022 Aug 8;23(15):8801.
15. Ding SZ, Smith Jr MF, Goldberg JB. *Helicobacter pylori* and mitogen-activated protein kinases regulate the cell cycle, proliferation and apoptosis in gastric epithelial cells. Journal of gastroenterology and hepatology. 2008 Jul;23(7pt2):e67-78.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

16. Liu N, Wu Q, Wang Y, Sui H, Liu X, Zhou N, Zhou L, Wang Y, Ye N, Fu X, Yu NA. *Helicobacter pylori* promotes VEGF expression via the p38 MAPK-mediated COX-2-PGE2 pathway in MKN45 cells. Molecular medicine reports. 2014 Oct 1;10(4):2123-9.
17. Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. Gastric cancer exosomes promote tumour cell proliferation through PI3K/Akt and MAPK/ERK activation. Digestive and liver disease. 2009 Dec 1;41(12):875-80.
18. Chiurillo, M. A. (2015). Role of the Wnt/β-catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review. World journal of experimental medicine, 5(2), 84.
19. Song, X., Xin, N., Wang, W., & Zhao, C. (2015). Wnt/β-catenin, an oncogenic pathway targeted by *H. pylori* in gastric carcinogenesis. Oncotarget, 6(34), 35579.
20. Mohammadi Azad, Z., Moosazadeh Moghaddam, M., Fasihi-Ramandi, M., Haghighat, S., & Mirnejad, R. (2024). Evaluation of the effect of *Helicobacter pylori*-derived OMVs and released exosomes from stomach cells treated with OMVs on the expression of genes related to the TGF-β/SMAD signaling pathway in hepatocellular carcinoma. Journal of Receptors and Signal Transduction, 44(5-6), 181-190. Gundu, C., Arruri, V. K., Yadav, P., Navik, U., Kumar, A., Amalkar, V. S., Vikram, A., & Gaddam, R. R. (2022). Dynamin-Independent Mechanisms of Endocytosis and Receptor Trafficking. Cells, 11(16), 2557. https://doi.org/10.3390/cells11162557
21. Bagheri, V., Memar, B., Momtazi, A. A., Sahebkar, A., Gholamin, M., & Abbaszadegan, M. R. (2018). Cytokine networks and their association with *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinoma. Journal of cellular physiology, 233(4), 2791-2803.
22. Prichard, K. L., O'Brien, N. S., Murcia, S. R., Baker, J. R., & McCluskey, A. (2022). Role of clathrin and dynamin in clathrin mediated endocytosis/synaptic vesicle recycling and implications in neurological diseases. Frontiers in Cellular Neuroscience, 15, 754110.
23. Gundu, C., Arruri, V. K., Yadav, P., Navik, U., Kumar, A., Amalkar, V. S., ... & Gaddam, R. R. (2022). Dynamin-independent mechanisms of endocytosis and receptor trafficking. Cells, 11(16), 2557.
24. Lim, J. P., & Gleeson, P. A. (2011). Macropinocytosis: an endocytic pathway for internalising large gulps. Immunology and cell biology, 89(8), 836–843.
25. Massagué, J. (2008). TGFβ in cancer. Cell, 134(2), 215-230.
26. Wang, T., Fang, L., Zhao, F., Wang, D., & Xiao, S. (2018). Exosomes Mediate Intercellular Transmission of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. Journal of virology, 92(4), e01734-17.
27. Tiku, V., & Tan, M. W. (2021). Host immunity and cellular responses to bacterial outer membrane vesicles. Trends in Immunology, 42(11), 1024-1036.
28. Charpentier, L. A., Dolben, E. F., Hendricks, M. R., Hogan, D. A., Bomberger, J. M., & Stanton, B. A. (2023). Bacterial outer membrane vesicles and immune modulation of the host. Membranes, 13(9), 752.
29. González, M. F., Díaz, P., Sandoval-Bórquez, A., Herrera, D., & Quest, A. F. (2021). *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles and extracellular vesicles from *Helicobacter pylori*-infected cells in gastric disease development. International Journal of Molecular Sciences, 22(9), 4823.
30. Chew, Y., Chung, H. Y., Lin, P. Y., Wu, D. C., Huang, S. K., & Kao, M. C. (2021). Outer membrane vesicle production by *Helicobacter pylori* represents an approach for the delivery of virulence factors *cagA*, *vacA* and urea into human gastric adenocarcinoma (Ags) cells. International journal of molecular sciences, 22(8), 3942.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]

31. Feng, C., She, J., Chen, X., Zhang, Q., Zhang, X., Wang, Y., ... & Xu, G. (2019). Exosomal miR-196a-1 promotes gastric cancer cell invasion and metastasis by targeting SFRP1. Nanomedicine, 14(19), 2579-2593.
32. Meng Zhu, Ning Zhang, Shuixiang He & Xinlan Lu (2020) Exosomal miR-106a derived from gastric cancer promotes peritoneal metastasis via direct regulation of Smad7, Cell Cycle, 19:10, 1200-1221, DOI: 10.1080/15384101.2020.1749467
33. Li C, Liu DR, Li GG, Wang HH, Li XW, Zhang W, Wu YL, Chen L. CD97 promotes gastric cancer cell proliferation and invasion through exosome-mediated MAPK signaling pathway. World J Gastroenterol 2015; 21(20): 6215-6228
34. Qiu, S., Xie, L., Lu, C., Gu, C., Xia, Y., Lv, J., ... & Xu, Z. (2022). Gastric cancer-derived exosomal miR-519a-3p promotes liver metastasis by inducing intrahepatic M2-like macrophage-mediated angiogenesis. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 41(1), 296.
35. Gu, J., Qian, H., Shen, L., Zhang, X., Zhu, W., Huang, L., Yan, Y., Mao, F., Zhao, C., Shi, Y., & Xu, W. (2012). Gastric cancer exosomes trigger differentiation of umbilical cord derived mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts through TGF-β/Smad pathway. PloS one, 7(12), e52465.
36. Lu, C., Xie, L., Qiu, S., Jiang, T., Wang, L., Chen, Z., ... & Xu, Z. (2024). Small Extracellular Vesicles Derived from *Helicobacter pylori*-Infected Gastric Cancer Cells Induce Lymphangiogenesis and Lymphatic Remodeling via Transfer of miR-1246. Small, 20(13), 2308688.
37. The Role of Outer Membrane Vesicles (OMVs) and Exosomes in the Pathogenesis of Gastrointestinal Diseases with a Focus on Helicobacter pylori Infection

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-28]