

## 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<sup>1</sup>, Reza Mirnejad<sup>2</sup>, Setareh Haghghat<sup>1\*</sup>, Mehdi Fasihi-Ramandi<sup>2</sup>, Mehrdad Moosazadeh Moghaddam<sup>3</sup>

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 Haghghat; Department of Microbiology, TMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran;

**Email:** haghghat.s@iau.ac.ir

## نقش وزیکول های غشای بیرونی (OMVs) و اگزوزومها در پاتوژنز بیماری های گوارشی با تمرکز بر عفونت *Helicobacter pylori*

زهره محمدی آزاد<sup>۱</sup>، رضا میرنژاد<sup>۲</sup>، ستاره حقیقت<sup>۳\*</sup>، مهدی فصیحی رامندی<sup>۲</sup>، مهرداد موسی زاده مقدم<sup>۳</sup>

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 بیماری های گوارشی است که میلیون انسان را در جهان تحت تاثیر قرار می دهد. مطالعات نشان داده است که این باکتری می تواند منجر به بیماری گوارشی مانند گاستریت مزمن و حتی سرطان معده گردد. اخیرا مطالعات بر روی نقش وزیکول های غشاء خارجی باکتریایی (OMVs) و اگزوزومها در توسعه بیماری های گوارشی متمرکز شده اند. هدف از این مطالعه ارائه یک ارزیابی جامع از نقش وزیکول های غشاء خارجی باکتریایی و اگزوزومها در توسعه بیماری های گوارشی چون التهاب مزمن و سرطان معده و بطور ویژه ارتباط آن ها با باکتری هلیکوباکتر پایلوری بواسطه این فاکتورها می باشد. بر این اساس این مقاله ارزیابی جامعی از چگونگی کنش این وزیکول ها با سیستم ایمنی و سلول های میزبان و نیز پتانسیل آن ها در تشخیص زودهنگام و درمان بیماری های گوارشی ارائه می دهد.

در این مقاله یافته های کلیدی مطالعات اخیر جهت ارزیابی عملکردی و مطالعه ساختاری و مولکولی این وزیکول ها و همچنین اثر آن ها بر روی کنش های پاتوژن - میزبان مورد استفاده قرار گرفته اند. وزیکول های غشاء خارجی از باکتری گرم منفی چون هلیکوباکتر پایلوری و اگزوزومها از سلول های میزبان ترشح می گردند. این وزیکول ها پایه گذار ارتباطات بین سلولی می باشند و از این طریق می توانند فرایندهای التهابی و پاسخ های ایمنی میزبان را تحت تاثیر قرار دهند. باکتری هلیکوباکتر پایلوری از OMVs جهت انتقال فاکتورهای بیماری زا مانند *CagA* و *VacA* استفاده می کنند که در توسعه بیماری های گوارشی و سرطان نقش دارند. اگزوزومها نیز در تنظیم پاسخ های ایمنی میزبان و بویژه تشخیص زودهنگام سرطان بواسطه *micRNA* های اختصاصی نقش ایفا می کنند.

از طرفی مطالعات نشان داده است که OMVs و اگزوزومها می توانند به عنوان حامل های 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 می باشد. توانایی این وزیکول ها در تسریع تعاملات سلولی، انتقال فاکتورهای بیماری زا و نیز تنظیم پاسخ های ایمنی آن ها را به عنوان عناصری مهم در تنظیم و توسعه بیماری ها معرفی کرده است. پژوهش های بیشتر در زمینه مکانیزمها و کنش های اختصاصی این وزیکول ها می تواند منجر به یافتن استراتژی های درمانی موثرتر و هدفمند تر گردد بویژه در رابطه با بیماری گوارشی مرتبط با هلیکوباکتر پایلوری و سرطان.

**واژگان کلیدی:** هلیکوباکتر پایلوری، اگزوزوم، وزیکول های خارج سلولی، سرطان معده، بیان ژن، بیماری زایی

**نویسنده مسئول:** ستاره حقیقت؛ گروه میکروبیولوژی، واحد علوم پزشکی تهران،

دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران؛

پست الکترونیکی: haghigat.s@iau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۸

## ۱- مقدمه

عفونت با *H. pylori* یکی از شایع ترین عفونت های باکتریایی در جهان است که میلیون ها نفر را تحت تأثیر قرار داده و نقش مهمی در ایجاد بیماری های گوارشی مانند گاستریت مزمن، زخم معده و سرطان معده ایفا می کند (۱). در سال های اخیر، پژوهش ها توجه ویژه ای به نقش وزیکول های غشای بیرونی (OMVs) و اگزوزوم ها در پاتوژن بیماری های مرتبط با *H. pylori* معطوف کرده اند. این وزیکول ها، که به ترتیب از باکتری ها و سلول های میزبان مشتق می شوند، به عنوان واسطه های ارتباطی میان سلولی عمل کرده و تأثیرهای عمیقی بر فرایندهای التهابی و پاسخ های ایمنی میزبان دارند (۲، ۳).

OMVs ترشح شده توسط *H. pylori* حاوی فاکتورهای بیماری زایی مانند پروتئین های *CagA* و *VacA* هستند که در ایجاد التهاب و آسیب به بافت معده نقش دارند (۴). از سوی دیگر، اگزوزوم ها با انتقال مولکول های سیگنالینگ مانند میکرو RNA، می توانند در تنظیم پاسخ های ایمنی و پیشرفت بیماری هایی مانند سرطان معده مؤثر باشند (۵). این وزیکول ها نه تنها به عنوان عوامل کلیدی در پاتوژن بیماری ها شناخته می شوند، بلکه به دلیل نقش بالقوه شان در تشخیص و درمان، به عنوان اهدافی نوین در تحقیق های بالینی مورد توجه قرار گرفته اند (۶).

هدف این مقاله مروری، بررسی نقش OMVs و اگزوزوم ها در پاتوژن بیماری های گوارشی مرتبط با *H. pylori* و تحلیل تعامل های آن ها با سیستم ایمنی و سلول های میزبان است. همچنین، این مقاله به بررسی کاربردهای بالینی این وزیکول ها در تشخیص زودهنگام و توسعه راهبردهای درمانی نوین، از جمله استفاده از آن ها به عنوان حامل های دارویی می پردازد. با توجه به پتانسیل بالای این وزیکول ها در بهبود فرایندهای تشخیصی و درمانی، این پژوهش بر نیاز به مطالعه های بیشتر برای بهره برداری از این ابزارهای بیولوژیکی در مقابله با بیماری های گوارشی تأکید می کند.

در نگارش این مقاله، منابع علمی مرتبط از پایگاه های PubMed، Scopus و Web of Science در بازه زمانی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۵ جست و جو و گردآوری شد و برای تکمیل مبانی، چند منبع کلیدی پیش از ۲۰۱۵ نیز به صورت دستی افزوده گردید. راهبرد جست و جو با ترکیب واژگان *Helicobacter pylori* و *outer membrane vesicle/OMV/OMVs* همراه *H. pylori*

exosome/exosomes/extracellular vesicle و اصطلاحات مرتبط با inflammation, gastric cancer, peptic ulcer, gastritis, drug delivery, biomarker, signaling pathway و با استفاده از عملگرهای AND و OR تنظیم شد. نتایج پس از حذف موارد تکراری، غربالگری عنوان، چکیده و بررسی متن کامل پالایش شد و در نهایت ۳۶ منبع که در متن مقاله به آن ها ارجاع شده است، براساس ارتباط مستقیم با OMVs وابسته به *H. pylori* اگزوزوم های مشتق از سلول های آلوده، پیامدهای مولکولی و ایمنی این وزیکول ها در بیماری های گوارشی، در نگارش نهایی به کار رفت.

## ۲- ویژگی های ساختاری و مولکولی OMVs و

### اگزوزوم ها

وزیکول های غشای بیرونی (OMVs) و اگزوزوم ها دو نوع اصلی از وزیکول های خارج سلولی هستند که نقش کلیدی در فرایندهای پاتوژنی و انتقال سیگنال در بیماری های گوارشی ایفا می کنند. این وزیکول ها به ویژه در بیماری های مرتبط با *H. pylori* و فرایندهای التهابی معده، مانند گاستریت مزمن، زخم معده و سرطان معده اهمیت ویژه ای دارند. این وزیکول ها که به ابعاد نانومتری 20-400 OMVs: نانومتر و اگزوزوم ها: ۳۰-۱۵۰ نانومتر برخوردارند، می توانند مولکول های زیستی مختلفی مانند پروتئین ها، RNA و لیپیدها را حمل کرده و نقش مهمی در تعامل های میزبان-پاتوژن ایفا کنند (۱).

### ۳- بیوژنز و تشکیل OMVs

OMVs عمدتاً توسط باکتری های گرم منفی مانند *H. pylori* تولید می شوند و از غشای بیرونی این باکتری ها بیرون می آیند. این وزیکول ها می توانند حاوی پروتئین هایی مانند *VacA* و *CagA*، لیپیدها (فسفولیپیدها و کلسترول)، لیپوپلی ساکاریدها (LPS)، اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) و پپتیدوگلیکان ها باشند. مولکول های موجود در OMVs می توانند موجب تغییرهایی در سیگنال دهی سلولی و فرایندهای التهابی شوند که در بیماری هایی مانند سرطان معده و گاستریت مزمن نقش دارند (۱، ۲).

### ۳-۱- بیوژنز و تشکیل اگزوزوم ها

اگزوزوم ها عمدتاً توسط سلول های میزبان ترشح می شوند و از طریق فرایند اندوزومال و تشکیل اجسام مولتی وزیکولار (MVBs) تولید می شوند. این وزیکول ها می توانند پروتئین هایی

توسط OMVs به سلول‌های میزبان، از طریق سیستم Type IV Secretion System (T4SS) وارد سیتوپلاسم می‌شوند. در سلول‌های میزبان، *CagA* مسیرهای سیگنالینگ سلولی مانند NF- $\kappa$ B 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 مخاطی معده و تسهیل نفوذ باکتری به لایه‌های عمقی‌تر کمک می‌کند (۵، ۹).

#### ۵-۱-۲- مدولاسیون پاسخ‌های ایمنی

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

#### ۵-۱-۳- بقای باکتری

OMVs نقش دفاعی در بقای *H. pylori* در معده دارند. این وزیکول‌ها می‌توانند آنتی‌بیوتیک‌ها مانند مترونیدازول و کلاریترومایسین را جذب کرده و از دسترسی آن‌ها به باکتری جلوگیری کنند. علاوه بر این، OMVs حاوی آنزیم Urease هستند که با تجزیهٔ اوره به آمونیاک، pH محیط 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 مکانیزم رقابتی به *H. pylori* کمک می‌کند تا به‌عنوان 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 جذب ذرات باکتریوفاژ و جلوگیری از اتصال آن‌ها به سطح باکتری، از تخریب باکتری توسط

مانند تتراسپانین‌ها و پروتئین‌های شوک حرارتی، RNAهای غیرکدکننده مانند miRNA، mRNA، lncRNA، و DNA را حمل کنند. نقش اصلی‌اگرزوم‌ها در بیماری‌های گوارشی به‌ویژه از طریق miRNAها و تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی نمایان می‌شود. این مولکول‌ها می‌توانند به سلول‌های سرطانی یا ایمنی منتقل شده و در پیشرفت بیماری‌هایی مانند سرطان معده و بیماری‌های التهابی روده مؤثر واقع شوند (۳، ۴).

#### ۴- تفاوت‌های ساختاری و مولکولی OMVs و

#### اگرزوم‌ها

تفاوت‌های اصلی بین OMVs و اگرزوم‌ها در نحوهٔ تولید و ترکیب آن‌هاست. OMVs به‌طور مستقیم از غشای بیرونی باکتری‌ها خارج می‌شوند و شامل مولکول‌های خاص باکتریایی مانند *CagA* و *VacA* هستند که می‌توانند به تغییرهای سیگنال‌دهی و ایجاد التهاب منجر شوند. از سوی دیگر، اگرزوم‌ها از سلول‌های میزبان و از طریق فرایندهای اندوزومال تولید می‌شوند و عمدتاً حاوی miRNAها، RNAهای غیرکدکننده و پروتئین‌های میزبان هستند که در تنظیم ایمنی و پیشرفت تومور نقش دارند. این تفاوت‌ها موجب می‌شود که هر یک از این وزیکول‌ها در پاتوژن‌ز بیماری‌های گوارشی نقش‌های خاص و متمایزی ایفا کنند (۵، ۶).

#### ۴-۱- نقش مولکول‌های موجود در OMVs و اگرزوم‌ها

#### در انتقال سیگنال‌ها

نقش OMVs و اگرزوم‌ها در انتقال 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 زخم معده مؤثر باشند. از سوی دیگر، اگرزوم‌ها می‌توانند با انتقال miRNAها از سلول‌های سرطانی به سلول‌های غیرسرطانی، در تغییرهای بیولوژیکی مرتبط با سرطان و پیشرفت آن نقش داشته باشند (۶، ۸).

#### ۵- نقش OMVs و اگرزوم‌ها در پاتوژن‌ز *H. pylori*

#### ۵-۱-۱- OMVs در عفونت *H. pylori*

#### ۵-۱-۱-۱- انتقال عوامل بیماری‌زای باکتریایی

وزیکول‌های غشای بیرونی (OMVs) نقش حیاتی در انتقال فاکتورهای ویروالانس *Helicobacter pylori* مانند *CagA* (Cytotoxin-associated gene A) و (Vacuolating cytotoxin) *VacA* ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها پس از انتقال

سیستم ایمنی فرار کرده و التهاب مزمن را حفظ کند، که به پیشرفت بیماری‌های معده مانند گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده‌ای و آدنوکارسینوم معده کمک می‌کند (۱۴).

### ۳-۶- القای اتوفازی و آپوپتوز

اگزوزوم‌ها و OMVs با القای اتوفازی و آپوپتوز در سلول‌های اپیتلیال معده، به تخریب سد مخاطی و پیشرفت بیماری‌های مرتبط با *H. pylori* کمک می‌کنند. اگزوزوم‌های حاوی *Vaca*، با ایجاد حفره در غشای میتوکندری، فرایند اتوفازی را در سلول‌های اپیتلیال تحریک می‌کنند. اتوفازی در شرایط 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 نفوذپذیری سد مخاطی می‌شود (۵).

به‌علاوه، اگزوزوم‌ها می‌توانند  $TNF-\alpha$  و FasL را انتقال دهند که با فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز در سلول‌های اپیتلیال، به تخریب بافت معده و پیشرفت بیماری‌هایی مانند گاستریت آتروفیک و آدنوکارسینوم معده کمک می‌کنند (۹).

### ۴-۶- تسهیل ارتباط بین سلولی 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 انتقال مولکول‌های سیگنالینگ (مانند سیتوکاین‌ها، miRNAها و پروتئین‌های ویروالانس) به سلول‌های ایمنی دورافتاده، التهاب سیستمیک و عوارض خارج معده‌ای را ایجاد می‌کنند (۳).

التهاب سیستمیک اگزوزوم‌ها می‌توانند  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  را به ماکروفاژها منتقل کنند و با فعال‌سازی آن‌ها، تولید گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها را مهار کرده و به بروز کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی کمک کنند (۳).

عوارض خارج معده‌ای یکی از مهم‌ترین عوارض مرتبط با *H. pylori* کم‌پلاکتی ایمنی است. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های آلوده با حمل آنتی‌ژن‌های باکتریایی (مانند *CagA*)، می‌توانند پاسخ‌های خودایمنی درمقابل پلاکت‌ها را فعال کرده و منجر به تخریب پلاکت‌ها و بروز Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) شوند (۳).

### ۷- مسیرهای سیگنالینگ مولکولی فعال‌شده

#### توسط OMVs و اگزوزوم‌ها

#### ۱-۷- مسیر NF- $\kappa$ B

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*

#### ۱-۶- تقویت اثرهای پاتوژنی

اگزوزوم‌ها که وزیکول‌های خارج سلولی کوچک (۳۰-۱۵۰ نانومتر) هستند، نقش مهمی در انتقال عوامل بیماری‌زای *Helicobacter pylori* و القای تغییرهای پاتولوژیک در سلول‌های مجاور ایفا می‌کنند. سلول‌های اپیتلیال معده آلوده به *H. pylori* اگزوزوم‌هایی ترشح می‌کنند که حاوی فاکتورهای ویروالانس باکتری مانند *CagA* و *Vaca* هستند. انتقال *CagA* به سلول‌های مجاور، مسیرهای سیگنالینگ سلولی مانند JAK-STAT و PI3K/Akt را فعال می‌کند که در نهایت منجر به تغییرهای پیش سرطانی 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 تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با التهاب و سرطان کمک می‌کنند. به‌عنوان مثال، miR-155 با هدف قرار دادن SHIP1 یک تنظیم‌کننده منفی مسیر PI3K/Akt، سیگنالینگ التهابی را تقویت کرده و به پیشرفت التهاب مزمن و تغییرهای نئوپلاستیک در مخاط معده را می‌افزاید (۱۳).

#### ۲-۶- مدولاسیون پاسخ‌های ایمنی

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های آلوده به *H. pylori* نقش پیچیده‌ای در تنظیم پاسخ‌های ایمنی میزبان ایفا می‌کنند. این اگزوزوم‌ها حاوی مولکول‌های سرکوب‌کننده ایمنی مانند TGF- $\beta$  و PD-L1 هستند که پاسخ ایمنی تطبیقی را سرکوب می‌کنند. TGF- $\beta$  با مهار فعالیت سلول‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) و افزایش تمایز سلول‌های T تنظیمی Tregs، از پاسخ ایمنی ضدباکتریایی جلوگیری می‌کند. همچنین، PD-L1 با اتصال به گیرنده PD-1 روی سلول‌های T، سیگنال‌های مهارکننده 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 فعال‌سازی مسیر IL-6/R/STAT3، التهاب موضعی و رگ‌زایی را در مخاط معده تقویت می‌کنند. این فعال‌سازی نه تنها به افزایش التهاب کمک می‌کند، بلکه به تشکیل عروق جدید در تومورهای معده نیز می‌افزاید (۱۳) این دوگانگی در عملکرد اگزوزوم‌ها (هم سرکوب ایمنی و هم القای التهاب) به *H. pylori* اجازه می‌دهد تا از شناسایی

مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt یکی از مسیرهای کلیدی در تنظیم فرایندهای بقا، رشد و متابولیسم سلولی است که در بسیاری از بیماری‌های گوارشی، به‌ویژه سرطان معده نقش مهمی ایفا می‌کند. عفونت با *H. pylori* و ارتباط آن با OMVs و آگزوزوم‌ها، تأثیرهای زیادی بر این مسیر سیگنالینگ دارند. در عفونت با *H. pylori*، OMVs و آگزوزوم‌های ناشی از سلول‌های آلوده به این باکتری می‌توانند از طریق فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt، موجب افزایش بقا و تکثیر سلول‌های سرطانی شوند. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که این مسیر می‌تواند در سلول‌های سرطانی معده، با تغییرهایی در بیان پروتئین‌های تنظیم‌کننده مانند Akt و ERK، منجر به تسریع تکثیر سلولی گردد. به‌ویژه، OMVs از *H. pylori* به‌طور خاص قادرند مسیر PI3K/Akt را در سلول‌های اپیتلیال معده فعال کنند و بدین ترتیب، بقا و رشد سلول‌ها را در شرایط عفونت مزمن افزایش دهند (۱۷).

این اثرها علاوه بر فرایندهای تکثیر و بقا، می‌تواند بر متابولیسم سلولی نیز تأثیرگذار باشد. در عفونت مزمن، تغییرهایی در مسیرهای متابولیک سلول ممکن است منجر به اختلال در تنظیم انرژی و افزایش پاسخ‌های التهابی شود، که در نهایت به پیشرفت سرطان‌های گوارشی کمک می‌کند. فعال‌سازی این مسیر سیگنالینگ می‌تواند شرایطی را برای پیشرفت بیماری‌های گوارشی و تسهیل فرایندهای آنژیوژنز (تشکیل عروق خونی جدید) فراهم کند، که نقش مهمی در توسعه سرطان معده ایفا می‌کند (۱۱).

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

#### ۷-۴- مسیر Wnt/β-catenin: نقش این مسیر در تکثیر

##### سلولی، تمایز و هموستازی بافت

مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin یکی از مسیرهای مهم در تنظیم فرایندهای تکثیر سلولی، تمایز و هموستازی بافت است. این مسیر به‌ویژه در شرایطی که سلول‌ها به‌طور غیرطبیعی تکثیر می‌کنند، از جمله در سرطان‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است. در حالت طبیعی، مسیر Wnt/β-catenin مسئول تنظیم فرایندهای بیولوژیکی و حفظ توازن سلولی است. باین‌حال، فعال‌سازی غیرطبیعی این مسیر در اثر عفونت با *Helicobacter*

OMVs و آگزوزوم‌های مشتق‌شده از *Helicobacter pylori* نقش کلیدی در فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ NF-κB دارند. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که این وزیکول‌ها می‌توانند فعال‌سازی NF-κB را در سلول‌های اپیتلیال معده تحریک کرده و باعث ترشح سیتوکاین‌های التهابی مانند IL-8 شوند. این فرایند در ایجاد التهاب مزمن و پیشرفت بیماری‌های گوارشی، به‌ویژه گاستریت و سرطان معده تأثیرگذار است. برای مثال، OMVs مشتق‌شده از سویه‌های باکتریایی *H. pylori* که از بیماران مبتلا به سرطان معده یا زخم معده ایزوله شده‌اند، ترشح IL-8 را در سطوح بالاتری نسبت به سویه‌های مرتبط با گاستریت تحریک می‌کنند (۱۰).

آگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های آلوده نیز مشابه OMVs، می‌توانند فعال‌سازی مسیر NF-κB را در ماکروفاژها افزایش داده و به ترشح فاکتورهای پروالتهابی منجر شوند که در پیشرفت سرطان معده نقش دارند. این فعال‌سازی مزمن موجب ایجاد یک محیط التهابی می‌شود که به‌طور پیوسته سیستم ایمنی را تحریک کرده و به آسیب بافتی کمک می‌کند.

#### ۷-۲- مسیر MAPK

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

همچنین *H. pylori* می‌تواند از طریق مسیرهای مختلف MAPK مانند p38 MAPK و COX-2-PGE2، بیان VEGF (فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی) را افزایش دهد و فرایند آنژیوژنز را در سرطان معده تحریک کند (۱۶). OMVs و آگزوزوم‌ها از طریق انتقال آنتی‌ژن‌های باکتریایی به سلول‌های میزبان، این مسیر را فعال کرده و در نهایت باعث تغییراتی در تنظیم 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 پیشرفت بیماری‌های گوارشی و سرطان‌های مرتبط با *H. pylori* کمک کنند (۳).

#### ۷-۳- مسیر PI3K/Akt تأثیر OMVs و آگزوزوم‌ها بر

##### مسیر PI3K/Akt در بقای سلول، رشد و متابولیسم

می‌شود (۵). در حالت‌های پیشرفته سرطان، این مسیر می‌تواند نقش دوگانه‌ای ایفا کند. در مراحل اولیه سرطان،  $TGF-\beta$  باعث مهار رشد تومور می‌شود، اما در مراحل پیشرفته‌تر می‌تواند به تهاجم و متاستاز کمک کند. این ویژگی پیچیده ناشی از تعامل‌های مسیر  $TGF-\beta$  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 غشایی بیرونی) ناشی از *Helicobacter pylori* می‌توانند باعث افزایش بیان ژن‌های مرتبط با مسیر  $TGF-\beta$ /SMAD در سلول‌های هیپاتوسلولار کارسینوما (HCC) شوند. این تغییرها ممکن است رفتار تهاجمی سلول‌های سرطانی را تحت تأثیر قرار دهد، درحالی‌که آگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های اپیتلیالی معده تأثیری بر مسیر  $TGF-\beta$ /SMAD ندارند (۲۰).

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

#### ۷-۷- تأثیر $TGF-\beta$ /SMAD بر آپوپتوز

مسیر  $TGF-\beta$  همچنین در تنظیم آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده) تأثیر دارد. در شرایط طبیعی،  $TGF-\beta$  معمولاً از آپوپتوز جلوگیری می‌کند. با این حال، در شرایط پاتولوژیک، به‌ویژه در سلول‌های سرطانی، این مسیر می‌تواند باعث فرار سلول‌ها از آپوپتوز شود و اجازه دهد که سلول‌ها بدون کنترل تقسیم شوند و به بافت‌های مجاور نفوذ کنند. این پدیده یکی از ویژگی‌های کلیدی پیشرفت سرطان و متاستاز است (۲۴).

به‌علاوه، در برخی سرطان‌ها مانند هیپاتوسلولار کارسینوما (HCC)، *H. pylori* می‌تواند با تولید آگزوزوم‌ها و وزیکول‌های غشایی (OMVs) مسیر  $TGF-\beta$ /SMAD را فعال کند و این امر می‌تواند منجر به تغییرهایی در رفتار سلول‌های سرطانی و تشدید ویژگی‌های تهاجمی آن‌ها شود (۲۲).

#### ۷-۸- نقش OMVs و آگزوزوم‌ها در مسیر $TGF-\beta$ /SMAD

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

*pylori* می‌تواند به تکثیر بی‌رویه سلول‌ها و ایجاد سرطان‌های مختلف، به‌ویژه سرطان معده منجر شود (۱۸).

در شرایط عفونت با *H. pylori*، فعال‌سازی مسیر  $Wnt/\beta$ -catenin از طریق مکانیزم‌های مختلفی نظیر افزایش بیان گیرنده‌های  $c$ -Met، EGFR، و کاهش فعالیت سرکوب‌کننده‌هایی مانند Runx3 و TFF1 رخ می‌دهد. این تغییرها موجب فعال‌سازی غیرطبیعی  $\beta$ -catenin و انتقال آن به هسته سلول‌ها می‌شود که به نوبه خود موجب افزایش تولید سلول‌های بنیادی سرطانی و تکثیر بی‌رویه سلول‌ها می‌گردد. در نهایت، این فرایند می‌تواند به بروز بیماری‌های التهابی مزمن و سرطان‌های گوارشی منجر شود (۱۹).

این فعال‌سازی غیرطبیعی همچنین می‌تواند در هموستازی بافت‌های گوارشی اختلال ایجاد کند. در بافت‌های گوارشی مانند معده، مسیر  $Wnt/\beta$ -catenin نقش مهمی در حفظ ساختار و تمایز سلول‌های اپیتلیالی دارد. در عفونت با *H. pylori*، این مسیر به‌طور غیرطبیعی فعال می‌شود و به افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیالی معده و در نتیجه تشکیل تومورهای سرطانی کمک می‌کند.

علاوه بر این، تحقیق‌هایی نشان داده‌اند که فعال‌سازی غیرطبیعی این مسیر در اثر عفونت با *H. pylori* نه تنها به بروز سرطان‌های گوارشی کمک می‌کند، بلکه می‌تواند باعث افزایش مقاومت تومورها به درمان‌های شیمیایی و بهبود بقا و رشد تومورها شود. این تغییرها در نهایت موجب بدتر شدن پیش‌آگهی بیماری‌های گوارشی و سرطان‌های معده می‌شود (۱۸، ۱۹).

#### ۷-۵- مسیر $TGF-\beta$ /SMAD: تأثیر بر رشد سلول‌ها،

##### تمایز و آپوپتوز

مسیر  $TGF-\beta$ /SMAD یکی از مسیرهای سیگنال‌دهی مهم است که در تنظیم فرایندهای سلولی مانند رشد، تمایز و آپوپتوز نقش حیاتی ایفا می‌کند. این مسیر با اتصال فاکتور رشد تحول‌زای بتا ( $TGF-\beta$ ) به گیرنده‌های سلولی، سیگنال‌هایی را به داخل سلول منتقل کرده و پروتئین‌های SMAD را فعال می‌کند. این فعال‌سازی منجر به تغییر در فعالیت‌های ژنی می‌شود که تنظیم‌کننده رشد و تکثیر سلولی هستند (۲۰).

#### ۷-۶- تأثیر $TGF-\beta$ /SMAD بر تمایز سلولی

مسیر  $TGF-\beta$  به‌طور معمول به‌عنوان مهارکننده رشد عمل می‌کند و با فعال‌سازی گیرنده‌های  $TGF-\beta$ ، پروتئین‌های SMAD2/3 وارد هسته سلول شده و ژن‌های مهارکننده رشد را فعال می‌کنند. این امر مانع از تقسیم غیرضروری سلول‌ها

## ۸-۲- مکانیزم‌های آزادسازی محتویات از OMVs و اگزوزوم‌ها

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

پس از داخلی شدن، OMVs و 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 محتویات خود را به سیتوپلاسم سلول می‌رسانند. این فرایند از طریق ادغام غشای وزیکولی با غشای سلول می‌انجام می‌شود (۲۶) و در مورد تنظیم آزادسازی بدین صورت است که آزادسازی محتویات وزیکول‌ها تحت تأثیر سیگنال‌دهی‌های داخل‌سلولی قرار دارد که می‌تواند به شرایط محیطی یا تعامل‌های گیرنده-لیگاند بستگی داشته باشد (۲۱).

## ۸-۳- مدولاسیون عملکردهای سلولی

محتویات آزاد شده از OMVs و اگزوزوم‌ها می‌توانند تأثیرهای قابل توجهی بر فرایندهای سلولی میزبان داشته باشند. این تغییرها می‌توانند بر سیگنال‌دهی سلولی، بیان ژن‌ها و پاسخ‌های ایمنی تأثیر بگذارند.

تأثیر بر مسیرهای سیگنال‌دهی OMVs بدین صورت است که قادرند مسیرهای سیگنال‌دهی خاصی را در سلول‌های میزبان فعال کنند. برای مثال، OMVs تولیدشده توسط *Helicobacter pylori* می‌توانند بیان ژن‌های مرتبط با مسیر TGF- $\beta$ /SMAD را در سلول‌های سرطانی کبد افزایش دهند که این امر می‌تواند به رفتار تهاجمی آن‌ها کمک کند (۲۰).

در فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی OMVs نیز حاوی PAMPs (الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن) هستند که از طریق گیرنده‌های شناسایی الگو (PRRs) در سیستم ایمنی میزبان موجب ترشح سیتوکاین‌های التهابی می‌شوند. این امر می‌تواند باعث فعال شدن پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی، نظیر فعال شدن سلول‌های T و B گردد (۲۷).

و در اثر محدود اگزوزوم‌ها نیز برخلاف OMVs، اگزوزوم‌ها تأثیر کمتری بر مسیرهای سیگنال‌دهی و واکنش‌های ایمنی دارند. به‌عنوان مثال، اگزوزوم‌های آزاد شده از سلول‌های گاستریک تحت تأثیر OMVs *H. pylori* تأثیرهای کمی بر بیان ژن‌های مرتبط با مسیر TGF- $\beta$ /SMAD داشته‌اند (۲۰).

مانند TGF- $\beta$  را به سلول‌های میزبان منتقل کرده و موجب فعال‌سازی مسیر TGF- $\beta$ /SMAD شوند. این فعال‌سازی می‌تواند باعث تغییراتی در رفتار سلول‌ها شده و در نهایت به گسترش سرطان و افزایش 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 تهاجم سلولی را تسهیل نمایند (۳). مسیر TGF- $\beta$ /SMAD با تنظیم دقیق رشد سلولی، تمایز و آپوپتوز، نقش حیاتی در فیزیولوژی سلولی دارد. با این حال، در شرایط بیماری‌زا، به‌ویژه در سرطان‌ها، این مسیر می‌تواند با تنظیم نامناسب این فرایندها موجب پیشرفت بیماری و گسترش تومور شود. از این رو، این مسیر به‌عنوان یک هدف بالقوه برای درمان‌های نوین در سرطان‌ها و بیماری‌های التهابی مورد توجه است. همچنین، تحقیق‌های بیشتر در خصوص تأثیرهای باکتری‌ها مانند *H. pylori* بر این مسیر می‌تواند به شناسایی روش‌های درمانی جدید کمک کند.

## ۸-۱- مکانیزم‌های داخلی شدن وزیکول‌ها و آزادسازی محتویات

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

پذیرش وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs) و اگزوزوم‌ها توسط سلول‌های میزبان از طریق فرایندهای مختلف آندوسیتوز انجام می‌شود. این فرایندها شامل وارد شدن مواد به داخل سلول از طریق فرورفتگی غشای سلولی و تشکیل وزیکول‌هایی هستند که این مواد را به درون 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 فیزیکی وزیکول‌ها نظیر اندازه و بار منفی آن‌ها صورت می‌گیرد (۲۳).

ماکروپینوسیتوز نیز برای وزیکول‌های بزرگ‌تر، مانند OMVs، این فرایند در جذب سلولی آن‌ها اهمیت دارد. این نوع آندوسیتوز از طریق تشکیل چین‌خوردگی‌هایی در غشای سلول و فرایندهای وابسته به اکتین انجام می‌شود (۲۴).

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

## ۹-۲- تأثیر OMVs و آگزوزومها در پیشرفتِ تومور و

### سرطانِ معده: مکانیسمها و مسیرهای سیگنال دهی

پیشرفتِ سرطانِ معده به مجموعه‌ای پیچیده از تغییرهای مولکولی و سیگنال‌دهی‌های سلولی نیاز دارد که توسط عوامل مختلفی نظیر *H. pylori* و وزیکول‌های آن ایجاد می‌شود. OMVs و آگزوزومها به‌عنوان عامل‌های مهم در فرایندهای التهابی و تومورزای معده عمل می‌کنند و قادرند مسیرهای سیگنال‌دهی 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- $\beta$ /SMAD را فعال کنند. این مسیرها نقش مهمی در تنظیم رشد سلولی، تهاجم و تکثیر سلول‌های سرطانی ایفا می‌کنند. برای مثال، فعال‌سازیِ این مسیر می‌تواند باعث افزایش بیان ژن‌هایی شود که به تهاجم سلول‌های سرطانی کمک می‌کنند. این اثرها باعث می‌شوند که OMVs نه تنها به توسعه تومور کمک کنند، بلکه پیشرفتِ آن را تسهیل نمایند (۲۰).

نقش آگزوزومها در انتقالِ فاکتورهای سرطان‌زای زیستی نیز بدین صورت است که آگزوزومها نیز نقش مؤثری در گسترش سرطان معده ایفا می‌کنند. این وزیکول‌ها می‌توانند حامل فاکتورهای رشد و پروتئین‌های سرطان‌زا باشند که موجب فعال‌سازیِ فرایندهای آنژیوژنیک و مهاجرت سلولی می‌شوند. به این ترتیب، آگزوزومها به سلول‌های سرطانی مجاور منتقل می‌شوند و آن‌ها را برای مهاجرت به بافت‌های دورتر و ایجاد تهاجم 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 آگزوزومها در سرطانِ معده

عوامل مولکولی که از طریق OMVs و آگزوزومها انتقال می‌یابند، می‌توانند تغییرهای پاتوفیزیولوژیک قابل توجهی در محیط میکروتومور ایجاد کنند و همچنین در تهاجم و پیشرفتِ سرطان معده تأثیرگذار باشند.

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

در مجموع، OMVs نقش اساسی در تغییر عملکردهای سلولی میزبان دارند، به‌ویژه در تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی و واکنش‌های ایمنی (۲۸).

## ۹- OMVs و آگزوزومها در التهابِ مزمنِ معده،

### پیشرفتِ تومور و سرطانِ معده

## ۹-۱- نقش OMVs و آگزوزومها در التهابِ مزمنِ معده:

### مسیرهای سیگنال‌دهی و تغییرهای پاتولوژیک

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

تحریک پاسخ‌های ایمنی و التهابِ OMVs به دلیل دارا بودن الگوهای مولکولی پاتوژن (PAMPs)، قادرند از طریق گیرنده‌های شناسایی الگو (PRRs) در سلول‌های ایمنی میزبان، واکنش‌های التهابی شدید ایجاد کنند. در عفونت‌های *H. pylori* این وزیکول‌ها به‌طور مستقیم موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌شوند. یکی از مهم‌ترین اثرهای این فرایند، ترشح سیتوکاین‌های التهابی است که باعث تشدید التهاب و افزایش آسیب به مخاط معده می‌گردد. به این ترتیب، OMVs به‌عنوان مولکول‌های فعال‌کننده سیستم ایمنی، زمینه‌ساز توسعه گاستریتِ مزمن و سایر آسیب‌های گوارشی هستند (۲۷).

مختل شدن سد گوارشی و افزایش نفوذپذیری که یکی از ویژگی‌های کلیدی OMVs و تأثیر آن‌ها بر غشای مخاط معده است. این وزیکول‌ها قادرند با تغییر نفوذپذیری غشای سلولی و مختل کردن سد گوارشی، به تسهیل نفوذ باکتری‌ها و مواد مضر به بافت‌های عمقی معده کمک کنند. از این رو، OMVs به‌طور غیرمستقیم باعث افزایش خطر عفونت‌های مزمن و توسعه زخم‌های معده می‌شوند. در این راستا، OMVs به‌طور خاص بر اپیتلیوم معده تأثیر گذاشته و به تسهیل گسترش پاتوژن‌ها کمک می‌کنند. این فرایندها، محیطی مناسب برای تداوم التهاب و تغییرهای پاتولوژیک فراهم می‌آورد که در نهایت به توسعه بیماری‌های مزمن معده نظیر زخم‌ها و حتی سرطان معده می‌انجامد (۲۸).

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

اگزوزوم‌ها، به‌عنوان 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 تنظیم فعالیت ژن‌های مرتبط با تهاجم و متاستاز کمک می‌کنند. این miRNAها با تنظیم فرایندهای اپی‌ژنتیکی و تغییرهای بیان ژن‌ها، نقش عمده‌ای در مهاجرت و نفوذ سلول‌های توموری به بافت‌های مجاور ایفا می‌کنند. همچنین، پروتئین‌های خاص مانند VEGF و MMPs که در اگزوزوم‌ها حضور دارند، به‌طور مستقیم به گسترش تومور و متاستاز کمک می‌کنند (۲۶).

و در مهاجرت و تهاجم سلول‌های توموری نیز انتقال فاکتورهای مهاجرتی و آنژیوژنیک از طریق اگزوزوم‌ها به سلول‌های سرطانی می‌تواند به افزایش قابلیت مهاجرت و تهاجم آن‌ها کمک کند. این وزیکول‌ها موجب فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با رشد و توسعه تومور، مانند مسیر PI3K/Akt، شده و بدین ترتیب به پیشرفتِ سرطانِ معده سرعت می‌بخشند (۲۶).

#### ۱۰- تأثیر OMVs و اگزوزوم‌ها بر رفتار سلول‌ها در

##### میکرومحیطِ تومور

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

و در فعال‌سازیِ مسیرهای آنکوژنیک OMVs نیز می‌توانند مسیرهای سیگنال‌دهی آنکوژنیک مانند Wnt/ $\beta$ -catenin و TGF- $\beta$ /SMAD را فعال کنند. این مسیرها نقش حیاتی در تنظیم فرایندهای سلولی مانند تکثیر، تمایز و مهاجرت دارند. برای مثال، مسیر Wnt/ $\beta$ -catenin با فعال‌سازی ژن‌های مرتبط با رشد سلولی، موجب تسهیل تهاجم و توسعه تومور می‌شود. همچنین، مسیر TGF- $\beta$ /SMAD در تنظیم فرایندهای فیبروز و متاستاز دخیل است و می‌تواند در محیط 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 انتقال پروتئین‌ها و miRNAهایی که بر رفتار سلول‌های توموری تأثیر

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 انتقال مولکول‌های ایمنی، به سیستم‌ایمنی 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 باعث کاهش اثربخشی درمان‌های ایمنی در سرطانِ معده شوند و تهاجمِ تومور را افزایش دهند (۲۷).

#### ۹-۴- پیشرفتِ تومور و سرطانِ 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 *VacA* و *CagA* هستند که در فرایندهای التهاب مزمن و سرطان‌زایی نقش مهمی ایفا می‌کنند.

در انتقال عوامل آنکوژنیک نیز پروتئین‌های *VacA* و *CagA* موجود در OMVs می‌توانند با ورود به سلول‌های اپیتلیالِ معده، سیگنال‌دهی سلولی را مختل کرده و تغییرهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در این سلول‌ها ایجاد کنند. برای مثال، *CagA* می‌تواند مسیرهای سیگنال‌دهی مانند NF- $\kappa$ B را فعال کرده و منجر به افزایش ترشح سیتوکاین‌های التهابی مانند IL-8 شود. این سیتوکاین‌ها نه تنها موجب جذب سلول‌های ایمنی به محل عفونت می‌شوند، بلکه به‌طور غیرمستقیم، محیطی مزمن و التهابی ایجاد می‌کنند که زمینه‌ساز تغییرهای ژنتیکی و جهش‌های سلولی است (۱۰، ۲۹).

در التهاب مزمن و پیشرفتِ سرطانِ معده نیز این مهم قابل اشاره است که تحریک التهاب مزمن ناشی از OMVs می‌تواند باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو شود که DNA سلول‌های معده را آسیب می‌زند. این آسیب‌های ژنتیکی می‌توانند منجر به تغییرهایی در رفتار سلول‌ها و فعال‌سازیِ مسیرهای آنکوژنیک شوند که پیشرفتِ سرطانِ معده را تسهیل می‌کنند (۲۹).

علاوه بر miRNAها، اگزوزومها پروتئین‌هایی را نیز منتقل می‌کنند که می‌توانند مسیرهای سیگنال‌دهی مختلف را در سلول‌های هدف فعال کنند. برای مثال، CD97 که در اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های سرطانی معده یافت می‌شود، می‌تواند مسیر MAPK را فعال کرده و موجب افزایش تکثیر و مهاجم سلول‌های توموری گردد. فعال‌سازی این مسیر سیگنال‌دهی نه تنها موجب افزایش فعالیت‌های مهاجمی سلول‌ها می‌شود، بلکه نقش مهمی در گسترش تومور و مهاجرت آن به بافت‌های مجاور ایفا می‌کند (۳۳).

## ۱۱- ایجاد میکرومحیط پیش‌مناسباتیک توسط اگزوزومها

یکی از عملکردهای کلیدی اگزوزومها در متاستاز، ایجاد محیط‌های پیش‌مناسباتیک در ارگان‌های دوردست است. اگزوزومها می‌توانند با حمل miRNAها و پروتئین‌ها به بافت‌های مختلف مانند کبد، محیطی مناسب برای پذیرش سلول‌های سرطانی و تسهیل رشد آن‌ها فراهم کنند. برای مثال، اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سرطانی معده که حاوی miR-519a-3p هستند، می‌توانند موجب تغییر جهت‌گیری ماکروفاژهای کبدی به سمت حالت M2-like شوند. این تغییرها موجب تحریک آنژیوژنز و فراهم کردن فضای مناسب برای رشد متاستاتیک می‌شود (۳۴).

## ۱۲- اگزوزومها و تغییرهایی در ماکروفاژها و سلول‌های میکرومحیط تومور

اگزوزومها قادرند تا تغییرهای عمده‌ای در سلول‌های اطراف تومور ایجاد کنند که در نهایت منجر به تسهیل متاستاز می‌شود. به‌عنوان مثال miR-21-5p موجود در اگزوزومها می‌تواند تغییرهایی در سلول‌های مزوتلیالی صفاقی ایجاد کرده و به تسهیل متاستاز صفاقی کمک کند. این miRNA از طریق تحریک انتقال مزوتلیال به مزانشیمال، زمینه را برای گسترش تومور فراهم می‌آورد (۳۳). این تغییرها در سلول‌های میزبان به تسهیل مهاجرت و تکثیر سلول‌های سرطانی کمک می‌کند و در نهایت به پیشرفت تومور در بافت‌های دوردست منجر می‌شود.

## ۱۳- تأثیر OMVs و اگزوزومها بر مسیرهای سیگنال‌دهی اونکوژنیک در میکرومحیط تومور: تمرکز بر مسیرهای Wnt/ $\beta$ -catenin و TGF- $\beta$ /Smad

می‌گذارند، موجب افزایش فعالیت‌های مهاجرتی و مهاجمی سلول‌ها شوند. این تغییرها می‌توانند به ایجاد بستر مناسبی برای متاستاز و گسترش تومور به سایر ارگان‌ها منجر شوند (۳۰). به‌طور کلی، OMVs و اگزوزومها با انتقال فاکتورهای اونکوژنیک، تحریک التهاب مزمن و فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی خاص، نقش مهمی در آغاز، پیشرفت و گسترش سرطانی معده دارند. شناخت دقیق‌تر این مکانیسم‌ها می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمند و پیشگیرانه برای سرطانی معده کمک کند.

## ۱۰-۱- پیشرفت تومور و سرطانی معده: نقش اگزوزومها در متاستاز و گسترش سرطانی معده

سرطانی معده، یکی از شایع‌ترین سرطانی‌ها در سطح جهانی است و متاستاز یا گسترش آن به سایر ارگان‌ها یکی از چالش‌های عمده در درمان این بیماری به‌شمار می‌آید. اگزوزومها، وزیکول‌های خارج‌سلولی که توسط سلول‌های سرطانی ترشح می‌شوند، نقش اساسی در فرایند متاستاز دارند. این وزیکول‌ها حاوی miRNAها و پروتئین‌هایی هستند که می‌توانند به سلول‌های میزبان منتقل شوند و فرایندهای متعددی مانند مهاجم سلولی و تغییرهای میکرومحیط تومور را تحریک کنند (۳۰).

## ۱۰-۲- نقش اگزوزومها در انتقال miRNAها و تسهیل مهاجم تومور

اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های سرطانی معده حاوی miRNAهایی هستند که در مهاجم و متاستاز سرطانی نقش اساسی دارند. به‌عنوان نمونه miR-196a-1 که از سلول‌های سرطانی معده با توان مهاجمی بالا ترشح می‌شود، قادر است به سلول‌های سرطانی با توان مهاجمی پایین منتقل شود. این miRNA با هدف قرار دادن SFRP1، باعث افزایش مهاجم و متاستاز این سلول‌ها می‌شود و به این ترتیب، عبور سلول‌های سرطانی از سد‌های بافتی را تسهیل کرده و احتمال متاستاز را افزایش می‌دهد (۳۱). همچنین، miR-106a که از اگزوزوم‌های سلول‌های سرطانی معده آزاد می‌شود، می‌تواند با هدف قرار دادن Smad7 در سلول‌های مزوتلیالی، متاستاز به صفاق را تحریک کند. این میکروRNA موجب تغییرهایی در گذر مزوتلیال به مزانشیمال (MMT) و مهاجم سلول‌های سرطانی به بافت‌های اطراف می‌شود (۳۲).

## ۱۰-۳- اگزوزومها و انتقال پروتئین‌ها برای تحریک مسیرهای سیگنال‌دهی

بنیادی مزانشیمی (MSCs) به فیبروبلاست‌های کارسینومی (CAFs) شوند و این تمایز افزایش آسترومای فیبروتیک را به همراه خواهد داشت که برای رشد و متاستاز تومور بسیار حیاتی است (۳۵).

مطالعه‌ها نشان داده‌اند که OMVs استخراج‌شده از *H. pylori* می‌توانند سیگنال‌دهی  $TGF-\beta$  را در سلول‌های میزبان افزایش دهند و موجب تغییرهای قابل توجهی در رفتار سلول‌های ایمنی شوند. این تغییرها منجر به ایجاد محیطی پروالتهابی و پروتومورژیک می‌شود که به تسهیل رشد تومور کمک می‌کند (۲۰).

### ۱۳-۳- تعامل مسیره‌های $TGF-\beta$ /Smad و $Wnt/\beta$ -catenin

هر دو مسیر  $TGF-\beta$ /Smad و  $Wnt/\beta$ -catenin در پیشرفت سرطان و متاستاز نقش‌های اساسی ایفا می‌کنند و معمولاً برای ترویج رشد تومور و گسترش آن با یکدیگر تعامل دارند. مطالعه‌هایی نشان داده‌اند که سیگنال‌دهی  $TGF-\beta$  می‌تواند موجب افزایش بیان لیگاند‌های  $Wnt$  شده و در نتیجه مسیر  $\beta$ -catenin را فعال کند. از سوی دیگر،  $\beta$ -catenin می‌تواند فعالیت ترانسکرپشن‌گیرنده‌های  $TGF-\beta$  را افزایش دهد و این به ایجاد یک حلقه بازخورد پروتومورژیک منجر می‌شود که باعث تقویت رشد تومور و متاستاز می‌گردد.

اگزوزوم‌ها و OMVs می‌توانند این تعامل‌ها را تسهیل کنند و با انتقال مولکول‌های مرتبط با  $Wnt$  و  $TGF-\beta$  ارتباط بین سلول‌های توموری و سلول‌های استرومال در TME را تنظیم کنند. این فرایند نه تنها موجب تکثیر سلولی می‌شود بلکه فعالیت‌های دیگر مانند آنژیوژنز، سرکوب ایمنی و متاستاز را نیز تحریک می‌کند (۳۵).

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

اگزوزوم‌ها و OMVs با فعال‌سازی مسیره‌های  $Wnt/\beta$ -catenin و  $TGF-\beta$ /Smad تأثیر زیادی بر مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی دارند. فعال‌سازی این مسیره‌ها منجر به افزایش بیان ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) می‌شود که باعث تخریب ماتریکس خارج سلولی و تسهیل مهاجرت سلول‌های سرطانی می‌شود. همچنین، miRNAs موجود در اگزوزوم‌ها می‌توانند بیان ژن‌های سرکوبگر تومور را مهار کنند و در نتیجه توانایی تهاجمی سلول‌های سرطانی را افزایش دهند.

علاوه بر این، سیگنال‌دهی  $TGF-\beta$  به‌طور مستقیم به فرار ایمنی کمک می‌کند. این مسیر با تحریک تولید سلول‌های T تنظیمی (Treg) که پاسخ ایمنی ضدتوموری را مهار می‌کنند، موجب گسترش و بقای سلول‌های سرطانی در برابر حملات ایمنی می‌شود. مسیر  $Wnt/\beta$ -catenin نیز با کاهش بیان پروتئین‌های ایمنی مانند PD-L1

وزیکول‌های خارج سلولی (EVs)، شامل اگزوزوم‌ها و وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs)، به‌عنوان واسطه‌های کلیدی در ارتباط‌های بین سلولی در میکرومحیط تومور (TME) شناخته شده‌اند. این وزیکول‌ها نقشی اساسی در تنظیم پیشرفت سرطان از طریق مدولاسیون مسیره‌های سیگنال‌دهی مختلف دارند. به‌ویژه، اگزوزوم‌ها و OMVs که از سلول‌های سرطانی معده استخراج می‌شوند، به‌طور ویژه بر دو مسیر سیگنال‌دهی اونکوژنیک مهم، یعنی مسیره‌های  $Wnt/\beta$ -catenin و  $TGF-\beta$ /Smad تأثیر می‌گذارند. در این بخش، تأثیر این وزیکول‌ها بر رفتار سلولی و نقش آن‌ها در پیشرفت سرطان معده بررسی خواهد شد.

### ۱۳-۱- نقش اگزوزوم‌ها و OMVs در فعال‌سازی مسیره

#### $Wnt/\beta$ -catenin

مسیره  $Wnt/\beta$ -catenin به تنظیم فرایندهای حیاتی سلولی مانند تکثیر، تمایز و بقا کمک می‌کند و اختلال در آن به‌طور معمول با سرطان‌ها به‌ویژه سرطان معده ارتباط دارد. اگزوزوم‌ها و OMVs از سلول‌های سرطانی معده می‌توانند این مسیره را فعال کنند. به‌طور خاص، اگزوزوم‌ها با انتقال فاکتورهای خاص می‌توانند مسیره  $Wnt/\beta$ -catenin را در سلول‌های پذیرنده فعال کنند. تحقیق‌ها نشان می‌دهند که اگزوزوم‌ها می‌توانند پروتئین‌هایی را که باعث تجمع  $\beta$ -catenin در هسته می‌شوند، منتقل کنند و این تجمع موجب فعال‌سازی ترانسکرپشن 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 شناسایی شده که می‌تواند با فعال‌سازی مسیره  $Wnt/\beta$ -catenin موجب رشد و مهاجرت سلول‌های سرطانی معده گردد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که انتقال miRNA از طریق اگزوزوم‌ها می‌تواند به‌طور غیرمستقیم بر رفتار سلول‌ها در تومور و متاستاز تأثیر بگذارد (۳۲).

### ۱۳-۲- تأثیر اگزوزوم‌ها و OMVs بر مسیره $TGF-\beta$ /Smad

مسیره سیگنال‌دهی  $TGF-\beta$ /Smad در تنظیم فرایندهای مختلف سلولی از جمله رشد، تمایز و آپوپتوز اهمیت دارد. در سرطان معده، این مسیر به‌طور عمده باعث فرایند انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) می‌شود که می‌تواند منجر به فرار از ایمنی و پیشرفت تومور گردد. اگزوزوم‌ها و OMVs استخراج‌شده از سلول‌های سرطانی معده می‌توانند این مسیره را فعال کنند و بر فرایندهای پیش‌متاستاتیک و انطباق سلول‌ها در TME تأثیر بگذارند. به‌ویژه، اگزوزوم‌ها می‌توانند باعث تمایز سلول‌های

معدۀ 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 افزایش ترشح سیتوکاین‌های التهابی و تسهیل رشد تومور می‌شود (۱۳).

**۱۴-۳- نقش miR-1246 در لیمفانژیوز و متاستاز غدد لنفاوی**  
 اگزوزوم‌ها همچنین می‌توانند miRNAهایی را حمل کنند که متاستاز و تشکیل لیمفانژیوز را تسهیل می‌کنند. در مطالعه‌ای توسط لو و همکاران در سال ۲۰۲۳، نشان داده شد که اگزوزوم‌های مشتق از سرطان معدۀ آلوده به هلیکوباکتر پیلوری حاوی miR-1246 هستند که از طریق هدف قرار دادن GSK3β، β-Catenin و MMP7 در سلول‌های اندوتلیالی لنفاوی، باعث بهبود لیمفانژیوز و گسترش متاستاز در غدد لنفاوی می‌شوند (۳۶). این فرایند نشان‌دهندۀ یکی از مکانیسم‌های پیچیده است که از طریق آن اگزوزوم‌های هلیکوباکتر پیلوری می‌توانند به تومور و پیشرفت آن کمک کنند.

## ۱۵- تأثیر اگزوزوم‌ها بر ماکروفاژهای تکامل یافته و ایمنی سرطانی

اگزوزوم‌های مشتق از سرطان معدۀ می‌توانند با تغییر رفتار ماکروفاژها به سمت حالت‌های ایمنی سرطانی، به گسترش متاستاز کمک کنند. در مطالعه‌ای دیگر، نشان داده شد که اگزوزوم‌ها می‌توانند از طریق فعال‌سازی مسیر ERK در ماکروفاژها باعث افزایش بیان PD-L1 شده و یک میکرومحیط توموری ایمنی‌زدا ایجاد کنند که این امر منجر به تسهیل متاستاز به ریه می‌شود (۳۵). این فرایند نشان می‌دهد که چگونه اگزوزوم‌ها نه تنها در گسترش تومور در مناطق اولیه نقش دارند، بلکه در پیشرفت و گسترش آن به اعضای دورتر بدن نیز مؤثر هستند.

## ۱۶- بحث

### ۱۶-۱- مقایسه یافته‌ها

#### ۱۶-۱-۱- مطالعه و مقایسه شباهت‌ها و تفاوت‌های یافته‌ها

#### ۱۶-۱-۱-۱- شباهت‌ها در یافته‌ها

درخصوص نقش در پاتوژنز بیماری بسیاری از مطالعه‌ها تأکید دارند که هم OMVs و هم اگزوزوم‌ها نقش اساسی در پاتوژنز بیماری‌های مرتبط با *H. pylori* را ایفا می‌کنند، از جمله التهاب مزمن و سرطان معدۀ. این ذرات به‌عنوان واسطه‌هایی برای انتقال عوامل بیماری‌زا و تعدیل پاسخ‌های ایمنی میزبان عمل می‌کنند. در مورد انتقال عوامل بیماری‌زا نیز یک یافته مشترک در بیشتر مطالعه‌ها این است که OMVs و اگزوزوم‌ها به‌عنوان وسایل

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

اگزوزوم‌ها و OMVs نقش‌های مهمی در فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی اونکوژنیک در میکرومحیط تومور دارند. این وزیکول‌ها با فعال‌سازی مسیرهای Wnt/β-catenin و TGF-β/Smad فرایندهایی مانند رشد تومور، مهاجرت سلولی، فرار ایمنی و متاستاز را تسهیل می‌کنند. درک دقیق‌تر این مکانیسم‌ها می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمند برای مقابله با سرطان معدۀ و متاستاز آن کمک کند.

## ۱۴- نقش اگزوزوم‌های مشتق از هلیکوباکتر پیلوری در متاستاز سرطان معدۀ

هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*) یک عامل مهم در توسعه بیماری‌های معدۀ، از جمله گاستریت مزمن و سرطان معدۀ است. این باکتری از طریق تولید اگزوزوم‌های زیستی فعال می‌تواند به پیشرفت و متاستاز سرطان معدۀ کمک کند. اگزوزوم‌ها می‌توانند با انتقال miRNAها و پروتئین‌های خاص، فرایندهای متاستاتیک را تسهیل کنند و به گسترش تومور کمک نمایند. در این بخش، به بررسی چگونگی تأثیر اگزوزوم‌های هلیکوباکتر پیلوری در متاستاز سرطان معدۀ از طریق انتقال miRNAها و پروتئین‌های خاص پرداخته می‌شود.

### ۱۴-۱- نقش اگزوزوم‌ها در متاستاز سرطان معدۀ از طریق انتقال miRNAها

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های سرطانی معدۀ آلوده به هلیکوباکتر پیلوری، نقش کلیدی در متاستاز 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، باعث افزایش متاستاز پریتونئال می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط ژو و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، نشان داده شد که miR-106a از طریق اگزوزوم‌های سرطانی معدۀ می‌تواند به سلول‌های مزوتلیال منتقل شود و باعث تسهیل انتقال سلول‌های سرطانی به داخل غشای پریتونئال شود (۳۲).

### ۱۴-۲- انتقال پروتئین‌ها و فعال‌سازی مسیر MET

پروتئین‌های موجود در اگزوزوم‌ها نیز می‌توانند به تسهیل متاستاز سرطان معدۀ کمک کنند. یکی از این پروتئین‌ها MET است که در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان معدۀ فعال می‌شود. در یک مطالعه توسط Chen و همکاران در سال ۲۰۱۸، نشان داده شد که اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های سرطانی

و نیز تأثیرهای متفاوت بر مسیرهای سیگنال دهی دارند درحالی که هر دو نوع ذره می توانند مسیرهای مشابهی را فعال کنند، شدت فعال سازی آنها یا زمینه های سلولی مختلف می توانند منجر به اثرهای متفاوتی در رفتار سلولی شوند. مطالعه ها نیز نشان داده اند که OMVs تأثیر قوی تری بر مسیر TGF- $\beta$ /SMAD نسبت به اگزوزومها دارند.

دربارهٔ مدولاسیون ایمنی هم هر دو نوع ذره، سیستم ایمنی را تعدیل می کنند، اما ممکن است پاسخ های متفاوتی را تحریک کنند. به عنوان مثال، OMVs می توانند پاسخ التهابی اولیه را از طریق فعال سازی گیرنده های TLR تحریک کنند، درحالی که اگزوزومها می توانند هم پاسخ های ایمنی را با انتقال مولکول هایی مانند TGF- $\beta$  و PD-L1 سرکوب کنند و هم التهاب را از طریق سیتوکاین هایی مانند IL-6 و CXCL8 تحریک کنند. دلایل احتمالی نیز برای اختلاف هایی در یافته ها بدین شرح است که در مدل های تجربی و تفاوت در آنها مانند استفاده از سلول های مختلف، مدل های حیوانی یا مطالعه های درون کشتگاهی در مقابل مطالعه های درون جسمی، می تواند منجر به اختلاف در نتایج شود. مدل های مختلف ممکن است به طور متفاوتی به OMVs و اگزوزومهای واکنش را نشان دهند که این می تواند بر اثرهای مشاهده شده نیز تأثیر بگذارد.

و نیز سویه های مختلف *H. pylori* از نظر ویروالانس و ترکیب ژنتیکی تفاوت های زیادی دارند. همچنین سویه های مختلف ممکن است مقادیر متفاوتی از OMVs یا اگزوزومها را تولید کنند یا در محتوای آنها تفاوت هایی وجود داشته باشد که این می تواند منجر به نتایج متفاوتی در مطالعه ها شود. به عنوان مثال، سویه های ایزوله شده از بیماران مبتلا به سرطان معده نسبت به سویه های ایزوله شده از بیماران مبتلا به گاستریت تحریک بیشتری در ترشح IL-8 دارند.

همچنین عوامل میزبان از جمله ژنتیک میزبان، وضعیت ایمنی و دیگر عوامل مرتبط با میزبان می توانند واکنش به OMVs و اگزوزومها را تحت تأثیر قرار دهند. تفاوت های فردی در پاسخ های میزبان می تواند بر نحوهٔ تعامل OMVs و اگزوزومها با سلولها و نقش آنها در بیماری تأثیر بگذارد.

همچنین روش های مختلفی برای جداسازی و تصفیهٔ OMVs و اگزوزومها می تواند منجر به تفاوت هایی در جمعیت های ذرات مطالعه شده شود. روش های جداسازی مختلف ممکن است زیرمجموعه های متفاوتی از ذرات را انتخاب کنند که این می تواند نتایج را تحت تأثیر قرار دهد.

حمل و نقل عوامل بیماری زای مانند *CagA* و *VacA* عمل می کنند. این عوامل به سلول های میزبان منتقل می شوند و فرایندهای سلولی را مختل کرده و موجب التهاب و پیشرفت تومور می شوند. در بخش تعدیل پاسخ های ایمنی هم هر دو نوع ذرات نشان داده اند که پاسخ های ایمنی میزبان را تعدیل می کنند که معمولاً منجر به یک تعامل پیچیده از اثرهای ضدالتهابی و پیش التهابی می شود. این تعدیل پاسخ های ایمنی به بقای عفونت و پیشرفت بیماری کمک می کند.

به علاوه در مورد فعال سازی مسیرهای سیگنال دهی نیز در مطالعه های متعدد تأکید دارند که هر دو OMVs و اگزوزومها مسیرهای سیگنال دهی مختلفی را فعال می کنند، از جمله NF- $\kappa$ B، MAPK، PI3K/Akt و Wnt/ $\beta$ -catenin. این مسیرها در تنظیم فرایندهایی چون تکثیر سلولی، آپوپتوز، التهاب و متاستاز نقش دارند.

و در پیشرفت تومور هم OMVs و هم اگزوزومها در پیشرفت تومور نقش دارند. آنها با حمل عوامل آنکوژنیک، تحریک آنژیوژنز و تسهیل متاستاز، محیطی مساعد برای رشد و گسترش تومور ایجاد می کنند.

#### ۱۶-۱-۲- تفاوتها در یافته ها

در مبحث محتوای خاص ذرات درحالی که هر دو نوع ذره حاوی مولکول های بیولوژیکی مختلف هستند، تفاوت هایی در محتوای خاص آنها وجود دارد. OMVs تمایل به حمل محصولات بیشتر با منشا باکتریایی مانند *CagA*، *VacA* و LPS دارند، درحالی که اگزوزومها معمولاً مولکول های میزبان مانند miRNAها و پروتئین هایی نظیر TGF- $\beta$  و PD-L1 را حمل می کنند.

به علاوه در بیوژنز و منشا آن نیز مطالعه هایی نشان داده اند که OMVs عمدتاً توسط باکتری ها از غشای خارجی تولید می شوند، درحالی که اگزوزومها از طریق مسیر اندوزومی در سلول های میزبان تولید می شوند. این تفاوت در منشا منجر به تفاوت هایی در ترکیب مولکولی و نقش های عملکردی این ذرات می شود.

همچنین دربارهٔ نقش های خاص در بیماری اگرچه هر دو نوع ذره در پیشرفت بیماری نقش دارند، اما برخی مطالعه ها تأکید دارند که OMVs بیشتر در پاسخ های التهابی اولیه و بقای باکتری نقش دارند، درحالی که اگزوزومها بیشتر در پیشرفت تومور و متاستاز نقش دارند. به عنوان مثال، OMVs می توانند به *H. pylori* کمک کنند تا با جذب آنتی بیوتیکها و خنثی سازی اسید معده بقا پیدا کنند، درحالی که اگزوزومها به تسهیل مهاجرت و تهاجم سلولی کمک می کنند.

### ۱۶-۳- اثرهای بلندمدت بر التهاب مزمن

مطالعه‌ها نشان می‌دهند که OMVs و اگزوزوم‌ها با فعال کردن پاسخ‌های ایمنی و آزادسازی سیتوکاین‌های التهابی باعث التهاب می‌شوند. با این حال، اثرهای خاص این التهاب مزمن در بلندمدت، مانند بروز آتروفی گاستریک، متاپلازی و در نهایت سرطان، هنوز به‌طور کامل درک نشده‌اند و نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارند. برای درک بهتر نحوه تأثیر این التهاب بر پیشرفت بیماری‌های گوارشی و به‌ویژه سرطان معده، نیاز به مطالعه‌های بلندمدت و دقیق‌تری وجود دارد.

### ۱۶-۴- مدولاسیون میکرومحیط تومور

واضح است که OMVs و اگزوزوم‌ها در پیشرفت تومور از طریق تأثیر بر میکرومحیط تومور (TME) نقش دارند. اما تعامل پیچیده بین این وزیکول‌ها، سلول‌های سرطانی و دیگر سلول‌های موجود در TME نیاز به بررسی بیشتری دارد. به‌طور خاص، اثرهای بلندمدت OMVs و اگزوزوم‌ها بر اجزای ساختاری و عملکردی TME باید موردتحقیق قرار گیرد. درک چگونگی تأثیر این وزیکول‌ها بر تعامل‌های سلولی در میکرومحیط تومور می‌تواند به بهبود استراتژی‌های درمانی کمک کند.

### ۱۶-۵- مکانیزم‌های کمتر موردبررسی در متاستاز

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

### ۱۶-۶- تعامل با میکروبیوم روده

تعامل OMVs و اگزوزوم‌ها با میکروبیوم روده هنوز به‌طور گسترده‌ای بررسی نشده است. بیشتر منابع بر تأثیرهای هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*) بر سلول‌های میزبان متمرکز هستند و تأثیر این وزیکول‌ها بر میکروبیوم روده به‌طور کامل موردتوجه قرار نگرفته است. درک نحوه تعامل OMVs و اگزوزوم‌ها با جوامع میکروبی متنوع در روده و چگونگی تأثیر این تعامل‌ها بر توسعه بیماری می‌تواند راه‌های جدیدی برای مداخله درمانی باز کند.

### ۱۶-۷- پاسخ‌های ایمنی سیستمیک

منابع همچنین نشان می‌دهند که OMVs و اگزوزوم‌ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی سیستمیک را تعدیل کنند. با این حال،

و همچنین مطالعه‌ها ممکن است نتایج مختلفی را براساس هدف‌های متفاوت خود داشته باشند، مانند تمرکز بر التهاب اولیه، سرطان در مراحل پیشرفته یا یک مسیر سیگنال‌دهی خاص که این تفاوت‌ها می‌توانند به یافته‌های متفاوتی منجر شوند.

### ۱۶-۲- مقایسه فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی

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

مسیر MAPK نیز توسط هر دو نوع ذره فعال می‌شود و در تنظیم بقای سلولی، تکثیر و آنژیوژنز نقش دارد. فعال‌سازی این مسیر، تغییرهایی در چرخه سلولی ایجاد کرده و رشد 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 پیشرفت سرطان اهمیت دارد. OMVs می‌توانند PI3K/Akt را در سلول‌های اپیتلیالی معده فعال کرده و بقا و رشد آن‌ها را افزایش دهند.

مسیر Wnt/β-catenin نیز توسط هر دو نوع ذره فعال می‌شود، به‌ویژه در زمینه سرطان که منجر به افزایش تکثیر سلولی، مهاجرت و توسعه تومور می‌شود. فعال‌سازی این مسیر می‌تواند موجب اختلال در هموستاز بافت شود.

به‌علاوه هر دو نوع ذره می‌توانند مسیر TGF-β/SMAD را فعال کنند. فعال‌سازی این مسیر بر فرایندهای سلولی مانند رشد، تمایز و آپوپتوز تأثیر می‌گذارد. این مسیر همچنین می‌تواند منجر به انتقال اپیتلیال-مزوانکال (EMT) شود و به تومورها کمک کند تا از پاسخ‌های ایمنی فرار کنند.

در مجموع، مطالعه‌ها نشان می‌دهند که OMVs و هم اگزوزوم‌ها نقش‌های مهمی در بیماری‌های مرتبط با *H. pylori* از طریق انتقال عوامل بیماری‌زا، تعدیل پاسخ‌های ایمنی و فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی 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، عوامل میزبان و اهداف مطالعه باشد. درک بهتر تعامل‌های پیچیده OMVs و اگزوزوم‌ها می‌تواند به توسعه درمان‌های مؤثرتر کمک کند.

بالینی برای ارزیابی ایمنی و کارایی این راهبردها در جمعیت‌های انسانی، گامی حیاتی در تبدیل یافته‌های آزمایشگاهی به کاربردهای عملی خواهد بود.

در نهایت، درک عمیق‌تر از نقش دوگانهٔ وزیکول‌ها در همزیستی باکتری-میزبان و پیشرفت بیماری، نه تنها به توسعهٔ درمان‌های نوین برای عفونت *H. pylori* و سرطان معده کمک می‌کند، بلکه پنجره‌ای جدید به سوی کشف مکانیسم‌های عمومی در ارتباط‌های بین سلولی و بیماری‌های مرتبط با التهاب مزمن می‌گشاید.

## ۱۸- ملاحظات اخلاقی

ندارد

## ۱۹- تشکر و قدردانی

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

## ۲۰- تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که در این مطالعه تعارض منافی وجود ندارد.

## ۲۱- سهم نویسندگان

تمام نویسندگان این مطالعه دارای سهم یکسانی می‌باشند.

مکانیسم‌های دقیق این تعدیل و پیامدهای بلندمدت آن‌ها هنوز به‌طور کامل روشن نیست. نقش OMVs و آگزوزوم‌ها در توسعهٔ عوارض سیستمیک مانند پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمنی (ITP) و کم‌خونی نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد.

## ۱۶-۸- miRNA یا پروتئین‌های خاص در متاستاز

### وابسته به آگزوزوم‌ها

درحالی‌که چندین miRNA و پروتئین که در متاستاز وابسته به آگزوزوم‌ها نقش دارند شناسایی شده‌اند، مانند MET miR-106a و miR-1246 هنوز نیاز به درک جامع‌تری از طیف کامل این مولکول‌ها و نقش‌های خاص آن‌ها در انواع مختلف متاستاز وجود دارد.

## ۱۷- نتیجه‌گیری

وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs) و آگزوزوم‌ها به‌عنوان پیام‌رسان‌های کلیدی در پاتوژنز عفونت *Helicobacter pylori* و بیماری‌های مرتبط با آن نقش ایفا می‌کنند. این ذرات با انتقال فاکتورهای ویروالانس مانند *CagA* و *VacA*، فعالسازی مسیرهای سیگنالینگ التهابی (مانند NF- $\kappa$ B و MAPK) و تعدیل پاسخ ایمنی، بستری مناسب برای ایجاد التهاب مزمن، تخریب سد مخاطی معده و پیشرفت ضایعات پیش‌سرطانی فراهم می‌کنند. از سوی دیگر، آگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های میزبان آلوده، با انتقال میکروRNAهای التهابی (مانند miR-155 و miR-21) و پروتئین‌های سرکوبگر ایمنی (مانند PD-L1 و TGF- $\beta$ )، هم‌زمان هم التهاب را تشدید می‌کنند و هم محیطی سرکوب‌شده برای فرار تومور از نظارت ایمنی ایجاد می‌نمایند.

توانایی این وزیکول‌ها در فعالسازی مسیرهای مرتبط با بقا و تکثیر سلولی (مانند PI3K/Akt و Wnt/ $\beta$ -catenin) و القای رگ‌سازی و متاستاز، آن‌ها را به عوامل کلیدی در تبدیل التهاب مزمن به سرطان معده تبدیل می‌کند. همچنین، نقش OMVs در خنثی‌سازی اسید معده و جذب آنتی‌بیوتیک‌ها، بقای *H. pylori* را در محیط خشن معده تضمین می‌کند.

با وجود پیشرفت‌های اخیر، چالش‌های مهمی از جمله مکانیسم‌های دقیق جذب‌ورهایسازی محتوای وزیکول‌ها، تعامل‌های پیچیده بین OMVs، آگزوزوم‌ها و میکروبیوتای روده، و تأثیرهای بلندمدت این وزیکول‌ها بر پیشرفت سرطان هنوز ناشناخته باقی مانده‌اند. جهت دستیابی به راهبردهای درمانی مؤثر، تمرکز بر توسعهٔ روش‌های هدفمند برای مهار تولید یا جذب وزیکول‌ها، شناسایی نشانگرهای زیستی اختصاصی برای تشخیص زودهنگام و بهینه‌سازی سیستم‌های رهاسازی دارو مبتنی بر وزیکول‌ها ضروری است. همچنین، انجام مطالعه‌های

## 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-1 $\alpha$  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.

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/ $\beta$ -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/ $\beta$ -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., Haghghat, 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- $\beta$ /SMAD signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 44(5-6), 181-190.
21. 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>
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Lim, J. P., & Gleeson, P. A. (2011). Macropinocytosis: an endocytic pathway for internalising large gulps. *Immunology and cell biology*, 89(8), 836-843.
26. Massagué, J. (2008). TGF $\beta$  in cancer. *Cell*, 134(2), 215-230.
27. 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.
28. Tiku, V., & Tan, M. W. (2021). Host immunity and cellular responses to bacterial outer membrane vesicles. *Trends in Immunology*, 42(11), 1024-1036.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

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- $\beta$ /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