

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

Zohreh Mohammadi Azad¹, Reza Mirnejad², Setareh Haghighat^{1*}, Mehdi Fasihi-Ramandi², Mehrdad Moosazadeh Moghaddam³

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

نقش وزیکول های غشای بیرونی (OMVs) و اگزوزوم ها در پاتوژن های بیماری های گوارشی با تمرکز بر عفونت *Helicobacter pylori*

زهره محمدی آزاد^۱، رضا میرنژاد^۲، ستاره حقیقت^{۳*}، مهدی فصیحی رامندی^۲، مهرداد موسی زاده 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 پیلوری 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 اگزوزوم ها در توسعه بیماری های گوارشی متمرکز شده اند. هدف از این مطالعه ارائه یک ارزیابی جامع از نقش وزیکول های غشاء خارجی باکتریایی و اگزوزوم ها در توسعه بیماری های گوارشی چون التهاب مزمن و سرطان معده و بطور ویژه ارتباط آن ها با باکتری هلیکوباکتر پیلوری 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 پیلوری و اگزوزوم ها 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 پیلوری از OMVs جهت انتقال فاکتورهای بیماری زا مانند *VacA* و *CagA* استفاده می کنند که در توسعه بیماری های گوارشی و سرطان نقش دارند. اگزوزوم ها 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 اگزوزوم ها می توانند به عنوان حامل های دارویی و نیز ابزارهای درمانی مورد استفاده قرار گیرند. طبق مطالعات صورت گرفته هدف گذاری OMVs و اگزوزوم ها 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 مکانیزم ها 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 پیلوری و سرطان.

واژگان کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، 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: haghghat.s@iau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۸

۱- مقدمه

عفونت با *H. pylori* یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی در جهان است که میلیون‌ها نفر را تحت تأثیر قرار داده و نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های گوارشی مانند گاستریت 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 به ترتیب از باکتری‌ها و سلول‌های میزبان مشتق می‌شوند، به عنوان واسطه‌های ارتباطی میان سلولی عمل کرده و تأثیرهای عمیقی بر فرایندهای التهابی و پاسخ‌های ایمنی میزبان دارند (۲، ۳).

OMVs ترشح‌شده توسط *H. pylori* حاوی فاکتورهای بیماری‌زایی مانند پروتئین‌های *VacA* و *CagA* هستند که در ایجاد التهاب و آسیب به بافت معده نقش دارند (۴). از سوی دیگر، اگزوزوم‌ها با انتقال مولکول‌های سیگنالینگ مانند میکروRNA، می‌توانند در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و پیشرفت بیماری‌هایی مانند سرطان معده مؤثر باشند (۵). این وزیکول‌ها نه تنها به عنوان عوامل کلیدی در پاتوژنز بیماری‌ها شناخته می‌شوند، بلکه به دلیل نقش بالقوه‌شان در تشخیص و درمان، به عنوان اهدافی نوین در تحقیقات بالینی مورد توجه قرار گرفته‌اند (۶).

هدف این مقاله مروری، بررسی نقش OMVs و اگزوزوم‌ها در پاتوژنز بیماری‌های گوارشی مرتبط با *H. pylori* و تحلیل تعامل‌های آن‌ها با سیستم ایمنی و سلول‌های میزبان است. همچنین، این مقاله به بررسی کاربردهای بالینی این وزیکول‌ها در تشخیص زودهنگام و توسعه راهبردهای درمانی نوین، از جمله استفاده از آن‌ها به عنوان حامل‌های دارویی می‌پردازد. با توجه به پتانسیل 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، منابع علمی مرتبط از پایگاه‌های PubMed، Scopus و Web of Science در بازه زمانی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۵ جست‌وجو و گردآوری شد و برای تکمیل مبانی، چند منبع کلیدی پیش از ۲۰۱۵ نیز به صورت دستی افزوده گردید. راهبرد جست‌وجو با ترکیب واژگان *Helicobacter pylori* و *outer membrane vesicle/OMV/OMVs* همراه *H. pylori* بود.

¹ *Helicobacter pylori*

exosome/exosomes/extracellular vesicle و اصطلاحات مرتبط با inflammation, gastric cancer, peptic ulcer, gastritis, drug delivery, biomarker, signaling pathway 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 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 به کار رفت.

۲- ویژگی‌های ساختاری و مولکولی OMVs و اگزوزوم‌ها

وزیکول‌های غشای بیرونی (OMVs) و اگزوزوم‌ها دو نوع اصلی از وزیکول‌های خارج سلولی هستند که نقش کلیدی در فرایندهای پاتوژنی و انتقال سیگنال در بیماری‌های گوارشی ایفا می‌کنند. این وزیکول‌ها به ویژه در بیماری‌های مرتبط با *H. pylori* و فرایندهای التهابی معده، مانند گاستریت مزمن، زخم معده و سرطان معده اهمیت ویژه‌ای دارند. این وزیکول‌ها که به ابعاد نانومتری ۲۰-۴۰۰ OMVs: نانومتر و اگزوزوم‌ها: ۳۰-۱۵۰ نانومتر برخوردارند، می‌توانند مولکول‌های زیستی مختلفی مانند پروتئین‌ها، RNA و لیپیدها را حمل کرده و نقش مهمی در تعامل‌های میزبان-پاتوژن ایفا کنند (۱).

۳- بیوژنز و تشکیل OMVs

OMVs عمدتاً توسط باکتری‌های گرم منفی مانند *H. pylori* تولید می‌شوند و از غشای بیرونی این باکتری‌ها بیرون می‌آیند. این وزیکول‌ها می‌توانند حاوی پروتئین‌هایی مانند *VacA* و *CagA*، لیپیدها (فسفولیپیدها و کلسترول)، لیپوپلی ساکاریدها (LPS)، اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) و پپتیدوگلیکان‌ها باشند. مولکول‌های موجود در OMVs می‌توانند موجب تغییرهایی در سیگنال‌دهی سلولی و فرایندهای التهابی شوند که در بیماری‌هایی مانند سرطان معده و گاستریت مزمن نقش دارند (۱، ۲).

۳-۱- بیوژنز و تشکیل اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌ها عمدتاً توسط سلول‌های میزبان ترشح می‌شوند و از طریق فرایند اندوزومال و تشکیل اجسام مولتی‌وزیکولار (MVVs) تولید می‌شوند. این وزیکول‌ها می‌توانند پروتئین‌هایی

توسط OMVs به سلول های میزبان، از طریق سیستم Type IV Secretion System (T4SS) وارد سیتوپلاسم می شوند. در سلول های میزبان، *CagA* مسیرهای سیگنالینگ سلولی مانند NF- κ B و MAPK را فعال کرده که باعث التهاب و آسیب به بافت معده می شود. *VacA* نیز با ایجاد حفره هایی در غشای سلولی، به تخریب سد مخاطی معده و تسهیل نفوذ باکتری به لایه های عمقی تر کمک می کند (۵، ۹).

۵-۱-۲- مدولاسیون پاسخ های ایمنی

OMVs می توانند پاسخ های ایمنی میزبان را از طریق فعال سازی گیرنده های شناسایی الگو (PRRs) مانند TLR2 و TLR4 تحریک کنند. این گیرنده ها با شناسایی مولکول های پاتوژنیک مانند لیپوپلی ساکارید (LPS) و پپتیدوگلیکان، موجب آزادسازی سیتوکاین های پیش التهابی می شوند که پاسخ التهابی را در پی دارند. با این حال، OMVs می توانند تولید IL-10، یک سیتوکاین ضد التهابی را نیز افزایش دهند، که به باکتری کمک می کند از شناسایی و تخریب سیستم ایمنی میزبان فرار کرده و در معده باقی بماند (۱۰، ۱۱).

۵-۱-۳- بقای باکتری

OMVs نقشی دفاعی در بقای *H. pylori* در معده دارند. این وزیکول ها می توانند آنتی بیوتیک ها مانند مترونیدازول و کلاریترومایسین را جذب کرده و از دسترسی آن ها به باکتری جلوگیری کنند. علاوه بر این، OMVs حاوی آنزیم Urease هستند که با تجزیه اوره به آمونیاک، pH محیط معده را افزایش داده و شرایط اسیدی آن را خنثی می کنند. این مکانیزم به *H. pylori* اجازه می دهد در محیط های اسیدی معده زنده بماند (۵).

۵-۱-۴- رقابت بین گونه های باکتریایی

OMVs به *H. pylori* کمک می کنند تا در رقابت با سایر میکروارگانیسم های معده موفق باشد. این وزیکول ها می توانند با ترشح آنزیم هایی مانند پپتیدازها و لیپازها غشای باکتری های رقیب را تخریب کنند. این مکانیسم رقابتی به *H. pylori* کمک می کند تا به عنوان گونه غالب در معده باقی بماند و از منابع غذایی بهره برداری کند (۱۱).

۵-۱-۵- محافظت در برابر باکتریوفاژها

OMVs به *H. pylori* در برابر عفونت های باکتریوفاژی محافظت می کنند. این وزیکول ها می توانند با جذب ذرات باکتریوفاژ و جلوگیری از اتصال آن ها به سطح باکتری، از تخریب باکتری توسط

مانند تتراسپانین ها و پروتئین های شوک حرارتی، RNA های غیرکدکننده مانند miRNA، mRNA، lncRNA و DNA را حمل کنند. نقش اصلی اگزوزوم ها در بیماری های گوارشی به ویژه از طریق miRNA ها و تنظیم پاسخ های ایمنی و التهابی نمایان می شود. این مولکول ها می توانند به سلول های سرطانی یا ایمنی منتقل شده و در پیشرفت بیماری هایی مانند سرطان معده و بیماری های التهابی روده مؤثر واقع شوند (۳، ۴).

۴- تفاوت های ساختاری و مولکولی OMVs و اگزوزوم ها

تفاوت های اصلی بین OMVs و اگزوزوم ها در نحوه تولید و ترکیب آن ها است. OMVs به طور مستقیم از غشای بیرونی باکتری ها خارج می شوند و شامل مولکول های خاص باکتریایی مانند *CagA* و *VacA* هستند که می توانند به تغییرهای سیگنال دهی و ایجاد التهاب منجر شوند. از سوی دیگر، اگزوزوم ها از سلول های میزبان و از طریق فرایندهای اندوزومال تولید می شوند و عمدتاً حاوی miRNA ها، RNA های غیرکدکننده و پروتئین های میزبان هستند که در تنظیم ایمنی و پیشرفت تومور نقش دارند. این تفاوت ها موجب می شود که هریک از این وزیکول ها در پاتوژن بیماری های گوارشی نقش های خاص و متمایزی ایفا کنند (۵، ۶).

۴-۱- نقش مولکول های موجود در OMVs و اگزوزوم ها

در انتقال سیگنال ها

نقش OMVs و اگزوزوم ها در انتقال سیگنال ها و تعامل های میزبان-پاتوژن به ویژه در زمینه عفونت های *H. pylori* حائز اهمیت است. OMVs می توانند به تنظیم فرایندهای التهابی در معده کمک کرده و در ایجاد بیماری های مزمن مانند گاستریت و زخم معده مؤثر باشند. از سوی دیگر، اگزوزوم ها می توانند با انتقال miRNA ها از سلول های سرطانی به سلول های غیرسرطانی، در تغییرهای بیولوژیکی مرتبط با سرطان و پیشرفت آن نقش داشته باشند (۶، ۸).

۵- نقش OMVs و اگزوزوم ها در پاتوژن *H. pylori*

۵-۱- OMVs در عفونت *H. pylori*

۵-۱-۱- انتقال عوامل بیماری زای باکتریایی

وزیکول های غشای بیرونی (OMVs) نقشی حیاتی در انتقال فاکتورهای ویروالانس *Helicobacter pylori* مانند *CagA* (Cytotoxin-associated gene A) و (Vacuolating cytotoxin) *VacA* ایفا می کنند. این پروتئین ها پس از انتقال

سیستم ایمنی فرار کرده و التهاب مزمن را حفظ کند، که به پیشرفت بیماری های معده مانند گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده ای و آدنوکارسینوم معده کمک می کند (۱۴).

۳-۶- القای اتوفاژی و آپوپتوز

اگزوزوم ها و OMVs با القای اتوفاژی و آپوپتوز در سلول های اپیتلیال معده، به تخریب سد مخاطی و پیشرفت بیماری های مرتبط با *H. pylori* کمک می کنند. اگزوزوم های حاوی *Vaca*، با ایجاد حفره در غشای میتوکندری، فرایند اتوفاژی را در سلول های اپیتلیال تحریک می کنند. اتوفاژی در شرایط طبیعی به حفظ هموستاز سلولی کمک می کند، اما در عفونت *H. pylori* این فرایند به طور غیرطبیعی فعال شده و باعث تخریب سلول های اپیتلیال و افزایش نفوذپذیری سد مخاطی می شود (۵).

به علاوه، اگزوزوم ها می توانند $TNF-\alpha$ و $FasL$ را انتقال دهند که با فعال سازی مسیرهای آپوپتوز در سلول های اپیتلیال، به تخریب بافت معده و پیشرفت بیماری هایی مانند گاستریت آتروفیک و آدنوکارسینوم معده کمک می کنند (۹).

۴-۶- تسهیل ارتباط بین سلولی و اثرهای سیستمیک

OMVs و اگزوزوم ها به عنوان واسطه های ارتباطی بین سلول های آلوده و دورافتاده، نقش مهمی در ایجاد اثرهای سیستمیک عفونت *H. Pylori* ایفا می کنند. این وزیکول ها با انتقال مولکول های سیگنالینگ (مانند سیتوکاین ها، *miRNA* ها و پروتئین های ویروالانس) به سلول های ایمنی دورافتاده، التهاب سیستمیک و عوارض خارج معده ای را ایجاد می کنند (۳). التهاب سیستمیک اگزوزوم ها می توانند $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ را به ماکروفاژها منتقل کنند و با فعال سازی آن ها، تولید گلبول های قرمز و پلاکت ها را مهار کرده و به بروز کم خونی و ترومبوسیتوپنی کمک کنند (۳).

عوارض خارج معده ای یکی از مهم ترین عوارض مرتبط با *H. pylori*، کم پلاکتی ایمنی است. اگزوزوم های مشتق از سلول های آلوده با حمل آنتی ژن های باکتریایی (مانند *CagA*)، می توانند پاسخ های خودایمنی درمقابل پلاکت ها را فعال کرده و منجر به تخریب پلاکت ها و بروز Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) شوند (۳).

۷- مسیرهای سیگنالینگ مولکولی فعال شده

توسط OMVs و اگزوزوم ها

۱-۷- مسیر NF- κ B

باکتریوفاژها جلوگیری کنند. این مکانیسم به *H. pylori* کمک می کند تا در محیط هایی که باکتریوفاژها حضور دارند، زنده بماند (۱۲).

۶- اگزوزوم ها در عفونت *H. pylori*

۱-۶- تقویت اثرهای پاتوژنی

اگزوزوم ها که وزیکول های خارج سلولی کوچک (۳۰-۱۵۰ نانومتر) هستند، نقش مهمی در انتقال عوامل بیماری زای *Helicobacter pylori* و القای تغییرهای پاتولوژیک در سلول های مجاور ایفا می کنند. سلول های اپیتلیال معده آلوده به *H. pylori* اگزوزوم هایی ترشح می کنند که حاوی فاکتورهای ویروالانس باکتری مانند *CagA* و *Vaca* هستند. انتقال *CagA* به سلول های مجاور، مسیرهای سیگنالینگ سلولی مانند $PI3K/Akt$ و $JAK-STAT$ را فعال می کند که در نهایت منجر به تغییرهای پیش سرطانی در سلول ها می شود، از جمله افزایش تکثیر سلولی، مهار آپوپتوز و القای فنوتایپ مهاجم (۱۳).

اگزوزوم ها همچنین حاوی *miRNA* های التهابی مانند *miR-155* و *miR-21* هستند که به تنظیم بیان ژن های مرتبط با التهاب و سرطان کمک می کنند. به عنوان مثال، *miR-155* با هدف قرار دادن *SHIP1* یک تنظیم کننده منفی مسیر $PI3K/Akt$ ، سیگنالینگ التهابی را تقویت کرده و به پیشرفت التهاب مزمن و تغییرهای نئوپلاستیک در مخاط معده را می افزاید (۱۳).

۲-۶- مدولاسیون پاسخ های ایمنی

اگزوزوم های مشتق از سلول های آلوده به *H. pylori*، نقش پیچیده ای در تنظیم پاسخ های ایمنی میزبان ایفا می کنند. این اگزوزوم ها حاوی مولکول های سرکوب کننده ایمنی مانند $TGF-\beta$ و $PD-L1$ هستند که پاسخ ایمنی تطبیقی را سرکوب می کنند. $TGF-\beta$ با مهار فعالیت سلول های T سیتوتوکسیک (CTLs) و افزایش تمایز سلول های T تنظیمی Tregs، از پاسخ ایمنی ضدباکتریایی جلوگیری می کند. همچنین، $PD-L1$ با اتصال به گیرنده $PD-1$ روی سلول های T ، سیگنال های مهار کننده ایمنی را فعال کرده و باعث ایجاد محیطی تحمل پذیر برای باکتری می شود (۱۴).

از طرف دیگر، اگزوزوم ها حاوی سیتوکاین های پیش التهابی مانند $IL-6$ و $CXCL8$ هستند که با فعال سازی مسیر $IL-6$ ، $R/STAT3$ ، التهاب موضعی و رگ زایی را در مخاط معده تقویت می کنند. این فعال سازی نه تنها به افزایش التهاب کمک می کند، بلکه به تشکیل عروق جدید در تومورهای معده نیز می افزاید (۱۳). این دوگانگی در عملکرد اگزوزوم ها (هم سرکوب ایمنی و هم القای التهاب) به *H. pylori* اجازه می دهد 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. با این حال، 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

pylori می تواند به تکثیر بی رویه سلول ها و ایجاد سرطان های مختلف، به ویژه سرطان معده منجر شود (۱۸).

در شرایط عفونت با *H. pylori*، فعال سازی مسیر Wnt/ β -catenin از طریق مکانیزم های مختلفی نظیر افزایش بیان گیرنده های EGFR، c-Met و کاهش فعالیت سرکوب کننده های مانند Runx3 و TFF1 رخ می دهد. این تغییرها موجب فعال سازی غیرطبیعی β -catenin و انتقال آن به هسته سلول ها می شود که به نوبه خود موجب افزایش تولید سلول های بنیادی سرطانی و تکثیر بی رویه سلول ها می گردد. در نهایت، این فرایند می تواند به بروز بیماری های التهابی مزمن و سرطان های گوارشی منجر شود (۱۹).

این فعال سازی غیرطبیعی همچنین می تواند در هموستازی بافت های گوارشی اختلال ایجاد کند. در بافت های گوارشی مانند معده، مسیر Wnt/ β -catenin نقش مهمی در حفظ ساختار و تمایز سلول های اپی تلیال دارد. در عفونت با *H. pylori*، این مسیر به طور غیرطبیعی فعال می شود و به افزایش تکثیر سلول های اپی تلیالی معده و در نتیجه تشکیل تومورهای سرطانی کمک می کند.

علاوه بر این، تحقیق هایی نشان داده اند که فعال سازی غیرطبیعی این مسیر در اثر عفونت با *H. pylori* نه تنها به بروز سرطان های گوارشی کمک می کند، بلکه می تواند باعث افزایش مقاومت تومورها به درمان های شیمیایی و بهبود بقا و رشد تومورها شود. این تغییرها در نهایت موجب بدتر شدن پیش آگهی بیماری های گوارشی و سرطان های معده می شود (۱۸، ۱۹).

۷-۵- مسیر TGF- β /SMAD: تأثیر بر رشد سلول ها، تمایز و آپوپتوز

مسیر TGF- β /SMAD یکی از مسیرهای سیگنال دهی مهم است که در تنظیم فرایندهای سلولی مانند رشد، تمایز و آپوپتوز نقش حیاتی ایفا می کند. این مسیر با اتصال فاکتور رشد تحول زای بتا (TGF- β) به گیرنده های سلولی، سیگنال هایی را به داخل سلول منتقل کرده و پروتئین های SMAD را فعال می کند. این فعال سازی منجر به تغییر در فعالیت های ژنی می شود که تنظیم کننده رشد و تکثیر سلولی هستند (۲۰).

۷-۶- تأثیر TGF- β /SMAD بر تمایز سلولی

مسیر TGF- β به طور معمول به عنوان مهارکننده رشد عمل می کند و با فعال سازی گیرنده های TGF- β ، پروتئین های SMAD2/3 وارد هسته سلول شده و ژن های مهارکننده رشد را فعال می کنند. این امر مانع از تقسیم غیرضروری سلول ها

می شود (۵). در حالت های پیشرفته سرطان، این مسیر می تواند نقش دوگانه ای ایفا کند. در مراحل اولیه سرطان، TGF- β باعث مهار رشد تومور می شود، اما در مراحل پیشرفته تر می تواند به تهاجم و متاستاز کمک کند. این ویژگی پیچیده ناشی از تعامل های مسیر TGF- β با دیگر مسیرهای سیگنال دهی و تغییرهای ژنتیکی است که در سرطان ها مشاهده می شود (۲۰). در مطالعه ای که توسط Mohammadi Azad و همکاران در سال ۲۰۲۴ منتشر شد، نشان داده شد که OMVs (حباب های غشای بیرونی) ناشی از *Helicobacter pylori* می توانند باعث افزایش بیان ژن های مرتبط با مسیر TGF- β /SMAD در سلول های هیپاتوسلولار کارسینوما (HCC) شوند. این تغییرها ممکن است رفتار تهاجمی سلول های سرطانی را تحت تأثیر قرار دهد، در حالی که آگروزوم های ترشح شده از سلول های اپیتلیالی معده تأثیری بر مسیر TGF- β /SMAD ندارند (۲۰).

این مطالعه ها نشان می دهند که مسیر TGF- β /SMAD می تواند با تعامل های پیچیده ای در محیط های التهابی و سرطانی، نقش هایی از مهار رشد تا تسهیل تهاجم سلولی ایفا کند. همچنین، در روند پیشرفت سرطان های گوارشی، این مسیر به ویژه از طریق شبکه های سایکوتوکسین ها و شیمیوکاین ها مانند IL-6 و TNF- α ، به تنظیم پاسخ های ایمنی و پیشرفت تومور کمک می کند (۲۱).

۷-۷- تأثیر TGF- β /SMAD بر آپوپتوز

مسیر TGF- β همچنین در تنظیم آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه ریزی شده) تأثیر دارد. در شرایط طبیعی، TGF- β معمولاً از آپوپتوز جلوگیری می کند. با این حال، در شرایط پاتولوژیک، به ویژه در سلول های سرطانی، این مسیر می تواند باعث فرار سلول ها از آپوپتوز شود و اجازه دهد که سلول ها بدون کنترل تقسیم شوند و به بافت های مجاور نفوذ کنند. این پدیده یکی از ویژگی های کلیدی پیشرفت سرطان و متاستاز است (۲۴).

به علاوه، در برخی سرطان ها مانند هیپاتوسلولار کارسینوما (HCC)، *H. pylori* می تواند با تولید آگروزوم ها و وزیکول های غشایی (OMVs) مسیر TGF- β /SMAD را فعال کند و این امر می تواند منجر به تغییرهایی در رفتار سلول های سرطانی و تشدید ویژگی های تهاجمی آن ها شود (۲۲).

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

OMVs و آگروزوم ها به عنوان واسطه های مهم در انتقال سیگنال های مولکولی به سلول های میزبان عمل می کنند. در عفونت با *H. pylori*، OMVs می توانند فاکتورهای مولکولی

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 محتوای خود را به سیتوپلاسم سلول می‌رسانند. این فرایند از طریق ادغام غشای وزیکولی با غشای سلول می‌زبان انجام 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 تولید شده توسط *Helicobacter pylori* می‌توانند بیان ژن‌های مرتبط با مسیر TGF- β /SMAD را در سلول‌های سرطانی کبد افزایش دهند که این امر می‌تواند به رفتار تهاجمی آن‌ها کمک کند (۲۰).

در فعال‌سازی پاسخ‌های ایمن 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 *H. pylori* OMVs تأثیرهای کمی بر بیان ژن‌های مرتبط با مسیر TGF- β /SMAD داشته‌اند (۲۰).

مانند TGF- β را به سلول‌های میزبان منتقل کرده و موجب فعال‌سازی مسیر TGF- β /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- β /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، تحقیقات بیشتر درخصوص تأثیرهای باکتری‌ها مانند *H. pylori* بر این مسیر می‌تواند به شناسایی روش‌های درمانی جدید کمک کند.

۸-۴- مکانیزم‌های داخلی شدن وزیکول‌ها و آزادسازی محتویات

۸-۴-۱- 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 کلسترول 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 اگزوزومها 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 اگزوزومها به عنوان 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- β /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).

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 حامل فاکتورهای رشد و پروتئین‌های سرطان‌زا باشند که موجب فعال‌سازیِ فرایندهای آنژیوژنیک و مهاجرت سلولی می‌شوند. به این ترتیب، اگزوزومها 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 اگزوزومها در سرطانِ معده

عوامل مولکولی که از طریق OMVs و اگزوزومها 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 مقاومتِ سلول‌های سرطانی در برابر درمان‌ها منجر شود. همچنین، این تغییرها

در مجموع، OMVs نقشِ اساسی در تغییر عملکردهای سلولی 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 التهابی دستگاه گوارش است که معمولاً تحت تأثیر عفونت‌های باکتریایی، به‌ویژه *Helicobacter pylori* ایجاد می‌شود. در این فرایند، وزیکول‌های غشای خارجی (OMVs) و اگزوزومها 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، ترشحِ سیتوکاین‌های التهابی است که باعث تشدید التهاب و افزایش آسیب به مخاط معده می‌گردد. به این ترتیب، OMVs به عنوان 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 غشاهای 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 گسترشِ 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 می کنند.

اگزوزومها، به عنوان وزیکولهای میان سلولی، توانایی حملِ miRNAها، پروتئینها و فاکتورهای رشد را دارند که می توانند فرایندهای تومورزایی را در سلولهای سرطانی تحریک کنند. در حملِ miRNAها و پروتئینهای تومورزایی نیز اگزوزومها می توانند miRNAهایی را حمل کنند که به تنظیم فعالیت ژنهای مرتبط با تهاجم و متاستاز کمک می کنند. این miRNAها با تنظیم فرایندهای اپی ژنتیکی و تغییرهای بیان ژنها، نقش عمده ای در مهاجرت و نفوذ سلولهای توموری به بافت های مجاور ایفا می کنند. همچنین، پروتئینهای خاص مانند VEGF و MMPs که در اگزوزومها حضور دارند، به طور مستقیم به گسترشِ تومور و متاستاز کمک می کنند (۲۶).

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

۱۰- تأثیر OMVs و اگزوزومها بر رفتار سلولها در

میکرو محیطِ تومور

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

و در فعال سازیِ مسیرهای آنکوژنیک OMVs نیز می توانند مسیرهای سیگنال دهی آنکوژنیک مانند Wnt/ β -catenin و TGF- β /SMAD را فعال کنند. این مسیرها نقش حیاتی در تنظیم فرایندهای سلولی مانند تکثیر، تمایز و مهاجرت دارند. برای مثال، مسیر Wnt/ β -catenin با فعال سازی ژنهای مرتبط با رشد سلولی، موجب تسهیل تهاجم و توسعه تومور می شود. همچنین، مسیر TGF- β /SMAD در تنظیم فرایندهای فیبروز و متاستاز دخیل است و می تواند در محیط میکروتومور تغییراتی ایجاد کند که به مقاومت در برابر درمان های شیمیایی و ایمنی کمک می کند (۲۰).

در تحریک تهاجم و متاستاز نیز اگزوزومها می توانند با انتقال پروتئینها و miRNAهایی که بر رفتار سلولهای توموری تأثیر

می توانند به پیشرفتِ تومور و گسترشِ آن در بافتِ معده کمک نمایند. به عبارت دیگر، OMVs می توانند محیطِ متابولیک مناسب برای تومور را ایجاد کنند که از این طریق به تداومِ رشدِ تومور کمک می شود (۲۱).

در مورد مداخله ها در واکنش های ایمنی نیز که اگزوزومها می توانند با انتقال مولکولهای ایمنی، به سیستم ایمنی میزبان آسیب بزنند و آن را از واکنش های دفاعی در مقابلِ تومور باز دارند. این وزیکولها قادرند فرایندهای ایمنی را مختل کرده و پاسخ های ایمنی در مقابل سلولهای سرطانی را کاهش دهند. در نتیجه، این مکانیسمها می توانند باعث کاهش اثربخشی درمان های 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 می شوند، به عنوان حاملانِ اصلیِ عواملِ آنکوژنیک و پاتوژنیک شناخته می شوند. این وزیکولها حاوی پروتئینها و سموم مانند *VacA* و *CagA* هستند که در فرایندهای التهاب مزمن و سرطان زایی نقش مهمی ایفا می کنند.

در انتقال عوامل آنکوژنیک نیز پروتئینهای *VacA* و *CagA* موجود در OMVs می توانند با ورود به سلولهای اپیتلیالِ معده، سیگنال دهی سلولی را مختل کرده و تغییرهای ژنتیکی و اپی ژنتیکی در این سلولها ایجاد کنند. برای مثال، *CagA* می تواند مسیرهای سیگنال دهی مانند NF- κ B را فعال کرده و منجر به افزایش ترشح سیتوکاین های التهابی مانند IL-8 شود. این سیتوکاینها نه تنها موجب جذب سلولهای ایمنی به محل عفونت می شوند، بلکه به طور غیرمستقیم، محیطی مزمن و التهابی ایجاد می کنند که زمینه سازِ تغییرهای ژنتیکی و جهش های سلولی است (۱۰، ۲۹).

در التهاب مزمن و پیشرفتِ سرطانِ معده نیز این مهم قابل اشاره است که تحریک التهاب مزمن ناشی از OMVs می تواند باعث افزایش تولیدِ رادیکال های آزاد و استرس اکسیداتیو شود که DNA سلولهای معده را آسیب می زند. این آسیب های ژنتیکی می توانند منجر به تغییرهایی در رفتار سلولها و فعال سازیِ مسیرهای آنکوژنیک شوند که پیشرفتِ سرطانِ معده را تسهیل می کنند (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 تهاجم سلول‌های توموری گردد. فعال‌سازی این مسیر سیگنال‌دهی نه تنها موجب افزایش فعالیت‌های تهاجمی سلول‌ها می‌شود، بلکه نقش مهمی در گسترش تومور و مهاجرت آن به بافت‌های مجاور ایفا می‌کند (۳۳).

۱۱- ایجاد میکرومحیط پیش‌متاستاتیک توسط اگزوزومها

یکی از عملکردهای کلیدی اگزوزومها در متاستاز، ایجاد محیط‌های پیش‌متاستاتیک 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 سلول‌های معده 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. به عنوان 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/β-catenin و TGF-β/Smad

می‌گذارند، موجب افزایش فعالیت‌های مهاجرتی و تهاجمی سلول‌ها شوند. این تغییرها می‌توانند به ایجاد بستر مناسبی برای متاستاز و گسترش تومور به سایر ارگان‌ها منجر شوند (۳۰). به طور کلی، OMVs و اگزوزومها با انتقال فاکتورهای آنکوژنیک، 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 تهاجم سلولی و تغییرهای میکرومحیط تومور را تحریک کنند (۳۰).

۱۰-۲- نقش اگزوزومها در انتقال miRNAها و تسهیل تهاجم تومور

اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های سرطانی معده حاوی miRNAهایی هستند که در تهاجم و متاستاز سرطانی نقش اساسی دارند. به عنوان نمونه miR-196a-1 که از سلول‌های سرطانی معده با توان تهاجمی بالا ترشح می‌شود، قادر است به سلول‌های سرطانی با توان تهاجمی پایین منتقل شود. این miRNA با هدف قرار دادن SFRP1، باعث افزایش تهاجم 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 تهاجم سلول‌های سرطانی به بافت‌های اطراف می‌شود (۳۲).

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

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

مطالعه ها نشان داده اند که OMVs استخراج شده از *H. pylori* می توانند سیگنال دهی $TGF-\beta$ را در سلول های میزبان افزایش دهند و موجب تغییرهای قابل توجهی در رفتار سلول های ایمنی شوند. این تغییرها منجر به ایجاد محیطی پروالتهابی و پروتومورژیک می شود که به تسهیل رشد تومور کمک می کند (۲۰).

۱۳-۳- تعامل مسیرهای $TGF-\beta$ /Smad و Wnt/β -catenin

هر دو مسیر $TGF-\beta$ /Smad و Wnt/β -catenin در پیشرفت سرطان و متاستاز نقش های اساسی ایفا می کنند و معمولاً برای ترویج رشد تومور و گسترش آن با یکدیگر تعامل دارند. مطالعه هایی نشان داده اند که سیگنال دهی $TGF-\beta$ می تواند موجب افزایش بیان لیگاند های Wnt شده و در نتیجه مسیر β -catenin را فعال کند. از سوی دیگر، β -catenin می تواند فعالیت ترانسکریپشن گیرنده های $TGF-\beta$ را افزایش دهد و این به ایجاد یک حلقه بازخورد پروتومورژیک منجر می شود که باعث تقویت رشد تومور و متاستاز می گردد.

اگزوزوم ها و OMVs می توانند این تعامل ها را تسهیل کنند و با انتقال مولکول های مرتبط با Wnt و $TGF-\beta$ ارتباط بین سلول های توموری و سلول های استرومال در TME را تنظیم کنند. این فرایند نه تنها موجب تکثیر سلولی می شود بلکه فعالیت های دیگر مانند آنژیوژنز، سرکوب ایمنی و متاستاز را نیز تحریک می کند (۳۵).

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

اگزوزوم ها و OMVs با فعال سازی مسیرهای Wnt/β -catenin و $TGF-\beta$ /Smad تأثیر زیادی بر مهاجرت و تهاجم سلول های سرطانی دارند. فعال سازی این مسیرها منجر به افزایش بیان ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) می شود که باعث تخریب ماتریکس خارج سلولی و تسهیل مهاجرت سلول های سرطانی می شود. همچنین، miRNAs موجود در اگزوزوم ها می توانند بیان ژن های سرکوبگر تومور را مهار کنند و در نتیجه توانایی تهاجمی سلول های سرطانی را افزایش دهند.

علاوه بر این، سیگنال دهی $TGF-\beta$ به طور مستقیم به فرار ایمنی کمک می کند. این مسیر با تحریک تولید سلول های T تنظیمی (Treg) که پاسخ ایمنی ضد توموری را مهار می کنند، موجب گسترش و بقای سلول های سرطانی در برابر حملات ایمنی می شود. مسیر Wnt/β -catenin نیز با کاهش بیان پروتئین های ایمنی مانند PD-L1

وزیکول های خارج سلولی (EVs)، شامل اگزوزوم ها و وزیکول های غشای خارجی (OMVs)، به عنوان واسطه های کلیدی در ارتباط های بین سلولی در میکرومحیط تومور (TME) شناخته شده اند. این وزیکول ها نقشی اساسی در تنظیم پیشرفت سرطان از طریق مدولاسیون مسیرهای سیگنال دهی مختلف دارند. به ویژه، اگزوزوم ها و OMVs که از سلول های سرطانی معده استخراج می شوند، به طور ویژه بر دو مسیر سیگنال دهی اونکوژنیک مهم، یعنی مسیرهای Wnt/β -catenin و $TGF-\beta$ /Smad تأثیر می گذارند. در این بخش، تأثیر این وزیکول ها بر رفتار سلولی و نقش آن ها در پیشرفت سرطان معده بررسی خواهد شد.

۱۳-۱- نقش اگزوزوم ها و OMVs در فعال سازی مسیر Wnt/β -catenin

مسیر Wnt/β -catenin به تنظیم فرایندهای حیاتی سلولی مانند تکثیر، تمایز و بقا کمک می کند و اختلال در آن به طور معمول با سرطان ها به ویژه سرطان معده ارتباط دارد. اگزوزوم ها و OMVs از سلول های سرطانی معده می توانند این مسیر را فعال کنند. به طور خاص، اگزوزوم ها با انتقال فاکتورهای خاص می توانند مسیر Wnt/β -catenin را در سلول های پذیرنده فعال کنند. تحقیق ها نشان می دهند که اگزوزوم ها می توانند پروتئین هایی را که باعث تجمع β -catenin در هسته می شوند، منتقل کنند و این تجمع موجب فعال سازی ترانسکریپشن ژن های مرتبط با آنکوژن ها می شود، که در نهایت منجر به تکثیر و مهاجرت سلول های سرطانی می شود (۱۱).

در مطالعه های اخیر، miR-21 که یک میکرو RNA آنکوژن است، در اگزوزوم ها شناسایی شده که می تواند با فعال سازی مسیر Wnt/β -catenin موجب رشد و مهاجرت سلول های سرطانی معده گردد. این یافته ها نشان می دهند که انتقال miRNA ها از طریق اگزوزوم ها می تواند به طور غیرمستقیم بر رفتار سلول ها در تومور و متاستاز تأثیر بگذارد (۳۲).

۱۳-۲- تأثیر اگزوزوم ها و OMVs بر مسیر $TGF-\beta$ /Smad

مسیر سیگنال دهی $TGF-\beta$ /Smad در تنظیم فرایندهای مختلف سلولی از جمله رشد، تمایز و آپوپتوز اهمیت دارد. در سرطان معده، این مسیر به طور عمده باعث فرایند انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) می شود که می تواند منجر به فرار از ایمنی و پیشرفت تومور گردد. اگزوزوم ها و OMVs استخراج شده از سلول های سرطانی معده می توانند این مسیر را فعال کنند و بر فرایندهای پیش متاستاتیک و انطباق سلول ها در TME تأثیر بگذارند. به ویژه، اگزوزوم ها می توانند باعث تمایز سلول های

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 GSK3 β ، 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- مقایسۀ یافته‌ها

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

۱۶-۱-۱-۱- شباهت‌ها در یافته‌ها

درخصوص نقش در پاتوژن بیماری بسیاری از مطالعه‌ها تأکید دارند که هم OMVs و هم اگزوزوم‌ها نقش اساسی در پاتوژن 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- β /SMAD نسبت به اگزوزومها دارند.

درباره 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- β 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 نحوه تعامل OMVs و اگزوزومها با سلول ها و نقش آنها در بیماری تأثیر بگذارد.

همچنین روش های مختلفی برای جداسازی و تصفیه 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- κ B، MAPK، PI3K/Akt و Wnt/ β -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 آنژیوژن و تسهیل متاستاز، محیطی مساعد برای رشد و گسترش تومور ایجاد می کنند.

۱-۱-۲- تفاوت ها در یافته ها

در بحث 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 miRNA و پروتئین هایی نظیر TGF- β و PD-L1 را حمل می کنند.

به علاوه در بیوژن و منشا آنها 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 درباره 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 بیوتیک ها 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- مدل‌های 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 منشأ، 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 منافع وجود ندارد.

۲۱- سهم نویسندگان

تمام نویسندگان این مطالعه دارای سهم یکسانی می‌باشند.

مکانیزم‌های دقیق این تعدیل و پیامدهای بلندمدت آن‌ها هنوز به‌طور کامل روشن نیست. نقش OMVs و اگزوزوم‌ها 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 اگزوزوم‌ها

درحالی‌که چندین miRNA و پروتئین که در متاستاز وابسته به اگزوزوم‌ها 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 اگزوزوم‌ها 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- κ 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، اگزوزوم‌های ترشح‌شده از سلول‌های میزبان آلوده، با انتقال میکروRNAهای التهابی (مانند miR-155 و miR-21) و پروتئین‌های سرکوبگر ایمنی (مانند PD-L1 و TGF- β)، 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/ β -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 جذب و رهاسازی محتوای وزیکول‌ها، تعامل‌های پیچیده بین OMVs، اگزوزوم‌ها 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 α 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/ 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). TGF β 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.

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