

Brucella bacterium induces infection and human cancers: Review Article

Parsa N(M.D, Ph.D)^{1*}, Almasi-Hashiani A(M.Sc)²

1- National Institutes of Health, Ministry of Health, Washington, USA

2- Department of Epidemiology and Biostatistics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 11 Sep 2011, Accepted: 11 Jan 2012

Abstract

Human Brucellosis is an infectious disease caused by Brucella bacteria. An average of 150 cases of brucellosis among 330 million people is reported in the USA each year. This bacterium is small, gram-negative rods that grow in phagocytes. They primarily cause diseases among different animals and humans become infected when is in contact with animals or their products. Brucella can cause various symptoms in humans which is similar to human influenza. Brucellosis is diagnosed in a laboratory by finding Brucella organisms in samples of blood or bone marrow or to detect antibodies against the bacteria in two blood samples, collected 2 weeks apart. Depending on severity of illness, recovery may take as long as several months. There is no vaccine available for human except live vaccines and that should be consulted to a health care provider. DNA findings for Brucella species in the index patients focused our attention on revealed human cancers. Also, granulomatous inflammation of testes and medulloblastomas has been linked to chronic Brucellosis infection which could be similar to Helicobacter pylori that is associated with gastric tumor formation. More scientific investigation is needed to properly address the connection of Brucella with other human malignancies.

Key words: Antibiotics, Brucellosis, Infection, Medulloblastoma tumor

*Corresponding author:

Address: National Institutes of Health, Ministry of Health, Washington, USA

Email: nzparsa@yahoo.com

باکتری بروسلا: مولد عفونت و سرطان در انسان

ناصر پارسا^{۱*}، امیر الماسی حشانی^۲

۱- استاد پزشکی و ژنتیک مولکولی، موسسه ملی بهداشت، وزارت بهداشت، واشنگتن، آمریکا

۲- مربی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت ۹۰/۶/۲۰، تاریخ پذیرش ۹۰/۱۰/۲۱

چکیده

بروسلوز در انسان یک بیماری عفونی است که توسط باکتری بروسلا تولید می‌شود. سالیانه در حدود ۱۵۰ بیمار جدید از یک جمعیت ۳۳۰ میلیونی آمریکایی گزارش داده می‌شود. این باکتری‌های کوچک و گرم منفی، در سلول‌های فاگوستی‌ها رشد می‌کنند که قادرند از حیوانات مختلف به انسان انتقال یابند و منجر به تولید بیماری عفونی شوند. عفونت این باکتری باعث تظاهر علائم جسمانی می‌شود که شبیه به بیماری آنفلوانزا است. باکتری بروسلا در نمونه‌های خون و مغز استخوان در آزمایشگاه دیده شده و هم‌چنین وجود آنتی بادی این باکتری در خون در ۲ هفته متوالی آزمون می‌شود. بسته به میزان عفونت، بهبودی بیماری ممکن است تا چند ماه طول بکشد. این باکتری باعث بیماری عفونی در بافت‌های قلب، مغز و استخوان می‌شود. واکسن رایجی برای این بیماری در انسان وجود ندارد ولی واکسن باکتری زنده وجود دارد که در مورد تجویز آن بایستی با پزشک معالج مشورت شود. مطالعات ژنتیکی این باکتری در بیماران عفونی نظر پژوهشگران را به سرطان در انسان‌ها معطوف کرده است. ارتباط بین عفونت بروسلا و تومور مدولوبلاستوما در مغز بچه‌ها و تومور گرانولوماتوز در بیضه مردها گزارش شده است. عملکرد این بیماری شبیه به عفونت باکتری هلیوباکتریپیلوری است که تولید التهاب معدوی می‌کند که با گذشت زمان به سرطان معده تبدیل می‌شود. اطلاعات علمی بیشتری لازم است که رابطه بروسلا و سرطان در انسان را به طور صحیحی نشان داد.

واژگان کلیدی: آنتی بیوتیک، بروسلوز، عفونت، تومور مدولوبلاستوما

*نویسنده مسول: موسسه ملی بهداشت، وزارت بهداشت، واشنگتن، آمریکا

مقدمه

بروسلوز یک بیماری عفونی است که از طریق حیوانات به انسان منتقل می‌شود. امروزه این بیماری به عنوان یک بیماری بازپدید (Re-emerging) به شمار می‌رود که می‌تواند بار اقتصادی اجتماعی سنگینی را متوجه جوامع نماید (۱). این باکتری از طریق لبنیات پاستوریزه نشده و یا تماس مستقیم با حیوانات که حامل این باکتری هستند به انسان انتقال می‌یابد. این عفونت همراه با علائم جسمانی که شامل تب‌های نامنظم، تعریق، درد مفاصل و ماهیچه‌ها، سردرد و ضعف است می‌باشد. ژن OMP31 باکتری بروسلا در بعضی از بچه‌ها که دچار سرطان مدولوبلاستوما مغزی هستند مشاهده شده است. سرطان مدولوبلاستوما در ناحیه Cerebellum اتفاق می‌افتد (۲، ۳). منشاء دقیق سلول‌های مدولوبلاستوما شناخته نیست. ژن بروسلا شامل دو کروموزوم حلقوی است که ردیف شناسی بیولوژی و تکامل سایر خانواده این باکتری را انجام می‌دهند. بر اساس نوع آنتی ژن‌ها، بروسلا به هفت گروه تقسیم می‌شوند و از نظر سرم شناسی با میزان بالای آنتی بادی IgG و IgM همراه هستند (۴).

پیدا کردن DNA این باکتری در بیضه التهاب یافته و تومور مدولوبلاستوما توجه پژوهشگران را به خود جذب کرده است (۷-۵). هم‌چنین در یک مطالعه موردی نیز عود بروسلوز هم‌زمان با تومور بیضه‌ها گزارش شده است (۸) و یا در گزارش دیگری که توسط خالد احمد و همکاران (۹) منتشر شده است شناسایی بیماری بروسلوز در دو بیمار مبتلا به لوسمی گزارش شده است. عفونت توسط این باکتری شبیه به عفونت باکتری هلیکوباکتریپیلوری است که باعث تولید تورم معده می‌شود که به تدریج به سلول‌های سرطانی تبدیل می‌شود و برای صحت عملکرد باکتری بروسلا نیاز به مطالعات جدید می‌باشد (۱۰). هدف این مطالعه بررسی مقالات مرتبط در این زمینه به منظور روشن تر کردن ارتباط بین ابتلا به بروسلوز و سرطان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری با هدف بررسی ارتباط بین ابتلا به بروسلوز و سرطان، با بررسی مقالات مرتبط در بانک‌های اطلاعاتی در دسترس و با کلمات کلیدی Antibiotics, Brucellosis, Medulloblastoma tumor, Infection, cancer انجام شده است.

یافته‌ها

باکتری بروسلا متعلق به شاخه Proto bacteria است. این باکتری گرم منفی، غیر محرک و بدون کپسول در داخل شبکه اندوپلاسمیک سلول‌های اندوتلیال و فاگوسیت زندگی می‌کند. ساختار مخصوص غشای خارجی بروسلا باعث ادامه حیات این باکتری در شرایط دشوار شده است. تنوع در ساختمان LPS - پروتئین‌های غشای خارجی و فسفولیپیدها منجر به خصوصیات منحصر به فرد باکتری بروسلا شده است. علائم بیماری بروسلوز شبیه به علائم آنفلوآنزا است که همراه با تب نامنظم، عرق، ضعف، کم‌خونی، سردرد و درد ماهیچه و مفاصل می‌باشد. باکتری بروسلا توسط کشت خون، ادرار، مایع مغز نخاع و مغز استخوان تشخیص داده می‌شود. اگر چه بروسلا باعث عفونت بافت‌های قلبی، مغزی و استخوان می‌شود ولی مرگ و میر ناشی از این باکتری کمتر از ۲ درصد است که بیشتر توسط عفونت بافت قلبی صورت می‌گیرد (۱۳-۱۱). ژن‌های باکتری بروسلا روی دو کروموزوم حلقوی وجود دارد. ژن OMP31 پروتئینی می‌سازد که در غشای خارجی این باکتری جایگزین است (۱۴).

همن‌طور که نتایج در جدول ۱ نشان داده شده است، آزمایشات ژنتیکی از ۲۰ نمونه مدولوبلاستوما نشان داد که در ۵ بیمار ژن OMP31 باکتری بروسلا وجود داشت. بقیه ۱۵ بیمار مدولوبلاستوما فاقد ژن OMP31 بودند (۷). وجود این ژن در بیماران سرطانی مدولوبلاستوما و کارسینوما در گزارشات معتبر علمی دیگر به اثبات رسیده است. التهابات بیضوی و مشکلات سیستمی Orchiepididymitis از باکتری بروسلا توسط

Pedro pons برجسته که نشانگر Spondylitis بروسلائی است مشاهده نموده‌اند (۱۶).

پژوهشگران گزارش شده است (۸، ۱۵). از طریق رادیولوژی، ستون مهره‌های عفونی شده را با علائم Osteophylosis و

جدول ۱. آزمایشات ژنتیکی از ۲۰ بیمار فوت شده به دلیل مدولوبلاستوما

تشخیص	نتیجه PCR	سن	جنس	ردیف
PNET with astrocytic differentiation	منفی	۰/۵	زن	۱
PNET with glial differentiation	منفی	۱	زن	۲
Medulloblastoma	مثبت	۴	مرد	۳
Anaplastic with rare nodules	منفی	۵	مرد	۴
Large cell medulloblastoma	منفی	۶	زن	۵
Medulloblastoma	مثبت	۷	مرد	۶
PNET/medulloblastoma	منفی	۸	مرد	۷
Nodular medulloblastoma	منفی	۸	مرد	۸
Anaplastic medulloblastoma	منفی	۹	مرد	۹
Medulloblastoma	منفی	۹	مرد	۱۰
Classic Medulloblastoma	مثبت	۱۲	مرد	۱۱
Medulloblastoma	منفی	۱۳	زن	۱۲
Anaplastic/classic medulloblastoma	منفی	۱۴	مرد	۱۳
PNET	منفی	۱۸	زن	۱۴
Classic medulloblastoma	منفی	۲۱	مرد	۱۵
Medulloblastoma	مثبت	۲۲	مرد	۱۶
Anaplastic medulloblastoma	منفی	۲۲	مرد	۱۷
Medulloblastoma	مثبت	۲۴	مرد	۱۸
Anaplastic medulloblastoma	منفی	۲۶	زن	۱۹
Medulloblastoma	منفی	۲۷	مرد	۲۰

نتیجه گیری

شواهد علمی تا اندازه‌ای نشان‌گر وجود ژن OMP31 بروسلا در سلولهای مغزی است که توجه پژوهشگران را به یکی از علل سرطان مغزی جلب کرده است. تحقیقات مولکولی بیشتری مورد نیاز است تا دخالت ژن باکتری بروسلا را در تشکیل سرطان مدولوبلاستوما مغز به اثبات نهایی برساند.

منابع

- McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. Clin Infect Dis. 1992;15(4):582-90.
- Golding B, Scott DE, Scharf O, Huang LY, Zaitseva M, Lapham C, et al. Immunity and protection against Brucella abortus. Microbes Infect. 2001;3(1):43-8.
- Okajima E, Cho M, Maruyama Y. [Asymptomatic synchronous bilateral granulomatous orchitis--a case report]. Hinyokika Kyo. 1994;40(12):1123-6.
- Michaux-Charachon S, Bourg G, Jumas-Bilak E, Guigue-Talet P, Allardet-Servent A, O'Callaghan D, et al. Genome structure and phylogeny in the genus Brucella. Journal of Bacteriology. 1997;179(10):3244-9.
- Zhang B, Izadjoo M, Horkayne-Szakaly I, Morrison A, DJ. W. Medulloblastoma and Brucellosis - Molecular Evidence of Brucella sp in Association with Central Nervous System Cancer. J Cancer. 2011;2:136-41.

- Pappas G. The changing Brucella ecology: novel reservoirs, new threats. Int J Antimicrob Agents. 2010 Nov;36 Suppl 1:S8-11.
- Shakir RA, Al-Din AS, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis. A report on 19 cases. Brain. 1987;110 (Pt 1):213-23.

8. Kocak I, Dundar M, Culhaci N, Unsal A. Relapse of brucellosis simulating testis tumor. *Int J Urol*. 2004;11(8): 683-5.
9. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM. Brucella bacteremia in patients with acute leukemia: a case series. *J Med Case Reports*. 2007;1:144.
10. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001; 13; 345(11):784-9.
11. Colmenero JD, Munoz-Roca NL, Bermudez P, Plata A, Villalobos A, Reguera JM. Clinical findings, diagnostic approach, and outcome of Brucella melitensis epididymo-orchitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(4):367-72.
12. Mantur B, Shinde R, Amarnath S. Review of clinical and laboratory features of human Brucellosis. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:188-202.
13. Klesse LJ, Bowers DC. Childhood Medulloblastoma: Current Status of Biology and Treatment. *CNS Drugs*. 2010;24(4):285-301.
14. Okamoto H, Mineta T, Ueda S, Nakahara Y, Shiraishi T, Tamiya T, et al. Detection of JC virus DNA sequences in brain tumors in pediatric patients. *J Neurosurg*. 2005; 102(3 Suppl): 294-8.
15. Papatsoris AG, Mpadra FA, Karamouzis MV, Frangides CY. Endemic brucellar epididymo-orchitis: a 10-year experience. *Int J Infect Dis*. 2002;6(4):309-13.
16. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003; 23(6): 1613-37.