

RELAÇÃO DO POLIMORFISMO DE *INTERLEUCINA-8* COM A *HELICOBACTER PYLORI*

RELATIONSHIP OF POLYMORPHISM OF *INTERLEUKIN-8* WITH *HELICOBACTER PYLORI*

¹FANTINELLI, T.; ¹BENATTO, M. S.; ¹PAULA, A.; ¹GOUVEA, J. E., F.; ¹GATTI, L. L.

¹Departamento de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO/FEMM

RESUMO

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria que coloniza o estômago dos seres humanos e relaciona-se com doenças gastroduodenais. Trata-se de um bacilo gram negativo adquirido na infância que adere as células do epitélio gástrico secretando a enzima uréase. Algumas bactérias também possuem uma proteína que entra em contato com a célula gástrica e vai atuar na ativação de proto-oncogêneses o que torna a infecção pelo *H. pylori* uma importante aplicação na carcinogênese gástrica. Mesmo com alta prevalência desta infecção, a maioria dos pacientes não apresenta nenhuma complicação, fazendo supor que certas estirpes são mais virulentas. Alguns fatores de virulência estão associados com a exacerbação dada infecção como: cag-PAI, vacA, babA e iceA, sendo que a proteína CagA é altamente imunogênica produzida por cerca de 50 a 70% das estirpes. A presente revisão objetivou buscar nas obras publicadas dados que comprovem e justifiquem a relação do polimorfismo de interleucina-8 com a *H. pylori*.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Oncogênese. Doenças Gastroduodenais. Polimorfismos da Interleucina-8.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a bacterium that colonizes the stomach of humans and is related to gastroduodenal diseases. It is a gram negative bacillus acquired in childhood that adheres to the gastric epithelium cells secreting urease enzyme. Some bacteria also have a protein that comes in contact with the gastric cell and will act in the activation of proto-oncogêneses which makes infection with *H. pylori* an important application in gastric carcinogenesis. Even with a high prevalence of this infection, most patients do not present any complications, making assume that certain strains are more virulent. Some virulence factors are associated with exacerbation of infection given as: cag-PAI, cow, Baba and iceA, and the CagA protein is highly immunogenic produced by about 50 to 70% of the strains. This review aimed to look at works published data confirming and justifying the relationship of polymorphisms of interleukin-8 with *H.pylori*.

Keywords: *Helicobacter pylori*. Oncogenesis. Gastroduodenal diseases. Interleukin-8 Polymorphisms.

INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria que coloniza o estômago dos seres humanos e relaciona-se com doenças gastroduodenais (ANDERSEN 1998). Trata-se de um bacilo gram negativo adquirido na infância que adere as células do epitélio gástrico secretando a enzima uréase. Algumas bactérias também possuem uma proteína que entra em contato com a célula gástrica e vai atuar na ativação de proto-oncogêneses o que torna a infecção pelo *H. pylori* uma importante aplicação na carcinogênese gástrica (PERRONE, 2005).

O *H. pylori* é umas das principais causas de infecções em humanos, estima-se que metade da população mundial esteja infectada pelas bactérias. O *H. pylori*

causa a inflamação crônica da mucosa gástrica, que leva a formação de filtrado inflamatório de neutrófilos e monócitos e também a expressão de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (ERZIN, 2006). Toda resposta imunológica específica, requer a ativação de células especiais para o local da agressão.

A interleucina-8 é responsável pela ativação de neutrófilos quando se dá uma infecção bacteriana. A produção da IL-8 é característica das células do epitélio gástrico em respostas a infecção pelo *H. pylori*. A atividade da IL-8 pode causar danos a mucosa gástrica pela liberação de radicais livres que lesam o DNA das células causando desequilíbrio celular (ROKKA, 2008).

Estudos sugerem o envolvimento de algumas cepas de *H. pylori* na produção de interleucina 8 (IL-8), o que demonstra estar relacionado com o grau de inflamação no espectro da doença, sugerindo assim que a intensidade da resposta inflamatória esteja relacionada com a virulência da cepa e o desenvolvimento das doenças gástricas (ERZIN, 2006).

Mesmo com alta prevalência desta infecção, a maioria dos pacientes não apresenta nenhuma complicação, fazendo supor que certas estirpes são mais virulentas. Alguns fatores de virulência estão associados com a exacerbação dada infecção como: *cag-PAI*, *vacA*, *babA* e *iceA*, sendo que a proteína CagA é altamente imunogênica produzida por cerca de 50 a 70% das estirpes (RAMOS, 2006).

A interleucina-8 atua como agente quimiotático para as células polimorfonucleares (PMN), o que vem a se tornar crítico para vencer a barreira do epitélio e leva a uma infiltração da bactéria na submucosa (PRINZ, 2006).

Os polimorfismos genéticos humanos parecem também ter um papel muito importante na susceptibilidade a doença do hospedeiro, sendo que os genes que codificam as citocinas e receptores têm regiões polimórficas que alteram a transcrição e assim influenciam o processo carcinogênico. Alterações nos genes, IL8, IL10, IL1B, IL1RN e TNFA, são considerados fatores predisponentes para carcinoma (FIGUEIREDO, 2002).

A presente revisão objetivou buscar nas obras publicadas dados que comprovem e justifiquem a relação do polimorfismo de interleucina-8 com a *H.pylori*.

MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração da pesquisa foi realizado uma revisão sistemática, a partir de base de dados como: PubMed (U.S National Library of Medicine), MedLine (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Eletronic Library Online). Durante a busca nas bases de dados, foram utilizadas os descritores: *Helicobacter pylori*, Interleucina-8, Polimorfismo de interleucina. Para seleção dos artigos não foram utilizados filtros de data.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Figueiredo (2002) o *H. pylori* coloniza a mucosa gástrica estabelecendo infecção levando a uma gastrite crônica atrofica, metaplasia intestinal, distrofia e por fim carcinoma gástrico. Sendo caracterizado por uma inflamação severa podendo durar décadas, ativando neutrófilos gerando espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio agentes mutagênicos e carcinogênicos (ANDO et al 2006). Para (ROKKA et al 2008) qualquer resposta imunológica específica (infecção por patógenos) requer a ativação de células especiais para o local de agressão; a infecção *H.pyroli* inicia a produção de IL-8 em células do epitélio gástricos levando a danos da mucosa gástrica. A IL-8 é super expressada em células da mucosa gástrica quando colonizada pelo *H.pylori*. O mRNA produzido pela IL-8 esta diretamente relacionado com vascularização de tumores (SARVESTANI, et al 2006). Diversos relatos têm mostrado relação entre o polimorfismo gênico IL-8 e doenças humanas e todos eles tem focado o polimorfismo A/T na posição -251 A (HULL et al., 2000).

No estudo de Ye (2009) foi proposto uma relação entre indivíduos com gastrites e portadores de genótipo IL-8 -251 A no desenvolvimento de atrofia gástrica, a qual pode levar ao aparecimento do câncer gástrico. Entretanto, outro estudo realizado com pacientes do norte de Taiwan, evidenciou uma associação significativa entre o alelo -251T e o risco de carcinoma gástrico do tipo difuso (CORREA, 1992).

Neste trabalho foi analisado a atividade promotora dos alelos -251A e -251T e nos pacientes estudados o alelo – 251T mostrou atividade elevada sugerindo nesses pacientes uma alta expressão local de IL-8 na mucosa gástrica em resposta ao dano tissular que pode auxiliar na malignização precoce de células em difusão

propagando rapidamente a adenomatose e transformando-a em carcinoma do tipo intestinal (LEE; et al 2005). Num recente estudo coreano foi observado uma alta correlação do alelo – 251A com produção da IL-8 levando a uma maior atividade inflamatória, se compara com o alelo – 251T em indivíduos infectado com *H. pylori* (YE, 2009). E de consenso dos autores, que a partir da infecção *H. pylori* no endotélio gástrico ocorre produção da IL-8 levando a quimiotaxia de células inflamatórias induzindo uma gastrite crônica liberando espécies de oxigênio e nitrogênio lesando o DNA celular, ocorrendo mutação envolvendo as bases adenina e timina que conferem 2 alelos – 251A e – 251T . Tais polimorfismos estão diretamente ligados a doenças gástricas secundárias as infecções pela *H. pylori*. Levando a um dano tissular propagando rapidamente a adenomatose e transformando-a em carcinoma do tipo intestinal.

CONCLUSÃO

Fica evidente que aumento da IL-8 leva ao processo inflamatório crônico local da mucosa gástrica, evidenciando o polimorfismo nas bases de adenina e timina conferindo 2 alelos – 251A e – 251T, através do processo inflamatório crônico decorrente da expressão exacerbada da IL-8, como consequência da infecção da *H. pylori*, o que lesa o DNA levando ao crescimento desorganizado celular com potencial ao desenvolvimento de um possível carcinoma.

REFERÊNCIAS

ANDERSEN LP, KIILLERICK S, PEDERSEN G, THORESON AC, JORGENSEN F, RATH J, LARSEN NE, BORUP O, KROGFELT K, SCHEIBEL J, RUNE S. An analysis of seven different methods to diagnose *Helicobacter pylori* infections. **Scand J Gastroenterol.** v. 33, p. 24-30, 1998;

ANDO T, GOTO Y, MEDA O, WATANABE O, ISHIGURO K, GOTO. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. **World J Gastroenterol.** v. 12, p. 181-186, 2006;

CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American cancer society Award Lecture on cancer Epidemiology and Prevention. **Cancer Res.** v. 52, p. 6735-6740, 1992;

ERZIN Y, KOKSAL V, ALTUN S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* *vacA*, *cagA*, *cagG*, *iceA*, *babA2*, Genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia. **Helicobacter pylori**, v.11, p. 574-580, 2006;

FIGUEIREDO C, MACHADO J.C., PHAROAH P., SERUCA, R., SOUZA S., CARVALHO R., et.al . – *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: na opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. **J Natl Cancer Inst.** v. 94, p. 1680-1687, 2002.

HULL J, THOMSON A, KWIATKOWSKI D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. **Thorax**, v. 55, p. 1023-1027, 2000;

LEE WP, IN TAI, KENG- HSIN LAN, ANNA FEN – YAU LI, HOU – CHING HSU, EN – JU LIN, YI – PING LIN, MUIN – LING SHEU, CHUNG - PIN LI, FULL – YONG CHANG, YEE CHAO, SHANG – HEW YEN AN SHOU – DONG LEE. The – 251 A Allele of the Interleukin – 8 Promoter Is Associated With Increased Risk of Gastric Carcinoma Featuring Diffuse – Type Histopathology in Chinese Population. **Clin Cancer Res**; 2005.

PERRONE M, MUNOZ L, CAMORLINGA M, CORRENTI M, CAVAZZA ME, LECUNA V, TORRES J. Importance of IgG anti cagA antibodies of *Helicobacter pylori* in Venezuelan patients with gastric diseases. **Invest Clin.** v. 46, p. 357-367, 2005.

PRINZ C, SCHWEND S, Voland P.H pylori and gastric cancer: shifting the global burden. **Word J Gastroenterol.** v.12, p. 5622-5627, 2006.

RAMOS-DE LA MEDINA A, MORE H, MEDINA- FRANCO H, HUMBAR B, GAMBOA A, ORTIZ LJ, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at CDH1 promoter region in familial gastric câncer, **Rev. Esp. Enf. Dig.** v. 19, 449-490, 2006.

ROKKA S, MYLLYKANGAS S, JOUTSJOKI V. Effect of specific colostral antibodies and selected lactobacilli on the adhesion of *Helicobacter pylori* on AGS cells ant the Helicobacter- induce IL-8 production. **Scand J Immunol.** v. 68; p. 280-286, 2008.

SARVESTANI EK, ABDULAHA B, MALIHE M, KAMRAN LR, ALI – REZA TAGHAVI, MS. Association of H. pylori cag A and vac A genotypes and IL – 8 gene polymorphisms with clinical aetcome of infection in Iraniam patients with gastrointestinal disesses. **Gut**, v. 12, p. 5205 – 5210, 2006.

YE BD, KIM SG, PARK JH, KIM JS, JUNG HC, SONG IS. The interleukin-8 251A allele is associated with increased risk of noncardia gastric adenocarcinoma in *Helicobacter pylori* - infected Koreans. **J Clin Gastroenterol.** v. 43, n. 3, p. 233-239, 2009.