

**INTERAÇÃO DO POLIMORFISMO GÊNICO DA *INTERLEUCINA-8* (BASE -251 A/T) E A INFECÇÃO PELA BACTÉRIA *HELICOBACTER PYLORI* NAS DOENÇAS GÁSTRICAS<sup>1</sup>**

INTERACTION OF THE GENETIC POLIMORPHISMS FROM INTERLEUKIN-8 (-251 BASE A/T) AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN GASTRIC DISEASES

Jaqueline de Cássia Alves PINHA<sup>2</sup> e Luciano Lobo GATTI<sup>3</sup>

**RESUMO**

**Objetivos:** estudo realizado com enfoque no envolvimento do polimorfismo da *Il-8* (-251 A/T) na gênese e progressão de doenças inflamatórias. **Método:** revisão Bibliográfica por meio de dados Medline, Pubmed enfocando os resultados obtidos a cerca deste polimorfismo como um fator genético do hospedeiro no desenvolvimento de diversas patologias. **Considerações finais:** visto que diversos relatos tem mostrado relação entre este polimorfismo gênico e doenças humanas é importante o conhecimento de fatores genéticos do hospedeiro e suas relações na etiologia de doenças inflamatórias

**DESCRITORES :** Polimorfismo da Interleucina-8 , Doenças Gástricas, Infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*

---

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Laboratório de Biologia Molecular das Faculdades Integradas de Ourinhos – FIO

<sup>2</sup> Graduanda do Curso de Ciências Biológicas das Faculdades Integradas de Ourinhos e Estagiária do Laboratório de Biologia Molecular das FIOs

<sup>3</sup> Phd. Geneticista. Professor Doutor e Pesquisador das Faculdades Integradas de Ourinhos e Coordenador do Projeto de Detecção e Polimorfismos do *Helicobacter pylori* e citocinas inflamatórias do Laboratório de Biologia Molecular das Faculdades Integradas de Ourinhos - FIOs

## INTRODUÇÃO

O *H. pylori*, é uma bactéria que coloniza o estômago dos seres humanos e relaciona-se com doenças gastroduodenais<sup>1</sup>. Trata-se de um bacilo gram negativo adquirido comumente na infância o qual adere às células do epitélio gástrico secretando a enzima denominada de urease que garante o metabolismo do bacilo pela degradação da amônia<sup>2</sup>. Algumas bactérias *H. pylori* também possuem uma proteína que entra em contato com a célula gástrica e vai atuar na ativação de proto-oncogenes o que torna a infecção pelo *H. pylori* uma importante implicação na carcinogênese gástrica<sup>3</sup>. A interação parasita x hospedeiro na infecção requer a produção de hormônios de ativação leucocitária, sendo estes as interleucinas, e a produção da secreção controlada dessas citocinas pré – inflamatórias são consideradas como um fator genético do hospedeiro no desenvolvimento de patologias gástricas<sup>4</sup>.

Toda resposta imunológica específica (infecção por patógenos) 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 resposta a infecção pelo *H. pylori*, e a sua secreção é nivelada pela mucosa gástrica de acordo com a agressão histológica provocada pelo bacilo. A atividade da IL – 8 podem causar danos a mucosa gástrica pela liberação de radicais livres que lesam o DNA dessas células causando desequilíbrios na célula. O gene promotor da *interleucina – 8*, está localizado no cromossomo 4 (4q13-q21)<sup>5</sup>.

O gene assim como qualquer outro, possui uma seqüência de DNA situada na sua posição 5' na qual é iniciada a transcrição, e é denominada de região promotora. Há uma mutação envolvendo as bases Adenina e Timina (A/T) que confere a esse gene 2 alelos: -251 A\_e -251T\_. Sendo assim, há a formação de genótipos variados conferindo aos indivíduos portadores o caráter homocigoto ou heterocigoto e estes polimorfismos parecem estar associados à gênese de doenças gástricas secundário a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*<sup>6</sup>.

## OBJETIVO

Estudo de atualização do envolvimento do polimorfismo da *Interleucina-8*, base -251 (A/T) em doenças inflamatórias, incluindo as doenças gástricas secundárias a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*.

## MÉTODO

Revisão bibliográfica na base de dados internacionais Medline/Lilacs e Pubmed, selecionando os principais estudos relatando o envolvimento do polimorfismo gênico da citocina inflamatório IL-8 em doenças inflamatórias, incluindo as doenças gástricas secundárias a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*.

## REVISÃO DA LITERATURA

O *Helicobacter pylori* é freqüentemente associado à doenças gastroduodenais e já foi classificado como carcinógeno humano. Entretanto a incidência de câncer gástrico é caráter de pouca intensidade em alguns países e de grande malevolência em outros<sup>7</sup>.

Por estas descobertas sugeriu-se que a infecção pelo *H.pylori* nem sempre associa-se com o risco de doenças gástricas, assim como alguns fatores genéticos do hospedeiro são considerados futuras relações para a variedade de efeitos clínicos induzidos pelo *H.pylori*. De qualquer modo, somente menos de 3% dos indivíduos portadores de *H.pylori* desenvolvem neoplasias gástricas indicando que outros fatores podem estar envolvidos<sup>8</sup>.

A progressão gástrica maligna está provavelmente combinada com efeitos da patogenicidade bacteriana, da susceptibilidade genética do hospedeiro e de fatores ambientais<sup>8</sup>.

As interleucinas, como a IL-1 $\beta$ , IL-10 e IL-8 são potentes citocinas pré-inflamatórias e sua produção é estimulada pela infecção da bactéria *H.pylori*. Os genótipos combinados de *IL-8 -251 T/T* e *IL-10 -819 T/T* estão associados com a alta probabilidade de infecções recorrentes<sup>8</sup>.

A variedade de resultados clínicos de *H.pylori* induzindo patologias são multifatoriais e envolvem complexas interações entre as resposta imune do hospedeiro, fatores de virulência do

patógeno e características ambientais. Muitos fatores de virulência têm sido identificados no *H.pylori*. A proteína citotóxica de 28-KDa associada com o gene do antígeno A, *cagA* e o gene da citotóxica vacuolarizante *vacA* são um dos mais conhecidos<sup>9</sup>. O gene *cagA* foi identificado como uma família específica de gene *H.pylori* e tem sido classificado como um marcador do grupo, o qual confere aumento do risco de doenças gástricas, como o câncer gástrico. O gene *vacA* diferentemente do *cagA* está presente em todas as famílias *H.pylori*. Essa proteína foi administrado oralmente em camundongos, e os mesmos desenvolveram úlceras gástricas. Diversos polimorfismos já foram identificados nesse gene<sup>10</sup>.

Em um estudo realizado em pacientes iranianos, a frequência dos subtipos *cagA+* e *cagA-* demonstrou diferenças significantes entre os grupos de pacientes com gastrites e úlcera gástrica, gastrites e câncer gástrico. A distribuição dos genótipos *vacA* (s1/m1 – s1/m2 – s2/m2) apresentou maior diferença entre os pacientes do grupo com câncer gástrico e úlcera gástrica<sup>10</sup>. Já em estudos brasileiros GATTI *et al*<sup>11</sup> observaram uma associação dos alelos com a infecção em crianças portadoras da bactéria *H.pylori*.

O polimorfismo gênico da *IL-1β* e o seu receptor antagonista (*IL-1RN*) estão associados com o aumento do risco de câncer gástrico na população caucasiana proveniente da Polônia e da Escócia<sup>12</sup>, estudos estes também confirmados por GATTI *et al*; 2004<sup>13</sup> em pacientes com adenocarcinoma gástrico no norte do Brasil.

A interleucina – 1β foi a primeira citocina que demonstrou um gene polimórfico relacionado com o câncer gástrico. É uma potente citocina pré-inflamatória e sua produção é estimulada pelo *H.pylori*, outro gene também envolvido em Câncer gástrico são alelo – 308A do TNF-A, assim como os alelos – 1082 A e 592 A da citocina IL-10<sup>10</sup>.

A Interleucina-8 medeia a vascularização em ratos, sendo considerada como uma importante implicação na angiogênese e na variedade de doenças, como a psoríase<sup>14</sup>, artrite reumatóide<sup>15</sup>, idiopatia fibrosa pulmonar<sup>16</sup> e algumas neoplasias.

Em células do carcinoma gástrico surgem espécies de IL-8 super expressadas, comparadas com a correspondente normal da mucosa, e o mRNA produzido por IL-8 está diretamente correlacionado com a vascularização de tumores<sup>10</sup>.

Considerando os fatores genéticos, foi relatada uma associação entre o vírus da inflamação dos brônquios respiratórios e a *IL-8* alelo – 251 A quando comparado com o alelo T<sup>17</sup>.

Diversos relatos têm mostrado relação entre o poliformismo gênico *IL-8* e doenças humanas e todos eles tem focado o polimorfismo A/T na posição -251 A.

O gene *IL-8* alelo -251T foi recentemente relatado como sendo um fator de risco, para a asma, assim como o alelo -251 A confere elevado índice de broquiólites em interação com vírus respiratório. Pacientes com AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) e genótipo -251T/T estão protegidos para o desenvolvimento de diversos sarcomas, incluindo o de *Kaposi*. Indivíduos com genótipos – 251T/T tem vastas chances de desenvolver a doença de Parkinson<sup>18</sup>.

Em um estudo realizado recentemente, a atividade do alelo *IL-8* – 251T se mostrou elevada em comparação com o alelo -251 A<sup>18</sup>. Um outro estudo realizado com pacientes Japoneses foi constatado que o alelo -251 A estava relacionado com a alta atividade promotora da *IL-8* em pacientes com câncer gástrico quando comparado com um grupo controle<sup>7</sup>.

Em outro estudo 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<sup>19</sup>.

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<sup>18</sup>. 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<sup>8</sup>.

Segundo estudos de Ohyachim *et al*, o polimorfismo da Interleucina-8 não tem nenhuma correlação com o grau de infecção pela bactéria *H. pylori*<sup>18</sup>.

Em um recente estudo coreano foi possível a observação de uma alta associação da presença do alelo -251 A com uma grande produção de Interleucina-8 e uma maior atividade inflamatória, atrofia gástrica e metaplasia intestinal, quando comparado com o alelo -251 T em pacientes infectados pelo *H. pylori*<sup>19</sup>

Em todos os estudos realizados até o momento, fica claro a necessidade de relacionar os genótipos referentes a IL-8 com outros fatores de riscos no desenvolvimento de doenças gástricas e suas progressões malignas.

Como descrito acima autores relatam a prevalência dos alelos e -251T em diversas doenças do trato respiratório, assim como cada um tem uma contribuição a dar na carcinogênese e angiogênese gástrica, assim como a presença do alelo -251 A, mostrando desta forma a necessidade de amplos estudos genéticos

para melhor compreensão do envolvimento do polimorfismo da IL-8. No tocante aos fatores ambientais, são evidentes as relações existentes entre a dieta e o desenvolvimento de diversas doenças; outros carcinógenos ingeridos diariamente, como os do cigarro, também sugerem estudos mais amplos na etiologia e progressão das doenças.

## SUMMARY

### INTERACTION OF THE GENETIC POLIMORPHISMS FROM INTERLEUKIN-8 (-251 BASE A/T) AND HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN GASTRIC DISEASES

Jaqueline de Cássia Alves PINHA e Luciano Lobo GATTI

**Objectives:** study to focus on the involvement of polymorphism of IL-8 (-251 A / T) in the genesis and progression of inflammatory diseases. **Methods:** bibliographic review by Medline database, focusing on Pubmed about the results of this polymorphism as a genetic factor of the host in the development of various diseases. **Final considerations:** since several reports have shown polymorphism relationship between this gene and human diseases is important to know the host's genetic factors and their relationships in the etiology of inflammatory diseases

**KEY WORD :** Interleukin-8 polymorphism, Gastric Diseases, *Helicobacter pylori* infection

## REFERÊNCIAS

1. Andersen LP, Kiilerick 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* of infections. *Scand J Gastroenterol.* 1998; 33:24-30.
2. Ernest PB, Gold BD. *Helicobacter pylori* in childhood: New insights for managing infection in children. *J Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1999; 28:462-473.
3. 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.* 2005; 46:357-367.
4. El Omar EM, Rabkin WCC. Gastric câncer and *Helicobacter pylori*: Host genetic open the way. *Gastroenterol.* 2001; 121:1002-1013.
5. Rokka S, Myllykangas S, Joutsjoki V. Effect of specific colostral antibodies and selected lactobacilli on the adhesion of *Helicobacter pylori* on AGS cells and the *Helicobacter*-induce IL-8 production. *Scand J Immunol.* 2008;68:280-6.
6. 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.* 2008. 5.
7. Ohyauchi M, Imamatani A, Yonechi M, Asano N, Miura A, Lijima K, Koise T, Sekine H, OLhara S, Shimasegawa T. The polymorphism interleu Kin 8 – 251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population. *Gut.* 2000; 54:330-335.
8. 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.
9. Kim SY, Lee YC, Kim HK, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* cagA transfection of gastric epithelial cells induces interleukin-8. *Cell Microbiol.* 2006; 8:97-106.
10. 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 Iranian patients with gastrointestinal disesses. *Gut* 2006; 12: 5205 – 5210.
11. Gatti LL, Agotinho FJ, Labio RW, Piason BP, Silca LC, Queiroz VF, Peres CA, Peres D, Smith MAC, Payão SLM. *Helicobacter pylori* and cag A and vac A gene status in children from Brazil with Chronic gastritis; *Clin Exp Med* 2003; 3:166-172.
12. Omar EL, Carrington M, Chow WH, Mc Coll KE, Bream JH, Yong, HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin – 1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404:398-402.
13. Gatti LL, Burbano RR, de Assumpção PP, Smith Mde A, Payão SL. Interleukin-1beta polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection in individuals from Northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *Clin Exp Med.* 2004;4:93-8.
14. Nickoloff BJ, Mitra RS, Varani J, Dixit VM, Polirri PJ. Aberrant production of interleukin – 8 and thrombospondin – 1 by psoriatic Keratinocytes mediates angiogenesis. *Am J Pathol* 1994; 144: 820 – 8.
15. Koch AE, Valin MV, Woods JM, et al. Regulation of angiogenesis by the C-X-C chemokines interleukin – 8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 in the Joint rheumatoid . *Arthritis Rheum* 2001; 44:31-40.
16. Xaubet A, Luburich P, et al. Interleukin – 8 expression in bronchoalveola lavage cells in the evaluation of alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 1998; 92:338-44.
17. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax* 2000; 55:1023-1027.
18. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American câncer society Award Lecture on câncer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
19. 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 *H. pylori*-infected Koreans. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; (abstract)

**Endereço para Correspondência :**

Prof. Dr. Luciano Lobo Gatti

Laboratório de Biologia Molecular

Faculdades Integradas de Ourinhos – FIO

Rodovia BR 153 Km 339+ 400m – Bairro Água do Cateto- Ourinhos-Sp

e-mail: lobogatti@yahoo.com.br

Fone : 14- 3302 6400 (Ramal 459)

Recebido em 25.06.2008 – Aprovado em 23.10.2008