

Genes Associados à Virulência de *Helicobacter Pylori*

Genes Related to Helicobacter Pylori Virulence

Los Genes Asociados con la Virulencia de *Helicobacter Pylori*

Valeska Portela Lima¹, Sílvia Helena Barem Rabenhorst²

Resumo

O câncer gástrico é uma doença multifatorial, na qual a interação das características genéticas do indivíduo com o ambiente é de suma importância. Entre os fatores envolvidos na carcinogênese gástrica, destaca-se a infecção por *Helicobacter pylori*. Entretanto, nem todos os indivíduos portadores da infecção por essa bactéria desenvolvem câncer gástrico, já que essa doença está relacionada tanto a fatores do hospedeiro como do microorganismo. Evidências recentes demonstram que cepas da *H. pylori* apresentam diversidade genotípica, cujos produtos acionam o processo inflamatório por meio de mediadores, que podem levar a diferentes graus de resposta inflamatória do hospedeiro, resultando em diferentes destinos patológicos. Alguns genótipos mais virulentos já são bem descritos, como os genes *vacA* e *cagA*, entretanto não são suficientes para explicar a associação dessa bactéria com doenças gastrointestinais, principalmente relacionada ao câncer gástrico. Portanto, busca-se estudar outros genótipos que possam esclarecer esse impasse, sendo constantemente introduzidos na literatura dados sobre esses potenciais genes. Essa revisão objetivou fazer uma compilação dos estudos até agora disponíveis sobre os genes de *H. pylori* relacionados à sua patogenicidade e às doenças gastrointestinais, principalmente o câncer gástrico. Concluiu-se que deve haver mais estudos sobre esses genes de *H. pylori*, a fim de desvendar sua relação com doenças gastrointestinais, principalmente com o câncer gástrico.

Palavras-chave: Neoplasias Gástricas; Atributos de Doença; Infecções por *Helicobacter*; Genótipo

¹Mestre em Microbiologia Médica pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

²Professora Adjunta do Departamento de Patologia e Medicina Legal da UFC.

Endereço para correspondência: Valeska Portela Lima, UFC. Departamento de Patologia e Medicina Legal. Rua Alexandre Baraúna, 949 - Campus de Porangabussu - Fortaleza (CE), Brasil. CEP: 60183-630. E-mail: valeskacb@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é uma doença multifatorial, na qual fatores ambientais, características genéticas do indivíduo e alguns agentes infecciosos contribuem para o seu desenvolvimento. Entre os fatores envolvidos na carcinogênese gástrica, destaca-se a infecção por *Helicobacter pylori*, que desde 1994 é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um agente carcinogênico do tipo I^{1,2}.

H. pylori é um bacilo gram-negativo, microaerófilo, móvel, não esporulado, contendo 5 a 7 flagelos unipolares embainhados. *H. pylori* foi isolado pela primeira vez, em 1983, por Warren e Marshall, na Austrália (Prêmio Nobel de Medicina de 2005), a partir de fragmentos de biópsia gástrica de pacientes com gastrite crônica e úlcera péptica. Entretanto, data do século passado o encontro de bactérias espiraladas no estômago de animais. Krienitz, em 1906, foi o primeiro a observar "espiroquetas" no estômago humano³. Desde a descoberta de *H. pylori*, pesquisas intensivas levaram à conclusão de que a infecção por *H. pylori* é um importante fator para o desenvolvimento de várias doenças gastrointestinais⁴. Embora metade da população mundial esteja infectada com esse microorganismo, 80% desses indivíduos permanecem sem nenhuma evidência clínica de doença e somente uma pequena porcentagem, cerca de 3%, dos indivíduos desenvolve neoplasias, indicando que outros fatores como a predisposição genética do hospedeiro, o meio ambiente e o tipo de cepa da bactéria podem estar relacionados à sua fisiopatogenia¹.

O sucesso da infecção gástrica por *H. pylori* deve-se ao fato de que esta é capaz de produzir enzimas tóxicas, especialmente lipase, urease e proteases, desregulando os fatores defensivos do epitélio, além de apresentar alguns fatores que ajudam na aderência à célula hospedeira e possuir flagelo⁵. Até o presente, a biotipagem, a análise do genoma e a diversidade plasmídica permitiram a identificação de cerca de 40 cepas da bactéria não relacionadas epidemiologicamente⁴. As variações genômicas das cepas podem ser responsáveis pela codificação de diferentes fatores de virulência, capazes de determinar diversos tipos de lesão no hospedeiro. Até o momento, os genes associados à virulência e os mais estudados são *vacA* e *cagA*. Entretanto, esses genes não são suficientes para explicar a patogenicidade da bactéria e sua associação a diferentes doenças gastrointestinais. Portanto, busca-se estudar outros genótipos que possam esclarecer esse impasse. Devido ao número crescente de dados na literatura sobre o genótipo de

H. pylori, essa revisão objetivou fazer uma compilação dos estudos até agora disponíveis sobre os genes de *H. pylori* relacionados à sua patogenicidade e às doenças gastrointestinais, principalmente o câncer gástrico.

METODOLOGIA

Nesta revisão foi realizada busca por meios manuais e eletrônicos, sobre *H. pylori*, seus genótipos e doenças gastrointestinais associadas.

A pesquisa foi realizada nos bancos de dados da CAPES, SciELO, *Free Medical Journals*, Pubmed, entre outros, na qual foi possível localizar diversos artigos, cerca de 120, dos quais foram utilizados 25 para essa revisão, utilizando as palavras-chave: *H. pylori*, *genotypes*, *gastrointestinal diseases* e *gastric cancer*. Os artigos utilizados foram publicados entre os anos de 1995 e 2009. Como critério de inclusão, utilizaram-se os artigos que relacionassem a infecção por *H. pylori* associada a doenças gastrointestinais, bem como aqueles que esclarecessem questões sobre a função desses genes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

GENES ASSOCIADOS À VIRULÊNCIA

vacA

VacA (*vacuolating cytotoxin A*) é considerado um importante fator de virulência na patogênese da ulceração péptica e do câncer gástrico. Essa toxina pode induzir múltiplas atividades celulares, incluindo vacuolização da célula, formação de canais na membrana, interrupção das funções endossomais e lisossomais, apoptose e imunomodulação. O gene *vacA* está presente em todas as cepas de *H. pylori* e compreende duas partes variáveis, *s* e *m*. A região *s*, que codifica o peptídeo sinal, está localizada na extremidade da cadeia 5' e possui dois alelos, *s1* ou *s2*, sendo que para o alelo *s1* existem três subtipos: *s1a*, *s1b* e *s1c*. A região média (*m*) possui os alelos *m1* ou *m2*. A combinação em mosaico dos alelos da região *s* com os alelos da região *m* determina a produção da citotoxina, responsável pelo grau de virulência da bactéria. As cepas portadoras do genótipo *vacA s1m1* produzem grande quantidade de citotoxina, enquanto as cepas *s1m2* produzem quantidade moderada e as cepas *s2m2*, pouca ou nenhuma citotoxina. As cepas *vacA* do tipo *s1a* parecem ser mais patogênicas que as *s1b*, *s1c* ou *s2*, sendo mais relacionadas à úlcera péptica e câncer gástrico. As cepas do tipo *m1* estão associadas a maior risco de danos às células epiteliais do que as do tipo *m2*⁶.

Ilha de Patogenicidade

Um fator determinante da virulência é a ilha de patogenicidade *cag* (*cytotoxin associated gene pathogenicity island - cag-PAI*), um elemento insercional de 40kb, que contém cerca de 31 genes, presente em 60% a 90% das cepas mundiais. Entre os genes integrantes da *cag-PAI*, existem genes homólogos aos de outras bactérias os quais codificam componentes do sistema de secreção do tipo IV, que atua como "seringa" e serve para injetar moléculas efetoras da bactéria na célula hospedeira, permitindo que a bactéria module vias do metabolismo celular da célula hospedeira, incluindo a expressão de proto-oncogenes⁷. A *cag-PAI* é encontrada em cerca de 60% das cepas ocidentais e está formalmente associada ao risco para desenvolvimento de câncer gástrico¹.

As cepas de *H. pylori* que apresentam *cag-PAI* estão mais relacionadas à úlcera péptica e ao câncer gástrico do que as cepas que não apresentam *cag-PAI*⁸. A presença de *cag-PAI* funcional é associada ao aumento de produção de interleucinas, além disso muitos genes contidos na ilha podem afetar a resposta inflamatória do hospedeiro⁸. A integridade da *cag-PAI* parece ser relevante para o desenvolvimento de doenças gastrointestinais relacionadas à infecção por *H. pylori*. Sozzi *et al.*⁹ verificaram que a *cag-PAI* íntegra está mais relacionada a doenças gástricas, inclusive câncer gástrico. Entre os genes que formam essa ilha, podem ser destacados os genes *cagA*, que é o fator de virulência mais estudado da *cag-PAI*, *cagE*, *cagG*, *virB11* e *virD4*.

cagA

O primeiro gene cepa-específico identificado em *H. pylori* foi o gene *cagA* (*cytotoxin associated gene A*), localizado na metade direita da ilha e considerado marcador de *cag-PAI*⁹.

A proteína *CagA* de *H. pylori* atua como antígeno altamente imunogênico. Essa proteína é injetada na célula hospedeira, via sistema de secreção do tipo IV, induzindo alterações na fosforilação de tirosinas, nas vias de sinalização e de transdução da célula hospedeira, resultando em rearranjos do citoesqueleto e alterações morfológicas que estimulam a célula a se espalhar e se alongar de maneira idêntica à produzida pelo fator de crescimento de hepatócitos da célula hospedeira⁸.

As cepas *cagA* positivas tendem a ser mais virulentas e induzem níveis mais altos de expressão de citocinas, tais como: IL-1b e IL-8⁴. Parsonet *et al.* mostraram que pacientes infectados por cepas que expressam *CagA* têm probabilidade três vezes maior de desenvolver câncer gástrico do que aqueles infectados por cepas *cagA* negativas. Mais de 90% das cepas de *H. pylori* isoladas

da Ásia Oriental, incluindo Coreia, Japão e China, são *cagA* positivas, enquanto que apenas cerca de 60% das cepas isoladas de países ocidentais apresentam esse gene¹⁰. Além disso, alguns estudos não conseguiram relacionar doenças mais graves com cepas *cagA* positivas, principalmente em estudos asiáticos¹⁰. As diferenças quanto ao potencial patogênico do gene *cagA* podem ser devido a variações na sua estrutura gênica. A estrutura do gene *cagA* apresenta uma região 5' altamente conservada, mas com uma região 3' com número variável de sequências repetitivas, sendo subtipado de acordo com seu tamanho: *cagA* subtipo A (621-651 pb), subtipo B (732-735pb), subtipo C (525 pb) e subtipo D (756 pb)¹¹. Yamaoka *et al.*¹¹ estudaram a variabilidade da região 3' do gene *cagA* para investigar se variações nesta região estariam relacionadas a diferentes processos patológicos no Japão. Esses autores constataram que, embora o tipo A fosse mais frequente, 86% das variantes do tipo C eram provenientes de pacientes com câncer gástrico e concluíram que outras diferenças na região 3' do gene *cagA* podem estar relacionadas a diferentes processos patológicos. No Brasil, Rota *et al.*¹² verificaram maior frequência do subtipo A (81%), seguido dos subtipos B ou D (28%) e do subtipo C (16%) em doenças gastrointestinais.

Como a proteína *CagA* é fortemente imunogênica, qualquer variação em seu comprimento pode levar a diferentes respostas do hospedeiro, incluindo diversos graus de resposta inflamatória. Higashi *et al.*¹³ sugerem que variações estruturais na proteína *cagA* estão associadas com alteração na imunogenicidade da proteína codificada. As variações na proteína estão relacionadas com a clínica de doenças gastrointestinais, inclusive câncer gástrico. Ramelah *et al.*¹³, em um estudo na Malásia, relata a heterogeneidade do gene *cagA*, tipos A, B e C, relacionada a diferentes grupos étnicos residentes naquele país. Uma das variantes, a *cagA* tipo A, estaria mais associada a grupo étnico específico (Chinês), que apresenta maior risco para o desenvolvimento de úlcera péptica e câncer gástrico.

cagE

O gene *cagE* (*cytotoxin associated gene E*), localizado acima do *cagA*, na extremidade direita da *cag-PAI*, codifica uma proteína envolvida no processo de expressão da interleucina 8 nas células gástricas epiteliais¹⁴. Estudos, verificando a integridade de *cag-PAI*, citam que o gene *cagE* se mostra melhor marcador que o gene *cagA*⁹. Adicionalmente, Módena *et al.*¹⁴ demonstraram associação da presença de *cagE* com úlcera duodenal péptica (PUD).

virB 11 e virD4

Os genes *virB11* e *virD4* são homólogos dos genes de virulência (*vir*) de *Agrobacterium tumefaciens*, que, juntamente com outros genes, codificam o sistema de secreção do tipo IV, que permite a translocação da proteína *CagA* para as células gástricas epiteliais¹⁵.

O gene *virB11* localiza-se na extremidade esquerda da *cag*-PAI. A proteína *VirB11* apresenta estrutura composta por seis monômeros e é essencial para o transporte de proteínas via sistema de secreção do tipo IV, além de exibir atividade de ATPase¹⁵. Sozzi *et al.*⁹ verificaram a presença de *H. pylori virB11* positiva em pacientes com úlcera e gastrite atrófica.

O *virD4* é outro componente chave do sistema de secreção do tipo IV¹⁵. Em *Agrobacterium tumefaciens*, *VirD4* parece mediar a introdução do complexo de nucleoproteínas no mecanismo de transporte sem gasto de energia⁸. Em *H. pylori*, *VirD4* provavelmente atua como proteína adaptadora na transferência da proteína *CagA* e de outras proteínas dentro do canal de transferência. Essa suposição é baseada em estudos *in vivo* que mostraram que a ausência do gene *virD4* resultou na não translocação e/ou fosforilação de *CagA*, assim como na perda da capacidade de *H. pylori* induzir rearranjos no citoesqueleto da célula do hospedeiro⁸. Embora o papel de *VirD4* em relação à secreção de IL-8 pela célula do hospedeiro permaneça desconhecido, o consenso é que a perda de *VirD4* não reflete na redução de IL-8, diferente de outras proteínas *Vir* da *cag*-PAI⁸. Não foram encontrados estudos que relacionassem a presença desse gene com doenças gastrointestinais.

Fatores de aderência

H. pylori possui um tropismo pela mucosa gástrica, aderindo à célula epitelial e, às vezes, penetrando entre elas, facilitando para que os produtos tóxicos produzidos pela bactéria sejam liberados nas proximidades da célula epitelial, atuando na estimulação da produção de citocinas pela célula epitelial, além de facilitar o acesso da bactéria aos nutrientes¹⁶. Fatores de aderência são uma das características da bactéria que auxiliam no estabelecimento da colonização persistente no epitélio gástrico e contribuem para sua patogenicidade ao permitir o contato entre a bactéria e o epitélio, e facilitar a liberação de fatores de virulência como *cagA* e *vacA*¹⁷. *H. pylori* mantém-se no estômago causando inflamação na mucosa gástrica com a interação direta da bactéria com o hospedeiro, assim essa aderência é essencial para o estabelecimento e manutenção da infecção¹⁷.

Várias proteínas de membrana externa de *H. pylori* foram identificadas como fatores de aderência, como *BabA*, *IceA*, *SabA*, *SabB*, *OipA*, contudo o papel dessas

proteínas na patogenicidade de *H. pylori* não está bem estabelecido¹⁶.

babA

O fator de aderência *babA* (*blood group antigen adhesin gene*), ligado ao grupo sanguíneo Lewis-b foi um dos fatores de aderência mais estudados¹⁷. Embora tenham sido identificados três alelos do gene *bab*: *babA1*, *babA2* e *babB*, apenas o produto do alelo *babA2* é capaz de ligar-se ao antígeno Lewis-b. Em 1999, Gerhard *et al.*¹⁸ demonstraram associação entre o alelo *babA2* e a presença de úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico, confirmado por estudos posteriores. No Brasil, em um estudo com pacientes de Minas Gerais, a presença de *babA2* foi associada à presença de *cagA*, sendo ambos associados de forma independente à úlcera duodenal e câncer gástrico, enquanto outro estudo, realizado em São Paulo, não encontrou relação de *babA2* com nenhuma das doenças gastrointestinais analisadas¹⁹.

iceA

O gene *iceA* foi identificado por ser transcricionalmente super-regulado quando em contato com o epitélio e por essa razão denominado *iceA* (induced by contact with epithelium gene). O gene *iceA* possui duas variantes distintas: *iceA1* e *iceA2* com diferentes distribuições geográficas. No estudo de Caner *et al.*²⁰, em pacientes da Turquia, o alelo *iceA1* foi significativamente associado com úlcera duodenal enquanto que o alelo *iceA2* foi associado com câncer gástrico. No Brasil, os dados são controversos: em estudo realizado no interior de São Paulo, o *iceA1* foi o alelo mais frequente, embora o *iceA2* tenha sido associado com a presença de úlcera péptica; no entanto, em outro estudo realizado em Minas Gerais, o alelo mais frequente foi o gene *iceA2*, independente da doença gastrointestinal¹⁹.

sabA

A *SabA* (*sialic acid binding adhesin A*), adesina que se liga ao ácido siálico A, é uma das proteínas da membrana externa da bactéria, a qual liga-se especificamente ao antígeno sialil-Lewis-x (sLex) da célula epitelial gástrica humana²¹. As glicoproteínas de sLex são relacionadas ao processo inflamatório e funcionam como receptores para selectinas expressas na superfície dos leucócitos, mediando sua migração para o local da inflamação²¹. Raramente essas glicoproteínas estão presentes no tecido saudável, contudo são abundantes no tecido inflamado, como é observado durante a infecção por *H. pylori*²¹. A quantidade de *SabA* presente está diretamente

relacionada com o grau de danos ao tecido²¹. A expressão dessa proteína está, aparentemente, submetida à regulação da fase de variação por mudança na matriz de leitura (*frame-shift*) ocasionada por mutação no dinucleotídeo de repetição CT da região 5' da sequência codificadora. Acredita-se que algumas cepas produzem apenas pequenos fragmentos não funcionais que não conseguem se ligar ao epitélio gástrico. O gene *sabA* funcional foi encontrado em 81% dos isolados de pacientes japoneses, enquanto que no Ocidente sua frequência é de cerca de 40%²².

oipA

O gene *oipA* (*outer inflammatory protein gene*) codifica uma proteína da membrana externa e é relacionado com o processo inflamatório. Está localizado no cromossomo de *H. pylori*, aproximadamente a 100Kb da *cag*-PAI, e pode apresentar-se tanto o gene funcional como não funcional. O *oipA* funcional é regulado por um mecanismo de reparo "*slipped strand*" de acordo com o número de dinucleotídeos CT repetidos na região 5' do gene. Em estudo de Yamaoka *et al.*²³, o gene *oipA* funcional apresentava 6 e 9 repetições do dinucleotídeo CT, já o *oipA* não funcional apresentava 5 e 7 dinucleotídeos CT repetidos. A presença do gene *oipA* funcional foi associada com o aumento da produção de IL-8 em células de linhagem de câncer gástrico²³.

Outros genes

flaA* e *flaB

O gene *flaA* codifica a flagelina *FlaA*, que compõem a maior parte do flagelo bacteriano, o qual se apresenta como um importante fator de virulência. Bactérias que apresentam mutação no gene *flaA* apresentam um flagelo curto e têm sua motilidade diminuída. A integridade do flagelo é essencial para a colonização da bactéria, para a sobrevivência da mesma no muco do estômago, além de proporcionar motilidade à bactéria em ambiente viscoso²⁴.

O gene *flaB* codifica a flagelina *FlaB*, que é encontrada apenas na base do flagelo. Geneticamente, derivados mutantes que não apresentam *FlaB*, aparentemente, apresentam flagelo normal, mas têm sua motilidade diminuída²⁴. Apesar de sua potencial importância, até o momento os estudos envolvendo flagelo de *H. pylori* foram somente realizados *in vitro*²⁴.

GroES

A proteína GroES de *H. pylori*, como a das bactérias *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, é um fator de virulência associado com a indução de inflamação. A identificação de fatores de *H. pylori* que

induzem ou "modulam" inflamação gástrica, como GroES, é válida não só para o melhor entendimento da carcinogênese como também para prevenção e tratamento de doenças associadas a *H. pylori*²⁵. GroES é uma chaperonina que induz a produção de citocinas pró-inflamatórias incluindo IL-8, IL-6, GM-CSF, IL-1 β e TNF- α pelas células mononucleares do sangue periférico humanas e promove a produção de IL-8 em células epiteliais gástricas²⁵, essas citocinas já foram relacionadas com a patogênese do câncer gástrico causado pela infecção por *H. pylori*¹⁴.

CONCLUSÃO

A grande diversidade genotípica de *H. pylori* é um dos fatores que podem explicar a variabilidade de doenças gastrointestinais correlacionadas com esse microrganismo, principalmente sua relação com a carcinogênese gástrica. A tabela 1 resume os genes de virulência citados com as respectivas doenças associadas.

Apesar de alguns desses genes, como *cagA* e *vacA*, estarem relacionados com maior virulência dessa bactéria e, conseqüentemente, com o desenvolvimento de doenças causadas por ela, ainda não existem estudos conclusivos quanto à patogenicidade para a maioria dos genes aqui descritos. Entretanto, muitos desses são candidatos promissores a marcadores de virulência, como o polimorfismo da região 3' do gene *cagA*, alguns fatores de aderência, como *babA2* e *iceA*, genes que codificam proteínas do sistema de secreção do tipo IV, além dos genes da ilha *cag*, que se mostram relevantes pelos estudos de integridade. Dessa forma, estudos associando esses genes com as diferentes patologias gástricas devem ser incentivados, a fim de estabelecer os perfis das cepas de *H. pylori* circulantes e, a partir disso, definir as cepas com perfil genotípico mais virulento e que, conseqüentemente, seriam indicativas para o desenvolvimento de câncer gástrico nos pacientes que as portassem.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Wen S, Moss SF. Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis. The Cancer letter 2009 Sep 8;282(1):1-8.
2. Uribe Arregi MM, Férrer DPC, Assis ECV, Paiva FDS, Sobral LBG, André NF, Silva TC. Perfil clínico-epidemiológico das neoplasias de estômago atendidas no Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, no Período 2000-2004. Revista Brasileira de Cancerologia 2009; 55(2):121-8

Tabela 1. Genes de *H. pylori* relacionados com doenças

Genes de <i>H. pylori</i>	Doenças relacionadas
VacA	Câncer gástrico e úlcera péptica
cag-PAI	Câncer gástrico e úlcera péptica
CagA	Câncer gástrico e úlcera duodenal
Polimorfismo de cagA	Câncer gástrico
CagE	Úlcera péptica
virB11	Úlcera e gastrite atrófica
virD4	-
BabA	Câncer gástrico e úlcera duodenal
IceA	Câncer gástrico e úlcera duodenal
SabA	Doenças gastrointestinais em países orientais
OipA	Gastrite e úlcera
FlaA	-
FlaB	-
GroES	Câncer Gástrico

- Siqueira JS, Lima PSS; Barreto AS, Quintans Jr L. Aspectos gerais nas infecções por *Helicobacter pylori*: Revisão. Revista Brasileira de Análises Clínicas 2007; 39(1): 9-13.
- Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. J Clin Invest. 2001, 107: 767-73.
- Oplustil CP, Zoccoli CM, Tobouti NR, Sinto SI. Procedimentos básicos em Microbiologia Clínica. São Paulo: Savier; 2001. 136p.
- Atherton JC, Sharp PM, Cover TL, Gonzalez-Valencia G, Peek RM JR, Thompson SA, Hawkey CJ, Blaser MJ. Vacuolating cytotoxin (*vacA*) alleles of *Helicobacter pylori* comprise two geographically widespread types, m1 and m2, and have evolved through limited recombination. Curr Microbiol 1999, 39: 211-8.
- Covacci A, Rappuoli R. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell. J Exp Med 2000;191: 587-92.
- Crabtree JE, Kersulyte D, Li SD, Lindley IJ, Berg DE. Modulation of *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 synthesis in gastric epithelial cells mediated by cag PAI encoded VirD4 homologue. J Clin Pathol 1999; 52: 653-7.
- Sozzi M, Tomasini MI, Vindigni C, Zanussi S, Tedeschi R, Basaglia G, Figura N, De Paoli P. Heterogeneity of cag genotypes and clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. J Lab Clin Med 2005;146: 262-70.
- Kim N, Lim SH, Lee KH, Choi SE, Jung HC, Song IS, Kim CY. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on intestinal metaplasia in patients with duodenal and benign gastric ulcers. Dig Dis Sci. 2000; 45: 1754-62.
- Yamaoka Y, Kodama T, Kashima K, Graham DY, Sepulveda AR. Variants of the 3' region of the cagA gene in *Helicobacter pylori* isolates from patients with different *H. pylori*-associated diseases. J Clin Microbiol 1998; 36: 2258-63.
- Rota CA, Pereira-Lima JC, Blaya C, Nardi NB. Consensus and variable region PCR analysis of *Helicobacter pylori* 3' region of cagA gene in isolates from individuals with or without peptic ulcer. J Clin Microbiol. 2001; 39(2):606-12.
- Ramelah M, Aminuddin A, Alfizah H, Isa MR, Jasmi AY, Tan HJ, Rahman AJ, Rizal AM, Mazlam MZ. cagA gene variants in Malaysian *Helicobacter pylori* strains isolated from patients of different ethnic groups. FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 44: 239-42.
- Proença Módena JL, Lopes Sales AI, Olszanski Acrani G, Russo R, Vilela Ribeiro MA, Fukuhara Y, Silveira WD, Módena JL, Oliveira RB, Brocchi M. Association between *Helicobacter pylori* genotypes and gastric disorders in relation to the cag pathogenicity island. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59:7-16.
- Krause S, Pansegrau W, Lurz R, Cruz F, Lanka E. Enzymology of type IV macromolecule secretion systems: the conjugative transfer regions of plasmids RP4 and R388 and the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* encode structurally and functionally related nucleoside triphosphate hydrolases. J Bacteriol 2000, 182: 2761-70.
- Maeda S, Mentis AF. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2007, 12: 10-4.
- Prinz C, Schöniger M, Rad R, Becker I, Keiditsch E, Wagenpfeil S, Classen M, Rösch T, Schepp W, Gerhard M. Key importance of the *Helicobacter pylori* adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation. Cancer Res. 2001, 61: 1903-9.
- Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W, Miehle S, Classen M, Prinz C. Clinical

- relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999, 96: 12778-183.
19. Gatti LL, Módena JL, Payão SL, Smith Mde A, Fukuhara Y, Módena JL, de Oliveira RB, Brocchi M. Prevalence of *Helicobacter pylori* *cagA*, *iceA* and *babA2* alleles in Brazilian patients with upper gastrointestinal diseases. *Acta Trop* 2006, 100: 232-40.
 20. Caner V, Yilmaz M, Yonetci N, Zencir S, Karagenc N, Kaleli I, Bagci H. *H pylori iceA* alleles are disease-specific virulence factors. *World J Gastroenterol* 2007, 13: 2581-5.
 21. Kanwar S, Johnston B, Kubes P. Leukotriene C₄/D₄ induces P-selectin and sialyl Lewis(x)-dependent alterations in leukocyte kinetics in vivo. *Circ Res* 1995, 77: 879-87.
 22. Yanai A, Maeda S, Hikiba Y, Shibata W, Ohmae T, Hirata Y, Ogura K, Yoshida H, Omata M. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* *sabA* genotype in Japanese clinical isolates. *J Gastroenterol Hepatol* 2007, 22: 2228-32.
 23. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97: 7533-8.
 24. Josenhans C, Labigne A, Suerbaum S. Comparative ultrastructural and functional studies of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flagellin mutants: both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility in *Helicobacter* species. *J Bacteriol* 1995, 177: 3010-20.
 25. Lin YF, Wu MS, Chang CC, Lin SW, Lin JT, Sun YJ, Chen DS, Chow LP. Comparative immunoproteomics of identification and characterization of virulence factors from *Helicobacter pylori* related to gastric cancer. *Mol Cell Proteomics* 2006, 5: 1484-96.

Abstract

Gastric cancer is a multifactorial disease in which interactions between the individual's genetic characteristics and the environment are absolutely important. Among the factors involved in gastric carcinogenesis, the infection caused by *Helicobacter pylori* is highlighted. However, not all the individuals infected by this bacterium develop gastric cancer, because this disease is related to factors bore by both host organism and microorganism. Recent evidences have demonstrated that *H. pylori* strains are genotypic diverse, whose products start the inflammatory process by mediators, who can take the host organism to different inflammatory answer degrees, resulting in different pathological destinations. Some more virulent genotypes have already been described, like the *vacA* and *cagA* genes, but they are not sufficient to explain this association of this bacterium to gastrointestinal diseases, mainly those related to gastric cancer. Therefore, other genotypes are the focus of studies so that this deadlock can be explained, and data about these potential genes are constantly being introduced in the literature. This review aimed to compile the studies available so far about the *H. pylori* genes related to either its pathogenicity or its gastric diseases, primarily gastric cancer. It was observed that, despite numerous studies on the genes of *H. pylori*, there is no consensus regarding illnesses associated with these genotypes. In conclusion, there should be more studies on these *H. pylori* genes in order to uncover their relationship with gastrointestinal diseases, mainly with gastric cancer.

Key words: Stomach Neoplasms; Disease Attributes; *Helicobacter* Infections; Genotype

Resumen

El cáncer gástrico es una enfermedad multifactorial donde la interacción de las características genéticas del individuo con su ambiente es de suma importancia. Entre los factores que intervienen en la carcinogénesis gástrica, se destaca la infección por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, no todos los individuos portadores de la infección por esa bacteria desarrollan cáncer gástrico, ya que esa enfermedad está relacionada tanto con los factores del huésped como del microorganismo. Las evidencias recientes han demostrado que cepas de la *H. pylori* presentan diversidad genotípica, cuyos productos desencadenan el proceso inflamatorio a través de mediadores, que pueden conducir a patológicos. Algunos genotipos más virulentos están bien descritos, tales como los genes *vacA* y *cagA*, sin embargo, no son suficientes para explicar la asociación de esa bacteria con los trastornos gastrointestinales, principalmente relacionada con el cáncer gástrico. Por lo tanto, tratamos de estudiar otros genotipos que puedan aclarar ese callejón sin salida, donde son constantemente introducidos en la literatura datos sobre esos genes potenciales. Esa revisión tuvo como objetivo hacer una compilación de los estudios disponibles sobre los genes de *H. pylori* en relación con su patogenicidad y las enfermedades gastrointestinales, principalmente el cáncer gástrico. Se ha concluido que debe haber más estudios sobre esos genes de *H. pylori*, a fin de descubrir su relación con las enfermedades gastrointestinales, especialmente con el cáncer gástrico.

Palabras clave: Neoplasias Gástricas; Atributos de Enfermedad; Infecciones por *Helicobacter*; Genotipo