



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

LUANA DE SOUZA LEANDRO

**GENES DE VIRULÊNCIA DE *HELICOBACTER PYLORI* E SUA
CONTRIBUIÇÃO PARA O CÂNCER GÁSTRICO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Recife
2025

LUANA DE SOUZA LEANDRO

**GENES DE VIRULÊNCIA DE *HELICOBACTER PYLORI* E SUA
CONTRIBUIÇÃO PARA O CÂNCER GÁSTRICO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Dra. Paloma Maria da Silva
Co-orientador: MSc. Paulo Henrique Eloi
Fernandes

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Leandro, Luana de Souza.

Genes de virulência de *Helicobacter pylori* e sua contribuição para o câncer gástrico: uma revisão integrativa / Luana de Souza Leandro. - Recife, 2025.
42p : il., tab.

Orientador(a): Paloma Maria da Silva

Coorientador(a): Paulo Henrique Eloi Fernandes

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências.

1. Biomarcadores moleculares. 2. Carcinogênese microbiana. 3. Interação patógeno-hospedeiro. 4. Neoplasia gástrica. I. Silva, Paloma Maria da. (Orientação). II. Fernandes, Paulo Henrique Eloi. (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

LUANA DE SOUZA LEANDRO

**GENES DE VIRULÊNCIA DE *HELICOBACTER PYLORI* E SUA
CONTRIBUIÇÃO PARA O CÂNCER GÁSTRICO: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Graduação em Biomedicina da
Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Dra Paloma Maria da Silva
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Bioquímica

Prof. Dr. Wendeo Kennedy Costa.
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Bioquímica

MSc.Irvania Fidelis da Silva Aguiar
Universidade Federal de Pernambuco/ Departamento de Bioquímica

Dedico este trabalho a minha família
que me deu todo apoio e carinho
necessário quando decidi morar longe
por um sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder força, saúde e sabedoria durante todo o percurso acadêmico.

Aos meus professores e orientadores, pela dedicação e paciência. Em especial, agradeço a Paloma Maria da Silva, pela orientação cuidadosa, pelas sugestões valiosas e principalmente por pegar na minha mão no momento de mais desespero em que tudo parecia desmoronar, muito obrigada sem você esse TCC não seria possível.

Outra pessoa que tornou tudo isso possível e a quem dedico minha mais profunda e eterna gratidão é Caio Barros. Sua generosidade ao ler, reler e me apoiar na escrita de cada vírgula deste trabalho foi essencial, obrigada por toda paciência, atenção e carinho em cada etapa desta jornada.

À minha família, em especial aos meus pais, Regina e Luciano, pelo amor incondicional, pelo apoio nos momentos difíceis, por confiarem em mim em momentos que eu mesma não confiava, e por, apesar de parecer loucura, darem asas para esse sonho maluco de fazer uma faculdade tão longe, arrumam tudo para que eu me sentisse o mais em casa possível, mesmo quando tudo que eu mais queria era pegar um avião de volta para casa, e principalmente rezaram por pessoas boas em meu caminhos. Foram dias de muitas saudades mas vocês sempre me fizeram olhar para o futuro e agora ele chegou.

Um agradecimento especial para a minha prima Pollyanna, que sempre incentivou meu sonho mesmo que ele me levasse para longe, que me proibia de trancar o curso e mandava eu passear pelo nordeste para aproveitar a graduação, e o mais significativo, me deu os primeiros livros para a graduação, obrigada por ser meu modelo prima.

Com todo o carinho, deixo aqui um agradecimento especial ao meu namorado Fernando que foi meu porto seguro durante essa caminhada final, não só com noites de filmes para distrair a cabeça, como mostrando que tudo ia dar certo, me ajudando com mil tabelas, mesmo que eu desistisse e as apagasse no fim do dia. Obrigada pelo cuidado e amor nesse momento turbulento meu amor.

Aos colegas e amigos que estiveram ao meu lado nos momentos de dúvida e cansaço, e que também celebraram comigo cada pequena conquista, mas um obrigada ainda mais especial às minhas amigas Érica e Hilary, que não só dividiram

a graduação comigo, como também a casa e a família quando necessário, e a minha amiga Carol, que literalmente pegou na minha mão e não me deixou jamais desistir de uma disciplina em que eu não via salvação, obrigada por serem tão perfeitas, acolhedoras e tornaram essa caminhada mais leve e significativa. Vocês serão nomes pra sempre lembrados e pessoas convidadas para cada futura etapa da minha vida.

Não poderia deixar de agradecer aos meus amigos de São José, que cresceram comigo e acompanharam esse sonho nascer, a todos vocês, obrigada por sempre me apoiarem e receberem de braços abertos em todas as voltas pra São José. Em especial, amiga Isa, obrigada por ter sempre palavras bonitas de incentivo, por vir me visitar em um momento que você nem sabia o quanto eu precisava de um ombro amigo, e principalmente, obrigada por ser sempre uma amiga presente, que sempre move montanhas para podermos nos encontrar, nem que seja para um abraço, te levo comigo desde os 6 e pretendo continuar levando por toda a vida. Amiga Júlia, obrigada por ser a amiga que entende exatamente todos os sentimentos de incertezas e mostra que somos maiores que eles, obrigada pelos estudos juntas para o ENEM e por manter esses momentos mesmo que por ligações onde você me ouvia falar sobre a Biomedicina e me falava sobre as disciplinas de Direito, me fazendo ver que estou no lugar certo mesmo que alguma prova me fizesse pensar o contrário. Amo todos, mas em especial sem vocês duas movendo mundos junto comigo nada seria possível.

Por fim, agradeço à instituição UFPE e a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste TCC e eu prometi agradecer aqui, todos vocês foram essenciais.

"Slow down, you're doing fine. You can't be everything you want to be before your time."
— Billy Joel, Vienna

RESUMO

O Câncer Gástrico constitui uma das neoplasias malignas mais letais no mundo por frequentemente ser diagnosticado em estágios avançados devido à ausência de sintomas específicos nas fases iniciais. Entre seus principais fatores de risco está a infecção crônica por *Helicobacter pylori*, bactéria Gram-negativa capaz de sobreviver no estômago. Sua virulência está associada à presença de genes específicos, os genes de virulência, que modulam a resposta imune do hospedeiro, promovem instabilidade genômica e alteram vias de sinalização celular, favorecendo processos como evasão imunológica, proliferação celular descontrolada e apoptose. Diante disso, este estudo tem como objetivo, por meio de uma revisão integrativa da literatura, investigar o papel da infecção por *H. pylori* e de seus principais genes de virulência na patogênese do câncer gástrico, destacando sua ação conjunta, lacunas de conhecimento e implicações clínicas. A pesquisa foi fundamentada nas publicações científicas disponíveis entre 2020 e 2025 que abordam os genes na progressão do câncer gástrico. A seleção considerou apenas artigos disponíveis em texto completo, e com relação direta ao tema proposto. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, MEDLINE, Scopus e SciELO, utilizando descritores combinados com operadores booleanos *OR* e *AND*: “(*Helicobacter pylori*) *AND* (*Virulence factor*) *AND* (*Stomach Neoplasms*)”, totalizando 11 artigos analisados. Os resultados deste levantamento apontam que genes de virulência, como os da ilha de patogenicidade *cag* (*cagPAI*), isolados ou combinados, estão frequentemente associados a manifestações clínicas graves da infecção por *H. pylori*, incluindo gastrite crônica, metaplasia intestinal e câncer gástrico. A presença da *cagPAI*, especialmente intacta, mostrou-se particularmente relevante, sendo consistentemente relacionada ao aumento do risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. No entanto, essa associação apresenta variações importantes, que podem ser explicadas por múltiplos fatores, como rearranjos genéticos da própria bactéria, a diversidade da microbiota gástrica e as características genéticas e imunológicas do hospedeiro. Além disso, estudos recentes destacam mecanismos adicionais de patogenicidade, como a liberação de vesículas de membrana externa (*outer membrane vesicles* –OMVs) que funcionam como veículos para a entrega de toxinas e outros fatores de virulência, modulando a resposta imune do hospedeiro intensificando os processos inflamatórios e a patogenicidade bacteriana. Por fim, evidencia-se a limitação de análises focadas exclusivamente no genoma, reforçando a importância de abordagens multi-ômicas para compreender a complexa interação entre *H. pylori*, o hospedeiro e o microambiente gástrico. Clinicamente, tais estratégias podem melhorar o diagnóstico ao identificar perfis bacterianos de maior virulência ou hospedeiros predispostos, refinar o prognóstico por meio da estratificação de risco e apoiar o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e personalizadas. Assim, a integração multi-ômica não só aprofunda o entendimento da biologia de *H. pylori*, como também oferece caminhos promissores para avanços em prevenção, monitoramento e tratamento.

Palavras-chave: Biomarcadores moleculares. Carcinogênese microbiana. Interação patógeno-hospedeiro. Neoplasia gástrica.

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the deadliest malignant neoplasms worldwide, largely because it is often diagnosed at advanced stages due to the absence of specific symptoms in its early phases. Among its main risk factors is chronic infection by *Helicobacter pylori*, a Gram-negative bacterium capable of surviving in the stomach. Its virulence is associated with the presence of specific virulence genes that modulate the host immune response, promote genomic instability, and alter cellular signaling pathways, favoring processes such as immune evasion, uncontrolled cell proliferation, and apoptosis. In this context, the present study aims, through an integrative literature review, to investigate the role of *H. pylori* infection and its main virulence genes in the pathogenesis of gastric cancer, highlighting their combined action, knowledge gaps, and clinical implications. The research was based on scientific publications available between 2020 and 2025 that addressed the role of these genes in gastric cancer progression. Only full-text articles directly related to the topic were included. The search was conducted in PubMed, MEDLINE, Scopus, and SciELO databases, using combined Boolean descriptors “Virulence factor AND *Helicobacter pylori* AND Stomach Neoplasms,” resulting in 11 articles analyzed. The findings indicate that virulence genes, such as those within the *cag* pathogenicity island (*cagPAI*), either isolated or combined, are frequently associated with severe clinical outcomes of *H. pylori* infection, including chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer. The presence of an intact *cagPAI* proved particularly relevant, being consistently linked to an increased risk of gastric cancer development. However, this association varies due to multiple factors, including bacterial genetic rearrangements, gastric microbiota diversity, and host genetic and immunological characteristics. Moreover, recent studies highlight additional pathogenic mechanisms, such as the release of outer membrane vesicles (OMVs), which act as vehicles for toxin delivery and other virulence factors, modulating the host immune response and intensifying inflammatory processes and bacterial pathogenicity. Finally, this review underscores the limitations of analyses focused exclusively on the genome and reinforces the importance of multi-omic approaches to better understand the complex interaction between *H. pylori*, the host, and the gastric microenvironment. Clinically, such strategies may improve diagnosis by identifying highly virulent bacterial profiles or genetically predisposed hosts, refine prognosis through risk stratification, and support the development of more targeted and personalized therapies. Thus, multi-omic integration not only deepens the understanding of *H. pylori* biology but also provides promising avenues for advances in prevention, monitoring, and treatment.

Key words: Molecular biomarkers. Microbial carcinogenesis. Pathogen-host interaction. Stomach Neoplasms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação gráfica de <i>Helicobacter pylori</i> .	16
Figura 2 – Imagem ilustrativa do câncer gástrico associado à infecção por <i>H. pylori</i> .	19
Figura 3 – Fluxograma das etapas da metodologia da revisão, com as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo dos Genes da Ilha de Patogenicidade cag (<i>cagPAI</i>)	22
Tabela 2 – Resumo dos principais resultados dos artigos analisados.	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>cagA</i>	cytotoxin-associated gene A
<i>cagE</i>	cytotoxin-associated gene E
<i>cagT</i>	cytotoxin-associated gene T
<i>cagY</i>	cytotoxin-associated gene Y
<i>cagPAI</i>	ilha de patogenicidade cag
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IARC	INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER
OMV	Vesículas de membrana externa (outer membrane vesicles)
T4SS	Sistema de secreção do tipo IV
<i>ureA</i>	Subunidade alfa da urease
<i>vacA</i>	Citotoxina vacuolizante A

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS SOBRE <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	15
2.2	<i>HELICOBACTER PYLORI</i> E O CÂNCER GÁSTRICO	18
2.3	FATORES DE VIRULÊNCIA DA <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	20
3	OBJETIVOS	24
3.1	OBJETIVO GERAL	24
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4	METODOLOGIA	25
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
6	CONCLUSÃO	39
7	REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

O Câncer Gástrico é um tumor maligno que se origina nas células do revestimento do estômago, sendo uma das neoplasias mais prevalentes e letais no mundo como a quinta principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo, sendo o responsável por mais de 950.000 mortes anualmente (Peek *et al.*, 2025).

Está presente especialmente em países subdesenvolvidos, por fatores como dieta inadequada, tabagismo, consumo de álcool e infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) contribuírem para sua alta incidência, porém com um diagnóstico tardio (Sung *et al.*, 2021). Isso porque, sua progressão é frequentemente silenciosa, com sintomas iniciais inespecíficos, como dor abdominal, indigestão, perda de apetite e peso, o que contribui para um diagnóstico em estágios avançados e reduz significativamente as chances de cura (Wadhwa *et al.*, 2013).

Seu tratamento varia conforme o estágio e pode envolver cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapias-alvo, possuindo uma taxa de sobrevivência maior quando a doença é detectada precocemente, o que reforça a importância da prevenção e rastreamento em populações de risco (Buzás, 2010).

Entre os diversos fatores de risco associados ao Câncer Gástrico, destaca-se a infecção crônica pela *H. pylori*, um microrganismo de grande relevância médica, notório por sua capacidade singular de colonizar o ambiente ácido do estômago humano (Kao; Sheu; Wu, 2016). Descoberta na década de 1980, essa bactéria espiralada e Gram-negativa microaerófílica tornou-se um dos agentes infecciosos mais estudados devido à sua forte associação com diversas doenças gastroduodenais (Gu, 2017).

Sua morfologia helicoidal e presença de flagelos polares lhe conferem mobilidade eficiente, possibilitando sua penetração no muco gástrico e facilitando sua adesão à mucosa epitelial, ademais, a produção de urease, uma enzima que permite a neutralização da acidez local e viabiliza sua sobrevivência em um dos ambientes mais hostis do corpo humano (Wroblewski; Peek; Wilson, 2010).

Essa notável adaptabilidade, aliada à ampla distribuição global da bactéria, variando de 19% nos países desenvolvidos a 88% nos países subdesenvolvidos (Brown *et al.*, 2025), torna a infecção por esse microorganismo um relevante problema de saúde pública, especialmente em regiões com condições sanitárias

deficitárias (Mitchell; Katelaris, 2016).

A capacidade oncogênica de *H. pylori* está intimamente relacionada, entre outros elementos, à expressão de fatores de virulência que ampliam seu potencial patogênico (Chang; Yeh; Sheu, B, 2018). Dentre os mais estudados, destacam-se os genes presentes na ilha de patogenicidade *cag* (*cagPAI*), entre eles a *cagA* (cytotoxin-associated gene A) que produz a proteína CagA, que é translocada para o interior das células gástricas por um sistema de secreção do tipo IV, promovendo alterações morfológicas, proliferação desordenada, perda da polaridade epitelial e instabilidade celular (Frick-Cheng *et al.*, 2016).

Outros fatores também mostraram relevância, como os genes *vacA*, *babA2* e *oipA* que foram significativamente associados ao aumento do risco de câncer gástrico, com destaque para o genótipo combinado *vacA+/babA2+/oipA+* (Bartpho *et al.*, 2020).

Diante disso, a realização de uma revisão integrativa que reúna e analise criticamente os achados sobre os genes de virulência de *H. pylori* representa uma etapa fundamental para consolidar o conhecimento científico acerca de sua atuação na carcinogênese gástrica. Assim, compreender a relação entre genes de virulência de *H. pylori* e a carcinogênese gástrica é crucial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

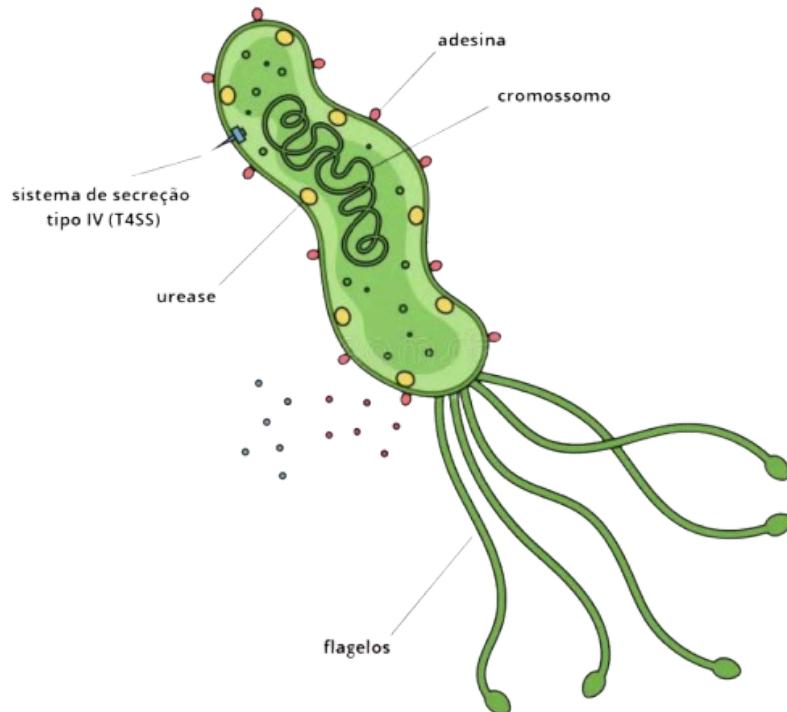
2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS SOBRE *HELICOBACTER PYLORI*

A *H. pylori* é uma bactéria em forma de espiral que pertence ao grupo das Gram-negativas microaerófilo e possui flagelos (Figura 1), que lhe conferem mobilidade, permitindo que a bactéria se movimente com eficiência no muco que reveste o estômago humano, um ambiente naturalmente hostil para a maioria dos microrganismos devido à sua acidez extrema e pela ação do peristaltismo (Gu, 2017).

No entanto, desenvolveu estratégias bioquímicas adaptativas para sobreviver nesse meio, sendo a principal delas a produção da enzima urease, capaz de quebrar a ureia presente no estômago em dióxido de carbono e amônia, com a liberação

dessa segunda tem-se a neutralização o ácido gástrico ao redor da bactéria, criando uma microzona menos ácida e mais favorável à sua sobrevivência (Kao; Sheu; Wu, 2016).

Figura 1 – Representação gráfica de *Helicobacter pylori*.



Fonte: Adaptada de Dreamstime, 2025

A infecção por esse microrganismo é comum em todo o mundo, afetando mais de 50% da população global, tendo sua prevalência fortemente correlacionada com as condições socioeconômicas, variando de 88% nos países subdesenvolvidos (Brown *et al.*, 2025), com ambientes sanitários precários, alta densidade de habitantes no lar e falta de água corrente levando ao consumo de água ou alimentos contaminados (Mitchell; Katelaris, 2016).

Sua transmissão ocorre, predominantemente, por via oral-oral ou oral-fecal entre membros da família, e mostram uma chance maior de se adquirir nos primeiros anos de vida (Ansari; Yamaoka, 2019).

Clinicamente, a presença de *H. pylori* no estômago está associada a uma série de doenças gastrointestinais, sendo as principais causas de gastrite crônica, um processo inflamatório da mucosa gástrica que pode se manifestar de forma assintomática por anos, quando persistente, pode evoluir para úlcera gástrica ou

duodenal, provocando sintomas como dor abdominal, azia, náuseas e desconforto digestivo (Kabamba; Tuan; Yamaoka, 2018). Em alguns pacientes, especialmente aqueles com predisposição genética ou exposição prolongada à bactéria, a infecção pode evoluir para doenças mais graves, como o câncer gástrico (Kabamba; Tuan; Yamaoka, 2018).

Diante disso, a infecção por *H. pylori* representa o principal fator de risco conhecido para o desenvolvimento do câncer gástrico, onde quase 90% de todas as neoplasias gástricas estão correlacionadas à infecção por esse microorganismo (Al Atrash *et al.*, 2025). Assim, a bactéria foi classificada pela Agência Internacional para a Pesquisa sobre o Câncer (IARC), vinculada à Organização Mundial da Saúde, em 1994 como um carcinógeno do Grupo 1, ou seja, uma substância com evidência suficiente de causar câncer em seres humanos (IARC, 2012).

O diagnóstico de *H. pylori* pode ser feito por métodos não invasivos e invasivos. Entre os não invasivos, o mais sensível é o teste do hálito com uréia marcada com carbono-13 ou carbono-14, em que o paciente ingere ureia marcada, e se a bactéria estiver presente, a urease que ela produz irá quebrar a uréia, liberando gás carbônico marcado que é detectado na expiração (Qiu; Li; Han, 2021). Outros métodos incluem a sorologia, que detecta anticorpos contra a bactéria, e o teste de antígeno nas fezes, que procura diretamente por componentes da bactéria no material fecal (Qiu; Li; Han, 2021).

Os métodos invasivos, por sua vez, exigem a realização de uma endoscopia digestiva alta, durante a qual fragmentos da mucosa gástrica são coletados para análise histológica, teste rápido da urease, cultura bacteriana ou técnicas moleculares como a PCR, que pode identificar genes específicos da bactéria (Pohl *et al.*, 2019).

O tratamento da infecção por *H. pylori* é baseado em esquemas combinados de antibióticos e agentes inibidores da secreção ácida gástrica por 14 dias. O regime clássico, conhecido como terapia tripla, inclui um inibidor da bomba de prótons (como omeprazol ou lansoprazol) e dois antibióticos, geralmente claritromicina associada à amoxicilina ou metronidazol (Al Atrash *et al.*, 2025). Em regiões com alta taxa de resistência à claritromicina, ou em casos de falha terapêutica, recomenda-se o uso de terapias quádruplas, que podem incluir o uso de sais de bismuto e diferentes combinações de antibióticos. No entanto, a crescente resistência da bactéria aos antibióticos utilizados no tratamento representa um

desafio significativo para a medicina atual, exigindo testes de sensibilidade e o desenvolvimento contínuo de novas estratégias terapêuticas (Buzás, 2010).

Não haja formas totalmente eficazes de prevenir o câncer de estômago, algumas medidas podem reduzir significativamente o risco de desenvolvê-lo. Estar acima do peso aumenta o risco de alguns tipos de câncer de estômago, portanto, manter um peso saudável, uma dieta rica em frutas e vegetais frescos como as frutas cítricas (laranja, limão e toranja) podem ser especialmente úteis para diminuir o risco, assim como diminuir o consumo de carnes vermelhas e processadas, bebidas adoçadas com açúcar e alimentos altamente processados. O uso de álcool provavelmente aumenta o risco de câncer de estômago, portanto, evitar ou limitar a ingestão de álcool pode diminuir o risco, ademais, evitar o consumo de tabaco, pois esse aumenta o risco de câncer de estômago proximal (Nery *et al.*, 2024).

2.2 *HELICOBACTER PYLORI* E O CÂNCER GÁSTRICO

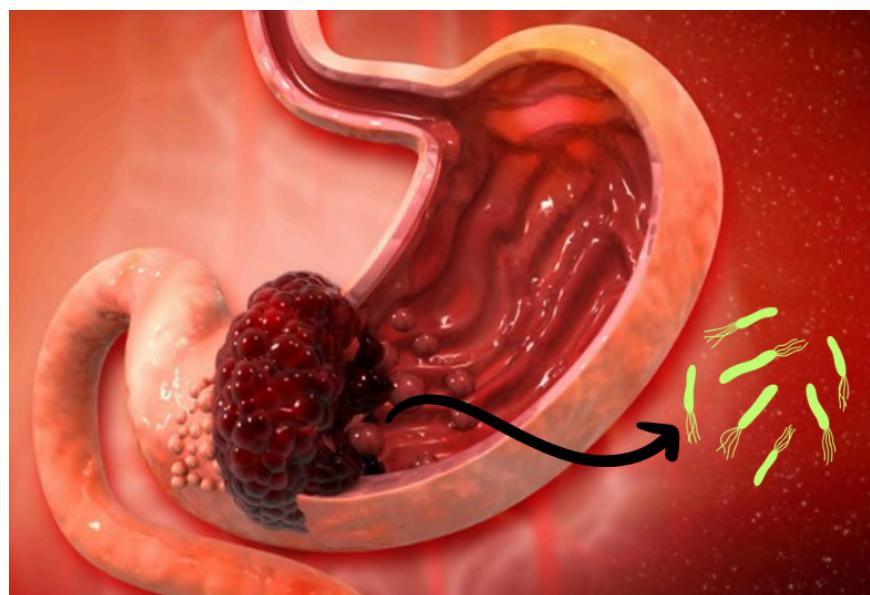
O Câncer Gástrico é uma das neoplasias malignas mais prevalentes no mundo e representa uma das principais causas de mortalidade por câncer, especialmente em países em desenvolvimento, onde a detecção precoce ainda é um grande desafio (Sung *et al.*, 2021). A doença é altamente agressiva e, na maioria dos casos, é diagnosticada em estágios avançados devido à sua progressão silenciosa nas fases iniciais (Sung *et al.*, 2021). Clinicamente, os sintomas iniciais são inespecíficos e podem incluir dispepsia, saciedade precoce, fadiga, anemia e perda de peso inexplicada (Kabamba; Tuan; Yamaoka, 2018). Com o avanço da doença, podem surgir manifestações mais graves, como dor epigástrica persistente, sangramentos gastrointestinais, vômitos recorrentes, disfagia e obstrução gástrica, dificultando a alimentação do paciente (Wadhwa *et al.*, 2013). A progressão da neoplasia está fortemente associada a fatores ambientais, microbianos e genéticos, incluindo dieta rica em sal e nitritos, tabagismo, consumo excessivo de álcool, predisposição hereditária e, principalmente, a infecção crônica pela bactéria *H. pylori* (Gobert; Wilson, 2017).

O processo ao qual a *H. pylori* leva ao desenvolvimento do câncer gástrico é gradual e multifatorial, envolvendo uma sequência de eventos histopatológicos, conhecida como cascata de Correa, que descreve a evolução progressiva da mucosa gástrica desde um estado de inflamação crônica até a formação de um

tumor maligno (Correa *et al.*, 1976). Inicialmente, a infecção da mucosa gástrica por essa bactéria provoca uma gastrite crônica ativa, caracterizada por uma resposta inflamatória intensa com infiltração de neutrófilos e mononucleares, e com o tempo, essa inflamação persistente pode levar à gastrite atrófica, um estágio em que as células parietais, responsáveis pela secreção de ácido clorídrico, são gradualmente destruídas, e por fim a perda dessas células prejudica a integridade da mucosa e altera profundamente o microambiente gástrico (Cover, 2016).

À medida que a atrofia progride, a mucosa gástrica pode sofrer uma transformação adaptativa chamada metaplasia intestinal, em que o epitélio gástrico é substituído por epitélio semelhante ao do intestino, do tipo cilíndrico simples, com células colunares que possuem microvilosidades na superfície apical, formando a bordadura estriada, mais adaptado a um ambiente hostil e à inflamação contínua (Meyer; Goldenring, 2018). Essa mudança, embora inicialmente protetora, representa um passo crítico rumo à malignidade, pois o tecido metaplásico é instável e mais suscetível a mutações genéticas (Meyer; Goldenring, 2018). Com a persistência da agressão inflamatória e a instabilidade do DNA celular, pode ocorrer o surgimento de displasia, ou seja, alterações morfológicas e genéticas precoces que precedem o câncer propriamente dito e se não houver intervenção, essas lesões displásicas podem evoluir para adenocarcinoma gástrico invasivo, com alto potencial metastático, ou seja, o ao câncer gástrico (Figura 2) (Cover, 2016).

Figura 2: Imagem ilustrativa do câncer gástrico associado à infecção por *H. pylori*



Fonte: Adaptada de Centro Paulista de Endoscopia e Medicina Integrada, 2023

Entretanto, vale destacar que nem toda infecção por *H. pylori* leva ao câncer, já que a progressão depende de uma complexa interação entre fatores bacterianos (fatores de virulência), fatores do hospedeiro (predisposição genética, polimorfismos em genes de citocinas inflamatórias) e fatores ambientais (dieta rica em sal, defumados e nitritos, tabagismo, consumo excessivo de álcool e condições socioeconômicas precárias) (Gobert; Wilson, 2017).

Não haja formas totalmente eficazes de prevenir o câncer de estômago, algumas medidas podem reduzir significativamente o risco de desenvolvê-lo. Estar acima do peso aumenta o risco de alguns tipos de câncer de estômago, portanto, manter um peso saudável, uma dieta rica em frutas e vegetais frescos como as frutas cítricas (laranja, limão e toronja) podem ser especialmente úteis para diminuir o risco, assim como diminuir o consumo de carnes vermelhas e processadas, bebidas adoçadas com açúcar e alimentos altamente processados. O uso de álcool provavelmente aumenta o risco de câncer de estômago, portanto, evitar ou limitar a ingestão de álcool pode diminuir o risco, ademais, evitar o consumo de tabaco, pois esse aumenta o risco de câncer de estômago proximal (Nery *et al.*, 2024).

2.3 FATORES DE VIRULÊNCIA DA *HELICOBACTER PYLORI*

Os principais responsáveis pela capacidade oncogênica da *H. pylori* são seus fatores de virulência específicos que aumentam seu potencial patogênico, tornando a infecção mais agressiva e associada a formas mais graves de doença gástrica (Wroblewski; Peek, 2023). Entre esses fatores, destacam-se os presentes na *cagPAI*, que codificam proteínas diretamente envolvidas na desregulação de processos celulares do hospedeiro, inflamação intensa da mucosa gástrica e maior risco de transformação maligna (Ansari; Yamaoka, 2019).

Essa região especial do genoma bacteriano consiste em um conjunto de aproximadamente 30 genes que, juntos, codificam um complexo sistema de secreção do tipo IV (T4SS), entre eles a *cagA*, *cagE*, *cagT* e *cagY* (Frick-Cheng *et al.*, 2016). Esse sistema é uma estrutura central de 41 nm projetando-se da superfície bacteriana que funciona como uma espécie de seringa molecular, exportando ou importando DNA, além de fornecer proteínas efetoras em uma ampla gama de células-alvo (Ansari; Yamaoka, 2019). Diante disso, ele permite que a

bactéria injete a proteína CagA, produzida pelo gene *cagA*, diretamente no interior das células epiteliais gástricas, translocando a proteína efetora e o peptidoglicano para o epitélio (Ansari; Yamaoka, 2019). Uma vez no citoplasma da célula hospedeira, a proteína *cagA* sofre fosforilação por tirosina-quinases do próprio hospedeiro, o que a ativa funcionalmente fazendo com que ela passe a interagir com múltiplas vias de sinalização intracelular, alterando de maneira profunda a organização do citoesqueleto, a polaridade celular, a adesão entre células e a proliferação epitelial (Cover, 2016).

Essas alterações promovem uma condição de instabilidade celular crônica favorecendo processos inflamatórios contínuos, o acúmulo de danos no DNA, a instabilidade genômica e, consequentemente, a transformação maligna das células epiteliais (Gobert; Wilson, 2017). Portanto, as cepas de *H. pylori* que carregam o gene *cagA* estão significativamente associadas a quadros mais graves de gastrite, úlceras pépticas e, principalmente, câncer gástrico, complementarmente, sugerindo que o risco de câncer gástrico é muito baixo entre pessoas que abrigam cepas de *H. pylori* que não possuem o *cagPAI* (Wroblewski; Peek; Wilson, 2016).

Em paralelo, tem-se o gene *cagE*, que codifica uma ATPase essencial homóloga ao gene *virB4*, presente nos sistemas de secreção bacterianos, sendo responsável por fornecer a energia necessária para a montagem e funcionamento do T4SS (Frick-Cheng *et al.*, 2016). A presença funcional do *cagE* é indispensável para a translocação eficiente da proteína *cagA*, ou seja, em cepas mutantes ou com deleções nesse gene, observa-se uma diferenças na arquitetura membrana interna em comparação com a cepa do tipo selvagem, afetando essa injeção de *cagA* na células epiteliais gástricas, onde essa atuaria como uma proteína oncogênica (Pereira *et al.*, 2020). Diante disso, temos o gene *cagE* como um componente importante na patogenicidade, emergindo como o fator mais importante para o desenvolvimento de doença gástrica junto da *cagA* (Barboza *et al.*, 2025).

Complementarmente a ele temos o gene *cagT* que atua como uma proteína do complexo central no T4SS necessária para a estabilidade do complexo secretor, colaborando na montagem da estrutura que conecta a bactéria à célula-alvo (Cover, 2016). Essa estrutura, muitas vezes comparada a uma "agulha molecular", permite a entrega da oncoproteína às células de mamíferos (Ansari; Yamaoka, 2019). A ausência ou disfunção de *cagT* compromete a integridade do sistema, reduzindo a eficiência da translocação de fatores de virulência (Cover, 2016).

Por fim, o gene *cagY* desempenha funções tanto estruturais quanto imunoevasivas, atuando como um regulador molecular imunossensível que modula a resposta imune para promover a persistência bacteriana e alterar a função do T4SS a partir da codificação de uma grande proteína com domínios repetitivos que fazem parte do pilus do T4SS, estrutura que se projeta a partir da superfície bacteriana e estabelece contato direto com receptores da célula hospedeira, como a integrina (Ansari; Yamaoka, 2019). Além disso, a proteína *cagY* é altamente antigênica e possui capacidade de variação estrutural por meio de recombinação interna, conferindo à bactéria uma vantagem adaptativa importante para evadir a resposta imune do hospedeiros, plasticidade essa que permite à *H. pylori* manter infecções crônicas e persistentes mesmo diante de pressões imunológicas (Ansari; Yamaoka, 2019).

Há outros fatores que podem contribuir para o aumento do risco de câncer gástrico, como os genes *vacA*, *babA2* e *oipA*, com destaque para o genótipo combinado *vacA+/babA2+/oipA+*, porém apresentam menos foco de estudos (Bartpho *et al.*, 2020).

Esses fatores de virulência, além de facilitarem a colonização e evasão do sistema imune, quando associadas a indivíduos com forte resposta inflamatória e exposição a hábitos de vida deletérios, são peças centrais na capacidade da bactéria de transformar uma infecção crônica aparentemente inofensiva em uma condição clinicamente grave e potencialmente letal (Wroblewski; Peek; Wilson, 2016).

Em conjunto, os genes *cagA*, *cagE*, *cagT* e *cagY*, resumidos na Tabela 1, são fundamentais para a montagem e funcionamento eficiente do sistema de secreção do tipo IV, e na disseminação da proteína *cagA*, considerados assim, elementos-chave na patogenicidade da *H. pylori*. No entanto a *cagPAI* nem sempre é preservada, e a integridade e a deleção dos seus genes individuais têm sido associadas ao desenvolvimento e progressão de doenças gástricas (Barboza *et al.*, 2025).

Tabela 1: Resumo dos Genes da Ilha de Patogenicidade (*cagPAI*)

Gene	Função principal	Relevância patológica
<i>cagA</i>	Codifica proteína translocada via T4SS interferindo em vias de sinalização celular.	Associado à inflamação intensa, instabilidade celular e maior risco de câncer gástrico.
<i>cagE</i>	Participa da montagem e funcionamento do sistema de secreção do tipo IV (T4SS).	Essencial para translocação de CagA e ativação da resposta inflamatória.
<i>cagT</i>	Componente estrutural da base do T4SS, contribuindo para sua estabilidade.	Necessário para a transferência eficiente de fatores de virulência.
<i>cagY</i>	Componente do canal de secreção T4SS; possui alta variabilidade que permite adaptação e adesão	Envolvido na interação com receptores celulares e evasão da resposta imune.

Fonte: Autora, 2025

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa da literatura para analisar o papel dos genes de virulência de *Helicobacter pylori* na patogênese do câncer gástrico, com foco nos principais mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar, entre os genes de virulência de *H. pylori*, aqueles mais fortemente associados ao câncer gástrico;
- Reunir e sintetizar as evidências científicas relacionadas aos mecanismos moleculares por meio dos quais esses genes interferem na homeostase celular e contribuem para a neoplasia gástrica;
- Analisar comparativamente os resultados de diferentes estudos quanto à prevalência desses genes e sua associação com desfechos clínicos;
- Apontar lacunas e controvérsias na literatura sobre a relação entre os genes de virulência de *H. pylori* e o câncer gástrico, sugerindo caminhos para futuras investigações.

4 METODOLOGIA

O levantamento dos artigos científicos foi realizado por meio de uma busca sistematizada seguindo orientações do modelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* 2020 (PRISMA 2020), o qual também foi usado para a base de montagem do fluxograma para a apresentação do processo de seleção dos estudos ao longo da revisão.

Essa coletânea de estudos foi feito nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Scopus, selecionadas por sua relevância e abrangência na área da saúde e ciências biomédicas. A seleção dessas bases teve como objetivo assegurar uma coletânea de publicações atualizadas, com elevado rigor metodológico e relevância científica, alinhando-se à proposta de uma revisão integrativa que permita compreender, de forma ampliada, os diferentes fatores de virulência da *H. pylori*, especialmente no que diz respeito ao seu envolvimento na carcinogênese gástrica.

Utilizou-se descritores controlados selecionados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e termos livres combinados com operadores booleanos *OR* e *AND* da seguinte forma: “(*Helicobacter pylori*) *AND* (*Virulence factor*) *AND* (*Stomach Neoplasms*)”, para o levantamento de dados dos últimos 5 anos.

Os critérios de inclusão e elegibilidade adotados nesta revisão integrativa foram:

1. Artigos científicos publicados entre os anos de 2020 e 2025.
2. Que apresentem resumo e texto completo disponíveis nas bases de dados consultadas.
3. Estudos com disponibilidade gratuita do conteúdo integral, a fim de garantir transparência e viabilidade na análise dos dados.
4. Publicações disponíveis no idioma inglês, espanhol ou português (Brasil) com adequação em cada base de dados para melhores resultados na pesquisa.
5. Artigos científicos relacionados diretamente à temática abordada, ou seja, à presença de *H. pylori* e sua associação com o desenvolvimento do câncer gástrico, com ênfase na investigação de genes de virulência bacteriana.

Ademais, os critério de exclusão definidos foram:

1. Materiais que não estivessem relacionados ao tema proposto.

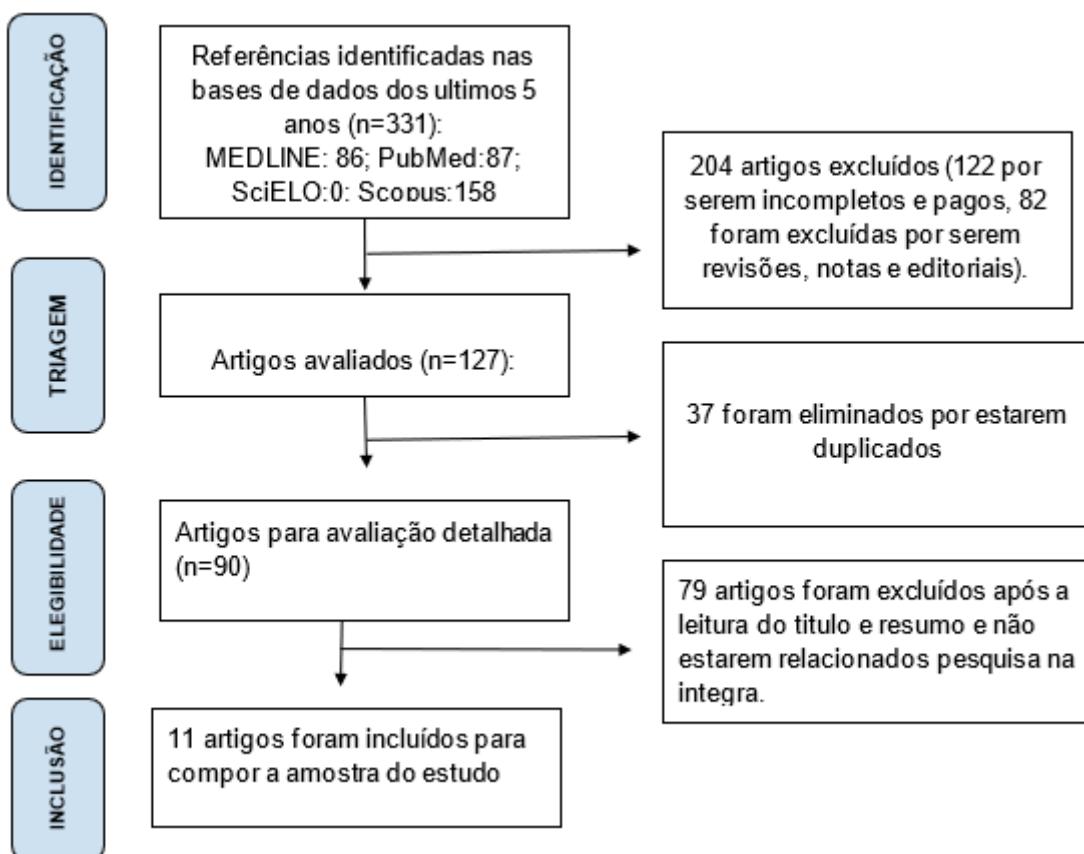
2. Trabalhos científicos publicados em idiomas que não sejam o inglês, espanhol ou português (Brasil).
3. Materiais duplicados nas bases de dados consultadas, assim como revisões bibliográficas, carta-resposta, teses, dissertações e editoriais.
4. Trabalhos científicos considerados não contributivos para construção da revisão integrativa, por não agregarem informações relevantes ou necessárias para o objetivo desta revisão.

A etapa inicial consistiu na leitura dos títulos e resumos de todos os artigos científicos recolhidos, a fim de selecionar aqueles que contribuíssem para a pesquisa. Por fim, foram extraídos os dados e informações mais relevantes, como os genes estudados e resultados principais, os quais foram interpretados e integrados ao desenvolvimento da revisão integrativa, contribuindo para a construção do tema.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificadas 331 produções científicas com os descritores selecionados por meio das bases de dados, utilizando um filtro de refinamento de busca de 5 anos. Na segunda etapa, foi aplicado um filtro adicional para incluir apenas documentos completos e de acesso gratuito, resultando em 209 artigos. Posteriormente, das 209 publicações, 82 foram excluídas por serem revisões, notas e editoriais, deixando apenas 127 artigos para uma avaliação completa. Destes, 37 foram eliminados por estarem duplicados em mais de uma base de dados, resultando em 90 artigos para uma leitura detalhada dos títulos e resumos. Após a leitura completa, 79 foram excluídos com base em critérios de exclusão predefinidos, ou seja, aqueles que não estavam relacionados ao tema e os que não estavam citando algum dos termos centrais fugindo da questão na revisão. Resultando em apenas 11 que atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos (Figura 3).

Figura 3: Fluxograma das etapas da metodologia da revisão, com as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.



Fonte: Adaptada do PRISMA, 2025

A infecção crônica por *H. pylori* é, entre os artigos, amplamente reconhecida como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico. A Agência Internacional para a Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classificou essa bactéria como carcinógeno do grupo 1, evidenciando sua importância na carcinogênese gástrica e como um patógeno de alta prioridade para o qual novas terapias são urgentemente necessárias (Wroblewski; Peek, 2023).

No entanto, apesar de afetar mais de 50% da população global, apenas 1-3% dos indivíduos infectados desenvolvem Câncer Gástrico, o que sugere que a presença da bactéria, por si só, não é suficiente para desencadear o processo neoplásico (Aziz *et al.*, 2022). Nessa perspectiva, os fatores de virulência bacterianos têm papel crucial na determinação do potencial patogênico da cepa e na gravidade das lesões gástricas induzidas.

A análise dos artigos (Tabela 2) revelou uma consistência significativa na ênfase aos genes localizados na *cagPAI* como os principais determinantes de virulência da bactéria, sendo frequentemente relatados como centrais no processo de interação com as células epiteliais gástricas, modulação da resposta imune do hospedeiro e indução de alterações celulares que favorecem a carcinogênese. Ademais, os estudos analisados abordaram outros genes de virulência relevantes e a importância de interligar diferentes análises, ressaltando a complexidade multifatorial do processo e a necessidade de estudos mais amplos e integrativos.

Tabela 2: Resumo dos principais resultados dos artigos analisados.

Autores / Ano	Título	Objetivo	Principais Resultados

Varga et al. 2020	<i>Immunostimulatory membrane proteins potentiate H. pylori-induced carcinogenesis by enabling CagA translocation</i>	Mostrar que Hp0305 e Hp1564 atuam em conjunto com mecanismos de virulência da <i>H. pylori</i> previamente atribuídos para orquestrar alterações celulares que promovem a carcinogênese gástrica	Os resultados indicaram que os genes Hp0305 e Hp1564 estão associados à resposta inflamatória intensa nas células do estômago, podendo aumentar o risco de desenvolver o Câncer Gástrico, em especial o Hp1564, por estar envolvido na translocação do cagA. No entanto, a presença do T4SS não significa que a pessoa desenvolverá a doença, já que a maioria não progride para o câncer, enfatizando a importância da interação multifatorial.
Aziz et al. 2022	<i>Microbial Proteins in Stomach Biopsies Associated with Gastritis, Ulcer, and Gastric Cancer</i>	Identificar e analisar proteínas microbianas presentes em biópsias gástricas de pacientes com diferentes condições gastroduodenais, como mucosa gástrica normal, gastrite, úlcera e câncer gástrico, utilizando espectrometria de massa de alta definição para buscar compreender o papel de diferentes espécies bacterianas, como <i>H. pylori</i> , na inflamação da mucosa e na progressão para o câncer gástrico, explorando se proteínas bacterianas	O total de 304 correspondências de proteínas bacterianas foi detectado com base em dois ou mais acertos de peptídeos. Proteínas microbianas significativamente reguladas, como a proteína CagE do sistema de secreção do fator de virulência tipo IV de <i>H. pylori</i> , foram encontradas com mais abundância na gastrite do que no Câncer Gástrico sugerindo seu papel na inflamação, mas não como marcador direto de câncer. Esse achado pode refletir o aumento do envolvimento microbiano na inflamação da mucosa, de acordo com as hipóteses atuais. Além da maior parte das proteínas humanas, várias proteínas bacterianas específicas da espécie foram detectadas em biópsias estomacais de pacientes com doenças

			específicas poderiam servir como biomarcadores para diagnóstico precoce ou prevenção da doença.	gastroduodenais, algumas das quais, como as expressas pela <i>cagPAI</i> , podem fornecer portas de entrada para a prevenção de doenças..
Wroblewski e Peek 2024	<i>Clinical Pathogenesis, Molecular Mechanisms of Gastric Cancer Development</i>	Discutir em detalhes os fatores do hospedeiro e como os fatores de virulência do <i>H. pylori</i> aumentam o risco de desenvolver Câncer Gástrico em pacientes humanos, com o objetivo de identificar indivíduos com maior risco de desenvolvê-lo.	O risco de desenvolver Câncer Gástrico depende de vários fatores, incluindo fatores de virulência específicos da cepa de <i>H. pylori</i> , o genótipo do hospedeiro e fatores ambientais, como a dieta e microbioma.	
Chew et al. 2021	<i>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</i>	Busca explorar a cinética de produção de OMVs de <i>H. pylori</i> e sua conexão com a entrada de fatores-chave de virulência nas células hospedeiras de adenocarcinoma gástrico.	A formação de OMVs é um meio de transportar fatores patogênicos das bactérias para as células hospedeiras, ou seja, elas não apenas aumentam a patogenicidade bacteriana, mas também desempenham papéis essenciais na evasão do sistema imune, na comunicação interbacteriana e na transferência horizontal de genes como o <i>cagA</i> , <i>VacA</i> e <i>UreA</i> , fatores que, combinados, contribuem significativamente para a progressão de lesões gástricas e para o aumento do risco de desenvolvimento do câncer gástrico.	

Rabenhorst et al. 2024	<i>Microbial composition of gastric lesions: differences based on Helicobacter pylori virulence profile</i>	Caracterizar a composição microbiana de pacientes com gastrite crônica, metaplasia intestinal e câncer gástrico, bem como sua potencial associação com <i>H. pylori</i> , especialmente os genes <i>cagA</i> e <i>cagE</i> , buscando entender se a diversidade e abundância de bactérias variam conforme o estágio da lesão e o tipo de cepa de <i>H. pylori</i> , contribuindo para a progressão da carcinogênese gástrica.	Os dados dos pacientes indicaram que o perfil de virulência do <i>H. pylori</i> pode influenciar significativamente a composição da microbiota gástrica ao longo da progressão da carcinogênese. A <i>cagPAI</i> , por sua vez, apresenta variações estruturais que nem sempre se correlacionam diretamente com os desfechos clínicos, refletindo a complexa interação entre o <i>H. pylori</i> e os demais microrganismos do microbioma gástrico.
Oliveira et al. 2021	<i>Helicobacter pylori cagA virulence gene and severe esogastroduode nal diseases: is there an association?</i>	Investigar a prevalência do gene <i>cagA</i> entre isolados de <i>H. pylori</i> de pacientes com diferentes desordens gástricas, bem como verificar sua associação com desfechos clínicos.	Ressalta a importância da <i>cagPAI</i> , especialmente do gene <i>cagA</i> , cuja presença está fortemente associada à inflamação da mucosa gástrica e maior risco de câncer gástrico, porém a presença do mesmo não foi considerada um marcador de severidade das lesões esogastroduodenais. Destaca também que a presença desses genes não garante, isoladamente, o desenvolvimento do câncer, sendo a interação com fatores do hospedeiro (como predisposição genética e resposta imune) e fatores ambientais (como dieta, tabagismo e condições sanitárias)

			essencial para a progressão da infecção para lesões malignas.
Bartpho <i>et al.</i> 2020	<i>Precancerous Gastric Lesions with Helicobacter pylorivacA+/babA2+/oipA+ Genotype Increase the Risk of Gastric Cancer</i>	Investigar a presença dos genes <i>cagA</i> , <i>vacA</i> , <i>iceA2</i> , <i>babA2</i> e <i>oipA</i> e sua associação com os desfechos clínicos (gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico).	Relatou sobre os genes de virulência da infecção por <i>H. pylori</i> mostrando que a presença dos genes <i>vacA</i> , <i>babA2</i> e <i>oipA</i> foi significativamente associada ao aumento do risco de câncer gástrico, com destaque para o genótipo combinado <i>vacA+/babA2+/oipA+</i> , que apresentou um risco 4,3 vezes maior de desenvolvimento de câncer, acrescentando que embora o gene <i>cagA</i> seja reconhecido como oncoproteína, neste estudo ele não mostrou associação significativa com os desfechos clínicos
Mucito-Varela <i>et al.</i> 2020	<i>Integrative and Conjugative Elements of Helicobacter pylori Are Hypothetical Virulence Factors Associated With Gastric Cancer</i>	Investigar se os elementos integrativos e conjugativos do tipo ICEHptfs, estruturas genéticas móveis presentes no genoma do <i>H. pylori</i> , estão associados ao desenvolvimento de câncer gástrico comparando genomas da bactéria isolados de diferentes regiões geográficas e condições clínicas, visando identificar variações no conteúdo gênico e na origem	Os elementos integrativos e conjugativos ICEHptfs mostraram associação significativa com o câncer gástrico, destacando-se o subtipo ICEHptfs4, mais prevalente em cepas de <i>H. pylori</i> isoladas de pacientes com câncer gástrico do que em indivíduos com gastrite crônica. Esses elementos foram ligados a um perfil genético distinto, incluindo a codificação de proteínas hipotéticas com possível papel na patogênese. Análises filogenéticas demonstraram que cepas portadoras de ICEs tendem a se agrupar em linhagens específicas, sugerindo que tais elementos podem

		filogeográfica entre cepas associadas ao câncer gástrico e a outras patologias.	influenciar a evolução de variantes com maior potencial oncogênico. Portanto, embora <i>cagPAI</i> e <i>vacA</i> continuem sendo reconhecidos como principais fatores de virulência, os resultados sugerem que os ICEHptfs atuam como novos marcadores de risco para câncer gástrico e reforçam a hipótese de que outros genes também contribuem para o dano celular e a progressão da doença.
Jouimyi et al. 2022	<i>The EPIYA-ABCC motif of Helicobacter pylori cagA gene and gastric carcinogenesis in Casablanca population</i>	Identificar os tipos de EPIYA presentes na região variável do gene <i>cagA</i> da <i>H. pylori</i> em pacientes da cidade de Casablanca e avaliar sua associação com lesões gástricas pré-cancerosas, especialmente gastrite atrófica e metaplasia intestinal.	A prevalência da <i>H. pylori</i> e do gene <i>cagA</i> foi de 95% e 37%, respectivamente. Cepas <i>cagA</i> -positivas foram associadas ao risco de metaplasia intestinal. O EPIYA-ABCC foi associado ao risco de metaplasia intestinal podendo ser um marcador útil para a identificação de pacientes com alto risco de desenvolver metaplasia intestinal que podem levar ao Câncer Gástrico.
Wan et al. 2025	<i>Mechanism and role of H. pylori CagA-induced NLRP3 inflammasome in gastric cancer immune cell infiltration</i>	Investiga a via de transdução de sinal mediada pelo fator de virulência durante a infecção por <i>H. pylori</i> , elucidando seu papel na ativação do inflamassoma NLRP3 e subsequente modulação patológica das células epiteliais	Revelou que a proteína CagA ativa o inflamassoma NLRP3, promovendo piroptose e liberação de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-10 e IL-18. A expressão de miRNA-1290, também induzida por CagA, suprime NKD1 e favorece a ativação do NLRP3, intensificando a agressividade tumoral, já que essa aumenta a

		gástricas.	proliferação, invasão e migração de células cancerosas.
Liu <i>et al.</i> 2025	<i>Helicobacter pylori CagA promotes gastric cancer immune escape by upregulating SQLE</i>	Investigar como a proteína CagA contribui para a evasão imunológica no câncer gástrico, buscando entender se a CagA regula a expressão da enzima SQLE (esqualeno epoxidase). Além disso, o estudo explorou os mecanismos moleculares pelos quais CagA e SQLE influenciam a palmitoilação e ubiquitinação de PD-L1, impactando a progressão tumoral.	O estudo demonstrou que a proteína CagA da <i>H. pylori</i> induz a expressão da enzima SQLE em células de câncer gástrico por meio da ativação da via YAP1, esse aumento favorece a palmitoilação da proteína PD-L1 promovendo sua estabilidade na célula se acumulando e inibindo a atividade das células T, facilitando a evasão imunológica do tumor. Além disso, CagA e SQLE diminuem a capacidade de células T de eliminar células tumorais. Em modelos animais, a superexpressão de CagA ou SQLE acelerou o crescimento tumoral e reduziu a eficácia da resposta imune, evidenciando o papel do eixo CagA–SQLE–PD-L1 na progressão e escape imunológico do câncer gástrico.

Fonte: Autora, 2025

Diversos estudos demonstram que cepas que expressam esses genes de virulência estão associadas a quadros clínicos mais graves, incluindo gastrite atrófica, metaplasia intestinal e o próprio câncer gástrico. A inflamação crônica induzida por essas cepas criam um microambiente favorável à transformação maligna, caracterizado por estresse oxidativo, danos ao DNA, proliferação celular descontrolada e falhas nos mecanismos de apoptose.

Oliveira *et al.* (2021) revelam em seu estudo que cepas de *H. pylori* portadoras da *cagPAI* apresentam associação significativa com desfechos clínicos severos e alterações histopatológicas gástricas, com destaque para o gene *cagA*,

altamente prevalente entre isolados de pacientes brasileiros com lesões gástricas. Essa prevalência sugere um papel relevante do *cagA* na progressão de quadros crônicos de inflamação da mucosa gástrica para estágios avançados de carcinogênese, ainda que outros autores ressaltem que sua presença isolada não pode ser considerada marcador definitivo de severidade das lesões esogastroduodenais.

A relevância do estudo da *cagA* como determinante de virulência é corroborada por Wan *et al.* (2025) e Liu *et al.* (2025), cujos estudos também identificaram esse gene como um marcador significativo de risco para malignização, o primeiro autor afirmou que a proteína CagA ativa o inflamassoma NLRP3 intensificando a agressividade tumoral, aumentando a proliferação, invasão e migração de células cancerosas; o segundo relata que essa proteína auxilia na expressão da enzima SQLE, que favorece a evasão imunológica do tumor. Tais achados reforçam a associação da *cagA* com alterações morfológicas celulares e ativação de vias pró-oncogênicas.

Complementarmente, Jouimyi *et al.* (2022) observam que a presença do *cagA* está mais fortemente relacionada ao risco de metaplasia intestinal, uma condição pré-neoplásica chave na cascata de Correa, que precede o desenvolvimento do câncer gástrico. Essa observação reforça a hipótese de que o *cagA* não apenas está presente em cepas mais agressivas, mas atua funcionalmente como um mediador de alterações celulares que favorecem a transformação maligna do epitélio gástrico.

Wroblewski e Peek (2023) reforçam a relevância clínica dos genes de virulência da *H. pylori* ao demonstrarem que a infecção por cepas *cagA*-positivas está associada a um risco duas a três vezes maior de desenvolvimento de câncer gástrico, tanto do tipo intestinal quanto difuso, em comparação com indivíduos infectados por cepas *cagA*-negativas. Esses dados indicam que o gene atua não apenas como um marcador epidemiológico, mas também como modulador ativo de vias celulares pró-tumorais, frequentemente alteradas no câncer gástrico, corroborando com o estudo de Wan *et al.* (2025).

Chew *et al.* (2021) ampliam essa perspectiva ao destacar que, além do *cagA*, genes como o da citotoxina vacuolizante A (*vacA*) e a subunidade alfa da urease (*ureA*) são frequentemente encontradas em cepas de *H. pylori* com patogenicidade aumentada. A presença simultânea desses fatores parece atuar de forma sinérgica

na promoção de danos teciduais, evasão imunológica e persistência da infecção, criando um microambiente inflamatório crônico propício à transformação neoplásica.

Já Aziz *et al.* (2022) expande a compreensão sobre os genes da *cagPAI* ao focar sua análise no gene *cagE*, cuja expressão foi associada, inicialmente a manifestações clínicas menos severas, como a gastrite erosiva e ulceração duodenal, especialmente em populações pediátricas. Esse achado levanta hipóteses sobre o papel precoce do *cagE* na cronificação da infecção por *H. pylori*. No entanto, no nível genômico, os autores também apontam o *cagE* como um possível marcador prognóstico tanto para o câncer gástrico intestinal quanto para o tipo difuso, sugerindo uma possível transição funcional ao longo da progressão patológica. Curiosamente, apesar desse potencial envolvimento na carcinogênese, esse gene foi identificado com maior frequência em amostras de pacientes com gastrite do que em amostras tumorais de câncer gástrico, sugerindo que a presença do gene, por si só, pode não ser suficiente para desencadear a transformação neoplásica, sendo necessário considerar também fatores como a regulação epigenética, a expressão gênica ativa, as interações com outros genes da *cagPAI* (como *cagA*, *cagT* e *cagY*), além da suscetibilidade genética do hospedeiro.

Mucito-Varela *et al.* (2020) também apontam que a *cagPAI* e *vacA* como os principais impulsionadores da patogênese, no entanto, não exclui a participação de outros genes de função ainda desconhecida contribuindo para o dano celular.

Seguindo esse pensamento, Bartpho *et al.* (2020) destacam em seus estudos os genes *vacA*, *babA2* e *oipA* como importantes marcadores genéticos associados ao aumento do risco de gastrite crônica, lesões gástricas pré-cancerosas e câncer gástrico. A presença concomitante desses genes, ou seja, o genótipo *vacA⁺/babA2⁺/oipA⁺*, foi correlacionada a um risco significativamente maior de progressão da infecção por *H. pylori* para estágios mais avançados da lesão tecidual. Esses achados reforçam a ideia, antes citada por Aziz *et al.* (2022) e Mucito-Varela *et al.* (2020), de que a interação entre múltiplos fatores de virulência potencializa a capacidade patogênica da bactéria, intensificando o processo inflamatório e promovendo alterações celulares persistentes no epitélio gástrico.

Ainda segundo, Chew *et al.* (2021) destacam em seu estudo a relevância de investigar não apenas os fatores de virulência em si, mas também os mecanismos patogênicos que facilitam sua liberação durante a infecção, como é o caso das vesículas de membrana externa (*outer membrane vesicles*, OMVs). Essas estruturas

nanométricas, liberadas pela bactéria, atuam como veículos eficientes para a entrega de toxinas, proteínas e outros componentes diretamente às células hospedeiras. A cinética de produção das OMVs, bem como sua composição e seletividade, revela-se um ponto-chave para compreender como *H. pylori* otimiza sua capacidade de sobrevivência e de manipulação do ambiente gástrico.

Os autores apontam que essas vesículas não apenas aumentam a patogenicidade bacteriana, mas também desempenham papéis essenciais na evasão do sistema imune, na comunicação interbacteriana e na transferência horizontal de genes, fatores que, combinados, contribuem significativamente para a progressão de lesões gástricas e para o aumento do risco de desenvolvimento do câncer gástrico.

Todavia, Aziz *et al.* (2022) ressaltam que, embora existam amplos dados genômicos microbianos disponíveis relacionados às doenças gástricas, como vistos e estudados por outros autores, integrá-los de forma eficiente com informações proteômicas representa um desafio técnico e analítico considerável, dada a metaproteômica, por sua complexidade, pois, exige a quantificação simultânea de milhares de proteínas provenientes de um ecossistema microbiano altamente diverso, que inclui tanto o patógeno quanto o hospedeiro humano e sua microbiota comensal. Essa abordagem integrada é dificultada pela variabilidade biológica e técnica, além da necessidade de bancos de dados robustos e anotados com precisão. Além disso, os autores destacam que fatores extrínsecos, como estilo de vida (incluindo tabagismo e hábitos alimentares), e fatores intrínsecos, como o perfil genético do hospedeiro e condições socioambientais, exercem influência direta sobre a progressão da infecção e o desfecho clínico. Portanto, compreender a patogênese do câncer gástrico associado à *H. pylori* demanda abordagens multidimensionais que ultrapassem a análise genômica e incorporem perspectivas funcionais e ecológicas da interação patógeno-hospedeiro.

Ideia apoiada por Rabenhorst *et al.* (2024), ressaltou que as combinações de genes bacterianos nem sempre explicam a apresentação clínica da doença, já que a *cagPAI*, por exemplo, não é uma entidade uniformemente conservada, e a correlação entre seus diferentes rearranjos e apresentação clínica nem sempre é encontrada, indicando que outros fatores, em associação com *H. pylori*, desempenham um papel no desenvolvimento da doença gástrica, dando destaque para estudar a composição microbiana dos pacientes. Essa complexidade sugere

que a patogênese do câncer gástrico vai além da presença isolada de genes de virulência específicos, envolvendo interações dinâmicas entre múltiplos microrganismos que compõem o microbioma gástrico, bem como as respostas imunológicas e metabólicas do hospedeiro. Portanto, compreender a variabilidade genética da *H. pylori* deve ser acompanhada por análises integrativas que considerem a ecologia microbiana e o ambiente inflamatório local, abrindo caminho para abordagens mais personalizadas e eficazes na prevenção e tratamento das doenças gástricas associadas.

Em complemento a esse pensamento, Varga *et al.* (2021) em seu estudo destaca que, apesar do *cagPAI* codificar um sistema de secreção tipo IV (T4SS) responsável por facilitar a entrega de peptidoglicano, ácidos nucléicos, metabólitos lipídicos e a oncoproteína *cagA* nas células hospedeiras, processos que estão diretamente associados ao aumento do risco de câncer gástrico, a maioria das pessoas infectadas por *H. pylori* que possui o T4SS não desenvolve a doença. Esse achado reforça a noção de que, embora os fatores de virulência sejam cruciais na patogênese, eles não atuam isoladamente. Outros constituintes bacterianos e condições do hospedeiro parecem modular o risco de progressão para câncer, ressaltando a complexidade multifatorial do processo e a necessidade de estudos mais amplos e integrativos. Essa visão converge com a de Aziz *et al.* (2022), ao indicar que apenas abordagens genômicas não são suficientes, sendo fundamental investigar também aspectos proteômicos, ambientais e do microbioma para se compreender plenamente os mecanismos que levam à carcinogênese gástrica.

6 CONCLUSÃO

Diante da análise integrada da literatura científica, foi possível observar e reforçar a importância que os genes presentes na *cagPAI*, ou seja, a *cagA*, *cagE*, *cagT* e *cagY*, desempenham na patogênese do câncer gástrico, atuando na modulação da resposta imune do hospedeiro, na indução de processos inflamatórios e na transformação celular. A revisão apresentou poucas controvérsias, demonstrou que cepas de *H. pylori* que carregam múltiplos fatores de virulência apresentam associação mais consistente com desfechos clínicos graves, embora a presença desses genes isoladamente não seja suficiente para predizer o desenvolvimento da neoplasia, devido à influência de variáveis genéticas do hospedeiro e fatores ambientais. Assim, a hipótese de que determinados perfis genéticos bacterianos aumentam o risco de câncer gástrico foi corroborada parcialmente, reforçando a complexidade multifatorial da doença.

Isso reforça a necessidade de abordagens genômicas integradas e personalizadas. Recomenda-se que estudos futuros considerem abordagens multi-ômicas, incluindo genômica, metaproteômica e microbioma, integradas à análise de dados clínicos e ambientais, para uma compreensão mais aprofundada da interação entre *H. pylori* e o hospedeiro. Além disso, o estudo desses genes se apresenta como um componente essencial para estratégias de estratificação de risco, vigilância clínica e desenvolvimento de terapias direcionadas, podendo fornecer portas de entrada para futuros estudos sobre seus usos como biomarcadores ou para a prevenção de doenças.

REFERÊNCIAS

- AL ATRASH E *et al.* Effectiveness of first line therapy for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: A multicenter study in the United Arab Emirates. **PLoS One**, v.20, n.8, p.e0318315, Ago 2025.
- ANSARI S, YAMAOKA Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. **Toxins**, v.11, n.11, p.677, Nov 2019.
- AZIZ S *et al.* Microbial Proteins in Stomach Biopsies Associated with Gastritis, Ulcer, and Gastric Cancer. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5410, Ago 2022.
- BARBOZA M *et al.* Host repair polymorphisms and *H. pylori* genes in gastric disease outcomes: Who are the guardian and villains? **Gene**, v. 933, p.148977, Jan 2025.
- BARTPHO, T S *et al.* Precancerous Gastric Lesions with *Helicobacter pylori* *vacA+/babA2+/oipA+* Genotype Increase the Risk of Gastric Cancer. **BioMed Research International**, v. 2020, Fev 2020.
- BROWN HE *et al.* *Helicobacter pylori* Diagnostic Testing Accuracy in a High-Prevalence Native American Population of Northern Arizona. **Microorganisms**, v.13, n.8, p.1920, Ago 2025.
- BUZÁS GM. First-line eradication of *Helicobacter pylori*: are the standard triple therapies obsolete? A different perspective. **World J Gastroenterol**, v.16, n.31, p.3865-3870, Ago 2010.
- CHANG W, YEH Y, SHEU B. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. **Journal of Biomedical Science**, v. 25, n. 68, Set 2018.
- CHEW Y *et al.* 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. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 8, p.3942, Abr 2021.
- CORREA P *et al.* Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. **J Natl Cancer Inst**, v.57, n.5, p,1027–1035, Nov 1976.
- COVER TL. *Helicobacter pylori* Diversity and Gastric Cancer Risk. **mBio**, v.7, n.1, Jan 2016.
- FRICK-CHENG A.E *et al.* Molecular and structural analysis of the *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system core complex. **mBio**, v.7, n.1, Jan 2016.
- GOBERT AP, WILSON KT. Human and *Helicobacter pylori* Interactions Determine the Outcome of Gastric Diseases. **Curr Top Microbiol Immunol**, v.400, p.27-52, Fev 2017.

GU H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. **Curr Microbiol**, v.74, n.7, p.863-869, Jul 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Biological agents.**, v.100 B. IARC Monographs.

JOUIMYI, M. R. *et al.* The EPIYA-ABCC motif of *Helicobacter pylori* cagA gene and gastric carcinogenesis in Casablanca population. **African Health Sciences**, v. 22, n. 1, p. 573–80, Abr 2022.

KABAMBA ET, TUAN VP, YAMAOKA Y. Genetic populations and virulence factors of *Helicobacter pylori*. **Infect Genet Evol.**, V.60, P.109-116, Jun 2018.

KAO CY, SHEU BS, WU JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. **Biomed J**, v.39, n.1, p.14-23, Fev 2016.

LIU S *et al.* *Helicobacter pylori* CagA promotes gastric cancer immune escape by upregulating SQLE. **Cell Death Dis**, v. 16, n. 17, Jan 2025.

MEYER A, GOLDENRING J. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. **The Journal of Physiology**, v. 596, n. 17, p. 3861-3867, Set 2018.

MITCHELL H, KATELARIS P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. **Med J Aust**, v.204, n.10, p.376-80, Jun 2016.

MUCITO-VARELA, E. *et al.* Integrative and Conjugative Elements of *Helicobacter pylori* Are Hypothetical Virulence Factors Associated With Gastric Cancer. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 10, Out 2020.

NERY ETL *et al.* Atuação do enfermeiro ao paciente idoso com câncer gástrico causado pela bactéria *Helicobacter pylori*. **Revista ft**, v.28, n.136, Jul 2024.

OLIVEIRA AKS *et al.* *Helicobacter pylori* cagA virulence gene and severe esogastroduodenal diseases: is there an association? **Arq Gastroenterol**, v. 58, n. 4, p. 468-475, Dez 2021.

PEEK RM, *et al.* Iron deficiency promotes *helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis by enabling reciprocity between carcinogenic secondary bile acids and protective long-chain fatty acids. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v.135, p.206-221, 2025.

PEREIRA E.S *et al.* *Helicobacter pylori* cagE, cagG, and cagM can be a prognostic marker for intestinal and diffuse gastric cancer. **Infection, Genetics and Evolution**, v.84, p.104477, Oct 2020.

POHL D. *et al.* Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. **World J Gastroenterol**, v.25, n.32, p.4629-4660, Aug 2019.

QIU E.; LI Z.; HAN S. Methods for detection of *Helicobacter pylori* from stool sample: current options and developments. **Braz J Microbiol**, v.52, n.4, p.2057-2062, Dec 2021.

RABENHORST SHB, *et al.* Microbial composition of gastric lesions: differences based on *Helicobacter pylori* virulence profile. **Sci Rep**, v.14, n. 1, p. 28890, Nov 2024.

SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v.71, n.3, p.209-249, Feb 2021.

VARGA MG *et al.* Immunostimulatory membrane proteins potentiate *H. pylori*-induced carcinogenesis by enabling CagA translocation. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, p.1862613, Dez 2021

WADHWA R, *et al.* Gastric cancer-molecular and clinical dimensions. **Nat Rev Clin Oncol**, v.10, n.11, p.643-55, Nov 2013

WAN C *et al.* Mechanism and role of *H. pylori* CagA-induced NLRP3 inflammasome in gastric cancer immune cell infiltration. **Sci Rep**, v. 15, n. 14335, Abr 2025..

WROBLEWSKI LE; PEEK RM Jr. Clinical Pathogenesis, Molecular Mechanisms of Gastric Cancer Development. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 444, p. 25-52. Mar 2023.

WROBLEWSKI LE.; PEEK RM Jr.; WILSON KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. **Clin Microbiol Rev**, v.23, n.4, p.713-39, 2010.