



ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*: PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3

IMMUNOLOGICAL ASPECTS ASSOCIATED WITH GASTRIC PROTECTION AGAINST *Helicobacter pylori* INFECTION: ROLE OF CD4 (+) T LYMPHOCYTES VIA FOXP3 EXPRESSION

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PROTECCIÓN GÁSTRICA FRENTE A LA INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*: PAPEL DE LOS LINFOCITOS T CD4 (+) A TRAVÉS DE LA EXPRESIÓN DE FOXP3

Madelyne Alice Ramos Brito¹, Tássia Layanne Pontes Alencar¹, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra¹, Ana Maria Santos Cardoso¹, Abelle Mariana Pimentel Menezes¹, Pedro Oliveira Carvalho Neto¹, Moacir Ximenes Sousa Neto², Luan Kelves Miranda de Souza³

e331212

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i3.1212>

PUBLICADO: 03/2022

RESUMO

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram-Negativa que induz inflamação contínua na mucosa gástrica pela contribuição das células T CD3+ e T CD4+ causando diferentes tipos de lesões como: gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico. Com isso, as células T transfectadas com o gene FOXP3 envolvidas no processo inflamatório, passam a exprimir propriedades de células reguladoras. Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura sobre os aspectos imunológicos envolvidos na proteção gástrica frente a infecção pela *H. pylori*. Revisão da literatura realizada por busca em artigos nas bases de dados PubMed, Lilacs, MedLine e Scielo, com o uso das palavras-chave: “*Helicobacter pylori*”; “Imunologia”; “Linfócitos T reguladores”; “Úlcera Gástrica” e o termo “FOXP3”.

PALAVRAS-CHAVE: *Helicobacter pylori*. Imunologia. Linfócitos T reguladores. Úlcera Gástrica. FOXP3

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a Gram-negative bacterium that induces continuous inflammation in the gastric mucosa through the contribution of CD3+ and CD4+ T cells, causing several types of lesions such as: chronic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. As a result, T cells transfected with the *Foxp3* gene involved in the inflammatory process begin to express regulatory cellular properties. This work aims to review the literature on the immunological aspects involved in gastric protection against *H. pylori* infection. Literature review carried out by searching articles in PubMed, Lilacs, MedLine and Scielo databases, using the keywords: “*Helicobacter pylori*”; “Immunology”; “Regulatory T lymphocytes”; “Gastric Ulcer” and the term “FOXP3”.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*. Immunology. Regulatory Lymphocytes T. Gastric ulcer. FOXP3

RESUMEN

Helicobacter pylori es una bacteria Gram-Negativa que induce una inflamación continua en la mucosa gástrica mediante el aporte de células T CD3+ y CD4+, provocando diferentes tipos de lesiones como: gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico. Como resultado, las células T transfectadas con el gen FOXP3 involucrado en el proceso inflamatorio comienzan a expresar propiedades celulares reguladoras. Este trabajo tiene como objetivo revisar la literatura sobre los aspectos inmunológicos involucrados en la protección gástrica frente a la infección por *H. pylori*. Revisión de la literatura realizada mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed, Lilacs, MedLine y Scielo, utilizando las palabras clave: “*Helicobacter pylori*”; “Inmunología”; “Linfocitos T reguladores”; “Úlcera gástrica” y el término “FOXP3”.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*; Inmunología; linfocitos T reguladores; Úlcera gástrica; FOXP3

¹ Acadêmico (a) do curso de Medicina – Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba- IESVAP

² Acadêmico do curso de Medicina – Centro Universitário UNINOVAFAP

³ Docente do curso de Medicina – Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba- IESVAP



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*:
PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso,
Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

INTRODUÇÃO

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram-negativa espiralada que não forma esporos e está presente no estômago de metade da população mundial, e é considerada a doença bacteriana crônica mais comum no ser humano, sendo ainda responsável por cerca de 20% do desenvolvimento de doenças gástricas¹. A sua prevalência varia amplamente entre as diferentes localizações geográficas, com as maiores taxas relatadas em países da América Latina. A ampla variabilidade nas manifestações clínicas da infecção pela *Helicobacter pylori* tem sido associada a diversos fatores, como fatores de virulência bacteriana, fatores ambientais e fatores genéticos do hospedeiro. Dessa forma, esse microrganismo está relacionado com doenças como gastrite, úlcera péptica, câncer gástrico e, possivelmente, dispepsia funcional².

A bactéria possui capacidade de estabelecer uma colonização prolongada no estômago de seres humanos não tratados. Por meio de sua motilidade, o patógeno coloniza a mucosa gástrica, aderindo às células produtoras de muco no estômago e sintetiza várias enzimas, dentre elas a urease, fosfolipases e proteases. Uma vez degradada, a ureia é encontrada no suco gástrico em amônia e dióxido de carbono, neutralizando o pH gástrico ao redor da bactéria, tornando-a resistente e capaz de sobreviver nas condições ácidas do estômago. Já as fosfolipases e proteases são responsáveis por degradar a camada de muco que protege o epitélio gástrico³.

A infecção pela bactéria causa inflamação local na mucosa gástrica, pela contribuição do aumento das células T CD3+ na lâmina própria (LP) gástrica dos infectados, podendo desencadear uma infecção persistente. Ademais, durante a infecção, a frequência de células T CD4+ na LP do estômago com uma memória fenotípica são aumentadas e polarizadas para fenótipos Th1 e Th17, mas essas células são hiporresponsivas para essa bactéria⁴. Além do mais, a bactéria possui alguns fatores de virulência como a citotoxina vacuolizante A (VacA), que provoca a formação de vacúolos nas células epiteliais gástricas e conseqüente destruição celular e o gene A associado a citotoxina (CagA), que está inserida em uma ilha genômica de patogenicidade³.

A estimulação de linfócitos T auxiliares (CD4+) é observada durante a resposta imune específica, que direciona a resposta imune via Th1, onde predomina a maioria dos clones de células CD4 +, que são próprios para infecção pela *Helicobacter pylori*. Estes secretam citocinas em resposta à estimulação do antígeno, como o interferon gama (IFN- γ). Já a via Th2 está praticamente ausente, entretanto, a resposta imune geral pode induzir e perdurar a inflamação gástrica. Nesse cenário, células T transfectadas com o gene FOXP3, passam a exprimir propriedades de células reguladoras⁵.

Com isso, inflamação da mucosa gástrica é desencadeada pela estimulação de citocinas com ações pró e anti-inflamatórias na presença da *Helicobacter pylori*, dentre elas, ganha destaque a interleucina-1 β (IL-1 β) como citocina pró-inflamatória que desempenha um importante papel na inibição da secreção de ácido gástrico e na regulação das respostas inflamatórias à infecção bacteriana vigente³. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar o papel dos linfócitos T CD4+ via expressão do gene FOXP3 na resposta imunológica, frente à infecção pela *Helicobacter pylori*.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*:
PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso,
Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que se utiliza de uma metodologia exploratória e descritiva⁶. Foram selecionados artigos científicos completos publicados na internet do intervalo entre 2015 e o primeiro semestre de 2021. Com isso, fez-se uma busca nas bases de dados eletrônicas Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline/PubMed) delimitando-se trabalhos científicos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, usando o operador Booleano “AND” e os descritores “*Helicobacter pylori*”, “Imunologia”, “Linfócitos T reguladores”, “*Úlcera Gástrica*” e o termo “FOXP3” (Figura 1).

Após a busca com as palavras-chave no banco de dados, foram excluídos artigos indisponíveis, trechos de livros, repetições e citações. Foi analisada a procedência dos artigos sua qualidade, através da pertinência do resumo com o conteúdo abordado na temática. Por fim, após a leitura dos resumos, foram selecionados os periódicos mais congruentes com a temática.



Figura 1: Sequência ilustrativa dos passos realizados para a confecção do referido artigo. Fonte: Autoria própria, 2022.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*:
PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso,
Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

Tabela 1: Distribuição dos dados da pesquisa em relação aos resultados e ano da publicação.

Artigo	Resultados	Ano da publicação
Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Role of Regulatory T-cells in: <i>Different Clinical Expressions of Helicobacter pylori Infection. Arch Med Res. 2016 May;47(4):245-54.</i>	Muitos estudos têm demonstrado que a resposta local de Treg protege a mucosa gástrica contra inflamações intensificadas e danos teciduais, e o risco de doenças associadas a <i>Helicobacter pylori</i> tem uma correlação inversa com o acúmulo de Treg, mesmo que a diminuição da resposta inflamatória seja reconhecida pelo Treg, causa aumento da densidade bacteriana.	2016
Mesali H, Ajami A, Hussein-Nattaj H, Rafiei A, Rajabian Z, Asgarian-Omran H, Hosseini V, Taghvaei T, Tehrani M. <i>Regulatory T Cells and Myeloid-Derived Suppressor Cells in Patients with Peptic Ulcer and Gastric Cancer. Iran J Immunol, 2016;13(3):167-77.</i>	O percentual de células Treg sanguínea periféricas em ambos pud)0,81 ± 0,39, p<0,001) e GC)0,98 ± 0,65, p<0,001) foram significativamente maiores do que no grupo NUD (0,46 ± 0,10). Esses resultados também foram confirmados pelo IHC. Um percentual significativamente maior de MDSCs em pacientes com PUD) 0,73 ± 0,19, p<0,001) e GC)0,73 ± 0,16, p<0,001) também foi observado quando comparado ao grupo NUD)0,46 ± 0,16).	2016
Nagase, H., Takeoka, T., Urakawa, S., Morimoto-Okazawa, A., Kawashima, A., Iwahori, K. & Wada, H. ICOS+ FOXP3+ TILs in: <i>Gastric cancer are prognostic markers and effector regulatory T cells associated with Helicobacter pylori. International journal of cancer, 2017; 140(3): 686-695.</i>	Os resultados demonstram o potencial do ICOS como um alvo promissor para agentes terapêuticos diretos direcionados ao Treg para câncer gástrico, e o de erradicar a terapia para <i>Helicobacter pylori</i> como uma terapia imunológica indireta para câncer gástrico.	2017
Ghosh, N., Ghosh, P., Kesh, K., Mukhopadhyay, A. K., & Swarnakar, S. Attenuation of <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastric inflammation by prior cag-strain (AM1) infection in C57BL/6 mice, <i>Gut pathogens, 2017; 9(1): 14.</i>	Surpreendentemente, o nível IL-17 foi amortecido significativamente no AM1/SS1 em comparação com os grupos coinfectados SS1/AM1. Além disso, o número de células Foxp3 T-regulatory (Treg) e citocinas imunossupressivas como IL-10 e TGF-β foram reduzidos em AM1/SS1 em comparação com tecidos gástricos de camundongos coinfectados SS1/SS1 e SS1/AM1.	2017



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*: PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso, Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

<p>AB, M., El-Badawy, O., Sayed, D. M., Ibrahim, M. A., AM, E., Seif-Eldin, S. S., & Thabit, A. G. <i>Relation of Regulatory FOXP3+ T Cells with Helicobacter pylori and Its Virulence Genes. The Egyptian journal of immunology</i>, 2018; 25(1): 9-17.</p>	<p><i>Helicobacter pylori</i> estimula uma resposta celular T regulatória, provavelmente contribuindo para doenças gástricas. O subconjunto negativo CD25 das células FOXP3+CD4+T precisa de estudos adicionais para declarar seu potencial papel na imunopatogênese de doenças gástricas. Os tregs estão positivamente associados com alelos vacA.</p>	2018
<p>Bagheri, Nader; Salimzadeh, Loghman; Shirzad, Hedayatollah. <i>The role of T helper 1-cell response in Helicobacter pylori-infection. Microbial pathogenesis</i>, 2018 123(1): 1-8.</p>	<p>Foi reconhecido que a infecção pela <i>Helicobacter pylori</i> resulta em uma resposta dominante de Th1 e que a inflamação da mucosa gástrica depende principalmente das respostas celulares Th1. Mas, o mecanismo do papel das respostas celulares Th1 em <i>Helicobacter pylori</i> ainda não foi claramente explicado.</p>	2018
<p>Rech TF, Mazzoleni LE, Mazzoleni F, Francesconi CF de M, Sander GB, Michita RT, et al. <i>Helicobacter pylori eradication: influence of interleukin-1beta -31 C/T polymorphism. Braz J Infect Dis.</i> julho de 2018;22(4):311-6.</p>	<p>Cento e quarenta e nove pacientes receberam tratamento com terapia tripla para erradicação do <i>Helicobacter pylori</i>. Apenas um paciente perdeu o seguimento e a adesão à medicação do estudo foi de 94,6%. Um total de 148 pacientes (idade média 46,08 ± 12,24 anos; 81,8% mulheres) foram avaliados quanto à influência do polimorfismo interleucina-1beta-31 C/T no resultado da terapia de erradicação do <i>H. pylori</i>. Após o tratamento, as bactérias foram erradicadas em 87% dos pacientes (129/148). As frequências genóticas do polimorfismo foram as seguintes: CC, 38/148 (25,7%); CT, 71/148 (47,9%); e TT, 39/148 (26,4%). A taxa de erradicação bem sucedida foi de 78,9%, 94,4% e 82,1% para os genótipos CC, CT e TT, respectivamente. O genótipo CT foi significativamente associado ao sucesso da erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> (p=0,039).</p>	2018
<p>Rodrigues MF, Guerra MR, Alvarenga AVR de, Souza DZ de O, Costa RAV e S, Cupolilo SMN. HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND GASTRIC CANCER PRECURSOR LESIONS: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS IN A</p>	<p>De um total de 4.604 pacientes (idade média 51±16,6), 63,9% eram do sexo feminino e 63,1% provenientes de serviço privado de saúde. A prevalência de infecção por <i>Helicobacter pylori</i> foi de 31,7% (n=1.459), e o percentual de infecção foi significativamente maior nos pacientes do serviço público de saúde (42,0%) em relação aos pacientes do</p>	2019



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*: PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso, Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

<p>REFERENCE LABORATORY IN SOUTHEASTERN BRAZIL. <i>Arq Gastroenterol.</i> outubro de 2019;56(4):419–24.</p>	<p>serviço privado (25,6%). Entre os pacientes com <i>Helicobacter pylori</i> (+), observou-se maior porcentagem de metaplasia intestinal (17,7% vs 13,3%) e atrofia glandular (17,6% vs 6,9%) quando comparados aos <i>Helicobacter pylori</i> (-) ($P < 0,01$). Dos pacientes <i>Helicobacter pylori</i> (+) com pelo menos um tipo de lesão precursora (n=418), 161 (38,5%) apresentavam metaplasia e inflamação crônica, 160 (38,3%) apresentavam atrofia e inflamação crônica e finalmente 97 (23,2%) apresentaram metaplasia, atrofia e inflamação crônica simultaneamente.</p>	
<p>Xue, L. J., Mao, X. B., Liu, X. B., Gao, H., Chen, Y. N., Dai, T. T. & Chu, X. Y. <i>Activation of CD3+ T cells by Helicobacter pylori DNA vaccines in potential immunotherapy of gastric carcinoma. Cancer Biology & therapy</i>, 2019; 20(6): 866-876.</p>	<p>A resposta imune celular induzida por <i>Helicobacter pylori</i> pode suprimir o câncer e neste trabalho, plasmídeos pDNA3 recombinantes codificando vários fragmentos de genes de virulência <i>Helicobacter pylori</i> de <i>cagA</i>, <i>vacA</i> e <i>babA</i> são construídos e combinados em grupos para imunizar camundongos BALB/c. As células CD3 T esplênicas ativadas são purificadas e os efeitos anticancerígenos são investigados <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. resultados mostram que as células CD3 T ativadas pela vacina <i>Helicobacter pylori</i> inibem o crescimento de células cancerígenas e têm grande potencial na imunoterapia de GC.</p>	2019
<p>Kuo, S. H., Wu, M. S., Yeh, K. H., Lin, C. W., Hsu, P. N., Chen, L. T., & Cheng, A. L. <i>Novel Insights of Lymphomagenesis of Helicobacter pylori-Dependent Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. Cancers</i>, 2019; 11(4): 547.</p>	<p>Embora o papel do efeito do extrato aquoso no <i>Helicobacter Pylori</i> (HPE) de primeira linha no tratamento do linfoma de tecido linfoide associado a mucosa (MALT) gástrico negativo para <i>Helicobacter Pylori</i> (hp) permaneça incerto, várias séries de casos sugerem que uma proporção de linfomas de MALT gástrico negativos hp permanece responsiva a antibióticos e é curado pelo HPE. Considerando a interação complicada entre microbiomas e o genoma/epigenome, são necessários novos estudos sobre os mecanismos precisos da linfomagenese dirigida à <i>Helicobacter Pylori</i> e outras bactérias</p>	2019



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*:
PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso,
Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

	direcionadas a linfomas de MALT a antibióticos.	
Buján Murillo, Sebastián, <i>et al.</i> "Gastric Carcinoma: literature review." <i>Medicina Legal de Costa Rica</i> , 2020; 37(1) : 62-73.	De acordo com as últimas estimativas de incidência e mortalidade feitas pela Agência Internacional de Estudos do Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) até 2018 havia aproximadamente 1.034.000 novos casos de câncer gástrico em todo o mundo (5,7% de todos os casos notificados de câncer), colocando-o em quinto lugar na incidência de todas as neoplasias. Se dividirmos por gênero, o câncer gástrico torna-se a quarta malignidade mais frequente nos homens, com uma estimativa de 684.000 novos casos, o que representa quase o dobro em relação ao sexo feminino, estimado em 350.000 novos casos.	2020
Gullo, I., Costa, C., Silva, S. L., Ferreira, C., Motta, A., Silva, S. P., Ferreira, R. D., Rosmaninho, P., Faria, E., Costa, J., Câmara, R., Gonçalves, G., Santos-Antunes, J., Oliveira, C., Machado, J. C., Carneiro, F., & Sousa, A. E, <i>The Dysfunctional Immune System in Common Variable Immunodeficiency Increases the Susceptibility to Gastric Cancer. Cells</i> , 2020; 9(6): 1498.	No período de 2007 a 2020, o número total de pacientes com CVID acompanhados pelo CIDP foi de 98, e os seis pacientes que desenvolveram câncer gástrico representaram 6,1% dos sujeitos da coorte. No geral, o câncer gástrico foi a malignidade mais comum diagnosticada nesta coorte CVID. Os outros três pacientes foram recrutados de outros hospitais pertencentes à rede nacional de CIDP.	2020
Pérez Bastán, Jesús Enrique; Hernández Ponce, Regla; La Rosa Hernández, Bernardo. <i>Caracterización clínica epidemiológica de la infección por Helicobacter pylori en pacientes con úlcera péptica</i> . <i>Revista Cubana de Medicina General Integral</i> , 2021; 37(1), 2021: 1-9.	A maior proporção de pacientes com úlcera péptica ocorreu na faixa etária de 30 a 41 anos (30,9%). O limite de idade mais baixo era de 21 anos e o paciente mais velho tinha 71 anos. A idade média calculada foi de 46,7 anos com desvio padrão de 12,02 anos. A idade foi mais homogênea em relação à sua média entre os pacientes com úlceras entre 30 e 41 anos, pois esse grupo apresentou menor desvio padrão (5,09).	2021

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alguns estudos demonstraram a função das respostas imunes do hospedeiro na inflamação da mucosa que leva a Doença da Úlcera Péptica (PUD) ou Câncer Gástrico (CG). Além disso, a infecção



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*: PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso, Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

pela *Helicobacter pylori* é listada como uma das principais causas de PUD e GC. Portanto, aparenta-se que a supressão das respostas imunes do hospedeiro contra o *Helicobacter pylori* pode ser um fator de risco para o desenvolvimento tanto de inflamação da mucosa gástrica quanto de CG. Dois subconjuntos principais de células regulatórias, células T reguladoras (Tregs) e células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) têm o potencial de suprimir as respostas imunes das células T por meio de diversos mecanismos⁷.

Outros estudos ainda relataram que a infecção por *Helicobacter pylori* geralmente provém na ativação de macrófagos M1 (Macrófagos inflamatórios) e Tregs (os linfócitos T reguladores), no qual os macrófagos respondem a produtos derivados da bactéria e sinais de células epiteliais gástricas, que apresentam contato direto com ela. Diante disso, sugerem que macrófagos recrutados e os monócitos no local da infecção produzem Interleucina-12 (IL-12), pela qual estimulam as células Th-1 e resultam na produção de citocinas como Interferon- γ (IFN- γ)⁸.

No CG, as células imunes intraepiteliais e estroma não foram avaliados de forma independente devido à baixa reprodutibilidade no reconhecimento dos dois compartimentos. Os pacientes com Imunodeficiência de Variável Comum (IVC) abrigavam linfócitos FOXP3+ e CD4+ mais abundantes ($p = 0,002$; $p = 0,040$), enquanto os linfócitos CD20+ foram menos abundantes ($p < 0,001$). Em pacientes que não possuem IVC, houve um aumento da contagem de células FOXP3+, GATA3+, CD4+ e CD8+ também de células B CD20+ quando a mucosa não neoplásica distante do tumor foi comparada ao CG ($p = 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,006$; $p = 0,003$; $p = 0,004$, respectivamente)⁹.

Observa-se ainda na literatura que as células T específicas para a bactéria são responsáveis pela infiltração de neutrófilos e macrófagos da mucosa gástrica. Ademais, foi relatado que as interleucinas (IL-6, IL-8 e TNF- α) aumentam em pacientes infectados com a *Helicobacter pylori*. Com isso, os principais grupos de células T auxiliares (Th) e suas citocinas de assinatura são relacionados com um importante papel no desenvolvimento do CG, logo, a inflamação crônica em pacientes infectados com a bactéria causa danos constantes à mucosa gástrica do indivíduo, crescimento celular abundante induzido pelas citocinas, síntese de DNA e posterior hiperplasia resultam no processo carcinogênico que fazem com que o CG tenha um comportamento extensivo e repleto de complicações⁸.

Em contrapartida, em pacientes com IVC, as contagens de células FOXP3+, GATA3+, CD4+ e CD8+ T e contagem de células B CD20+ não diferem significativamente quando a mucosa não neoplásica foi comparada ao câncer gástrico ($p > 0,05$). As contagens de células T FOXP3+ e CD4+ também foram aumentadas no CG em pacientes com IVC ($p = 0,001$; $p = 0,003$), neste caso, em consonância com os resultados obtidos em toda a série. A comparação entre amostras de IVC e não-IVC mostrou maiores contagens de linfócitos FOXP3+ tanto nos compartimentos intraepitelial quanto na mucosa gástrica associada ao IVC⁹.

Pacientes infectados por *Helicobacter pylori* com úlcera duodenal têm, em média, secreção de ácido mais alto do que o normal comparado a indivíduos saudáveis, o que resulta no desenvolvimento de áreas de metaplasia no duodeno onde *Helicobacter pylori* coloniza preferencialmente.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*:
PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso,
Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

Curiosamente, uma diminuição da secreção de citocina foi relatada nessas áreas duodenais com presença de metaplasia em comparação com portadores assintomáticos, indicando que uma supressão ativa de respostas epiteliais no duodeno de pacientes com úlcera duodenal poderia contribuir para a persistência da bactéria e subsequente desenvolvimento de úlceras duodenais⁴.

A partir da análise, observou-se que a *Helicobacter pylori* além de apresentar alterações imunológicas nos locais da mucosa gástrica, também pode persistir no estômago humano por período prolongado, bem como desempenhar um papel importante no desenvolvimento de várias patologias. Muitos estudos demonstram que a resposta imune e a produção de citocinas favorecem no controle de infecção e sustentação do desenvolvimento da inflamação crônica, visto que as células Th se diferenciam em classes funcionais CD4, demonstrando importância significativa na patogênese da infecção persistente. Visto isso, quando os macrófagos são recrutados para os locais de infecção e expostos a estímulos inflamatórios, eles secretam um conjunto de citocinas, incluindo interleucinas I (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-12(IL-12), interferon- γ (IFN- γ) e quimiocinas, como interleucina-8 (IL-8), assim como a ação das *Células T reguladoras (Tregs)* que modulam o sistema imunológico e são geralmente caracterizados pela expressão de CD4, altos níveis de CD25 e o fator de transcrição forkhead box P3 (FOXP3), desempenhando um papel fulcral na preservação da autotolerância e controle de doenças autoimunes⁸.

A proteína FOXP3, como uma molécula chave e marcador específico para o desenvolvimento e função das Tregs, mostrou-se regulada positivamente nas células tumorais gástricas, embora seu papel supressor tumoral pudesse ser reduzido devido à inflamação⁴. A FOXP3 codifica uma molécula de sinalização relacionada às células Treg. Durante o processo de regulação da resposta imune, em diversos casos, a expressão de FOXP3 é menor na presença da *Helicobacter pylori*, indicando que a bactéria pode suprimir sua produção, o que diminui a imunorregulação e a ação dos mecanismos com potencial capacidade de controlar o crescimento bacteriano¹⁰.

Existem resultados positivos quanto à presença do coestimulador de células T induzíveis (ICOS), por causa de seu papel como imunoterapico do tumor, pois eles induzem a secreção de interleucina-10 (IL-10). Uma vez que o número de células ICOS⁺FOXP3⁺ é maior em tecidos de pacientes com anticorpos anti- *Helicobacter pylori* do que naqueles que não possuem esse tipo de anticorpo. Da mesma forma, os números de células FOXP3⁺ e células CD303⁺ foram igualmente aumentados¹¹.

Foi detectado um aumento do número de células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ detectadas em tecidos gástricos infectados por *Helicobacter pylori*¹². Há inclusive, uma proposta de que vacinas de DNA de *Helicobacter pylori* podem induzir uma maior resposta imune, pois ativam células T CD3⁺ esplênicas, o que pode proteger contra o efeito cancerígeno dessas infecções¹³. Em relação à expressão de CD4 e FOXP3 em pacientes com úlcera péptica, estudos mostraram que o número de células T CD4⁺ é diretamente proporcional ao de CagA, enquanto as células T FOXP3⁺, assim como a expressão de IL-10, TGF- β 1, FOXP3 e INF- γ estavam intimamente associadas à densidade de *Helicobacter pylori*¹⁴.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*:
PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso,
Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

Assim, pode-se inferir que a inflamação por *Helicobacter pylori* induzida da mucosa gástrica resulta no aumento da produção de Tregs e MDSCs, e ambos podem modular as respostas imunes contra a própria bactéria. A crônica subsequente à infecção pela *Helicobacter pylori* pode levar ao desenvolvimento de úlcera péptica ou adenocarcinoma gástrico⁴. Vale ressaltar que, diferentes manifestações clínicas e gravidade de doenças gástricas dependem da virulência da *Helicobacter pylori*, apesar de que a predisposição genética, suscetibilidade pessoal, respostas imunes e adaptativas locais e fatores ambientais (por exemplo, alta ingestão de sal da dieta, desnutrição, tabagismo, deficiência de antioxidantes e vitaminas), podem desempenhar um papel fundamental na patogênese das doenças gástricas associadas a infecção por este agente biológico¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O resultado clínico evolutivo da infecção por *Helicobacter pylori* depende de diversos fatores, como condições ambientais (desnutrição, tabagismo, consumo excessivo de sal, deficiência de antioxidantes e vitaminas), resposta imunes inatas e adaptativas, virulência do patógeno e suscetibilidade do hospedeiro. Desse modo, a partir do momento em que ocorre o contato com a mucosa gástrica, há liberação de células imunes como macrófagos, DCs e linfócitos. Ainda assim, os antígenos do *Helicobacter pylori* conseguem evitar a sua degradação pelos macrófagos, possibilitando a sua sobrevivência no meio intracelular, apresentando também o auxílio de outros mecanismos. Ademais, há uma grande quantidade de células T CD4+ e células Th17 / Treg na região gástrica afetada pelo patógeno, havendo frequência variável, dependendo da patologia e de sua gravidade, das células CD25 + / CD4 + versus FOXP3 + / CD4. Quanto ao FOXP3+, vale salientar que ele atua regulando as células Treg, no qual o seu aumento pode gerar uma maior densidade bacteriana e resultar no desenvolvimento de gastrite atrófica com progressão de CG, resultando na supressão de células T. Por fim, tais fatores podem ocasionar o desenvolvimento de gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico.

REFERÊNCIAS

1. Pérez Bastán Jesús Enrique, Hernández Ponce Regla, La Rosa Hernández Bernardo. Caracterización clínico epidemiológica de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2021;37(1):1-9.
2. Rech TF, Mazzoleni LE, Mazzoleni F, Francesconi CF de M, Sander GB, Michita RT, et al. *Helicobacter pylori* eradication: influence of interleukin-1beta -31 C/T polymorphism. Braz J Infect Dis. jul 2018;22(4):311-6.
3. Rodrigues MF, Guerra MR, Alvarenga AVR de, Souza DZ de O, Costa RAV e S, Cupolilo SMN. *Helicobacter Pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in southeastern Brazil. Arq Gastroenterol. out 2019;56(4):419-24.
4. Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Role of Regulatory T-cells in Different Clinical Expressions of *Helicobacter pylori* Infection. Arch Med Res. 2016 May;47(4):245-54.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À PROTEÇÃO GÁSTRICA FRENTE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*:
PAPEL DOS LINFÓCITOS T CD4 (+) VIA EXPRESSÃO DE FOXP3
Madelyne Alice Ramos Brito, Tássia Layanne Pontes Alencar, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra, Ana Maria Santos Cardoso,
Abelle Mariana Pimentel Menezes, Pedro Oliveira Carvalho Neto, Moacir Ximenes Sousa Neto, Luan Kelves Miranda de Souza

5. Buján Murillo Sebastián, et al. "Gastric Carcinoma: literature review." *Medicina Legal de Costa Rica*. 2020;37(1):62-73.
6. Pereira AS. et al. *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. 2018.
7. Mesali H, Ajami A, Hussein-Nattaj H, Rafiei A, Rajabian Z, Asgarian-Omran H, Hosseini V, Taghvaei T, Tehrani M. Regulatory T Cells and Myeloid-Derived Suppressor Cells in Patients with Peptic Ulcer and Gastric Cancer. *Iran J Immunol*. 2016;13(3):167-77.
8. Bagheri Nader, Salimzadeh Loghman, Shirzad Hedayatollah. The role of T helper 1-cell response in *Helicobacter pylori*-infection. *Microbial pathogenesis*. 2018;123(1):1-8.
9. Gullo I, Costa C, Silva SL, Ferreira C, Motta A, Silva SP, Ferreira RD, Rosmaninho P, Faria E, Costa J, Câmara R, Gonçalves G, Santos-Antunes J, Oliveira C, Machado JC, Carneiro F, Sousa AE. The Dysfunctional Immune System in Common Variable Immunodeficiency Increases the Susceptibility to Gastric Cancer. *Cells*. 2020;9(6):1498.
10. AB M, El-Badawy O, Sayed DM, Ibrahim MA, AM E, Seif-Eldin SS, Thabit AG. Relation of Regulatory FOXP3+ T Cells with *Helicobacter pylori* and Its Virulence Genes. *The Egyptian journal of immunology*. 2018;25(1):9-17.
11. Nagase H, Takeoka T, Urakawa S, Morimoto-Okazawa A, Kawashima A, Iwahori K, Wada H. ICOS+ FOXP3+ TILs in gastric cancer are prognostic markers and effector regulatory T cells associated with *Helicobacter pylori*. *International journal of cancer*. 2017;140(3):686-695.
12. Ghosh N, Ghosh P, Kesh K, Mukhopadhyay AK, Swarnakar S. Attenuation of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation by prior cag- strain (AM1) infection in C57BL/6 mice, *Gut pathogens*. 2017;9(1):14.
13. Xue LJ, Mao XB, Liu XB, Gao H, Chen YN, Dai TT, Chu XY. Activation of CD3+ T cells by *Helicobacter pylori* DNA vaccines in potential immunotherapy of gastric carcinoma. *Cancer Biology & therapy*. 2019;20(6):866-876.
14. Kuo SH, Wu MS, Yeh KH, Lin CW, Hsu PN, Chen LT, Cheng AL. Novel Insights of Lymphomagenesis of *Helicobacter pylori*-Dependent Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Cancers*. 2019;11(4):547.