

POSSÍVEL CORRELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori* E A FAMÍLIA DA INTERLEUCINA-17 NA PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER GÁSTRICO

POSSIBLE CORRELATION BETWEEN *Helicobacter pylori* INFECTION AND THE INTERLEUKIN-17 FAMILY IN THE PREDISPOSITION TO GASTRIC CANCER

¹OLIVEIRA, Laís Maria de; ²RASMUSSEM, Lucas Trevizani

¹Graduanda do Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – UNIFIO/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

²Docente do Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – UNIFIO/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

O câncer gástrico é uma doença que acomete diversas pessoas, em 1994, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer reconheceu que o *Helicobacter pylori* é um carcinógeno definitivo para o desenvolvimento do câncer gástrico. A Interleucina-17 desempenha um papel crucial na resposta imune e na inflamação, em ocorrências de infecção crônica por *H. pylori*, existe uma resposta imunológica de alta produção de Interleucina-17, fator capaz de promover a carcinogênese, pois desempenha um papel potente na angiogênese mediada por células T e tem efeitos na resistência imunológica, proliferação e metástase. Estudos mostram como a família da IL-17 é capaz de influenciar no processo inflamatório. A IL-17A é o membro mais estudado da família, estudos demonstraram que a IL-17A promove o crescimento tumoral por meio da via de sinalização IL-6-Stat3, sugerindo que a rede parácrina de IL-17A também pode servir como alvo para o tratamento do câncer. Outros membros da família foram estudados, não de forma ampla como a IL-17A, mas o suficiente para compreender a sua contribuição no contexto de infecções prolongadas, como as causadas pelo *H. pylori*, promovendo carcinogênese.

Palavras-chave: infecção; patologia; polimorfismo; *Helicobacter pylori*; interleucina-17; família. Receptores; etiologia; câncer gástrico; inflamação.

ABSTRACT

Gastric cancer is a disease that affects numerous individuals. In 1994, the International Agency for Research on Cancer recognized *Helicobacter pylori* as a definitive carcinogen in the development of gastric cancer. Interleukin-17 plays a crucial role in immune response and inflammation. In cases of chronic *H. pylori* infection, there is a heightened immune response marked by elevated production of Interleukin-17, a factor capable of promoting carcinogenesis. This occurs through its potent role in T cell-mediated angiogenesis and its effects on immune resistance, proliferation, and metastasis. Studies highlight how the IL-17 family influences inflammatory processes. IL-17A is the most extensively studied member of this family. Research has demonstrated that IL-17A promotes tumor growth through the IL-6-Stat3 signaling pathway, suggesting that the IL-17A paracrine network could also serve as a target for cancer treatment. Other members of the IL-17 family have been investigated, though not as comprehensively as IL-17A. However, available studies provide sufficient insights into their contributions within the context of prolonged infections, such as those caused by *H. pylori*, thereby promoting carcinogenesis.

Keywords: Infection. Pathology. Polymorphism. *Helicobacter pylori*. Interleukin-17. Family. Receptors. Etiology. Gastric cancer. Inflammation.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é uma doença de alcance global de extrema importância. Se trata da quinta neoplasia mais diagnosticada no mundo e é estimado que cerca de 1 milhão novos casos surjam anualmente. A maioria dos pacientes são diagnosticados apenas no estágio avançado da doença, baseando nesse fato, consequentemente as taxas de mortalidade são altas, sendo classificado como a causa mais comum no âmbito de mortes carcinogênicas, com cerca de 784 mil mortes em todo o mundo segundo dados de 2018 (Bray *et al.*, 2020).

É estimado que os indivíduos diagnosticados com infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) apresentam o dobro dos riscos de desenvolver câncer gástrico, já que essa bactéria é capaz de criar um ambiente propício para o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas após a exposição a uma inflamação crônica, caracterizando um intenso processo inflamatório e morte celular (Wu *et al.*, 2014).

A infecção por *H. pylori* foi reconhecida em 1994 como um carcinógeno definitivo para o desenvolvimento de câncer gástrico segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), logo, com base nesse dado, a bactéria pode ser incluída como o principal fator de risco a essa doença, desempenhando papel importante na carcinogênese gástrica (IARC, 1994).

O *H. pylori* é uma bactéria localizada na região antral do estômago, capaz de colonizar essa região com facilidade. É fato que, pelo menos metade da população mundial é infectada com o *H. pylori*, e a maioria dos pacientes infectados apresentam gastrite crônica coexistente desenvolvida (Peek *et al.*, 2002).

Em casos de diagnóstico de infecção crônica por *H. pylori*, ocorre uma resposta imunológica onde uma alta produção de Interleucina-17 é envolvida (Hui Yu *et al.*, 2014). A IL-17 desempenha um papel crucial na resposta imune e na inflamação. É secretada por células auxiliares T-17 (Th17), que são responsáveis na atividade patogênica da linhagem de células efectoras CD4+ e múltiplos mediadores pró-inflamatórios (Ishigame *et al.*, 2009).

É compreendido que o envolvimento da IL-17 na gastrite relacionada ao *H.pylori* é sustentada pela capacidade dessa citocina estimular células imunológicas e não-imunológicas a produzir múltiplos mediadores inflamatórios, como o TNF- α , IL-1, IL-6 e metaloproteinases da matriz (MMPs). Essas citocinas são capazes de degradar a mucosa gástrica, além de ser associada a doenças gastrointestinais (V.

Serelli-Lee *et al.*, 2012; D.V. Jovanovic *et al.*, 1998; S. Hasegawa *et al.*, 2004; E.M. El-Omar *et al.*, 2001; P.J. Bergin *et al.*, 2004).

É evidente que o câncer gástrico pode ser desenvolvido pela relação entre a infecção crônica por *H. pylori* e a resposta imunológica elevada de Interleucina-17, é necessário compreender como esses dois mecanismos se comunicam e como eles afetam para o desenvolvimento de carcinogênese gástrica.

Dentre a lista de cânceres malignos com maior incidência, é válido citar o câncer gástrico, doença esta que ocupa a quinta colocação em neoplasia mais incidente em uma faixa global, apresentando no Brasil, dados com uma taxa bruta de incidência por 100 mil habitantes estimadas para o ano de 2023, segundo a Unidade da Federação, e ocupa a quarta colocação em neoplasia com maior número de óbitos no mundo (INCA, 2024).

O câncer gástrico é uma das principais causas de morte carcinogênica em todo o mundo, conseqüentemente é válido ressaltar que o seu diagnóstico precoce é de extrema importância para médicos, pacientes e seus familiares. Muitas decisões importantes relacionadas à qualidade do paciente, como o planejamento de alta, as transferências de cuidados paliativos e interrupção de investigações e tratamentos agressivos, dependem do prognóstico do paciente (GLOBOCAN, 2008).

É evidente que o câncer gástrico é uma ameaça global, milhares de pacientes são diagnosticados anualmente, e sua maioria já em estado crítico, levando em consideração o fato de a doença ser silenciosa, sem apresentar sintomas em sua fase inicial (Pawel Petryszyn *et al.*, 2020).

Compreender o funcionamento da Interleucina-17 e sua família em relação ao desenvolvimento do câncer gástrico é de extrema importância e relevância para contribuir com o prognóstico e desenvolvimento de ações terapêuticas para pacientes. Visando aprofundar os conhecimentos sobre esses dois fatores, foi atribuído interesse em revisar estudos anteriormente realizados e unificar as informações para trazer um amplo conhecimento da relação entre o *H. pylori* e a Interleucina-17, abrangendo sua família e receptores. Acreditando que as informações possam contribuir futuramente com a medicina.

O objetivo deste trabalho consiste em correlacionar e avaliar os possíveis efeitos carcinogênicos envolvendo a infecção crônica pela bactéria *Helicobacter pylori* e a resposta da família da Interleucina-17 no tecido gástrico a partir de uma revisão de literatura sistemática.

METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através de uma extensa revisão bibliográfica, onde diversos artigos foram selecionados maior compreensão do tema, sendo necessário utilizar bancos de dados confiáveis e validados para a comunidade científica, como o PubMed/Medline (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Elsevier, todas reconhecidas globalmente como fonte de informações seguras e de confiabilidade entre pesquisadores.

A seleção de artigos para o desenvolvimento e condução da revisão bibliográfica foi realizada com base em artigos relevantes para o tema, abordando estrategicamente palavras-chave de acordo com o objetivo da pesquisa. Para ampliar as buscas nos bancos de dados, os seguintes termos foram incluídos na estratégia de busca: "*Helicobacter pylori*" OR "gastric cancer" OR "Interleukine-17" OR "polimorfism" OR "câncer gástrico" OR "polimorfismo" OR "Interleukin-17 family" OR "meta análise" OR "inflammation" OR "expression of interleukin-17" OR "specialization" OR "*Helicobacter pylori* infecction" OR "biological function" OR "interleukin-17 family receptors" OR "risk factors".

Com o propósito de facilitar as buscas, as facetas de busca foram utilizadas para concentrar as opções apenas no que era pertinente para o trabalho. Uma das facetas utilizadas de maior importância inclui o ano de publicação do artigo ou revista, que identificou e segregou apenas os textos que foram publicados nos últimos 20 anos. Artigos com origem asiática tiveram destaque nas buscas, pelo fato de sua avançada linha de pesquisa sobre o tema, relacionada a persistência epidemiológica da doença.

DESENVOLVIMENTO

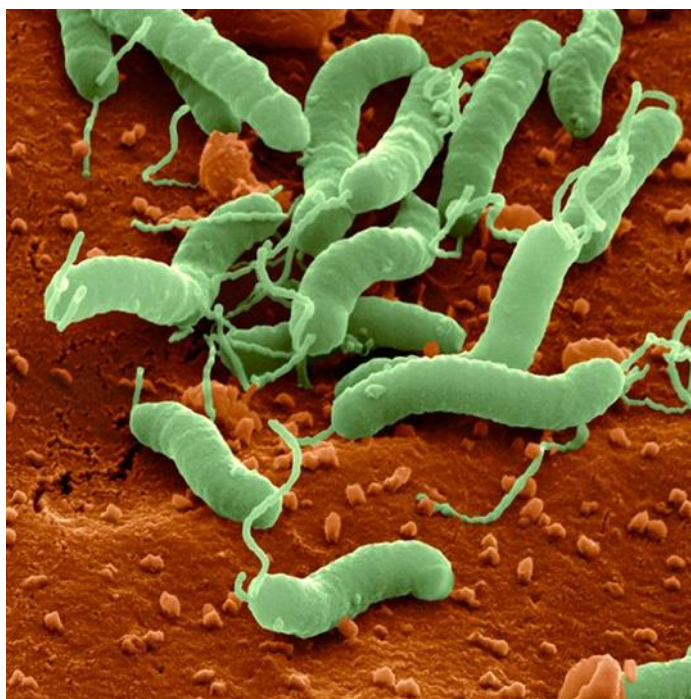
Helicobacter pylori

Antes da descoberta do *H. pylori* era pressuposto que o estômago, por consequência de seu ambiente hostil e ácido, era livre de microrganismos e outros possíveis patógenos, era compreendido pelos pesquisadores que eles não eram capazes de sobreviver nesse meio (Yang L. *et al.*, 2019).

A partir de estudos mais aprofundados sobre o tema, foi possível provar que essa ideologia não era verídica, e isso trouxe um novo olhar para a medicina, ao

contrário do que pensavam, algumas bactérias, como o *H. pylori* são capazes de colonizar regiões ácidas. No caso do *H. pylori*, essa resistência a regiões ácidas se dá devido a sua capacidade de secretar urease, que transforma a ureia presente no ácido gástrico em amônia, uma substância alcalina, portanto, ela consequentemente eleva o pH da região, tornando a colonização possível (Baron *et al.*, 1996.).

Figura 1 - *Helicobacter pylori* visto em microscopia eletrônica - Bactérias *Helicobacter pylori* (em verde), micrografia colorida obtida por microscopia eletrônica de varredura (MEV). *H. pylori* é uma bactéria espiralada Gram-negativa encontrada no muco que reveste o estômago. Ela causa gastrite e é também a causa mais comum de úlceras gástricas. Pode ainda estar associada ou atuar como cofator no desenvolvimento do câncer gástrico, uma vez que sua presença aumenta o risco de formação de tumores no estômago. Ampliação: 16.000 vezes quando impressa com 10 centímetros de altura.



Fonte: Créditos: JUERGEN BERGER/SCIENCE PHOTO LIBRARY/ Fotoarena

O *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa, com aproximadamente 2 µm de tamanho, flagelada em formato espiralado como uma “hélice” (característica essa responsável por batizar a bactéria com o nome *Helicobacter*), que permite atravessar com facilidade a camada de muco que protege o epitélio gástrico (Yang *et al.*, 2019).

Essa bactéria possui certos mecanismos de adaptação que são capazes de acelerar o crescimento bacteriano, promovendo a incidência de desenvolvimento de infecção a longo prazo. De forma geral, a colonização por *H. pylori* resulta em uma regulação negativa substancial na diversidade do microbioma gástrico. Foi indicado

que as oncoproteínas do *H. pylori* principalmente a CagA podem perturbar o ambiente gástrico e desencadear disbiose microbiana (Ansari *et al.*, 2017).

A inflamação crônica persistente provocada pela infecção por *H. pylori* é interpretada como um passo fundamental para a iniciação e o desenvolvimento do câncer gástrico. A resposta inflamatória gástrica é composta por neutrófilos, linfócitos (células T e B), plasmócitos e macrófagos, juntamente com diferentes graus de degeneração e lesão das células epiteliais, desencadeando inflamação nas células epiteliais gástricas (Israel *et al.*, 2001).

1.1. Interleucina-17

A IL-17 é produzida pela regularização do gene T CD4+ ativado, alterando a transcrição e a tradução, induzindo a expressão anormal da proteína e causando a proliferação anormal celular. Baseando-se nesse mecanismo, em 2009, Shibata e seus colaboradores relataram o primeiro estudo sobre a associação do polimorfismo do gene rs2275913 da IL-17A com o risco de desenvolvimento de câncer gástrico em uma população japonesa (Shibata *et al.*, 2009).

A família de IL-17 consiste em seis citocinas, IL-17A até IL-17F, com 20-50% de homologia de sequência. IL-17A e IL-17F são citocinas pró-inflamatórias exclusivamente secretadas por células T ativadas. IL-17B, IL-17C, IL-17D e IL-17E são expressas em vários tecidos em pequenas quantidades. Os receptores cognatos da família IL-17, IL-17RA até IL-17RE, foram identificados, mas os papéis fisiológicos desses receptores ainda precisam ser completamente caracterizados. Curiosamente, foi demonstrado que a IL-17A promove o crescimento tumoral por meio da via de sinalização IL-6-Stat3, sugerindo que a rede parácrina de IL-17A também pode servir como alvo para o tratamento do câncer (Song; Qian *et al.*, 2013; Zou; Restifo *et al.*, 2010).

McAllister e colaboradores demonstraram um potencial valor do bloqueio de IL-17A/IL-17RA na progressão da neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) em um modelo murino. Eles descobriram que a ativação de Kras em células PanIN não apenas recrutou células CD4+T e $\gamma\delta$ T para o estroma ao redor do PanIN, intensificando a pancreatite crônica, mas também induziu a superexpressão de IL-17RA nas células PanIN. Inesperadamente, a neutralização da via IL-17A/IL-17RA por meio de anticorpos específicos atrasou a progressão das PanINs. De forma consistente, em tumores cutâneos, foi mostrado que o recrutamento de células CD4+T

produtoras de IL-17A mediou o aumento na formação de papilomas, e a interrupção do sinal de IL-17A com anticorpos atenuou significativamente a formação de tumores cutâneos. Embora ainda precise ser confirmado em tumores humanos, esses dois estudos em modelos murinos sugerem que o direcionamento do eixo IL-17A/IL-17RA pode ser uma abordagem valiosa para o tratamento do câncer (McAllister *et al.*, 2014; Ortiz *et al.*, 2015).

Em resumo, esses estudos indicam claramente os papéis críticos da sinalização de IL-17 na progressão do câncer e uma abordagem útil para tratar o câncer ao interceptar esse sinal. No entanto, a elucidação da complexidade entre as células cancerígenas e seu microambiente inflamatório exige mais esforços de imunologistas e biólogos com especializações em processos carcinogênicos. A desregulação de citocinas pró-inflamatórias ou de seus receptores é uma característica comum observada em muitos tipos de câncer. As células cancerígenas se aproveitam da superexpressão de citocinas ou de seus receptores para favorecer seu próprio crescimento ou capacidade invasiva por meio do loop autócrino ou parácrino (Grivennikov *et al.*, 2010).

É importante notar que IL-17A, IL-17B, IL-17C e IL-17F, mas não IL-17E, podem induzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) e IL-1 β em fibroblastos e células de exsudato peritoneal, promovendo a migração de neutrófilos. Isso sugere que esses membros da família desempenham papéis semelhantes no desenvolvimento de certas doenças. Por outro lado, o IL-17E parece estar envolvido na promoção de respostas imunes do tipo Th2. Entretanto, os papéis funcionais de outros membros da família IL-17 não foram tão bem caracterizados quanto o IL-17A (Iwakura *et al.*, 2011).

Interleucina-17A

Localizado no cromossomo 6, braço curto, região 1, banda 2 (6p12), é o membro da família que possui mais estudos realizados até o momento, está envolvido na inflamação e na defesa contra patógenos extracelulares. Conhecido por estar associado a doenças inflamatórias e autoimunes, podendo propagar cascatas de eventos que levam ao recrutamento de neutrófilos, inflamação e defesa do hospedeiro. A produção patológica de IL-17A resulta em inflamação excessiva e dano tecidual evidente (Iwakura *et al.*, 2011).

Interleucina-17B

Localizado no cromossomo 5, braço longo, região 3, bandas 2 (5q32), é um dos membros com menos conhecimento, sendo caracterizado em estudos por desempenhar papel em processos inflamatórios e no sistema nervoso central. A IL-17B foi detectada em vários órgãos, com alta expressão em condrócitos e neurônios. Relatou-se que a IL-17B se liga ao IL-17RB, embora com afinidade menor que a IL-25, e estimulou a produção de TNF- α e IL-1 β pela linha celular monocítica THP-1 (Iwakura *et al.*, 2011).

Interleucina-17C

A IL-17C, localizada no cromossomo 16, braço longo, região 2, banda 4 (16q24), é produzida principalmente por células epiteliais e foi recentemente identificada como importante na promoção da produção de citocinas e peptídeos antimicrobianos no trato gastrointestinal. Semelhante ao IL-17A, o IL-17C está implicado tanto na proteção contra infecções microbianas quanto na patogênese de doenças autoimunes, incluindo psoríase e esclerose múltipla. A deficiência de IL-17C levou à redução da inflamação cutânea, enquanto a superexpressão de IL-17C em queratinócitos causou inflamação cutânea espontânea em um padrão psoriasiforme em estudos em camundongos (Ramirez-Carrozzi *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2011; Johnston *et al.*, 2013; Johansen *et al.*, 2011).

Interleucina-17D

Localizada no cromossomo 13, braço longo, região 1, banda 1 (13q11), O IL-17D, inibe a formação de colônias de progenitores hematopoiéticos, uma atividade compartilhada por IL-17A, IL-17F e IL-17E. Embora a expressão de IL-17D tenha sido detectada em nódulos reumatoides, seus potenciais papéis patogênicos ainda precisam ser esclarecidos. Portanto, IL-17B, IL-17C e IL-17D podem ter atividade semelhante na indução de mediadores inflamatórios e contribuir para respostas inflamatórias. (Starnes *et al.*, 2002; Broxmeyer *et al.*, 2006; Stamp *et al.*, 2008). A IL-17D também foi detectada em vários órgãos, enquanto nas células imunes, sendo expressa apenas em células T CD4⁺ em repouso e células B CD19⁺. A função biológica da IL-17B e IL-17D ainda é pouco compreendida. O receptor da IL-17D ainda não foi identificado (Johansen *et al.*, 2011).

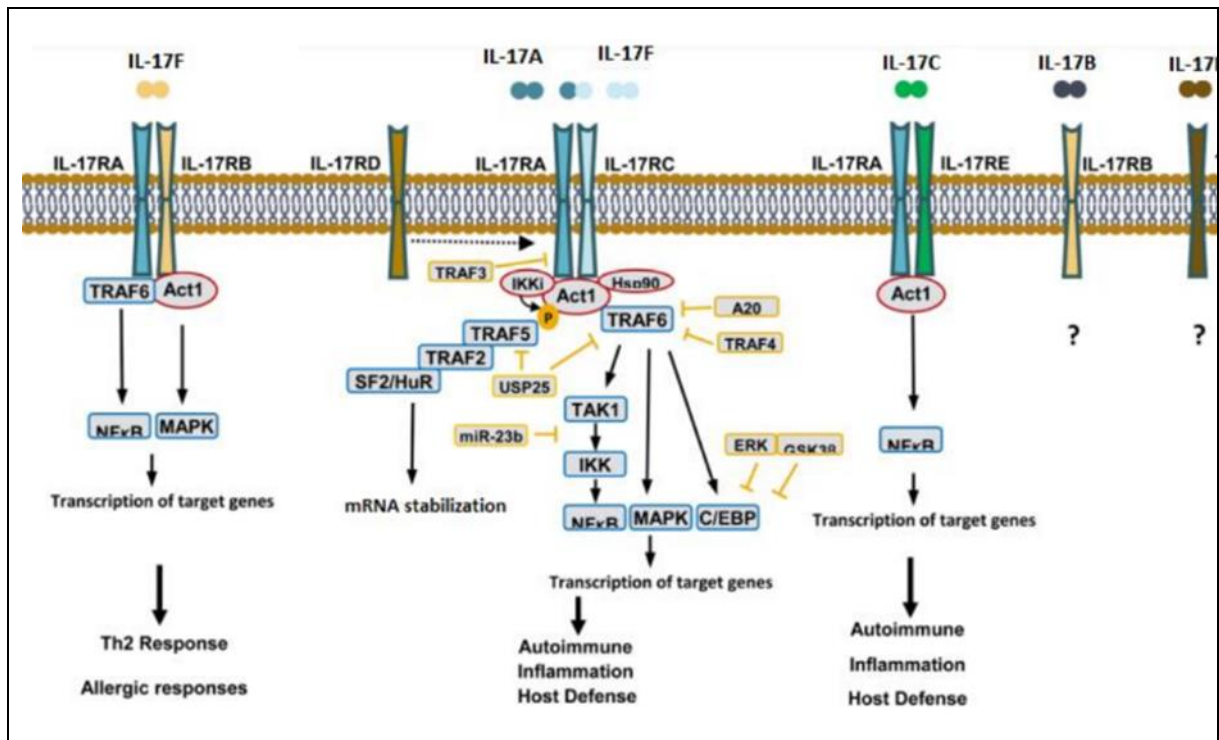
Interleucina-17E

Com localização no cromossomo 14, braço longo, região 1, banda 1 (14q11), O IL-17E (a IL-E também pode ser chamada de IL-25), funciona de forma muito diferente do IL-17A. Enquanto o IL-17A promove a inflamação através da indução de citocinas e quimiocinas para o recrutamento de neutrófilos, o IL-25 está associado a respostas do tipo 2, promovendo a produção de citocinas do tipo 2, como IL-4, IL-5 e IL-13, para o recrutamento de eosinófilos. Além disso, contribui para a defesa do hospedeiro contra infecções por helmintos e parasitas. Em um contexto patológico, ele pode potencializar a inflamação alérgica (Kang *et al.*, 2012; Pan *et al.*, 2001; Ballantyne *et al.*, 2007; Saenz *et al.*, 2008; Iwakura *et al.*, 2011; Song *et al.*, 2013).

Interleucina-17F

Localizada no cromossomo 6, braço curto, região 1, banda 2 (6p12), IL-17F é produzido por células semelhantes, frequentemente em conjunto com o IL-17A. Algumas estruturas cristalinas revelaram que, enquanto IL-17A e IL-17F podem formar homodímeros IL-17A/A ou IL-17F/F, também são formados heterodímeros IL-17A/F. Embora alguns estudos tenham indicado que IL-17A e IL-17F podem ter papéis distintos na inflamação, os aspectos que diferenciam essas duas citocinas permanecem amplamente desconhecidos (Hymowitz *et al.*, 2001; Chang *et al.*, 2009; Ishigame *et al.*, 2009; Yang X. *et al.*, 2008; Tong *et al.*, 2012; Wright *et al.*, 2008; Gerhardt *et al.*, 2009; Liang *et al.*, 2007).

Figura 2 - Esquematização da família da Interleucina-17 e seus receptores - A família IL-17 consiste em seis membros IL-17A-F, enquanto a família de receptores IL-17 consiste em cinco membros IL-17RA a IL-17RE. IL-17RA é um receptor comum que forma complexos heterodiméricos com IL-17RB, IL-17RC e IL-17RE. A



Fonte: ISHIGAME, H. et al

Correlação ao câncer gástrico

Cerca de 75% dos pacientes diagnosticados com câncer gástrico são provenientes de causa por infecção pelo *H. pylori*, essa bactéria coloniza a mucosa gástrica usando diferentes fatores de virulência que estão envolvidos na carcinogênese do tecido gástrico, em situações em que ocorre infecção crônica por *H. pylori*, existe uma resposta imunológica em que uma alta produção de Interleucina-17 é envolvida (Hui Yu et al., 2014).

Aproximadamente 90% dos tumores gástricos são adenocarcinomas. O prognóstico de câncer gástrico se baseia em uma taxa média de sobrevivência em 5 anos inferior à 20%, devido ao diagnóstico tardio, considerando que os estágios iniciais da doença são caracterizados por não possuírem sintomas que levariam o paciente a buscar um tratamento (Miyahara et al., 2007).

Na fase inicial, o câncer gástrico não costuma apresentar sinais e sintomas (Pfizer, 2019). Pelo fato de ser uma neoplasia silenciosa, o câncer gástrico é dificilmente reconhecido nos seus primeiros estágios, causando uma dificuldade ao

paciente em receber tratamento digno no início da doença, fazendo-o apenas buscar por cuidados específicos quando o câncer já se encontra em seus estágios avançados (Pawel Petryszyn *et al.*, 2020).

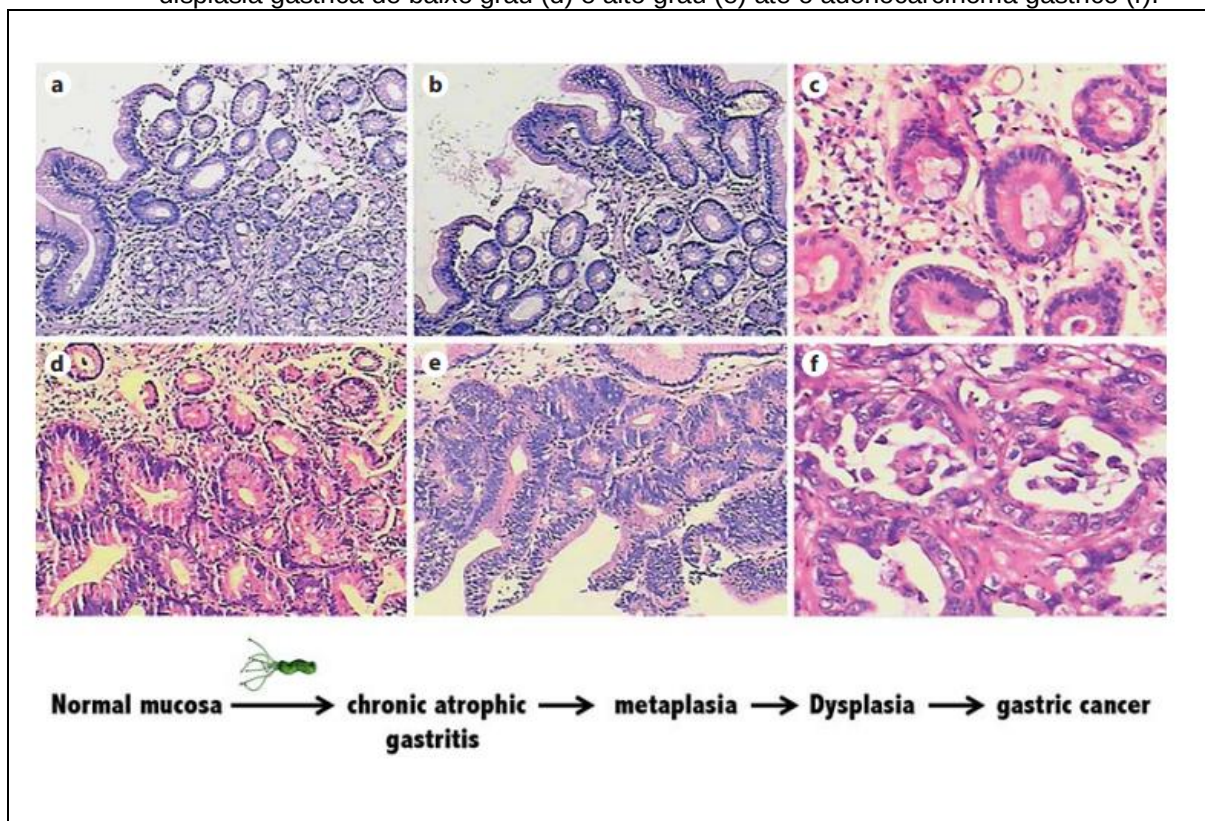
Posteriormente, é possível ser identificados os sintomas que incluem uma sensação de inchaço após comer, sentir-se satisfeito depois de ingerir pequenas quantidades de comida, náuseas, azia ou indigestão. As opções de tratamento incluem cirurgia, medicamentos, radioterapia e quimioterapia (Hospital Israelita Albert Einstein).

Por motivos como esse, países como o Japão desenvolveram programas de detecção precoce ao câncer gástrico, que possui extrema importância, pois quando detectado e tratado antes de invadir a camada muscular do estômago, a taxa de sobrevivência em 5 anos pode alcançar a margem de 90% (Correa, 2013).

O exame endoscópico do trato digestivo alto é o considerado padrão-ouro no diagnóstico de confirmação de câncer gástrico. Entretanto, o alto custo limita a utilização em grandes grupos populacionais. Atualmente, no Japão, muitos pacientes assintomáticos são submetidos a esse exame, seja por solicitação própria, seja por orientação médica. Estudo de coorte realizado na China mostrou o benefício dessa modalidade de diagnóstico (Riecken *et al.*, 2002).

Outra opção de diagnóstico da doença é o teste sorológico para dosagem de anticorpo contra a *Helicobacter pylori*, que tem sido usado em estudos no Japão e na China com bons resultados. A sensibilidade do teste é de 87% e a especificidade, de 40%. Entretanto, mesmo se tratando de uma opção mais viável no diagnóstico, o custo e a dificuldade de aplicação ainda são empecilhos para o uso na prática clínica (Watanabe H *et al.*, 2005).

Figura 3 - Processo carcinogênico por *Helicobacter pylori*. Eventos histológicos sequenciais na progressão de gastrite superficial (a), gastrite atrófica (b), metaplasia intestinal (c), displasia gástrica de baixo grau (d) e alto grau (e) até o adenocarcinoma gástrico (f).



Fonte: Zhang *et al.* (2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados apresentados nesta revisão, é possível considerar que este estudo reforça a complexidade carcinogênica gástrica relacionada aos mecanismos inflamatórios de uma infecção crônica por *H. pylori*, dando ênfase aos mecanismos imunológicos referidos a atuação da interleucina-17 e seus receptores.

A pesquisa reforça que a infecção crônica por *H. pylori* desencadeia uma série de respostas imunológicas, dentre elas a ação da Interleucina-17 e sua família, acometendo os riscos à carcinogênese gástrica, uma das maiores causas de óbito por câncer na população mundial.

É compreendido que citocinas pró-inflamatórias desreguladas já são conhecidas e caracterizadas frequentemente em casos de muitos tipos de câncer, logo isso acaba exigindo mais esforços de pesquisadores com especializações em processos carcinogênicos, já que a sinalização da IL-17 na progressão do câncer gástrico é uma abordagem conveniente para tratamento da doença.

Diante das análises de literatura apresentadas, estudos aprofundados sobre o tema devem ser considerados, sugerindo novos caminhos para estudos, diagnósticos, terapia e principalmente os estudos profiláticos, considerando que esta doença evolui de forma silenciosa e em sua maior parte, de maneira assintomática, exigindo medidas de prevenção, instituídas por centros de pesquisa com incentivo de órgãos de saúde pública, com o objetivo de diminuir os casos e aumentar as chances de sobrevivência.

REFERÊNCIAS

ANSARI, S.; YAMAOKA, Y. Sobrevivência de *Helicobacter pylori* em território ácido gástrico. **Helicobacter**, v. 22, e12386, 2017. DOI: 10.1111/hel.12386.

BALLANTYNE, S. J. *et al.* Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 120, n. 6, p. 1324–1331, dez. 2007. PMID: 17889290.

BARON, S. (Ed.). **Campylobacter and Helicobacter**. 4. ed., 1996.

BERGIN, P. J. *et al.* Increased production of matrix metalloproteinases in *Helicobacter pylori*-associated human gastritis. **Helicobacter**, v. 9, n. 3, p. 201-210, jun. 2004.

BISSELL, D. M.; ANDERSON, K. E.; BONKOVSKY, H. L. Porphyria. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 9, p. 862-872, 2017.

BROXMEYER, H. E. *et al.* The IL-17 cytokine family members are inhibitors of human hematopoietic progenitor proliferation. **Blood**, v. 108, p. 770, 2006.

CÂNCER de estômago | Pfizer Brasil. **Catálogo da Vida: Helicobacter pylori**. Leiden, Holanda: Catalogue of Life Species, 2000. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/oncologia/cancer-de-estomago>.

CHANG, S. H.; DONG, C. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation. **Cytokine**, v. 46, n. 1, p. 7–11, 2009. PMID: 19233684.

CHANG, S. H. *et al.* Interleukin-17C promotes Th17 cell responses and autoimmune disease via interleukin-17 receptor E. **Immunity**, v. 35, n. 4, p. 611–621, out. 2011.

IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Lyon: World Health Organization / International Agency for Research on Cancer, v. 1–241, 1994.

ISHIGAME, H. *et al.* Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucosal bacterial infection and allergic responses. **Immunity**, v. 30, n. 1, p. 108–119, jan. 2009. PMID: 19144317.

ISRAEL, D. A.; PEEK, R. M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 15, p. 1271–1290, 2001.

IWAKURA, Y.; ISHIGAME, H.; SAIJO, S.; NAKAE, S. Functional specialization of interleukin-17 family members. **Immunity**, v. 34, n. 2, p. 149–162, fev. 2011. PMID: 21349428.

JOHANSEN, C. *et al.* Tumor necrosis factor alpha-mediated induction of interleukin 17C in human keratinocytes is controlled by nuclear factor kappaB. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 29, p. 25487–25494, jul. 2011.

JOHNSTON, A. *et al.* Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. **Journal of Immunology**, v. 190, n. 5, p. 2252–2262, mar. 2013. PMID: 23359500.

JOVANOVIC, D. V. *et al.* IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. **Journal of Immunology**, v. 160, n. 7, p. 3513–3521, 1998.

KANG, Z. *et al.* Epithelial cell-specific Act1 adaptor mediates interleukin-25-dependent helminth expulsion through expansion of Lin(–)c-Kit(+) innate cell population. **Immunity**, v. 36, n. 5, p. 821–833, mai. 2012.

LIANG, S. C. *et al.* An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. **Journal of Immunology**, v. 179, n. 11, p. 7791–7799, dez. 2007.

MCALLISTER, F. *et al.* Oncogenic Kras activates a hematopoietic-to-epithelial IL-17 signaling axis in preinvasive pancreatic neoplasia. **Cancer Cell**, v. 25, n. 5, p. 621–637, mai. 2014.

MIYAHARA, R. *et al.* Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, p. 1435–1442, 2007.

NANDAKUMAR, K. S.; NÜNDEL, K. Editorial: systemic lupus erythematosus - predisposition factors, pathogenesis, diagnosis, treatment and disease models. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 1118180, dez. 2022.

OCAMPO-RAMIREZ, S. M. *et al.* Caracterización de mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico y resultados materno-fetales en el noroeste de Colombia: estudio descriptivo. **Iatreia**, 2019.

ORTIZ, M. L. *et al.* Immature myeloid cells directly contribute to skin tumor development by recruiting IL-17-producing CD4+ T cells. **Journal of Experimental Medicine**, v. 212, n. 3, p. 351–367, mar. 2015.

PAN, G. *et al.* Forced expression of murine IL-17E induces growth retardation, jaundice, a Th2-biased response, and multiorgan inflammation in mice. **Journal of Immunology**, v. 167, n. 11, p. 6559–6567, dez. 2001.

PAWEL PETRYSZYN; CHAPELLE, N.; MATYSIAK-BUDNIK, T. Gastric cancer: where are we heading? **IMAD, Hepato-Gastroenterology and Digestive Oncology**, University Hospital of Nantes, Nantes, France, fev. 2020. p. 1–285.

PEEK, R. M.; BLASER, M. J. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 1, p. 28–37, jan. 2002.

PETRI, M. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 64, p. 24–30, abr. 2020.

RAMIREZ-CARROZZI, V. *et al.* IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. **Nature Immunology**, v. 12, n. 12, p. 1159–1166, dez. 2011.

REZENDE, J. M. **À sombra do plátano: crônicas de história da medicina**. 3. ed. São Paulo: Editora UNIFESP, 2009.

RIECKEN, B. *et al.* No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at a high risk. **Preventive Medicine**, v. 34, p. 22–28, 2002.

SAENZ, S. A.; TAYLOR, B. C.; ARTIS, D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. **Immunology Review**, v. 226, p. 172–190, dez. 2008.

SHIBATA, T.; TAHARA, T.; HIRATA, I.; ARISAWA, T. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis. **Human Immunology**, v. 70, n. 7, p. 547–551, jul. 2009.

SHIBATA, T.; TAHARA, T.; HIRATA, I.; ARISAWA, T. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis. **Human Immunology**, v. 70, n. 7, p. 547–551, jul. 2009.

SONG, X.; QIAN, Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling. **Cytokine**, v. 62, n. 2, p. 175–182, mai. 2013.

SONG, X.; QIAN, Y. *et al.* IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. **Cellular Signalling**, v. 25, n. 12, p. 2335–2347, dez. 2013.

STAMP, L. K. *et al.* Different T cell subsets in the nodule and synovial membrane: absence of interleukin-17A in rheumatoid nodules. **Arthritis & Rheumatism**, v. 58, n. 6, p. 1601–1608, jun. 2008.

STARNES, T. *et al.* Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. **Journal of Immunology**, v. 169, n. 2, p. 642–646, jul. 2002.

ONG, Z. *et al.* A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis. **PLoS One**, v. 7, n. 4, e34959, abr. 2012. PMID: 22509371.

V. SERELLI-LEE *et al.* Persistent *Helicobacter pylori* specific Th17 responses in patients with past *H. pylori* infection are associated with elevated gastric mucosal IL-1beta. **PLoS One**, v. 7, e39199, 2012.

WATANABE, H. *et al.* Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. **Gut**, v. 54, p. 764-768, 2005.

WRIGHT, J. F. *et al.* The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. **Journal of Immunology**, v. 181, n. 4, p. 2799–2805, ago. 2008.

WU, D. *et al.* Interleukin-17: a promoter in colorectal cancer progression. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2013, 436307, 2013.

YANG, D. C. *et al.* A genome-wide *Helicobacter pylori* morphology screen uncovers a membrane-spanning helical cell shape complex. **Journal of Bacteriology**, v. 201, n. 14, e00724-18, jun. 2019. DOI: 10.1128/JB.00724-18.

YANG, L. *et al.* A infecção por *Helicobacter pylori* agrava a disbiose do microbioma intestinal em crianças com gastrite. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 375, nov. 2019. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00375.

YANG, X. O. *et al.* Regulation of inflammatory responses by IL-17F. **Journal of Experimental Medicine**, v. 205, n. 5, p. 1063–1075, mai. 2008.

Zhang, J. F. *et al.* Ectopic expression of guanylyl cyclase C and endogenous ligand guanylin correlates significantly with *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis. **Medical Oncology**, v. 29, p. 1748–1757, 2012. DOI: 10.1007/s12032-011-0067-x.

ZOU, W.; RESTIFO, N. P. *et al.* **Nature Reviews Immunology**, v. 10, p. 248–256, 2010.