



O PAPEL DO GENE CAGM DE *HELICOBACTER PYLORI* NA VIRULÊNCIA BACTERIANA E NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

VITOR VASCONCELOS MAGALHÃES

RESUMO

O câncer gástrico (CG) é uma das principais causas de mortalidade no mundo, com altas taxas de incidência e uma progressão frequentemente silenciosa. O principal agente etiológico do CG é a bactéria *Helicobacter pylori*, que coloniza o epitélio gástrico e pode induzir inflamação crônica, úlceras e, eventualmente, câncer. Entre os genes de *H. pylori* associados ao CG, o *cagM* destaca-se por seu papel essencial na virulência da bactéria e na translocação da proteína CagA, um dos principais fatores de virulência. Este estudo teve como objetivo revisar a literatura sobre o gene *cagM*, investigando sua contribuição para a patogênese do câncer gástrico. Para isso, foi realizada uma revisão da literatura, com a seleção de artigos originais indexados em bases de dados do Google Acadêmico, PubMed e SciELO. Os resultados indicaram que o gene *cagM* é fundamental para a integridade do sistema de secreção tipo IV (T4SS) de *H. pylori*, sendo crucial para a translocação da proteína CagA e para a virulência bacteriana. A presença de *cagM* também influencia a classificação do câncer gástrico, estando associada ao subtipo difuso, mais agressivo. Além disso, a ausência desse gene reduz significativamente a capacidade de *H. pylori* em induzir respostas inflamatórias e formar estruturas de adesão. Com base nesses achados, conclui-se que o gene *cagM* tem um papel crucial na patogênese do câncer gástrico, particularmente no desenvolvimento de formas mais agressivas da doença. No entanto, é necessário aprofundar o estudo das interações moleculares de *cagM* com outros genes de *H. pylori* e sua influência no prognóstico do câncer gástrico para aprimorar estratégias de diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; *cagM*; câncer gástrico; bactéria.

1 INTRODUÇÃO

O câncer gástrico (CG) é uma doença de alta mortalidade, caracterizada por taxas de sobrevivência globalmente baixas. Em 2022, o CG foi a quinta principal causa de incidência e mortalidade por câncer no mundo, destacando sua elevada prevalência e o impacto significativo na saúde pública global. Com mais de 968 mil casos diagnosticados e mais de 660 mil óbitos, o CG apresenta uma taxa de letalidade elevada, uma vez que sua progressão é silenciosa (IARC, 2022). Dentre as ferramentas utilizadas para compreender a evolução e o prognóstico do adenocarcinoma gástrico, destacam-se dois sistemas de classificação amplamente utilizados: a classificação de Lauren, que categoriza o adenocarcinoma em dois tipos principais: intestinal, com arquitetura glandular bem definida e frequentemente associado à instabilidade cromossômica, e difuso, caracterizado por células pouco coesas que infiltram a parede gástrica, podendo evoluir para uma forma avançada e agressiva da doença (LAUREN, 1965; LEE et al., 2018), e a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que inclui 12 subtipos morfológicos, sendo os mais comuns o tubular e o de células pouco diferenciadas (NAGTEGAAL et al., 2019). Essas distinções são cruciais para estratégias de diagnóstico e tratamento, devido ao comportamento biológico distinto de cada

tipo.

O principal agente etiológico do câncer gástrico é a *Helicobacter pylori*, uma bactéria gram-negativa em forma espiralada que coloniza o epitélio gástrico. Essa bactéria é capaz de sobreviver no ambiente altamente ácido do estômago ao metabolizar a ureia em amônia, criando um microambiente menos ácido ao seu redor, o que favorece sua persistência e contribui para o desenvolvimento da doença (WROBLEWSKI; PEEK; WILSON, 2010). Cerca de metade da população mundial é infectada por *H. pylori* (BRAVO et al., 2018), uma infecção que, embora muitas vezes assintomática no início, pode levar ao desenvolvimento de inflamação gástrica. A inflamação resultante da colonização por *H. pylori* no ambiente estomacal pode evoluir para condições mais graves, como gastrite crônica, úlcera péptica, linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e, em estágios avançados, para adenocarcinoma gástrico (IWU & IWU-JAJA, 2023).

Um dos principais fatores de virulência de *H. pylori* é a Ilha de Patogenicidade (*cag*-PAI), um elemento genético de 40 kb, composto por 27 a 31 genes. Esse conjunto de genes codifica o Sistema de Secreção do Tipo IV (T4SS), responsável pela inserção de moléculas diretamente nas células do epitélio gástrico, facilitando a colonização e a indução de inflamação (NOTO & PEEK JR., 2012).

Entre os genes bacterianos do *cag*-PAI mais associados ao CG, destaca-se o *cagA*, que codifica a proteína CagA de *H. pylori*. Esta proteína é citotóxica, pois, ao ser translocada para as células gástricas, é fosforilada e ativa diversas vias de sinalização. Essas vias induzem alterações morfológicas nas células epiteliais, como aumento da migração celular, perda de adesão e outras modificações que favorecem o desenvolvimento de lesões gástricas e contribuem para a progressão da doença (WROBLEWSKI et al., 2010). Adicionalmente, a proteína CagA, após translocada para as células do epitélio gástrico, interage com diversas proteínas celulares e desencadeia a produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina IL-8 (BRANDT et al., 2005).

A inserção da proteína CagA nas células do epitélio gástrico ocorre quando o maquinário de secreção de *H. pylori* está funcional. Embora o *cagA* seja um gene crucial para a virulência e infecção por *H. pylori*, sua ação citotóxica e suas consequências patológicas dependem da translocação eficiente da proteína CagA para o interior das células hospedeiras. Neste contexto, é sabido que o gene *cagM*, responsável pela codificação de uma proteína essencial para a translocação de CagA, desempenha um papel fundamental na patogenicidade de *H. pylori*, pois sua disfunção compromete a inserção de CagA nas células, limitando a eficácia da infecção (LING et al., 2013).

Além de sua função na translocação de CagA, a presença ou ausência do gene *cagM* no genótipo bacteriano pode influenciar na patogênese do CG. Dessa forma, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão na literatura existente sobre o *cagM*, investigando seu papel tanto na virulência de *H. pylori* quanto no desenvolvimento do câncer gástrico, com o intuito de compreender melhor como esse gene contribui para a patogênese da doença.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo adotou a metodologia de revisão narrativa não-sistemática da literatura com o objetivo de investigar o papel do gene *cagM* na virulência de *Helicobacter pylori* e no desenvolvimento do câncer gástrico (CG). A análise concentrou-se em compreender a contribuição desse gene na patogênese da infecção e da doença, dado seu potencial impacto na modulação das interações entre a bactéria e o hospedeiro.

Para a realização da revisão, foram estabelecidos critérios de inclusão que contemplaram apenas artigos originais, completos e indexados em bases de dados científicas confiáveis. As fontes selecionadas para a pesquisa foram as seguintes: Google Acadêmico, PubMed (National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). As

pesquisas foram conduzidas utilizando os termos de busca: "cagM", "Helicobacter pylori", "gastric cancer", "cagA" e "T4SS". Esses termos foram escolhidos para abranger os aspectos moleculares e clínicos relacionados ao gene *cagM*, bem como sua associação com outros fatores de virulência e com o desenvolvimento do câncer gástrico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um dos papéis mais importantes do gene *cagM* é garantir a integridade do maquinário de secreção do T4SS de *H. pylori*. Em uma investigação, uma cepa mutante isogênica de *H. pylori*, deficiente em *cagM*, foi comparada com uma cepa selvagem quanto à sua capacidade de translocar a proteína CagA em células epiteliais gástricas humanas e células de câncer gástrico. A fração subcelular indicou que a proteína CagM se localiza principalmente na membrana bacteriana, com uma pequena porção no periplasma. O mutante *cagM* perdeu a capacidade de translocar CagA eficientemente, observando-se uma quantidade muito baixa nas células epiteliais humanas e nenhuma translocação nas células de câncer gástrico, evidenciando que *cagM* é essencial para a translocação de CagA e para o funcionamento adequado do T4SS (LING et al., 2013).

Além disso, *cagM* desempenha um papel crucial na virulência de *H. pylori*, sendo essencial para a expressão das proteínas Cag e a formação de pili, estruturas que facilitam a adesão bacteriana às células hospedeiras. Cepas mutantes de *cagM* não conseguem expressar as proteínas Cag nem induzir a produção de IL-8 em modelos de células gástricas humanas. Por outro lado, cepas complementadas com uma cópia funcional de *cagM* restauram tanto a produção das proteínas Cag quanto a indução de IL-8. Adicionalmente, as cepas mutantes de *cagM* não formam pili durante uma co-cultura com as células gástricas humanas, enquanto as cepas complementadas recuperam essa capacidade, destacando a importância de *cagM* na formação dessas estruturas essenciais para a interação bacteriana com as células hospedeiras e a indução de respostas inflamatórias (JOHNSON et al., 2014). Dessa forma, *cagM* é um fator essencial para a patogenicidade de *H. pylori*, influenciando diretamente sua virulência e interação com o ambiente gástrico.

A proteína codificada pelo gene *cagM* desempenha um papel crucial na montagem e funcionalidade do T4SS, interagindo com as proteínas CagX e CagY para formar um complexo que sugere uma ação interdependente desses componentes no processo (KUNTTER et al., 2008). Quando essas interações são comprometidas, a secreção de efetores virulentos, como a proteína CagA, é reduzida. Além disso, em investigações funcionais e estruturais das proteínas CagM e CagN, observou-se que CagM desempenha um papel crucial na localização e expressão de CagN, bem como de outras proteínas; na ausência de CagM, ocorre uma redução significativa na expressão de CagN e de outras proteínas do T4SS; por outro lado, a ausência de CagN não afeta os níveis de CagM (BATS et al., 2005). De forma complementar, o gene *cagM* contém diversos locais funcionais, como sítios de fosforilação dependentes de quinases e locais de glicosilação, que sugerem seu envolvimento em modificações pós-traducionais, essenciais para a estabilidade e atividade de proteína (XIE et al., 2014).

Em relação ao contexto do câncer gástrico, o gene *cagM* desempenha um papel significativo na determinação do subtipo histológico, especialmente quando analisado em combinação com outros genes do *cag*-PAI. Em uma análise de amostras de tumor de 285 pacientes, a presença do gene *cagM* foi associada à definição do subtipo histológico dos tumores gástricos. A combinação dos genes *cagM* e *cagG* está associada a diferentes desfechos histológicos, dependendo da presença ou ausência do gene *cagE*. A presença de *cagM* associada a *cagG*, na ausência de *cagE* no genótipo bacteriano, é estatisticamente mais frequente no subtipo difuso, com um risco 2,14 vezes maior. Por outro lado, a ausência dessa combinação, ou a presença isolada de *cagE*, favoreceu o subtipo intestinal. (PEREIRA et al., 2020). Assim, o *cagM* impacta o câncer gástrico ao influenciar a classificação do tumor, com

sua presença, combinada com outros genes, relacionada a tumores mais agressivos, como o subtipo difuso.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, o gene *cagM* é crucial para a virulência de *Helicobacter pylori* e está fortemente associado ao desenvolvimento do câncer gástrico. Sua função no sistema de secreção tipo IV e na translocação de proteínas virulentas, como CagA, destaca seu papel na indução de respostas inflamatórias que favorecem a progressão da doença. A presença de *cagM* também parece influenciar a classificação do câncer gástrico, particularmente no subtipo difuso, mais agressivo. No entanto, limitações ainda existem, principalmente na compreensão das interações moleculares detalhadas de *cagM* com outros fatores genéticos de *H. pylori* e a variabilidade no comportamento da doença em diferentes populações. Estudos futuros devem investigar essas interações, considerando a diversidade genética de *H. pylori* e seus impactos no câncer gástrico, para aprimorar estratégias de diagnóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS

BATS, S. H. et al. Biochemical characterization of the *Helicobacter pylori* Cag Type 4 Secretion System protein CagN and its interaction partner CagM. *International Journal of Medical Microbiology*, v. 308, n. 4, p. 425-437, 2018.

BRANDT, S. et al. NF- B activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 102, n. 26, p. 9300-9305, 2005.

BRAVO, D. et al. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 28, p. 3071-3089, 2018.

IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer TODAY: Globocan 2022 (versão 1.1) 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/en>. Acesso em: 30 dez. 2024.

IWU, C. D.; IWU-JAJA, C. J. Gastric cancer epidemiology: current trend and future direction. *Hygiene*, v. 3, n. 3, p. 256-268, 2023.

JOHNSON, E. M. et al. Genes required for assembly of pili associated with the *Helicobacter pylori* cag Type IV Secretion System. *Infection and Immunity*, v. 82, n. 8, p. 3457-3470, 2014.

KUTTER, S. et al. Protein Subassemblies of the *Helicobacter pylori* Cag Type IV Secretion System Revealed by Localization and Interaction Studies. *Journal of Bacteriology*, v. 190, n. 6, p. 2161-2171, 2008.

LAUREN, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, v. 64, n. 1, p. 31-49, 1965.

LEE, J. H. et al. Lauren histologic type is the most important factor associated with pattern of recurrence following resection of gastric adenocarcinoma. *Annals of Surgery*, v. 267, n. 1, p.

105-113, 2018.

LING, F. et al. The *Helicobacter pylori* protein CagM is located in the transmembrane channel that is required for CagA Translocation. *Current Microbiology*, v. 67, n. 5, p. 531-536, 2013.

NAGTEGAAL, I. D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, v. 76, n. 2, p. 182-188, 13 nov. 2019.

NOTO, J. N.; PEEK JR, R. M. The *Helicobacter pylori* cag Pathogenicity Island. *Methods Mol Biol.*, v. 921, p. 41-50, 2012.

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, out. 2020.

WROBLEWSKI, L.E.; PEEK, R.M.; WILSON, K.T. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 23, n. 4, p. 713-739, 2010.

XIE, Li Ping et al. Bioinformatics analysis on subcellular localization and functional site of CagM Protein in *Helicobacter pylori* Cag Pathogenicity Island. *Advanced Materials Research*, v. 926-930, p. 1085-1088, 2014.