



EXPRESSÃO DOS ANTÍGENOS ABH E LEWIS NA INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori*

JOCILENE GUIMARÃES; MARCELO BRENDEW SOUSA DE OLIVEIRA; JOSÉ
DOBLES DIAS REIS JUNIOR; KAREN FARIAS VERÇOSA, TEREZA CRISTINA
CORVELO

RESUMO

A bactéria *Helicobacter pylori* é o organismo responsável pela mais comum infecção humana, que desempenha um importante papel na patogênese de um amplo espectro de patologias gastrointestinais, como gastrite crônica e úlcera péptica. A aderência deste patógeno à mucosa gástrica é pré-requisito para sua colonização e o desenvolvimento de afecções sendo os antígenos de grupos sanguíneos, presentes no muco gástrico, descritos como prováveis receptores da bactéria neste epitélio. Dados na literatura indicam uma forte relação entre o microorganismo e os marcadores moleculares de grupos sanguíneos ABH e Lewis, dessa maneira o objetivo deste estudo foi correlacionar a infecção bacteriana com os estes grupos sanguíneos. O estudo compreendeu uma amostra de sangue e saliva de 200 indivíduos, residentes em comunidades ribeirinhas da cidade de Coari-AM. A detecção da infecção foi realizada mediante a análise sorológica da resposta imunológica humoral do tipo IgG específica ao *H. pylori* e os fenótipos de grupos sanguíneos foram detectados por Hemaglutinação direta e Dot-blot-ELISA. Os resultados obtidos da expressão dos fenótipos ABH/Lewis relacionados à infecção bacteriana foram 47,9 % de indivíduos do grupo sanguíneo A positivos para infecção, 74,2% de indivíduos do grupo sanguíneo Lewis (a+b+) e 95,2% de indivíduos positivos para infecção secretores de substâncias, com diferenças significativas obtidas para todas associações. Estes resultados demonstraram que a fucose, determinante dos antígenos H e Le^b representam um importante receptor expresso na mucosa gastroduodenal aos quais adere o *H. pylori* e os fenótipos O e Le(a-b+) expressam uma grande quantidade destes antígenos fucosilados em comparação com outros grupos, logo a sua expressão elevada seria relevante na relação e entre este grupo sanguíneo e a infecção por *H. pylori*. Estes antígenos de refletem padrões diferentes de expressão e associação com a *H. pylori*, constituindo-se em potenciais marcadores, utilizáveis no diagnóstico e prognóstico de diversas doenças gástricas.

Palavras-chave: Grupos Sanguíneos; *H.pylori*; Patologia; Imunodiagnóstico.

1 INTRODUÇÃO

A bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) foi isolada pela primeira vez em 1982, a partir de então, vem sendo bastante estudada, devido sua alta prevalência na população mundial e sua importante associação com o desenvolvimento de patologias gástricas (WARREN, 2000). A infecção por esta bactéria é tida como crônica, desempenhando um importante papel na patogênese da gastrite crônica e úlcera duodenal (SHIMOYAMA T. & CRABTREE, 1998).

Diferentes estudos, utilizando marcadores genéticos do hospedeiro, vêm descrevendo diferentes níveis de suscetibilidade entre os hospedeiros para infecção pela *H. pylori* (ILVER

et al, 1998). Os antígenos de grupos sanguíneos ABH e Lewis são importantes marcadores, pois estão envolvidos nos processos de comunicação e reconhecimento celular, provavelmente regulando as interações hospedeiro-patógeno (AGUIAR *et al*, 2002). Estes antígenos aparecem em todos os tecidos, assim como nos eritrócitos e na maioria das pessoas são secretados sobre forma de glicoproteína solúvel em água em numerosos fluídos do corpo e sob a forma de glicolípídeos solúveis em álcool nas hemácias.

A capacidade de secretar estas substâncias nos fluídos do corpo é determinada pelo gene secretor **Se** e os indivíduos que os manifestam são considerados secretores, sendo seus genótipos **Se/Se** ou **Se/se**, os indivíduos que não secretam estas substâncias nos fluídos do corpo são considerados não secretores e seu genótipo é **sese** (ILVER *et al*, 1998).

Os antígenos Lewis são definidos comumente de Le^a e Le^b e ao contrário de outros sistemas sanguíneos o sistema Lewis têm a princípio uma explicação genética devido às interações com o sistema ABH e secretores. Os indivíduos cujas hemácias são Le (a+b-) secretam apenas o antígeno Le a, embora nunca secretam as substâncias ABH na saliva, indivíduos cujas hemácias são Le (a-b+) os secretam sempre e indivíduos cujas hemácias são Le (a-b-) podem ser classificados como secretores ou não secretores de substância ABH, dependendo da presença ou ausência do gene Se (ORIOL, 1994).

Os antígenos de grupos sanguíneos são expressos nas mucinas presentes em células do epitélio e muco gástrico. Estes histoantígenos de estrutura glicosilada são responsáveis pela expressão de ligantes fundamentais na interação celular e de determinantes antigênicos associados à patógenos (BOREN *et al*, 1994). A primeira prova importante da relação entre os grupos sanguíneos e a *Helicobacter pylori*, foi dada por Aird em 1953, que observou um excesso de pessoas do grupo A entre os pacientes com câncer gástrico, observação que vem sendo confirmada em repetidos estudos. Uma associação ainda maior existe entre a ulcera péptica e o grupo. Observa-se que os fenótipos de grupos sanguíneos O e L(a-b+) expressam uma grande quantidade de antígenos fucosilados quando comparados com outros grupos, levando a acreditar que esta diferença seria um fator predisponente para a aquisição da infecção (BORÉN *et al.*, 1994; MATOS *et al.*, 2002).

Com base no exposto o objetivo deste estudo foi diagnosticar a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, mediante a análise sorológica da resposta imunológica humoral do tipo IgG, e investigar as possíveis relações entre a presença da bactéria e os marcadores moleculares dos grupos sanguíneos do hospedeiro.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo está vinculado a um Projeto de Pesquisa intitulado, aprovado no âmbito de propostas submetidas ao Programa de Pesquisa para o SUS/Gestão Compartilhada em Saúde, Edital 007/2009, no Convênio celebrado com o Ministério da Saúde – MS, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e o Governo do Estado do Amazonas, por intermédio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas - FAPEAM e em parceria com a Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas – SUSAM, que foi submetido ao julgamento e parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFAM, sob CAAE 0282011500019.

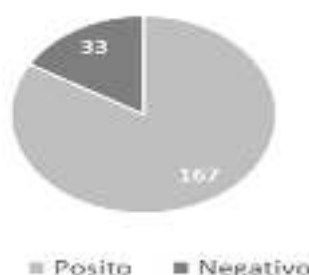
O estudo compreendeu uma amostra de sangue e saliva de 200 indivíduos, residentes nas comunidades ribeirinhas no município de Coari. As amostras de plasma foram testadas para anticorpos sistêmicos do tipo IgG, anti-*H. pylori* específicos através de um ensaio imunoenzimático, usando o Kit RIDASCREEN *Helicobacter* IgG (R-Biopharm AG, Alemanha). Nos eritrócitos, os fenótipos ABO e Lewis foram identificados pelos testes de Hemaglutinação e Dot-Blot-ELISA. Na saliva, foi utilizado somente o teste Dot-blot-ELISA. Foram empregados anticorpos monoclonais com as seguintes especificidades: anti-A, anti-B, anti-Le^a e anti-Le^b e anti-H (Fresenius Diagnostics).

Foram empregados testes estatísticos adequados para detectar ou não as diferenças entre as proporções amostrais entre o grupo objeto de estudo. O programa de computador utilizado foi o BioEstat 5.0 (AYRES *et al*, 2000). A significância estatística será aceita ao nível de 95%.

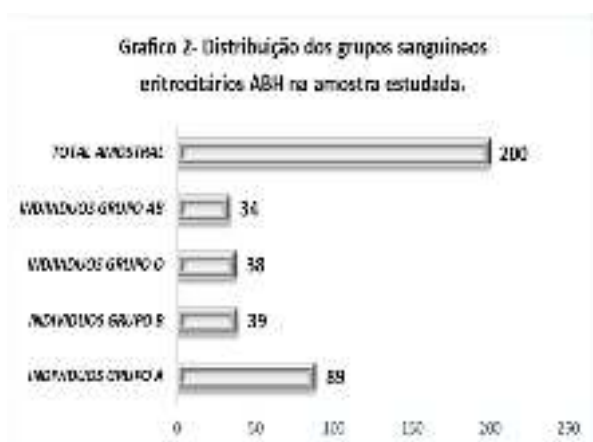
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta pesquisa analisou indivíduos residentes em comunidades ribeirinhas do município de Coari. Entre os 200 indivíduos testados sorologicamente para determinar a infecção por *H. pylori*, as frequências obtidas de positividade e negatividade foram de 83,5% (167/200) e 16,5% respectivamente, e estão demonstrados no gráfico 1. Este estudo além de pioneiro, pois centrou-se em populações ribeirinhas amazônicas, evidenciou uma elevada taxa de infecção detectada pelos testes de ELISA. Nossos achados são concomitantes com relatos literários de estudos realizados no estado do Pará com médias de prevalência de 75% para a população adulta (GUIMARÃES, 1999; AGUIAR, 2000; SAGICA, 2000) e 80% em uma faixa etária de 1 a 12 anos, fato de suma importância uma vez que esta infecção bacteriana apresenta distribuição universal e no Brasil as taxas de prevalência variam dependendo da região, sendo que a maioria dos estudos relacionados à infecção pela bactéria concentram-se na região sudeste (OLIVEIRA *et al.*, 1994).

Gráfico 1- Prevalência da infecção por *H. pylori* na população estudada.



A prevalência dos marcadores moleculares de grupos sanguíneos, ABH e Lewis, estão apresentados nos gráficos 2 e 3. Entre os grupos sanguíneos ABH, verificou-se maior frequência de indivíduos do grupo A, 89/200. Para o sistema Lewis, observou-se uma maior prevalência de fenótipos Le (a+b+), e estão representados nos gráficos 2 e 3.



A análise da distribuição dos fenótipos dos grupos sanguíneos ABO e Lewis, assim como o estado secretor ABH na população estudada relacionadas à infecção esta apresentada na tabela 1. Verificou-se a prevalência do fenótipo A Le (a+b+) e estado secretor de substância

ABH na população estudada, assim como entre os indivíduos soropositivos para a infecção.

As frequências observadas na população foram: 47,9 % de indivíduos do grupo sanguíneo A positivos para infecção, 74,2% de indivíduos do grupo sanguíneo Lewis (a+b+) e 95,2% de indivíduos positivos para infecção secretores de substâncias, com diferenças significativas na associação destes fenótipos com a infecção bacteriana.

Tabela 01- Prevalência dos grupos sanguíneos ABH e Lewis entre os indivíduos testados para infecção por

Fenótipos Eritrocitários	Indivíduos				Total	*p
	Hp+	%	Hp -	%		
ABO						
O	26	15,6	12	36,4	38	Teste G de Williams= 622.8980 *(p) < 0.0001
A	80	47,9	9	27,3	89	
B	35	21,0	4	12,1	39	
AB	26	15,5	8	24,2	34	
Total	167	100	33	100	200	
Lewis						
Le (a+b-)	3	1,8	3	9,0	6	Teste G de Williams= 569.125 *(p) < 0.0001
Le (a-b+)	23	13,8	7	21,2	30	
Le (a+b+)	124	74,2	19	57,6	143	
Le (a- b-)	17	10,2	4	12,2	21	
Total	167	100	33	100	200	
Estado secretor						
S	159	95,2	27	81,8	186	Teste G de Williams= 566.74 *(p) < 0.0001
NS	8	4,8	6	18,2	14	
Total	167	100	33	100	200	

Hp *Helicobacter pylori*
Fonte: GUIMARÃES J., 2024.

Entre os fatores genéticos de importância para um risco maior de infecção por *H. pylori* estão os antígenos de grupos sanguíneos ABH e Lewis (BORÉN *et al.*, 1993; ILVER *et al.*, 1998). A maioria das bactérias *H. pylori* permanecem livres no meio gástrico. Contudo, uma parte desta população ataca a mucosa gástrica e pode esporadicamente inclusive entrar e sobreviver dentro das células epiteliais gástricas, desempenhando uma função vital na manutenção da infecção (KIRSCHNER & BLASER, 1995). Sendo que vários estudos tem consistentemente demonstrado que a *H. pylori* utiliza adesinas do tipo lectinas, chamada Bab A, presentes na sua superfície, para ligar-se aos receptores de grupos sanguíneos na camada de muco e na superfície das células epiteliais (LELWALA-GURUGE *et al.*, 1993; WADSTROM *et al.*, 1997).

Alkout *et al.* (1997) demonstraram que a fucose, determinante dos antígenos H e Le^b representa um importante receptor expresso na mucosa gastroduodenal aos quais adere o *H. pylori* e os fenótipos O e Le(a-b+) expressam uma grande quantidade destes antígenos fucosilados em comparação com outros grupos, logo a sua expressão elevada seria relevante na relação e entre este grupo sanguíneo e a infecção por *H. pylori*. Neste estudo, foi detectada uma forte associação entre o grupo sanguíneo Lewis ab/estado secretor e a infecção causada pelo *H. pylori*, o que é reforçada pelos dados obtidos de outros estudos, como o de Lin *et al.* (1998) que constatarem uma elevada frequência da infecção entre os indivíduos com estes

fenótipos, em pacientes acometidos com doenças gastroduodenais, estas observações apoiam a hipótese de que as pessoas do tipo sanguíneo Lewis b possuem maior susceptibilidade a infecção por *H. pylori*, uma vez que a bactéria utilizaria este marcador molecular como provável sítio de adesão a mucosa gástrica (MATOS *et al*, 2002).

4 CONCLUSÃO

Estes resultados demonstraram que a fucose, determinante dos antígenos H e Le^b representam um importante receptor expresso na mucosa gastroduodenal aos quais adere o *H. pylori* e os fenótipos O e Le(a-b⁺) expressam uma grande quantidade destes antígenos fucosilados em comparação com outros grupos, logo a sua expressão elevada seria relevante na relação e entre este grupo sanguíneo e a infecção por *H. pylori*. Estes antígenos de refletem padrões diferentes de expressão e associação com a *H. pylori*, constituindo-se em potenciais marcadores, utilizáveis no diagnóstico e prognóstico de diversas doenças gástricas.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, D.C.F.; CORVELO, T.C.O.; ARAÚJO, M.; CRUZ, E. M.; DAIBES, S.; ASSUMPÇÃO, M.B. Expressão dos antígenos ABH e Lewis na gastrite crônica e alterações pré-neoplásicas da mucosa gástrica. *Gastroenterology*, v. 39^{O.4}, 2002.
- ALKOUT, A.M.; BLACKWELL, C.C.; WEIR, D.M.; POXTON, I.R.; ELTON, R.A.; LUMAN, W.; PALMER, K. Isolation of a cell surface component of *Helicobacter pylori* that binds H type 2, Lewis^a, and Lewis^b antigens. *Gastroenterology*.112:1179-1187, 1997.
- AYRES, M.; AYRES J.R.M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A. S. BIO ESTAT 3.0: Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá; Brasília: CNPq, 2000.
- BORÉN, T.; NORMARK, S.; FALK, P. *Helicobacter pylori* molecular basis for host recognition and bacterial adherence. *Trends in Microbiol*, 2 (70): 221-228, 1994.
- CENSINI, S.; LANGE, C.; XIANG, Z.; CRABTREE, E.J.; GHIARA, P.; BODOVSKY, M.; RAPPUOLI, R.; COVACCI, A. CagA, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I- specific and disease- associated virulence factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 93:14648-14653, 1996.
- COVACCI, A.; TELFORD, L.J.; GIUDICE, D.G; PARSONNET, J.; RAPPUOLI, R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*. 284: 1328-1333, 1999.
- GUIMARÃES, J. O sorodiagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori* associado aos antígenos de grupos sanguíneos ABO e Lewis em uma amostra infantil de Belém-Pará. 1999. Trabalho de conclusão de curso. Belém, Universidade Federal do Pará. Centro de Ciências Biológicas, 1999. 55p
- ILVER, D.; ARNQVIST, A.; ÖGREN, J.; FRICK, I.M; KERSULYTE, D.; INCECIK, E.T; BERG, D.E.; COVACCI, A.; ENGSTRAND, L.; BORÉN, T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo- blood group antigens revealed by retagging. *Science*. 279:373-76, 1998.

KIRSCHNER, D.E. & BLASER, M.J. The dynamics of *Helicobacter pylori* infection of the human stomach. *J Theor Biol*, 176: 281-290, 1995.

LELWALA-GURUGE, J.J.; ASCENCIO, F.; LJUNGH, A; WADSTRON, T. Rapid detection and characterization of sialic acid-specific lectins of *Helicobacter pylori*. *APMIS.*, 1: 695-702, 1993.

LI, C.; HA T.; FERGUSON, D.A.; JR. C.H.I.D.S.; ZHAO, R.; PATEL, N.R.; KRISHNASWAMY, G. A newly developed PCR assay of *H.pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission. *Dig Dis Sci* 41:2142-2149. 1996.

MATOS, L. C.; CINTRA, J. R.; SANCHES, F. B.; SILVA, R. C. M. A.; RUIZ, M. A.; MOREIRA, H. W. ABO, Lewis, secretor and non-secretor phenotypes in patients infected or uninfected by the *Helicobacter pylori* bacillus. *Revista Paulista de Medicina*, 120 (2): 55-58, 2002.

OLIVEIRA, A. M.; QUEIROZ, D. M. M.; ROCHA, G. A.; MENDES, E. N. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. *Am. J. Gastroenterology*, 89 (12): 2201-2204, 1994.

ORIOLE, R. Molecular basis for Lewis α (1,3/1,4) fucosyltransferase gene deficiency (fut 3) found in lewis negative indonesian pedigrees. *J. Biol. Chem.* 269: 20987-20994, 1994.

PLATEL, P., MENDALL, M., KHULUSI, S. *Helicobacter pylori* infection in children: risk factors and effect on growth. *Br Med Journal*. 309:119 – 123, 1994.

ROCHA, G.; QUEIROZ, D.; MENDES, E. Diagnosis and distribution of *Helicobacter pylori* infection in children by indirect immuno fluorescence test. *Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 16:247-251, 1993.

SAGICA, F.E.S. Perfil imuno-histoquímico da mucosa gástrica no desenvolvimento do câncer gástrico. Tese de Mestrado. Belém, Universidade Federal do Pará, Museu Paraense Emílio Goeldi, EMBRAPA 2000. 120p.

SHIMOYAMA, T. & CRABTREE, J. E. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 43 (suppl 1): S1 – S2, 1998.

WARREN, JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics*. 29: 705-715, 2000.