

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

MARIA JULIA DA FONTE BARBOSA

POLIMORFISMOS DA INTERLEUCINA 10 E O CÂNCER GÁSTRICO: UMA BREVE  
REVISÃO DE LITERATURA.

BAURU

2019

MARIA JULIA DA FONTE BARBOSA

POLIMORFISMOS DA INTERLEUCINA 10 E O CÂNCER GÁSTRICO: UMA BREVE  
REVISÃO DE LITERATURA.

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Universidade do Sagrado  
Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Fernanda  
Furlanetto Bellentani

BAURU

2019

MARIA JULIA DA FONTE BARBOSA

POLIMORFISMOS DA INTERLEUCINA 10 E O CÂNCER GÁSTRICO: UMA BREVE  
REVISÃO DE LITERATURA.

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Universidade do Sagrado  
Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Fernanda Furlanetto Bellentani (Orientadora)  
Universidade do Sagrado Coração

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Érica Boarato David  
Universidade do Sagrado Coração

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo  
com ISBD

B238p	Barbosa, Maria Julia da Fonte Polimorfismos da interleucina 10 e o câncer gástrico: uma breve revisão de literatura / Maria Julia da Fonte Barbosa. -- 2019. 28f. : il.  Orientador: Prof. <sup>a</sup> Dra. Fernanda Furlanetto Bellentani  Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade do Sagrado Coração - Bauru - SP  1. Câncer Gástrico. 2. Interleucina 10. 3. Polimorfismos da IL-10. I. Bellentani, Fernanda Furlanetto. II. Título.
-------	--

Dedico este trabalho aos meus pais, com carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de agradecer meus pais por todo o suporte que recebi durante o curso e por me permitirem a realização do mesmo.

Gostaria de agradecer também a todos os amigos que, de alguma forma, me ajudaram neste processo.

A todos meus professores que estiveram me apoiando e dando o seu melhor, para a melhor formação que eu pudesse receber.

A minha orientadora Fernanda, por ter dado o melhor suporte e orientação possível para a realização desse trabalho.

“A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais volta ao seu tamanho original”.  
(Albert Einstein).

## RESUMO

O câncer gástrico é o 5º tipo de câncer que mais atinge os seres humanos. Ainda não possui tratamento curativo e o número de óbitos é alto. No Brasil, o sexo masculino é mais atingido pela doença que o feminino e as regiões Norte e Nordeste são as mais acometidas. A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória sintetizada principalmente por mastócitos, linfócitos e macrófagos. Sua principal função é a inibição de citocinas pró-inflamatórias, o que lhe confere relevância no contexto de neoplasias gástricas. Polimorfismos da IL-10 tem sido relatados como alteradores da resposta inflamatória, atuando como um fator de proteção ou de desenvolvimento da neoplasia gástrica. O trabalho exposto analisou 12 artigos que apresentavam a relação dos polimorfismos -592 (C/A), -819 (C/T) e -1082 (G/A) da IL-10 e o processo de carcinogênese gástrica. Todos os trabalhos que analisaram o polimorfismo -1082 sugeriram que o mesmo era um fator de desenvolvimento da doença. Já os trabalhos que analisaram os polimorfismos -592 e -819, apresentaram discrepâncias, necessitando de novos trabalhos para o melhor entendimento dessas alterações genéticas.

Palavras-chave: Câncer Gástrico. Interleucina 10. Polimorfismos da IL-10.

## **ABSTRACT**

Gastric cancer is the 5th cancer that most affects humans. It still has no curative treatment and the number of deaths is high. In Brazil, males are more affected by the disease than females and the North and Northeast regions are the hardest hit. Interleukin 10 (IL-10) is an anti-inflammatory cytokine synthesized primarily by mast cells, lymphocytes and macrophages. Its main function is the inhibition of proinflammatory cytokines, which gives it relevance in the context of gastric neoplasms. IL-10 polymorphisms have been reported to alter the inflammatory response, acting as a protective or developmental factor for gastric neoplasia. The present study analyzed 12 articles that presented the relationship of polymorphisms -592 (C / A), -819 (C / T) and -1082 (G / A) of IL-10 and the process of gastric carcinogenesis. All studies analyzing the -1082 polymorphism suggested that it was a factor in the development of the disease. The studies that analyzed the -592 and -819 polymorphisms, presented discrepancies, requiring new works to better understand these genetic alterations.

Keywords: Gastric Cancer. Interleukin 10. Polymorphisms of IL-10.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Tumor polipoide bem delimitado. ....	13
Figura 2 – Lesão ulcerada, bem delimitada, de bordas elevadas. ....	14
Figura 3 – Lesão ulcerada, infiltrativa em parte ou em todas as suas bordas.....	14
Figura 4 – Lesão difusamente infiltrativa, não se notando limite entre o tumor e a mucosa normal.....	15

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
1.1	ETIOLOGIA E PATOGENIA DO CÂNCER GÁSTRICO .....	11
1.2	INTERLEUCINA 10 (IL-10).....	15
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>23</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é uma patologia que acomete diversos indivíduos no mundo. Ocupa o 5º lugar entre as neoplasias que mais acometem os seres humanos, perdendo para cânceres como o de pulmão, de mama, de útero e colorretal. (INCA, 2017). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (2017), em 2012, o número de pacientes acometidos pela doença chegou a quase 1 milhão. O sexo masculino é mais atingido que o feminino, mas se tratando de mortalidade, a média é parecida em ambos os sexos. (STEWART; WILD, 2014). Acomete mais frequentemente países que possuem índice de desenvolvimento humano baixo ou médio, sendo a Ásia o continente mais atingido, apresentando em média 13,8 casos em 100 mil mulheres e 35,4 em cada 100 mil homens. Já na África, principalmente em sua região ocidental, são encontradas as menores taxas de casos, sendo que estes eram em média 3,3 em 100 mil indivíduos do sexo masculino e 2,6 em 100 mil indivíduos do sexo feminino. (INCA, 2017).

No Brasil, estima-se que a cada ano surgem em média 13.540 casos em homens e 7.750 em mulheres. É o segundo tipo de neoplasia mais frequente nas regiões Norte e Nordeste, correspondendo 12,35 casos/100 mil habitantes e 11,17 casos/100 mil habitantes, respectivamente. (INCA, 2017). A taxa de incidência dessa patologia declina a cada ano e estima-se que até o ano de 2025, haja decréscimos anuais de novos casos e também na taxa de mortalidade. Acredita-se que essa diminuição de indivíduos acometidos esteja ocorrendo devido à utilização de alimentos refrigerados, maior consumo de frutas e hortaliças frescas e a diminuição do uso de sal como conservador de alimentos. (HOWLADER *et al.*, 2017; JEMAL *et al.*, 2017; STEWART; WILD, 2014; PIZUAELO; CORREA, 2013).

Entre os sintomas encontrados em pacientes com câncer gástrico, pode se citar a epigastria, ânsia, vômito, hematêmese, hemorragia digestiva, perda ponderal e pirose. Vale ressaltar que alguns pacientes são assintomáticos. (CAMPELO; LIMA; 2012). O diagnóstico da doença envolve a anamnese, exame físico, exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética, exames de laboratório e endoscopia, sendo que este último método citado é considerado “padrão-ouro”. No exame endoscópico, uma amostra da lesão é colhida e levada para o setor de patologia, onde são realizadas as devidas colorações e tratamento do material para se chegar ao diagnóstico final, o qual deve

ser laudado por um médico patologista. O diagnóstico precoce é importante para o tratamento, sendo que quanto antes descoberto o câncer gástrico, maior a chance de sobrevida. (KASSAB; LEME; 2003).

## 1.1 ETIOLOGIA E PATOGENIA DO CÂNCER GÁSTRICO

A neoplasia é caracterizada por uma proliferação desordenada das células ocasionada por alterações no DNA celular. Quando maligna, as células cancerígenas invadem o tecido saudável, causando os devidos sintomas e podendo levar o paciente a óbito. A oncogênese gástrica pode ocorrer devido a agentes carcinogênicos, estes, se atingirem a dose biológica efetiva, podem conduzir as células ao dano oxidativo, erros na atuação das enzimas polimerase e recombinase e reordenamento cromossômico. Essas alterações levam a ativação de proto-oncogenes que por fim resultam em alterações genéticas que, se não reparadas, levam a explosão clonal seletiva, caracterizando a neoplasia do estômago. As células neoplásicas possuem a característica de serem imortais e necessitam de células-tronco cancerosas para que o tumor maligno persista. Essas células-tronco, ao contrário das demais células cancerígenas, possuem baixa taxa de divisão celular e resistência a drogas, sendo altamente resistentes intrinsecamente e a terapias convencionais. Para a cura do paciente, essas células devem ser eliminadas. (INCA, 2008; KUMAR *et al.*, 2010).

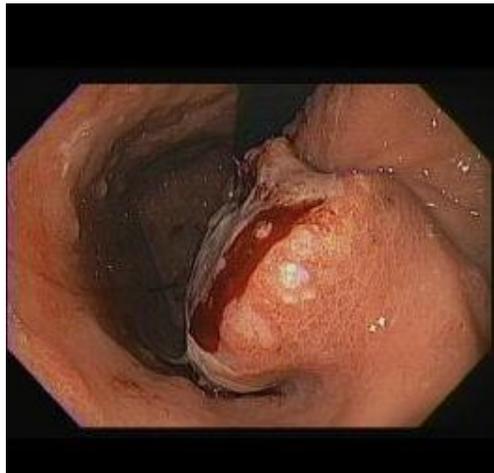
Em geral, os tumores malignos crescem progressivamente sem delimitação em relação ao tecido normal, invadem e destroem os tecidos ao redor. Quanto maior a invasão, mais difícil se torna a ressecção cirúrgica. Na maioria dos casos, quanto mais agressiva a neoplasia, mais rápido ela crescerá e mais chances de ocorrer metástase. A metástase ocorre quando células neoplásicas penetram nos vasos sanguíneos, linfáticos ou em cavidades corpóreas e se implantam em um novo local. (KUMAR *et al.*, 2010).

A maioria das neoplasias gástricas existentes (cerca de 90-95%) é do tipo adenocarcinoma, cujas células atingidas são as da mucosa gástrica. O segundo tipo mais frequente é o linfoma, no qual as células imunológicas da parede estomacal é que são atingidas. Outros que podem ser citados são: tumor estromal gastrointestinal, tumor carcinoide, carcinoma de células escamosas, carcinoma de

pequenas células e leiomiossarcoma. Entretanto esses tumores são mais raros. (GUNDERSON *et al.*, 2014).

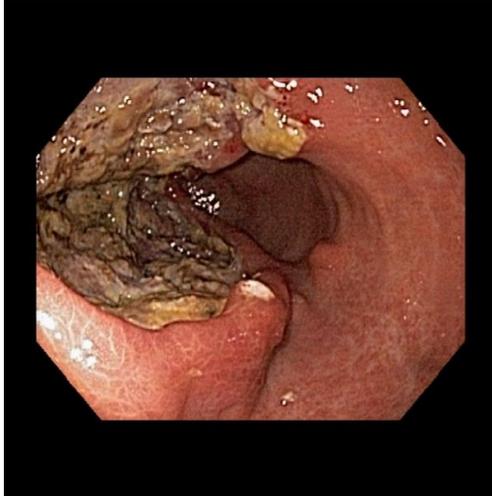
Os adenocarcinomas podem ser classificados em dois tipos: precoce e avançado. A sobrevida é maior em pacientes com o tipo precoce, no qual cerca de 85-100% dos indivíduos sobrevivem por pelo menos cinco anos após a descoberta da doença. Já pacientes com adenocarcinoma avançado tem apenas 5-20% de chances de terem a taxa de sobrevida de cinco anos. O adenocarcinoma precoce pode ser subclassificado em limitado à mucosa ou limitado à submucosa. O avançado é subclassificado em cinco tipos: polipoide (figura 1), ulcerado com bordas bem definidas (figura 2), ulcerado com bordas irregulares e infiltrativas (figura 3) e infiltrativo difuso (figura 4), sem evidência de massa ou úlcera. Essa subclassificação é feita com base na aparência macroscópica do tumor e segundo a classificação de Borrmann. (PIZUAELO; CORREA, 2013).

Figura 1 - Tumor polipoide bem delimitado.



Fonte: Endoscopia Terapêutica (2015)

Figura 2 - Lesão ulcerada, bem delimitada, de bordas elevadas.



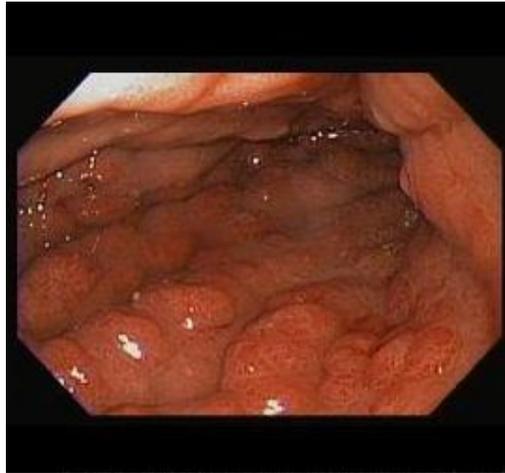
Fonte: Endoscopia Terapêutica (2015)

Figura 3: Lesão ulcerada, infiltrativa em parte ou em todas as suas bordas.



Fonte: Endoscopia Terapêutica (2015)

Figura 4: Lesão difusamente infiltrativa, não se notando limite entre o tumor e a mucosa normal.



Fonte: Endoscopia Terapêutica (2015)

O câncer gástrico é uma doença multifatorial que envolve fatores ambientais. É estimado que 18% dos pacientes desenvolvem essa patologia devido ao tabagismo, que é considerado um fator etiológico. Além desta, outras etiologias também são reconhecidas, como a dieta rica em sal e a infecção causada pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). O *H. pylori* é uma bactéria Gram negativa que pode habitar a mucosa estomacal, infectando-a e provocando sintomas como dor, ânsia e vômito. Em alguns casos, o paciente pode ser assintomático. É sugestivo que consumo elevado de sal esteja relacionado com o aumento da proteína *CagA* da bactéria em questão, caso a mesma esteja colonizando o indivíduo. Essa proteína é conhecida por ser oncogênica e altamente imunogênica, estando relacionada com o aumento da probabilidade do hospedeiro desenvolver neoplasia gástrica. (PIZUAELO; CORREA, 2013; BARBOSA; SCHINONNI, 2011).

Outros fatores também podem estar envolvidos, como o consumo abusivo de álcool, o Vírus Epstein-Barr (EBV) e também fatores do hospedeiro. (PIZUAELO; CORREA, 2013; TRAMACERE *et al.*, 2011). Estudos demonstraram a presença de EBV em 5 a 16% das neoplasias gástricas, o que sustenta a teoria de que talvez este vírus seja um possível agente etiológico da doença. (AKIBA *et al.*, 2008; CARRASCAL *et al.*, 2003). Em relação aos fatores intrínsecos, pode-se citar a existência de casos na família do indivíduo, doenças genéticas como anemia

perniciosa e doença de Ménétrier, e também a existência de polimorfismos no genoma do paciente. (PIZUAELO; CORREA, 2013) Alguns estudos sugerem que alguns polimorfismos da interleucina 10 (IL-10) podem ser fatores do desenvolvimento do câncer gástrico (SUGIMOTO *et al.*, 2007; LU *et al.*, 2005; EL-OMAR *et al.*, 2003;).

## 1.2 INTERLEUCINA 10 (IL-10)

Citocinas são moléculas intrínsecas que são secretadas principalmente por células do sistema imunológico. A IL-10 é uma importante citocina que possui caráter anti-inflamatório e é secretada por macrófagos, linfócitos T CD4+ e CD8+, linfócitos B, células dendríticas, mastócitos, neutrófilos e células *Natural Killer* (NK). (RUTZ; OUYANG, 2016; IKEGUCHI *et al.*, 2009). Foi identificada em ratos, por Mosmann e colaboradores em 1989, e desde então diversos pesquisadores investigaram e investigam a fundo essa molécula. (SABAT *et al.*, 2010). Trata-se de uma molécula proteica com cerca de 18 kDa e composta por 178 aminoácidos. Sua estrutura foi descoberta utilizando Cristalografia de Raios-X (XRC) e ao ser observada, notou-se que era muito similar com a estrutura do Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). (SABAT *et al.*, 2010).

A IL-10 possui uma gama de funções, no organismo humano, já descritas. (RUTZ; OUYANG, 2016). É conhecida principalmente por atuar como inibidora de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). (ROUSSEY, *et al.*, 2016). Ela previne reações imunológicas excessivas no tecido, limitando-as, e deste modo, em condições fisiológicas, o tecido se mantém íntegro. (SABAT *et al.*, 2010). A diminuição na sua expressão pode resultar em patologias como doenças autoimunes e doença inflamatória intestinal, devido ao aumento da resposta imune pela presença de grande quantidade de micro-organismos que compõe a microbiota intestinal. A expressão da IL-10 em condições normais torna equilibrada a relação entre resposta eficaz das células imunológicas e proteção ao tecido. (RUTZ; OUYANG, 2016; SABAT *et al.*, 2010).

A IL-10 também atua como estimuladora da mitose de mastócitos, porém, como inibidora de macrófagos e células T CD4+. Além disso, age na maturação de células T imaturas para células T citotóxicas. (KASAT, *et al.*, 2014; HAWWA, *et al.*,

2011). Outra função descrita da IL-10 é a inibição da apresentação de antígenos para células. (SABAT *et al*, 2010).

Considerando que, se de fato polimorfismos da IL-10 estiverem relacionados ao desenvolvimento do câncer gástrico isso poderia possibilitar um diagnóstico precoce da doença, um levantamento bibliográfico para estabelecer a atual opinião da comunidade científica sobre o tema torna-se relevante.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Averiguar por meio de revisão bibliográfica, a possível relação existente entre os diferentes níveis de expressão da Interleucina 10 e o desenvolvimento do câncer gástrico.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Esclarecer a fisiopatologia do Câncer Gástrico, os critérios de classificação e epidemiologia.
- Detalhar os fatores que podem levar ao desenvolvimento do Câncer Gástrico.
- Avaliar as alterações genéticas que podem modificar a expressão da Interleucina 10, como polimorfismos e correlaciona-las ao desenvolvimento do câncer gástrico.

### 3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura sistemática a respeito dos polimorfismos da Interleucina 10 e como podem influenciar na ocorrência desta doença.

A revisão de literatura foi realizada entre agosto e outubro de 2019 por meio da busca por artigos científicos publicados entre os anos 2009 e 2019 em bancos de periódicos virtuais como o PubMed e o Google Acadêmico.

Foram utilizadas palavras-chave como “Interleucina 10”, “Câncer Gástrico”, “Polimorfismos da Interleucina 10” e “Polimorfismos da IL-10 e Câncer Gástrico” e suas respectivas traduções em inglês - “Interleukin 10”, “Gastric Cancer”, “Interleukin 10 Polymorphisms” “Polymorphisms of IL-10 and Gastric Cancer” - para o encontro dos artigos e a elaboração do texto (Tabela 1).

Tabela 1 - Totais de artigos encontrados.

<b>Palavras-Chave</b>	<b>PubMed</b>	<b>Google Acadêmico</b>
Interleukin 10	17.392	1.230.000
Gastric Cancer	54.816	1.040.000
Interleukin 10 polymorphisms	1.385	155.000
Polymorphisms of IL-10 and Gastric Cancer	68	16.500

Fonte: elaborado pela autora.

A partir dos títulos dos artigos e seus resumos, foram incluídos trabalhos que apareceram em primeiros lugares nos resultados e cujos títulos apresentavam a relação “interleucina 10 e o câncer gástrico”. Foram excluídos os trabalhos de revisão de literatura e os que não faziam relação entre interleucina com câncer gástrico. Foram então selecionados 12 artigos que serão discutidos a seguir.

#### 4 DESENVOLVIMENTO

Os polimorfismos da IL-10 são modificações no gene que decodificam essa citocina e podem causar alterações na expressão da mesma. (NI *et al.*, 2012; PERSSON *et al.*, 2011; KANG *et al.*, 2009). A IL-10 possui um papel importante na infecção causada pela *H. pylori* devido sua ação anti-inflamatória e estudos sugerem que alguns de seus polimorfismos podem aumentar sua expressão e conseqüentemente facilitar a permanência da bactéria no organismo, e como esta bactéria é um fator para o desenvolvimento do câncer gástrico, o risco de desenvolvimento dessa patologia pode aumentar. (NI *et al.*, 2012; PERSSON *et al.*, 2011; KANG *et al.*, 2009).

Na Tabela 2, são apresentados alguns dos polimorfismos já identificados e as conclusões de diferentes autores sobre suas conseqüências:

Tabela 2 – Polimorfismos da IL-10 e suas conseqüências.

<b>Polimorfismo</b>	<b>Conclusão</b>	<b>Autor</b>
-1082	Aumento do risco de câncer gástrico.	Kang <i>et al.</i> 2009
-1082	Aumento do risco do câncer gástrico.	Zhou <i>et al.</i> 2011
-1082	Aumento do risco do câncer gástrico	Chand-Bhayal <i>et al.</i> 2012
-1082	Aumento do risco da neoplasia gástrica quando associado a tabagismo.	Kuo <i>et al.</i> 2014
-1082	Fator de risco para o câncer gástrico	Namazi <i>et al.</i> 2018
-819	Aumento do risco na população asiática.	Chen <i>et al.</i> 2010

-819	Aumento do risco na população chinesa.	Zeng <i>et al.</i> 2012
-819	Fator de proteção (Genótipo TT)	Xue <i>et al.</i> 2012
-819	Fator de risco	Martinez-Campos <i>et al.</i> 2018
-592	Aumento do risco de câncer gástrico em asiáticos.	Zhuang <i>et al.</i> 2009
-592	Fator de proteção.	Xue <i>et al.</i> 2012
-592	Fator de risco.	Zeng <i>et al.</i> 2012

---

Fonte: elaborado pela autora.

Kang e colaboradores (2009) sugerem que a variante -1082 (G/A) localizada na região promotora do gene da IL-10 esteja relacionada com o desenvolvimento do carcinoma gástrico. Seus experimentos encontraram que a frequência do alelo IL-10-1082 G era alta em pacientes com câncer gástrico do tipo difuso. Outro estudo sugere que o *single nucleotide polymorphism* (SNP) -1082 (G/A) esteja relacionado com o desenvolvimento dessa patologia na população chinesa Han. (ZHOU *et al.*, 2011). Um estudo realizado no sul da Índia sugeriu que o alelo A do polimorfismo -1082 (G/A) pode ser considerado um fator de risco para o carcinoma gástrico na população de Andra Pradexe. (CHAND-BHAYAL *et al.* 2012). Kuo e colaboradores (2014) sugerem que o hábito de fumar junto com os genótipos GA ou GG aumentam significativamente o risco de desenvolvimento dessa patologia no indivíduo. Outra pesquisa recente realizada por Namazi e colaboradores (2018), sugeriu que o polimorfismo -1082 (G/A) contribui para o desenvolvimento da doença em asiáticos, mas não em caucasianos e latinos.

O polimorfismo -819 (C/T) também está localizado na região promotora do gene da IL-10. Chen e colaboradores (2010) realizaram um estudo com esse SNP e sugeriram que o mesmo pode ser relacionado com o aumento do risco de desenvolvimento de câncer gástrico em indivíduos asiáticos. Um estudo realizado em Hexi, na província Gansu na China, sugeriu que o alelo C deste SNP também consiste em um fator para o desenvolvimento desta doença. (ZENG *et al.*, 2012). Em contrapartida, Xue e colaboradores (2012) obtiveram resultados em um estudo que sugeriram o genótipo TT do mesmo polimorfismo consiste um fator de proteção para o desenvolvimento de carcinoma gástrico em indivíduos asiáticos infectados com *H. pylori*. Em seus resultados, os pesquisadores notaram que havia um número estatisticamente menor de pessoas que com câncer em comparação com os outros grupos. Estas pessoas tinham o genótipo TT e estavam infectadas pela bactéria. Um estudo recente de Martinez-Campos e colaboradores (2018) mostrou que o polimorfismo -819 (C/T) evidencia ser um fator de proteção para o desenvolvimento da patologia em questão na população mexicana. Ainda há poucos estudos que relacionem este polimorfismo com o risco de carcinogênese gástrica e, como se pode notar, suas conclusões são contraditórias.

Assim como o polimorfismo -819 (C/T), o polimorfismo -592 (C/A) também está localizado na região promotora do gene e também possui estudos contraditórios. Xue e colaboradores (2012) sugeriram que este polimorfismo é um fator de proteção contra o câncer gástrico enquanto Zhuang e colaboradores (2009) sugerem que o mesmo SNP é um fator de surgimento desta patologia na população asiática. A pesquisa realizada por Zeng e colaboradores (2012) também sustenta que este polimorfismo é um fator de risco para a doença. O estudo sugeriu que o alelo C quando presente no indivíduo causa um aumento no risco para o desenvolvimento do carcinoma gástrico.

## 5 CONCLUSÃO

Há muitos estudos que relacionam o polimorfismo -1082 (G/A) com o aumento do risco de câncer gástrico. Já os SNPs -592(C/A) e -819(C/T) possuem poucos estudos os relacionando com a patologia em questão, e estes são contraditórios. Ainda há a necessidade de estudos em relação a estes SNPs com um número de amostras maior para uma conclusão mais sólida, mas fica evidente que, independente de atuar como fator de proteção ou de risco, mutações nos genes da IL-10 podem interferir na patogenia do câncer gástrico.

## REFERÊNCIAS

AKIBA S., KORIYAMA C., HERRERA-GOEPFERT R., EIZURU Y. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features. **Cancer Sci**, v.99, p.195-201, 2008.

BARBOSA, J. A.; SCHINONNI, M. I. *Helicobacter pylori*: Associação com o câncer gástrico e novas descobertas sobre os fatores de virulência. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v.10, n.3, p.254-262, 2011.

CAMPELO, J. C. L.; LIMA, L. C. Perfil clínico epidemiológico do câncer gástrico precoce em um hospital de referência em Teresina, Piauí. **Rev. bras. cancerol**, p. 15-20, 2012.

CARRASCAL E., KORIYAMA C., AKIBA S., TAMAYO O., ITOH T., EIZURU Y., et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Cali, Colombia. **Oncol Rep**, v.10, p.1059-1062, 2003.

CHAND-BHAYAL, A. et al. Association of interleukin-10 promoter polymorphism (-1082 g/a) and gastric cancer in andhra pradesh population of South India. **Iranian journal of cancer prevention**, v. 5, n. 3, p. 117, 2012.

CHEN, K. F. et al. Interleukin-10-819 promoter polymorphism associated with gastric cancer among Asians. **Journal of International Medical Research**, v. 38, n. 1, p. 1-8, 2010.

EL-OMAR E. M. et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. **Gastroenterology**, v. 124, n. 5, p. 1193-1201, 2003.

ENDOSCOPIA TERAPEUTICA. **Classificação de Borrmann - Câncer gástrico avançado**. [www.endoscopiaterapeutica.com.br](http://www.endoscopiaterapeutica.com.br), 2015. Disponível em: <<https://endoscopiaterapeutica.com.br/classificacao/classificacao-de-borrmann/>>. Acesso em: 20 ago. 2019.

GUNDERSON L.L., DONOHUE J.H., ALBERTS S.R., ASHMAN J.B., JAROSZEWSKI D.E. **Cancer of the Stomach and Gastroesophageal Junction**. 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Elsevier; 2014.

HAWWA R.L. et al. IL-10 inhibits inflammatory cytokines released by fetal mouse lung fibroblasts exposed to mechanical stretch. **Pediatr Pulmonol**. v.46, n.7, p. 640-649, 2011.

HOWLADER, N. et al. (Ed.). **SEER Cancer Statistics Review**, 1975-2014. Bethesda: National Cancer Institute, 2017. Disponível em: <[https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/)>. Acesso em: 12 ago. 2018.

IKEGUCHI M. et al. Serum interleukin-6 and-10 levels in patients with gastric cancer. **Gastric cancer**, v. 12, n. 2, p. 95-100, 2009.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. Instituto Nacional de Câncer. 3<sup>a</sup> ed. atual. amp. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

JEMAL, A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. **Cancer**. v.101, n.1, p. 23-27, 2004.

KANG J.M., NAYOUNG, LEE D.H., PARK J.H., LEE, M.K., KIM J.S., JUNG H.C., SONG I.S. The Effects of Genetic Polymorphisms of IL-6, IL-8, and IL-10 on Helicobacter pylori-induced Gastroduodenal Diseases in Korea. **Journal of Clinical Gastroenterology**. v.43, n. 5, p. 420-428, 2009.

KASAT K. et al. Anti-inflammatory actions of endogenous and exogenous interleukin-

10 versus glucocorticoids on macrophage functions of the newly born. **J Perinatol.** v.34, n.5, p. 380-3855, 2014.

KASSAB, P.; LEME, P. L. S. Epidemiologia do câncer gástrico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 3, p. 234-235, 2003.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

KUO, W. et al. Effects of interleukin-10 polymorphisms and smoking on the risk of gastric cancer in Taiwan. **In vivo**. v. 28, n. 5, p. 967-971, 2014.

LU W. et al. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor  $\alpha$  and risk of gastric cancer in a Chinese population. **Carcinogenesis**, v. 26, n. 3, p. 631-636, 2005.

MARTÍNEZ-CAMPOS, C. et al. Polymorphisms in IL-10 and TGF- $\beta$  gene promoter are associated with lower risk to gastric cancer in a Mexican population. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 453, 2019.

NAMAZI, A. et al. Association of interleukin-10-1082 A/G (rs1800896) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: meta-analysis of 6,101 cases and 8,557 controls. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 55, n. 1, p. 33-40, 2018.

NI P., XU H., XUE H., LIN B., LU Y. A Meta-Analysis of Interleukin-10-1082 Promoter Polymorphism Associated with Gastric Cancer Risk. **DNA and Cell Biology**. v. 31, n. 4, 2012.

PERSSON C., CANEDO P., JOSÉ C., MACHADO E. M., EL-OMAR D.F. Polymorphisms in Inflammatory Response Genes and Their Association With Gastric Cancer: A HuGE Systematic Review and Meta-Analyses. **American Journal of Epidemiology**. v.173, n. 3, p.259-270, 2011.

PIAZUELO, M. B.; CORREA, P. Gastric cancer: overview. **Colombia Medica**, v. 44, n. 3, p. 192-201, 2013.

ROUSSEY J.A., OLSZEWSKI M.A., OSTERHOLZER J.J. Immunoregulation in Fungal Diseases. **Microorganisms**. v.10, n.4, p4, 2016.

RUTZ S., OUYANG W. Regulation of Interleukin-10 Expression. **Adv Exp Med Biol**. p. 89-116, 2016.

SABAT R. et al. Biology of interleukin-10. **Cytokine & growth factor reviews**. v. 21, n. 5, p. 331-344, 2010.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). **World Cancer Report: 2014**. Lyon: IARC, 2014.

SUGIMOTO M. et al. Effects of interleukin-10 gene polymorphism on the development of gastric cancer and peptic ulcer in Japanese subjects. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 22, n. 9, p. 1443-1449, 2007.

TRAMACERE I., NEGRI E., PELUCCHI C., BAGNARDI V., ROTA M., SCOTTI L., et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. **Ann Oncol**, v.23, p28-36, 2011.

XUE H., LIN B., AN J., ZHU Y., HUAN G. Interleukin-10-819 promoter polymorphism in association with gastric cancer risk. **BMC Cancer**. v. 12, n.102, 2012.

ZENG, X. et al. Diverse H. pylori strains, IL-10 promoter polymorphisms with high morbidity of gastric cancer in Hexi area of Gansu Province, China. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 362, n. 1-2, p. 241-248, 2012.

ZHOU, Y. et al. Interleukin-10- 1082 promoter polymorphism and gastric cancer risk in a Chinese Han population. **Molecular and cellular biochemistry**. v. 347, n. 1-2, p. 89-93, 2011.

ZHUANG, W. et al. Interleukin10-592 promoter polymorphism associated with gastric cancer among Asians: a meta-analysis of epidemiologic studies. **Digestive diseases and sciences**, v. 55, n. 6, p. 1525-1532, 2010.