



FATORES GENÉTICOS INDIVIDUAIS ASSOCIADOS À AQUISIÇÃO DA INFECÇÃO PELO *H. Pylori*: Uma revisão rápida

BEATRIZ OLIVEIRA RABELO, THIAGO MAGALHÃES DA SILVA

RESUMO

Introdução: O *Helicobacter pylori* é um patógeno que coloniza o estômago, o qual é associado como fator de risco para o câncer gástrico, sendo prevalente em aproximadamente 50% da população mundial. O sucesso da resposta imune ou da bactéria em colonizar estará relacionada a três fatores: os fatores de virulência da bactéria, o microambiente e a presença de polimorfismo genético no hospedeiro. Como a resposta inflamatória e imunológica do indivíduo pode influenciar na sua eficácia em reagir ao patógeno, a compreensão de polimorfismos em genes envolvidos na produção de mediadores e receptores envolvidos nesse processo faz-se necessário. **Objetivo:** Buscou realizar um levantamento de dados, visando compreender a influência de polimorfismo em genes presente no hospedeiro que estão associados à infecção por *H. pylori* com base em artigos publicados nos últimos 2018 a 2022 anos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão que utilizou como base de dados eletrônica o PUBMED, onde foram incluídos artigos publicados em língua inglesa, nos últimos 05 anos disponibilizados de forma gratuita, que utilizaram as estratégias de estudos de genes-candidatos ou estudos de associação genômica ampla (GWAS) e que apresentam no título termos relacionados à pesquisa. **Resultado:** Os referidos estudos demonstraram a presença de vários polimorfismos que foram associados a infecção por *H. pylori*, os quais estão situados em genes envolvidos em diversos processos biológicos, com predomínio daqueles relacionados a vias de resposta imunológica. **Conclusão:** Essa revisão rápida demonstra que a presença de polimorfismos em diversos genes foi associada ao risco de infecção pelo *H. pylori* como também a desfechos relacionados a essa infecção.

Palavras-chave: *Helicobacter*; polimorfismo; gene candidato; Hospedeiro; Resposta Imune

1 INTRODUÇÃO

O *H. pylori* é caracterizado como uma bactéria espiralada que pode se converter em cocoide, o qual varia na sua forma influência na motilidade e colonização da mucosa, microaerofílica e flagelada (BAJ et al, 2020), sendo considerado um fator de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico (CG), caracterizado como agente carcinogênico para esse tipo de câncer, que apresenta atração pelas células gástricas e tem a capacidade de controlar a resposta imune do indivíduo devido a presença de seus fatores de virulência. (GOBERT & WILSON, 2022; BLOSSE et al, 2018).

Com uma prevalência heterogênea em todo o mundo, um estudo recente estimou que 4,4 bilhões da população em 2015 era soropositiva para a *H. pylori* (HOOI, et al, 2017). Inicialmente a bactéria precisa se aderir à membrana celular para a obtenção de nutrientes,

esse processo de adesão permite que a bactéria libere seus fatores de virulência. Esse processo irá promover uma resposta inflamatória no indivíduo para combater a infecção (COELHO et al, 2016).

Como se sabe, o processo inflamatório está relacionado à resposta imune. Assim a resposta imune desencadeada pelo hospedeiro frente a infecção ocasionada por essa bactéria está ligada tanto ao microambiente do estômago como à susceptibilidade do indivíduo. O sucesso da resposta imune ou das bactérias estará relacionada: os fatores de virulência da bactéria, o microambiente e a presença de polimorfismo genético no hospedeiro (GOBERT & WILSON, 2022). Assim, o presente estudo buscou realizar um levantamento de dados, visando compreender a influência de polimorfismo em genes presente no hospedeiro que estão associados à infecção por *H. pylori* com base em artigos publicados nos últimos 05 anos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma revisão que utilizou como base de dados eletrônica o PUBMED. Foram utilizados como descritores os seguintes termos: “*Helicobacter pylori* or *H. pylori* and host genetic factors and polymorphisms and SNP and GWAS, and ancestry and candidate genes” utilizando os operadores booleanos AND ou OR. Foram incluídos artigos publicados em língua inglesa, nos últimos 05 anos disponibilizados de forma gratuita, que utilizaram as estratégias de estudos de genes-candidatos ou estudos de associação genômica ampla (do inglês, GWAS) e que apresentam no título termos relacionados à pesquisa. A seleção de artigos foi baseada no cumprimento dos critérios de inclusão, onde foram selecionados inicialmente os artigos com base no título, posteriormente leitura do resumo e seguida da leitura do texto completo. A extração dos dados foi realizada utilizando uma planilha do excel, com as seguintes informações sendo coletadas: Título, ano de publicação, objetivo do artigo, tipo de estudo, principais resultados e conclusão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 18 artigos selecionados para essa pesquisa, 04 artigos relataram sobre a associação entre *H. pylori* e/ou desfechos relacionados e polimorfismos em genes dos receptores Toll Like, 01 artigo investigou polimorfismos em *NOD1*, 03 artigos em genes de interleucina e 10 artigos em outros genes ou SNPs distintos entre si.

De acordo com o estudo de Mirkamandar et al (2021), foram encontradas diferenças significantes para o SNP rs3804099 do gene TLR-2 em sua população de estudo, que incluía, indivíduos assintomáticos infectados por *H. pylori* (AS), pacientes sem infecção (NHS) e pacientes infectados com *H. pylori* com Úlcera Péptica (UP). Além disso, os autores demonstram que o genótipo CT foi relacionado a um maior risco para UP e ao aumento da susceptibilidade para a infecção pelo *H. pylori*. Entretanto, as análises não apresentaram nenhuma associação para o gene TLR-4. A ausência de associação do gene TLR-4 com infecção por *H.pylori* também foi relatada por AL-Eitan et al (2021)^a, que além de analisar o TLR-4, avaliou os genes TLR-5 e TLR-10, nesse estudo foi observada uma associação do alelo T do gene TLR-10 e o genótipo GA do SNPs rs57444174/TLR5 com o risco para a doença da úlcera péptica (PUD), com tais variantes podendo ser consideradas como fatores de risco genético para a população jordaniana quando se avalia a infecção por *H. pylori* e gravidade da doença.

Em contraste ao que foi relatado por AL-Eitan et al (2021)^a e Mirkamandar e colaboradores (2021), um estudo realizado por Tongtawee et al (2019) demonstrou que o SNP rs10759932 do gene TLR-4 estava associado ao risco para lesões malignas e

pré-malignas e infecção por *H. pylori*, onde o genótipo homozigoto CC foi associado a um aumento do risco para lesões gástricas pré-malignas, não sendo observadas, contudo, associações para os SNPs rs3804099 e rs3804100 do gene TLR-2. Uma outra pesquisa realizada por Tongtawee (2019), os autores relataram que o alelo C do SNP rs4833095 - TLR-1 e o alelo A do SNP rs10004195-TLR10 foram associados à susceptibilidade à infecção por *H. pylori* na população de estudo. Já a pesquisa realizada por Sultan et al (2019) demonstrou que o alelo C do TLR-9 -1486T/C (rs187084) pode estar envolvido no processo de resposta imune relacionado a infecção por *H. pylori*, com o genótipo homozigoto CC apresentando uma associação com as cepas de *H.pylori* que continham os genes de virulência *sodB*, *hsp60* ou *vacA*ml.

O estudo realizado por Gonzalez-Hormazabal et al (2021) demonstrou que o SNP só é um fator de risco nos indivíduos portadores da infecção. Entretanto, no estudo realizado por AL-Eitan et al (2021)^b não se observou diferenças significantes para polimorfismos nos genes CYP2C19, TNF- α , NOD2 e PPAR γ , notando apenas que a frequência do genótipo homozigoto CC relacionado aos SNP rs2075820 do gene NOD-1 poderia se apresentar como um fator de risco para UP.

Uma pesquisa realizada por Supriatmo et al (2020) demonstrou que os níveis de IL-8 estavam mais elevados em indivíduos com *H. pylori*, sendo que os genótipos AT e AA para o polimorfismo -251T>A no gene IL-8 foram associados a um maior risco de doença em crianças. Além disso, os autores observaram que as crianças que apresentavam polimorfismos -251 AT e TT e +781 CT e CC exibiram maiores níveis médios de IL-8. Banihani et al (2020), por sua vez, descreveram uma associação positiva e significativa entre o genótipo heterozigoto para o polimorfismo C1236T de CXCL-8 e infecção por *H. pylori*. Ademais, esses autores demonstraram também uma forte associação entre os genótipos C1236T, G2677T/A e a infecção por *H. pylori*.

Já no estudo conduzido por Boonyanugomol et al (2019) foi reportado que a os genótipos TT e AA e o alelo A do SNP -251T>A do CXCL-8 estavam associados a infecção por *H. pylori*, sinalizando que esse polimorfismo está relacionado a uma elevação do risco de infecção por *H. pylori* na sua população de estudo. O estudo de Idris et al (2021) demonstrou que o alelo T do SNP IL-1 β -31 T>C foi associado como um fator de risco para infecção pelo

H. pylori. Já um estudo realizado por Raza et al (2017) em uma população paquistanesa demonstrou que os indivíduos positivos para *H. pylori* que apresentaram uma combinação dos alelos IL-1 β -511T/T e IL-1RNA2 apresentavam maior risco de desenvolver câncer gástrico.

A pesquisa realizada por Dvornyk et al (2021) reportou que os SNPs rs3918249 e rs3787268 do gene MMP-9 foram relacionados a um aumento de risco de úlcera gástricas em pacientes *H. pylori* positivos. Especificamente, o alelo C do rs3918249 foi associado a um maior risco de úlcera gástricas em pacientes positivos para *H. pylori* considerando um modelo dominante, enquanto que no modelo aditivo houve uma associação do alelo A do rs3787268 com o desenvolvimento de úlceras gástricas. Já o estudo de Ha et al (2019) não observou uma associação do status positivo para *H. pylori* com os vários genótipos do polimorfismo do Códon 72 do gene TP-53 no câncer gástrico, e o mesmo foi observado por Tsuyuki et al (2021), que verificou frequências semelhantes de mutação nos genes TP-53 e KRAS comparando cânceres gástricos com infecções atuais e passadas por *H. pylori*.

Com relação aos estudos que utilizaram a metodologia de GWAs para o mapeamento de fatores genéticos de risco para a infecção pelo *H. pylori* e/ou doenças a ele relacionadas, pôde-se constatar a identificação de diversos loci que foram significativamente associados. Em um estudo conduzido por Wu et al (2021), por exemplo, foram identificados um total de oito genes, que com base na distância física (<22 kb), imputaram que seriam os genes MUC-1, MUC-6, FUT-2, PSCA, ABO, CDX-2, GAST e CCKBR, onde desses, 06 genes

apresentam-se como uma relação potencial com a infecção por *H. pylori*.

Um outro GWAS realizado por HU et al (2021) relatou diversos genes sugestivos quando se analisa a relação com infecção por *H. pylori*, sendo eles SLC25A3P1, DMRTB-1, ST6GALNAC-3, KIDINS-220, DPP-10, CELF-2, CCDC-77, FTO, ATP2C2-AS1,

GRANDES 1, LINC-02011, CACNA-1B e o gene não codificador FGD5-AS1. Um outro sinal foi localizado na região intergênica entre NEDD-1 e RMS. O estudo realizado por Shin et al (2022), por sua vez, demonstrou que o SNP rs2671655 foi significativamente associado ao status de infecção pelo *H. pylori*, com o alelo de risco T apresentando uma frequência de 0,708 no grupo caso e de 0,599 entre os controles ($p = 1,96 \times 10^{-6}$). Esses autores observaram ainda que o risco do câncer gástrico foi variável com base na infecção por *H. pylori* e que apenas o gene MUC-1 esteve associado ao *H. pylori* positivo, não observando relação da infecção com os genes PRKAA-1 e PSCA.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, essa revisão rápida demonstra que a presença de poliformismos em diversos genes foi associada ao risco de infecção pelo *H. pylori* como também a desfechos relacionados a essa infecção. A maioria dos genes descritos estavam envolvidos em processo de resposta imunológica, apresentando assim uma possível correlação da infecção causada pelo *H. pylori* com o genes do sistema imunológico do indivíduo. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para compreender as vias pelas quais a infecção pelo *H. pylori* é influenciada por esses genes, assim como o efeito do polimorfismo na resposta imunológica do paciente frente à infecção.

REFERÊNCIAS

^aAL-EITAN, L.; ALMOMANI, F. A.; AL-KHATIB, S. M.; ALJAMAL, H. A.; AL-QUSAMI, M. N.; ALJAMAL, R. A. Association of toll-like receptor 4, 5 and 10 polymorphisms with Helicobacter pylori-positive peptic ulcer disease in a center in Jordan. **Annals of Saudi medicine**, v. 41, n.4, p. 206–215, 2021

^bAL-EITAN, L. N.; ALMOMANI, F. A.; AL-KHATIB, S. M. Association of CYP2C19, TNF- α , NOD1, NOD2, and PPAR γ polymorphisms with peptic ulcer disease enhanced by Helicobacter pylori infection. **Saudi medical journal**, v. 42, n.1, p. 21–29, 2021

BAJ, J.; FORMA, A.; SITARZ, M.; PORTINCASA, P.; GARRUTI, G.; KRASOWSKA, D.; MACIEJEWSKI, R. Helicobacter pylori Fatores de Virulência-Mecanismos de Patogenicidade Bacteriana no Microambiente Gástrico. **Células**, v. 10, n.1, p. 27, 2020.

BANIHANI, M. N.; KHABOUR, O. F.; ALZOUBI, K. H.; BASHIR, N. A.; SHAKHATREH, M.; SABI, S. H.; ALRABADI, N. A Associação entre OS SNPs ABCB1 C1236T/C3435T e infecção por *H. pylori* entre jordanianos. **Genes**, v.11, n.1, 63, 2020.

BLOSSE, A.; LEHOURS, P.; WILSON, K.T.; GOBERT, A. P. Helicobacter: Inflamação, imunologia e vacinas. **Helicobacter**, 23 Suppl 1 (Suppl 1), 2018.

BOONYANUGOMOL W.; RUKSEREE K.; KONGKASAME W.; PALITTAPONGARNPIM P, BAIK S.C.; MANWONG M. Genetic Polymorphisms of CXCL8 (-251) Are Associated with the Susceptibility of Helicobacter pylori Infection Increased the Risk of Inflammation and Gastric Cancer in Thai Gastroduodenal Patients. **Iran J Allergy Asthma Immunol**. v. 18,

n. 4, p.393-401, 2019

COELHO, E.; MAGALHAES, A.; DINIS-RIBEIRO, M.; REIS, C. Mecanismos Moleculares de Adesão e Colonização da Mucosa Gástrica pela *Helicobacter pylori* e suas Implicações Clínicas. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**. v. 29, n. 7-8, p. 476-483, 2016

DVORNYK, V.; PONOMARENKO, I.; MINYAYLO, O.; RESHETNIKOV, E.; CHURNOSOV, M. Association of the functionally significant polymorphisms of the MMP9 gene with *H. pylori*-positive gastric ulcer in the Caucasian population of Central Russia. **PloS one**, v. 16, n. 9, 2021

GOBERT, A. P.; WILSON, K. T. Induction and Regulation of the Innate Immune Response in *Helicobacter pylori* Infection. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 13, n. 5, p. 1347–1363, 2022.

GONZALEZ-HORMAZABAL, P.; PELAEZ, D.; MUSLEH, M.; BUSTAMANTE, M.; STAMBUK, J.; PISANO, R.; VALLADARES, H.; LANZARINI, E.; CHIONG, H.; SUAZO, J.; QUIÑONES, L. A.; VARELA, N. M.; CASTRO, V. G.; JARA, L.; BERGER, Z. NOD1 rs2075820 (p.E266K) polymorphism is associated with gastric cancer among individuals infected with cagPAI-positive *H. pylori*. **Biological research**, v. 54, n. 1, p.13, 2021

HA, T. M.T.; LE, T. N. U.; NGUYEN, V. N.; TRAN, V. H. Association of TP53 gene codon 72 polymorphism with *Helicobacter pylori*-positive non-cardia gastric cancer in Vietnam. **J Infect Dev Ctries**. v.13, n. 11, p.984-991, 2019.

HOOI, J.; LAI, W. Y.; NG, W.K.; SUEN, M.; UNDERWOOD, F. E.; TANYINGOH, D.; MALFERTHEINER, P.; GRAHAM, D. Y.; WONG, V.; WU, J.; CHAN, F.; SUNG, J.; KAPLAN, G. G.; NG, S. C. Prevalência Global de Infecção *helicobacter pylori*: Revisão Sistemática e Meta-Análise. **Gastroenterologia**, v. 153, n. 2, p.420–429, 2017.

HU, D.; LU, Y.; WANG, D.; NIE, C.; LI, Y. Glycosaminoglycan biosynthesis pathway in host genome is associated with *Helicobacter pylori* infection. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, 2021.

IDRIS, A. B.; IDRIS, E. B.; ATAELMANAN, A. E.; MOHAMED, A.; OSMAN ARBAB, B. M.; IBRAHIM, E. M.; HASSAN, M. A. First insights into the molecular basis association between promoter polymorphisms of the IL1B gene and *Helicobacter pylori* infection in the Sudanese population: computational approach. **BMC microbiology**, v. 21, n.1, p.16, 2021.

MIRKAMANDAR, E.; NEMATİ, M.; HAYATBAKHSİ, M. M.; BASSAGH, A.; KHOSRAVIMASHIZI, A.; JAFARZADEH, A. Association of a single nucleotide polymorphism in the TLR2 gene (rs3804099), but not in the TLR4 gene (rs4986790), with *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. **The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology**, v. 29, n.3, p. 283–291, 2018.

RAZA, Y.; KHAN, A.; KHAN, A. I.; KHAN, S.; AKHTER, S.; MUBARAK, M.; AHMED, A.; KAZMI, S. U.; Combination of Interleukin 1 Polymorphism and *Helicobacter pylori* Infection: an Increased Risk of Gastric Cancer in Pakistani Population. **Pathol Oncol Res**. v. 23, n.4, p.873-880, 2017.

SHIN, C. M.; PARK, K.; KIM, N.; WON, S.; OHN, J. H.; LEE, S.; PARK, J. H.; KANG, S.

J.; KIM, J. S.; LEE, D. H. rs2671655 single nucleotide polymorphism modulates the risk for gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected individuals: a genome-wide association study in the Korean population. **Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association**, v. 25, n. 3, p. 573–585, 2022.

SULTAN, A. M.; SHENOUDA, R.; SULTAN, A. M.; SHEHTA, A.; NABIEL, Y. The Relation Between Host TLR9 -1486T/C, rs187084 Gene Polymorphisms and *Helicobacter pylori* cagA, sodB, hsp60, and vacA Virulence Genes among Gastric Cancer Patients. **Polish journal of microbiology**, v. 71, n. 1, p. 35–42, 2022.

SUPRIATMO, D.; SIREGAR, G.A.; PAHLEVI, ADEPUTRA, NASUTION, I.; RAMAYAN, O. R. Interleukin-8 heterozygous polymorphism (-251 T/A and +781 C/T) increases the risk of *Helicobacter pylori*-infection gastritis in children: a case control study. **Med Glas (Zenica)**.v. 17, n. 2, p. 383-388, 2020.

TONGTAWEE, T.; Genetic polymorphisms in TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10 of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: a prospective cross-sectional study in Thailand. **Eur J Cancer Prev.** v. 28, n. 1,p. 58, 2019.

TONGTAWEE, T.; SIMAWARANON, T.; WATTANAWONGDON, W.; DECHSUKHUM, C.; LEEANANSAKSIRI, W. Toll-like receptor 2 and 4 polymorphisms associated with *Helicobacter pylori* susceptibility and gastric cancer. **The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology**, v. 30, n. 1, p.15–20, 2019.

TSUYUKI, S.; TAKESHIMA, H.; SEKINE, S.; YAMAGATA, Y.; ANDO, T.; YAMASHITA, S.; MAEDA, S.; YOSHIKAWA, T.; USHIJIMA, T. Comparable genetic alteration profiles between gastric cancers with current and past *Helicobacter pylori* infection. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 23443, 2021.

WU, Y.; MURRAY, G. K.; BYRNE, E. M.; SIDORENKO, J.; VISSCHER, P. M.; WRAY, N. R. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1146, 2021.