



Polimorfismos na interleucina-1B e sua influência em doenças associadas à infecção por *Helicobacter pylori*

Polymorphisms in Interleukin-1B and their influence on diseases associated with *Helicobacter pylori* infection

Polimorfismos en la Interleucina-1B y su influencia en enfermedades asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*

Julia Alves Souza¹, Hellen Christina de Oliveira Santos Dutra¹, Caroline Christine Pincela da Costa¹, Rodrigo da Silva Santos¹, Mônica Santiago Barbosa¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a associação entre polimorfismos na interleucina-1B (*IL1B*) e a suscetibilidade à infecção por *Helicobacter pylori*, considerando sua influência sobre a resposta inflamatória do hospedeiro, por meio de uma revisão integrativa da literatura. **Métodos:** Foram incluídos estudos observacionais publicados entre 2003 e 2025, nos idiomas português e inglês, que abordassem a associação entre *IL1B* e *H. pylori*. Após triagem e aplicação dos critérios de elegibilidade, os artigos selecionados foram analisados qualitativamente. **Resultados:** Foram identificados 571 artigos, com exclusão de 263 por duplicidade. Após análise de 307 títulos e resumos, 109 artigos foram lidos na íntegra e 22 foram incluídos na revisão. Destes, 12 abordaram o polimorfismo *IL1B*-31, 16 o *IL1B*-511 e 8 o *IL1B*+3954. A técnica PCR-RFLP foi a mais empregada na genotipagem dos SNPs. Os principais achados indicaram associação do alelo *IL1B*-31 C e do genótipo CC, bem como do alelo *IL1B*-511 T com maior suscetibilidade à infecção. **Considerações finais:** Identificar polimorfismos na *IL1B* pode contribuir para o rastreamento de indivíduos com risco aumentado para infecção por *H. pylori*. Os achados reforçam o papel da genética na resposta inflamatória e no prognóstico clínico.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*, Doenças gástricas, Variantes, IL-1B.

ABSTRACT

Objective: To analyze the association between interleukin-1B (*IL1B*) polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection, considering their influence on the host's inflammatory response, through an integrative literature review. **Methods:** Observational studies published between 2003 and 2025 in Portuguese and English that addressed the association between *IL1B* and *H. pylori* were included. After screening and applying eligibility criteria, the selected articles were qualitatively analyzed. **Results:** A total of 571 articles were identified, with 263 excluded due to duplication. After reviewing 307 titles and abstracts, 109 full-text articles were read, and 22 were included in the review. Of these, 12 addressed the *IL1B*-31 polymorphism, 16 the *IL1B*-511, and 8 the *IL1B*+3954. The PCR-RFLP technique was the most frequently used for genotyping single nucleotide polymorphisms (SNPs). The main findings indicated an association between the *IL1B*-31 C allele and the CC genotype, as well as the *IL1B*-511 T allele, with increased susceptibility to infection. **Final**

¹ Universidade Federal de Goiás, Goiânia – GO.

considerations: Identifying *IL1B* polymorphisms may assist in tracking individuals at increased risk for *H. pylori* infection. The findings reinforce the role of genetics in the inflammatory response and clinical prognosis.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Gastric diseases, Genetic polymorphism, IL-1B.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la asociación entre los polimorfismos de la interleucina-1B (*IL1B*) y la susceptibilidad a la infección por *Helicobacter pylori*, considerando su influencia en la respuesta inflamatoria del huésped, mediante una revisión integrativa de la literatura. **Métodos:** Se incluyeron estudios observacionales publicados entre 2003 y 2025, en portugués e inglés, que abordaran la asociación entre *IL1B* y *H. pylori*. Tras la selección y aplicación de los criterios de elegibilidad, los artículos fueron analizados cualitativamente.

Resultados: Se identificaron 571 artículos, de los cuales 263 fueron excluidos por duplicación. Tras el análisis de 307 títulos y resúmenes, se leyeron 109 artículos en texto completo y se incluyeron 22 en la revisión. De estos, 12 abordaron el polimorfismo *IL1B*-31, 16 el *IL1B*-511 y 8 el *IL1B*+3954. La técnica más utilizada para la genotipificación de los SNP fue la PCR-RFLP. Los principales hallazgos indicaron una asociación entre el alelo *IL1B*-31 C y el genotipo CC, así como el alelo *IL1B*-511 T con una mayor susceptibilidad a la infección.

Consideraciones finales: Identificar polimorfismos en la *IL1B* puede contribuir al seguimiento de individuos con mayor riesgo de infección por *H. pylori*. Los hallazgos refuerzan el papel de la genética en la respuesta inflamatoria y el pronóstico clínico.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, Enfermedades gástricas, Polimorfismo genético, IL-1B.

INTRODUÇÃO

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa, móvel, espiralada e microaerófila (ÖZTEKIN M, et al., 2021). A prevalência mundial da infecção é de cerca 44,3%, ou seja, aproximadamente 4,4 bilhões de pessoas estão acometidas, o que representa uma das infecções bacterianas mais prevalentes em todo mundo (FERLAY J, et al., 2020; XU W, et al., 2022). Essa taxa varia de acordo com a distribuição geográfica, condições socioeconômicas, etnia, idade, sexo, hábitos alimentares (EL-OMAR EM, et al., 2022; SHARNADAMA HC, et al., 2022).

H. pylori possui um papel bem estabelecido na etiologia do adenocarcinoma gástrico, em função disso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1994, classificou o microrganismo como carcinógeno do tipo I. Além disso, essa infecção está associada a outras gastropatias, como gastrite aguda, gastrite crônica, úlcera péptica e linfomas (SHAH SC, et al., 2021). A severidade das formas clínicas depende da complexa interação entre os fatores de virulência de *H. pylori*, fatores ambientais e os fatores de suscetibilidade do hospedeiro, como a resposta imune e a predisposição genética (EL FILALY H, et al., 2023). A variabilidade genética do hospedeiro é um fator de risco importante, uma vez que os polimorfismos genéticos podem contribuir para o aumento da suscetibilidade à infecção e um maior risco de desenvolver doenças relacionadas (EL-OMAR EM, et al., 2022).

O microrganismo desencadeia uma cascata de eventos no sistema imunológico, que modula o curso da infecção e influencia na gravidade e desenvolvimento das gastropatias. Esses eventos podem levar à progressão de gastrite crônica para lesões leves a mais graves (CORREA P, 1988). De fato, a inflamação crônica contribui para a patogênese relacionada a *H. pylori*, uma vez que a bactéria induz resposta imune no ambiente gástrico de indivíduos infectados. As citocinas são importantes mediadores do sistema imunológico, que desempenham um papel crucial na proliferação celular, no desenvolvimento de tecidos, na expressão gênica, no reparo do DNA e na inflamação (KODAMAN N, et al., 2014; TANIGUCHI K e KARIN M, 2014).

Esses mediadores podem apresentar polimorfismos genéticos, os quais podem alterar sua expressão e, consequentemente, modificar a intensidade da resposta inflamatória no hospedeiro. Essa alteração é capaz de comprometer a codificação de enzimas envolvidas em processos como o metabolismo químico, o mecanismo de reparo do DNA, a regulação da proliferação celular, a adesão celular e o crescimento vascular. A IL-1B atua como regulador endócrino, sendo um potente inibidor da secreção de ácido gástrico, que é

necessário para a digestão e eliminação de bactérias ingeridas. Além disso, desempenha papel de suma importância nos mecanismos de resposta imunológica como mensageiro entre os sistemas inato e adaptativo. Essa citocina é um mediador crucial na carcinogênese, delineando as interações entre o hospedeiro e o ambiente tumoral (XU W, et al., 2022).

Os polimorfismos gênicos da *IL1B*, que influenciam na suscetibilidade à infecção por *H. pylori* são frequentemente estudados. Essa atenção decorre da capacidade que a bactéria tem de estabelecer uma relação com o gene, de modo que a sua presença induz a expressão dessa interleucina, o que por sua vez pode resultar em níveis aumentados na mucosa. Em contrapartida, a erradicação da bactéria resulta na redução dos níveis de IL-1B (MA J, et al., 2017). Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) representam variações na sequência do DNA de um único nucleotídeo em um determinado local do genoma. Os SNPs nas citocinas *IL1B* -31 T/C (rs1143634), *IL1B* -511 T/C (rs16944) e *IL1B* +3954 (rs1143627) podem estar relacionados com hipocloridria, gastrite atrófica crônica, úlcera gástrica e câncer gástrico em resposta à infecção por *H. pylori* (LEMOS JR, et al., 2020).

Os polimorfismos no gene da *IL1B* têm sido associados a respostas inflamatórias distintas em diferentes contextos. As particularidades genéticas dos hospedeiros podem desempenhar um fator chave na compreensão das variações na severidade da infecção, explicando por que alguns indivíduos apresentam formas mais graves, enquanto outros têm manifestações mais leves ou permanecem assintomáticos. Caracterizar esses potenciais fatores genéticos do hospedeiro relacionados ao desfecho clínico da infecção poderão fornecer informações valiosas para o desenvolvimento de estratégias de controle. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre os polimorfismos do gene da *IL1B* com a infecção por *H. pylori* e doenças gastroduodenais.

MÉTODOS

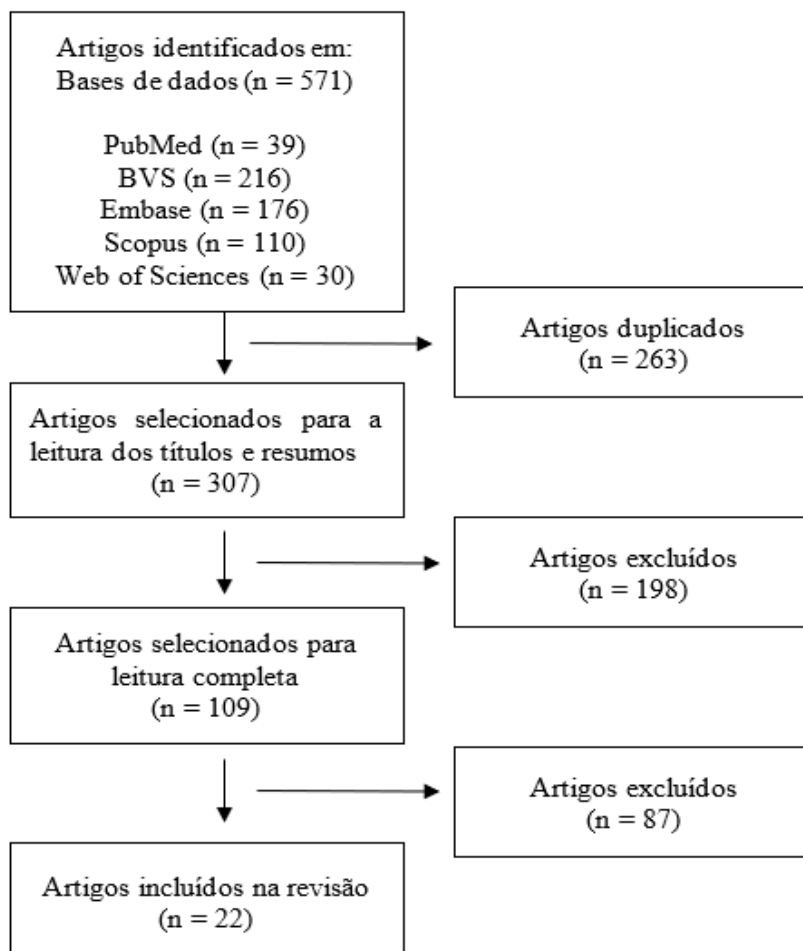
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (SOUZA M, et al. 2010), que foi norteada pela seguinte pergunta: “Qual é o impacto dos polimorfismos na interleucina-1B (IL-1B) na suscetibilidade, progressão ou gravidade das condições clínicas relacionadas à presença de *H. pylori* no organismo humano?”. O levantamento foi realizado nos bancos de dados US National Library of Medicine (Pubmed-NCBI), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE, SCOPUS e Web of Science. Para a estratégia de busca, foram utilizadas as seguintes palavras-chaves com operadores booleanos "AND" e "OR": ("Helicobacter pylori") OR ("H. pylori") AND ("Polymorphisms, Genetic") OR ("Genetic Polymorphism") OR ("Genetic susceptibility") AND ("IL-1B") OR (IL1B) OR ("IL-1B gene") OR ("Interleukin-1B") AND ("Gastric diseases") AND ("Infection").

Para a validação da estratégia de busca, o termo “gastric diseases” foi substituído em cinco pesquisas diferentes pelas doenças “gastritis”, “peptic ulcer”, “MALT lymphoma”, “gastric cancer” e “gastroesophageal reflux disease”. Os critérios de inclusão foram definidos como estudos observacionais indexados aos referidos bancos de dados disponíveis na íntegra que abordavam a temática da revisão, publicados em português e inglês no período de 2003 a 2025. Como critérios de exclusão, foram considerados os artigos duplicados, revisões, estudos feitos com animais, pesquisas que envolviam outros microrganismos ou que abordavam doenças além do sistema digestivo.

Para a seleção de estudos, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, na qual foi verificada a adequação aos critérios de inclusão. Nessa fase, avançaram aqueles que investigavam a associação entre polimorfismos do gene da *IL1B* e a infecção por *H. pylori*, e que determinavam o impacto em doenças gastroduodenais. Posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos selecionados na etapa anterior, a fim de verificar a aderência ao tema e extrair as informações relevantes para a revisão integrativa.

Um total de 571 artigos foram encontrados nas bases de dados pela estratégia de busca. Do total, 263 artigos estavam duplicados e foram excluídos do estudo. Após a leitura dos títulos e resumos dos 307 estudos restantes, foi realizada a inclusão de 109 artigos que atenderam aos critérios pré-definidos. Ao proceder a leitura completa desses artigos, 87 estudos foram excluídos por não estarem em conformidade com os critérios estabelecidos (**Figura 1**).

Figura 1 - Seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: Souza JA, et al., 2025.

RESULTADOS

Ao final do processo de seleção, 22 artigos foram incluídos para análise detalhada e extração de dados. Cada um dos estudos elegíveis poderia ter como objetivo a análise de mais de um polimorfismo genético em mais de um grupo na pesquisa. Entre os 22 artigos selecionados, 12 discutiram a associação entre o polimorfismo *IL1B-31 T/C* e a infecção por *H. pylori*. A caracterização dos estudos foi realizada conforme o tipo de estudo, país, população (n), média da idade (anos), relação de sexo (masculino/feminino), tipo de amostra, método de genotipagem e a posição do polimorfismo analisado.

Dos estudos analisados, 6 foram conduzidos em países asiáticos. Os resultados demonstraram que a maioria dos artigos analisados adotaram o desenho de estudo caso-controle. O total de pacientes analisados, representando os casos, foi de 7.941. A idade dos pacientes variou de 1 a 96 anos, com concentração na faixa etária de 42 a 68 anos. Nos estudos que informaram a relação de sexo, observou-se uma distribuição equilibrada, com 1.110 pacientes do sexo masculino e 982 do sexo feminino.

Amostras de sangue foram utilizadas para determinar polimorfismos genéticos na maioria dos estudos incluídos. A análise de polimorfismo de fragmentos de restrição utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR-RFLP) foi o método mais comum para realizar a genotipagem. Entre os artigos, dois estudos enfocam o aumento de risco de gastrite em pacientes com *H. pylori* e polimorfismos *IL1B-31*, um estudo associa ao risco de desenvolver úlcera gástrica e seis sugerem o aumento no risco de câncer gástrico, descritos no **Quadro 1**. A maioria dos estudos que abordam a *IL1B* analisam o polimorfismo *IL1B-511 C/T*, com 16 dos 22 artigos trazendo esse polimorfismo.

Assim, sendo evidente que este tem recebido maior atenção e pesquisa. A maior parte desses estudos foram realizados em nações asiáticas, principalmente no formato de caso-controle. Também se destacam os estudos retrospectivos e transversais. A amostra avaliada consistiu em um total de 13.592 pacientes identificados como casos. A faixa etária dos participantes variou de 1 a 87 anos, apresentando uma média de idade compreendida entre 42 e 65 anos. No que diz respeito aos tipos de amostra coletados, houve predomínio de biópsias dos pacientes. A técnica PCR-RFLP foi empregada em 13 estudos para a genotipagem dos SNPs.

Risco aumentado de câncer gástrico relacionado com *H. pylori* e polimorfismos *IL1B-511* foi demonstrado em 10 dos estudos. Além disso, dois artigos trouxeram associação com gastrite, um com DRGE e um com úlcera duodenal, descrito no **Quadro 2**. O polimorfismo +3954 foi o que menos apresentou artigos disponíveis na literatura científica.

Dos estudos encontrados, 8 enfatizaram o papel deste polimorfismo na suscetibilidade à infecção por *H. pylori*. Em sua maioria, os artigos adotaram o desenho de estudo caso-controle. A distribuição foi equilibrada entre os países de origem, com 3 estudos provenientes da Europa, 3 da América e 2 da Ásia. O total de pacientes avaliados foi de 1559, com uma variação de idade ampla, e média de 45 a 68 anos. A análise da distribuição por gênero dos participantes revelou um equilíbrio na amostra, com aproximadamente 50,6% sendo homens e 49,4% mulheres.

Quadro 1 - Características dos estudos sobre polimorfismo *IL1B* -31.

Autor	Tipo de estudo	País	n	Idade média	Sexo (M/F)	Amostra	Genotipagem	rs	Associações
Barakat, et al	Caso-controle	Egito	50	1 a 16*	ND	Sangue	PCR-CTPP	ND	Infecção
Rech, et al	Caso-controle	Brasil	303	46,3 ± 12,3	55/248	Biópsia	PCR-RFLP	rs1143627	Inflamação
Ma, et al	Caso-controle	Japão	5645	ND	ND	ND	PCR -RFLP	ND	Infecção
Ramis, et al	Caso-controle	Brasil	227	53,4	102/125	Sangue	PCR-RFLP	rs1143627	Infecção; gastrite; DUP; CG
Kulmambetova, et al	Caso-controle	Cazaquistão	301	42,3	130/131	Biópsia	PCR TaqMan	rs1143627	Gastrite
Neto, et al	Caso-controle	Brasil	30	49,5	ND	Biópsia	PCR-RFLP	ND	Infecção
He, et al	Caso-controle	China	392	64,04	277/115	Sangue	PCR-RFLP	rs1143627	CG
Kumar, et al	Caso-controle	Índia	136	65,4	85/81	Biópsia	PCR-RFLP	ND	CG
Sicinschi, et al	Caso-controle	México	183	58,6	100 /83	Sangue	PCR TaqMan	rs1143627	CG
Hellmig, et al	Caso-controle	Alemanha	390	68	191/199	Sangue	PCR TaqMan	ND	Infecção
Chang, et al	Caso-controle	Coreia	114	57,1	72/42	Sangue	PCR-RFLP	ND	CG
Zeng, et al	Caso-controle	China	170	58,45	98/72	Sangue	PCR-RFLP	ND	CG

Fonte: Souza JA, et al., 2025.

Quadro 2 - Características dos estudos sobre polimorfismo *IL1B* -511.

Autor	Tipo de estudo	País	n	Idade média	Sexo (M/F)	Amostra	Genotipagem	rs	Associações
Barakat, et al	Caso-controle	Egito	50	1ª a 16*	ND	Sangue	PCR-CTPP	ND	Infecção; gastrite
Barboza, et al	Transversal	Brasil	192	52	ND	Biópsia	PCR-RFLP	rs16944	Inflamação
Raza, et al	Prospectivo	Paquistão	330	13ª a 55*	187/143	Biópsia	PCR	ND	CG
Ma, et al	Caso-controle	Japão	5.645	ND	ND	ND	PCR -RFLP	ND	CG
Chen, et al	Caso-controle	China	5.136	ND	ND	Sangue	PCR-RFLP	ND	CG
Ramis, et al	Caso-controle	Brasil	227	53,4	102/125	Sangue	PCR-RFLP	rs16944	Infecção
Kulmambetova, et al	Caso-controle	Cazaquistão	301	42,3	130/131	Biópsia	PCR TaqMan	rs16944	Gastrite
Neto, et al	Caso-controle	Brasil	30	49,5	ND	Biópsia	PCR-RFLP	ND	Infecção
Pânic, et al	Caso-controle	Itália	149	> 60	77/72	Sangue venoso	PCR-RFLP	rs16944	CG
He, et al	Caso-controle	China	392	64,04	277/115	Sangue	PCR-RFLP	rs16944	CG
Kumar, et al	Caso-controle	Índia	136	65,4	85/51	Biópsia	PCR-RFLP	ND	CG
Con, et al	Retrospectivo	Costa Rica	191	23ª a 76*	82/109	Biópsia	PCR-RFLP	ND	CG
Li, et al	Caso-controle	China	399	54,5	227/172	Sangue venoso	PCR-RFLP	ND	CG
Ando, et al	Retrospectivo	Japão	208	46	ND	Biópsia	PCR-RFLP	ND	Infecção; DRGE
Zeng, et al	Caso-controle	China	170	58,45	98/72	Sangue	PCR-RFLP	ND	CG
Kim, et al	Coorte	Coréia	636	40ª a 59	232/404	Biópsia	PCR-RFLP	ND	Úlcera Duodenal; CG

Fonte: Souza JA, et al., 2025.

Em relação à genotipagem, 6 estudos foram analisados usando a técnica PCR-RFLP, enquanto o método qPCR TaqMan foi aplicado em 2 estudos. Além disso, 6 estudos usaram amostras de sangue e 3 usaram amostras de tecido dos pacientes, sendo que um deles usou mais de um tipo para conduzir as análises genéticas. As análises associativas, mostradas no **Quadro 3**, sugeriram uma associação entre esse polimorfismo e o risco de desenvolver gastrite em dois artigos, úlcera gástrica em um e câncer gástrico em cinco.

Quadro 3 - Características dos estudos sobre polimorfismo *IL1B*+3954.

Autor	Tipo de estudo	País	n	Idade média	Sexo (M/F)	Amostra	Genotipagem	rs	Associações
Hnatyszyn, et al	Observacional	Polônia	131	45,9	ND	Sangue periférico	PCR-RFLP	rs1143634	Gastrite; CG
Ramis, et al	Caso-controle	Brasil	227	53,4	102/125	Sangue periférico	PCR-RFLP	rs1143634	Infecção
Hnatyszyn, et al	Caso-controle	Polônia	131	11 a 87*	67/64	Biópsia e sangue periférico	PCR-RFLP	ND	Gastrite; CG
Kumar, et al	Caso-controle	Índia	136	65,4	85/51	Biópsia	PCR-RFLP	ND	Infecção
Con, et al	Retrospectivo	Costa Rica	191	23 a 76*	82/109	Biópsia	PCR-RFLP	ND	CG
Sicinski, et al	Caso-controle	México	183	58,6	100/83	Sangue venoso	PCR TaqMan	rs1143634	CG
Hellmig, et al	Caso-controle	Alemanha	390	68	191/199	Sangue	PCR TaqMan	ND	Úlcera
Zeng, et al	Caso-controle	China	170	58,45	98/72	Sangue periférico	PCR-RFLP	ND	CG

Fonte: Souza JA, et al., 2025.

DISCUSSÃO

No contexto da suscetibilidade à bactéria *H. pylori* em território brasileiro, Neto, et al. (2014) sugerem que o genótipo *IL1B*-31 TT C/T parece atuar como um possível fator protetor contra a infecção. A pesquisa revelou que a frequência do genótipo TT foi menor nos pacientes infectados, totalizando 6,7%, quando comparado com o grupo não infectado. Por sua vez, Ramis, et al. (2015) observaram que a presença do alelo C e do genótipo C/C da *IL1B*-31 estavam associados à infecção por *H. pylori*. Esses estudos se complementam apontando uma possível relação entre os genótipos na probabilidade de infecção.

Por outro lado, Chang, et al. (2004) afirmaram que os níveis de *IL1B* em pacientes com câncer gástrico infectados por *H. pylori* foram maiores em pacientes homozigotos para *IL1B*-31 T/T. Nesse sentido, indivíduos com o genótipo -31 TT podem ter maior suscetibilidade a infecção por *H. pylori* na população asiática. Na metanálise de Ma, et al. (2017), obteve-se essa mesma perspectiva, indicando que o genótipo *IL1B*-31 TT pode aumentar a suscetibilidade à infecção. Este estudo ressalta ainda que essa relação de aumento de suscetibilidade associada ao genótipo TT foi mais evidente na população asiática.

Além disso, segundo Ramis, et al. (2015), pacientes positivos para *H. pylori* e portadores dos genótipos C/C mostraram um risco aumentado para gastrite e úlcera péptica. Em pacientes com carcinoma gástrico, as frequências do alelo C na posição -31 foram maiores em pacientes infectados com *H. pylori*. Kulmambetova, et al. (2014), em uma análise de associação das variantes alélicas selecionadas em pacientes positivos para *H. pylori*, mostraram que *IL1B*-31 C/C estavam associados ao desenvolvimento de gastrite. O estudo de Hellmig, et al. (2005) mostrou que, em relação à úlcera gástrica, o haplótipo *IL1B*-31 C/*IL1RN* 2 foi mais frequente. É importante considerar que polimorfismos genéticos em genes de outras citocinas podem agir sinergicamente, influenciando o desenvolvimento das alterações.

Rech, et al. (2020), a partir de um caso-controle, sugerem que o genótipo *IL1B*-31 TT contribui para uma inflamação crônica na região antral do estômago em pacientes com dispepsia funcional positivos para infecção por *H. pylori*. A pesquisa de He, et al. (2011) encontrou que o genótipo CT ou CC de *IL1B*-31 estava associado ao risco de câncer gástrico em pacientes com infecção por *H. pylori*. Foi observada uma diferença significativa do genótipo CT e TT entre casos e controles, e a frequência do genótipo CC em pacientes com câncer gástrico. Zeng, et al. (2003) demonstraram que o genótipo *IL1B*-31 CC era mais frequente em

pacientes com carcinoma do que no grupo de controle no norte da China, uma região conhecida por sua alta incidência de carcinoma gástrico. Por outro lado, no sul da China, uma região com baixa incidência foi mais frequente em controles do que em pacientes com câncer.

Esses resultados indicam que o alelo T poderia atuar como um alelo pró-inflamatório no genótipo *IL1B-31* T e ambos os genótipos podem constituir fatores de risco independentes para carcinoma gástrico. Kumar, et al. (2009) demonstraram o papel da infecção ativa por *H. pylori* e do SNP da região promotora de -31 em CG. A análise dos genótipos de *IL1B-31* de pacientes não infectados usando TT como referência mostrou que o risco de câncer aumentou significativamente na presença de infecção por *H. pylori*. O genótipo CC apresentou em indivíduos não infectados, mas o valor aumentou significativamente em casos infectados por *H. pylori*, apontando assim para risco elevado de CG. A análise do genótipo CT também mostrou risco aumentado.

Barakat, et al. (2021) confirmaram que o genótipo C/T da *IL1B-511* foi o genótipo predominante em pacientes positivos para *H. pylori*. Eles sugerem que a predominância desse genótipo se dá pela hipótese de que esse polimorfismo, por influenciar na secreção ácida gástrica, favorece a colonização e persistência de *H. pylori* no trato gastrointestinal. Ramis, et al. (2015) observaram que a presença do genótipo T/T estava associada à infecção. Em contraste, no estudo de Panic, et al. (2014), os polimorfismos no gene *IL1B-511* resultaram como fatores de proteção à infecção por *H. pylori* na análise univariada.

Além disso, Barakat, et al. (2021) constataram que portadores do genótipo C/T de *IL1B-511* apresentavam risco 8,33 vezes maior de desenvolver gastrite moderada a grave do que pacientes com outros genótipos. Também sugeriram que a presença do alelo T aumenta o risco de gastrite corporal moderada a grave em seis vezes e de atrofia do corpo glandular em sete vezes. Em um estudo transversal, Barboza, et al. (2021) compararam gastrite crônica ativa, metaplasia intestinal e gastrite crônica inativa de acordo com polimorfismos de interleucinas levando em consideração os genótipos de *H. pylori* e encontraram que a interação entre pacientes portadores de *IL1B-511* T e cepas mais virulentas foram associadas à inflamação aguda de gastrite crônica ativa. Kulmambetova, et al. (2014) demonstraram que *IL1B-511* TT estavam associados ao desenvolvimento de gastrite em pacientes com *H. pylori*.

Na meta-análise de Ma, et al. (2017) constatou-se que o polimorfismo *IL1B-511* C/T pode atuar como um fator de risco para doenças relacionadas à *H. pylori* e que o alelo T pode atuar como um potencial biomarcador para o carcinoma relacionado à *H. pylori*.

Em outra metanálise, em 7 estudos de caso-controle na China, Chen, et al. (2016) investigaram a interação entre a infecção por *H. pylori* e o polimorfismo *IL1B-511* para CG. Os indivíduos infectados com *H. pylori* que portavam o alelo T (CT+TT) exibiram um risco relativamente maior de câncer gástrico, o que demonstra uma interação sinérgica entre *IL1B-511* e a infecção por *H. pylori* na ocorrência ou desenvolvimento do CG. Na análise da associação entre infecção por *H. pylori* e casos de câncer gástrico e gastrite revelou que houve um risco ligeiramente aumentado de desenvolver CG em casos positivos para *H. pylori* em comparação com casos negativos, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

No entanto, foi observada associação significativa se indivíduos infectados por *H. pylori* carregassem os alelos *IL1B-511* T/T, aumentando o risco de desenvolver o câncer em 6,183 vezes. Para Li, et al. (2007), a frequência do alelo *IL1B-511* T foi significativamente maior em pacientes positivos para *H. pylori* com câncer gástrico não cardíaco do que em controles saudáveis. Além disso, a frequência do alelo *IL1B-511* T também foi maior em pacientes positivos para *H. pylori* com câncer gástrico não cardíaco do que em pacientes negativos para *H. pylori* com câncer gástrico não cardíaco. Da mesma forma, na presença de infecção por *H. pylori*, o genótipo T/T e os portadores T foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico.

Zeng, et al. (2003), relataram que embora a infecção por *H. pylori* por si só tenha tido apenas um efeito modesto no risco de desenvolvimento de câncer gástrico, combinada com o genótipo *IL1B-511* T/T, o risco foi acentuadamente elevado. He et al. (2011) descobriram que os genótipos TC ou TT de *IL1B-511* estavam associados ao risco de câncer gástrico em pacientes com infecção por *H. pylori*. Ainda mostraram que o risco é aumentado nos genótipos de *IL1B-511* T. Contudo, Kumar, et al. (2009) mostraram que o genótipo *IL1B-*

511 C/C causou aumento significativo no risco de câncer gástrico quando infectados com *H. pylori*, indicando um potencial interação gene-ambiente.

Em sua investigação retrospectiva, Ando, et al. (2006), entre os pacientes positivos para *H. pylori*, relatou maior prevalência de indivíduos com atrofia do corpo gástrico entre aqueles homozigotos para o alelo pró-inflamatório *IL1B*-511 T em comparação com aqueles homozigotos para o alelo C.

Isto sugere que um perfil pró-inflamatório de *IL-1B* está associado a um risco aumentado de atrofia gástrica. Entre os pacientes positivos para *H. pylori*, os indivíduos homozigotos para os alelos pró-inflamatórios *IL1B*-511 T tiveram um risco significativamente menor de esofagite erosiva e sintomas de DRGE em comparação com aqueles homozigotos para os alelos -511 C.

Hnatyszyn et al. (2013), relataram maior frequência do alelo T do polimorfismo +3954 C>T do gene *IL1B* no grupo de pacientes com gastrite crônica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia ou tipo intestinal de câncer em pacientes infectados com *H. pylori*. Também Hnatyszyn, et al. (2019), ao analisar demais polimorfismos com essa mesma população sugeriram que o acúmulo de anormalidades moleculares pode aumentar a resposta inflamatória da mucosa gástrica de pacientes infectados por *H. pylori* e desempenhar um papel importante no desenvolvimento dessas condições.

Os resultados do estudo de Ramis et al. (2015) revelaram que, em relação ao polimorfismo na posição +3954, a homozigose C/C foi encontrada em 63,5% das amostras, heterozigose C/T em 33,0% e homozigose T/T em 3,5%. Kumar, et al. (2009), para +3954, realizaram a análise utilizando o genótipo C/C como referência do caso não infectado. Os resultados mostraram que, com infecção por *H. pylori*, ambos os genótipos C/C e C/T apresentaram valores mais elevados de *Odds Ratio*.

Por sua vez, Hellmig, et al. (2005) encontraram associação do haplótipo pró-inflamatório *IL1B* +3954 T/*IL1RN* 2, com risco aumentado em 1,3 vezes, estando presente em 25,5% dos pacientes com úlcera positiva. No estudo de Con et al. (2009), na presença de uma combinação de *IL1B*+3954 T/C, *IL1RN**2/L e *IL10*-592 C/A aumentou ligeiramente o risco de CG.

No entanto, uma combinação desses polimorfismos com a adição dos genótipos *H. pylori vacA s1b* e *m1*, aumentou consideravelmente o risco de CG. O risco aumentou consideravelmente quando uma combinação apenas de polimorfismos de *IL1* +3954 T/C e *RN**2/L e *H. pylori vacAs1b/m1* foi avaliada.

Assim, os resultados indicam que o polimorfismo +3954 isoladamente não influencia significativamente a infecção por *H. pylori*. No entanto, a combinação de diferentes polimorfismos de citocinas, juntamente com genótipos específicos de *H. pylori*, está associada a um aumento no risco de câncer gástrico. Isso sugere uma interação complexa entre os polimorfismos genéticos e a presença do *H. pylori*, destacando a importância do entendimento das interações genéticas para compreender melhor a suscetibilidade ao CG.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise abrangente dos polimorfismos do gene *IL1B* indicou associações relevantes. Para o polimorfismo *IL1B*-31 não houve homogeneidade nos achados, mas em grande parte o alelo C e o genótipo CC mostraram-se relevantes para a suscetibilidade à infecção. A presença desses marcadores genéticos foi vinculada a gastrite, úlcera péptica e câncer gástrico, evidenciando seu papel significativo na patogênese dessas condições. Quanto ao polimorfismo *IL1B*-511, o alelo T e seus genótipos associados TT e TC foram consistentemente vinculados à infecção. Além disso, esses genótipos foram relacionados à gastrite, úlcera duodenal e ao câncer gástrico, enquanto mostraram menor associação com DRGE. Já o polimorfismo *IL1B*+3954, embora tenha apresentado aumento nos genótipos CC e CT, não houve associação significativa. No entanto, em ação sinérgica com outros genes, evidenciou um aumento considerável no risco, especialmente quando combinado com genótipos mais virulentos de *H. pylori*. Este estudo oferece contribuições significativas para esclarecer a relação entre os polimorfismos da *IL1B* e a suscetibilidade à infecção por *H. pylori*, bem como seu impacto nas doenças gástricas.

REFERÊNCIAS

1. ANDO T, et al. Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy. *Gut*, 2006; 55(2): 158-164.
2. BARAKAT SH, et al. Interleukin-1 β and Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in pediatric patients with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Journal Of Tropical Pediatrics*, 2021; 67(3).
3. BARBOZA MMO, et al. Contribution of genetic polymorphisms of interleukins IL1B-511 C/T, IL1RN VNTR, IL6-174 G/C, and IL8-251 A/T in gastric lesions: gender and *Helicobacter pylori* genes matter. *Archives Of Microbiology*, 2021; 203(6): 3467-3472.
4. CHANG YW, et al. Interleukin-1B (IL-1B) polymorphisms and gastric mucosal levels of IL-1 β cytokine in Korean patients with gastric cancer. *International Journal of Cancer*, 2004; 114(3): 465-471.
5. CHEN B, et al. Correlation Between Interleukin-1 β -511 C/T Polymorphism and Gastric Cancer in Chinese Populations: a meta-analysis. *Medical Science Monitor*, 2016; 22: 1742-1750.
6. CON S, et al. Role of bacterial and genetic factors in gastric cancer in Costa Rica. *World Journal of Gastroenterology*, 2009; 15(2): 211.
7. CORREA P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*, 1988; 48(13): 3554-60.
8. EL FILALY H, et al. IL-1 Polymorphism and *Helicobacter pylori* Infection Features: Highlighting VNTR's Potential in Predicting the Susceptibility to Infection-Associated Disease Development. *Microorganisms*, 2023; 11(2): 353.
9. EL-OMAR EM, et al. Genetic Predisposition for *Helicobacter pylori* Infection—The Jury Is Still Out! *Gastroenterology*, 2022; 162(6): 1591-1593.
10. FERLAY J, et al. Observatório Global do Câncer: Câncer Hoje. Lyon, França: Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, 2020.
11. HE BS, et al. Polymorphisms in Interleukin-1B (IL-1B) and Interleukin 1 Receptor Antagonist (IL-1RN) Genes Associate with Gastric Cancer Risk in the Chinese Population. *Digestive Diseases and Sciences*, 2011; 56(7): 2017-2023.
12. HELLMIG S, et al. Influence of IL-1 gene cluster polymorphisms on the development of *H. pylori* associated gastric ulcer. *Immunology Letters*, 2005; 100(2): 107-112.
13. HNATYSZYN A, et al. DNA variants in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, dysplasia and gastric cancer. *Advances In Medical Sciences*, 2019; 64(1): 79-84.
14. HNATYSZYN A, et al. Interleukin-1 Gene Polymorphisms in Chronic Gastritis Patients Infected with *Helicobacter pylori* as Risk Factors of Gastric Cancer Development. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2013; 61(6): 503-512.
15. KODAMAN N, et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 2014; 111(4): 1455-1460.
16. KULMAMBETOVA GN, et al. Association of Cytokine Gene Polymorphisms with Gastritis in a Kazakh Population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014; 15(18): 7763-7768.
17. KUMAR S, et al. Evidences showing association of interleukin-1B polymorphisms with increased risk of gastric cancer in an Indian population. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 2009; 387(3): 456-460.
18. LEMOS JR, et al. Genes de virulência e polimorfismos gênicos ligados à suscetibilidade à infecção por *Helicobacter pylori*. *Saúde em Revista*, 2020; 20(52): 119-130.
19. LI C, et al. Association between interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population. *Journal Of Gastroenterology and Hepatology*, 2007; 22(2): 234-239.
20. MA J, et al. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection and *Helicobacter pylori* related gastric cancer, peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Plos One*, 2017; 12(4).
21. NETO A, et al. Gene polymorphism of interleukin 1 and 8 in chronic gastritis patients infected with *Helicobacter pylori*. *Journal Of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 2014; 20(1): 17.

22. ÖZTEKIN M, et al. Overview of *Helicobacter pylori* Infection: clinical features, treatment, and nutritional aspects. *Diseases*, 2021; 9(4): 66.
23. PANIC N, et al. Susceptibility to *Helicobacter pylori* infection: results of an epidemiological investigation among gastric cancer patients. *Molecular Biology Reports*, 2014; 41(6): 3637-3650.
24. RAMIS IB, et al. Relationship of interleukin-1B gene promoter region polymorphism with *Helicobacter pylori* infection and gastritis. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2015; 9(10): 1108-1116.
25. RAZA Y, et al. Combination of Interleukin 1 Polymorphism and *Helicobacter pylori* Infection: an increased risk of gastric cancer in pakistani population. *Pathology & Oncology Research*, 2017; 23(4): 873-880.
26. RECH TF, et al. Analysis of the Influence of Interleukin-1 β Gene Polymorphism on Gastric Inflammatory Response and Precancerous Lesions Development in Patients with Functional Dyspepsia. *Immunological Investigations*, 2020; 49(5): 585-596.
27. SHAH SC, et al. Host Genetic Determinants Associated with *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 2021; 161(5): 21-22.
28. SHARNDAMA HC, et al. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2022; 53(1): 33-50.
29. SICINSCHI LA, et al. Gastric cancer risk in a Mexican population: role of *Helicobacter pylori* *cagA* positive infection and polymorphisms in interleukin 1 and 10 genes. *International Journal of Cancer*, 2005; 118(3): 649-657.
30. SOUZA M, et al. Integrative review: what is it? how to do it? *Einstein (São Paulo)*, 2010; 8(1): 102-106.
31. TANIGUCHI K e KARIN M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Seminars In Immunology*, 2014; 26(1): 54-74.
32. XU W, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology. *Frontiers In Cellular and Infection Microbiology*, 2022; 12.
33. ZENG ZR, et al. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut*, 2003; 52(12): 1684-1689.