



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DA  
RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**

**HELLEN CHRISTINA DE OLIVEIRA SANTOS**

---

**Associação entre polimorfismos genéticos do hospedeiro e  
suscetibilidade à infecção por  
*Helicobacter pylori*: uma revisão sistemática e meta-análise**

---

**Goiânia  
2025**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

**Hellen Christina de Oliveira Santos**

#### 3. Título do trabalho

**Associação entre polimorfismos genéticos do hospedeiro e suscetibilidade à infecção por *Helicobacter pylori*: uma revisão sistemática e meta-análise**

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

**a)** consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

**b)** novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Monica Santiago Barbosa, Professor do Magistério Superior**, em 24/02/2025, às 15:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Hellen Christina De Oliveira Santos, Discente**, em 25/02/2025, às 10:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4768917** e o código CRC **52AE528C**.

---

**HELLEN CHRISTINA DE OLIVEIRA SANTOS**

---

**Associação entre polimorfismos genéticos do hospedeiro e  
suscetibilidade à infecção por  
*Helicobacter pylori*: uma revisão sistemática e meta-análise**

---

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás como pré-requisito para obtenção do título de mestra em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro.

Área de concentração: Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro.

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Santiago Barbosa  
Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo da Silva Santos

**Goiânia  
2025**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Santos, Hellen Christina de Oliveira

Associação entre polimorfismos genéticos do hospedeiro e suscetibilidade à infecção por *Helicobacter pylori* [manuscrito] : uma revisão sistemática e meta-análise / Hellen Christina de Oliveira Santos. - 2025.

CXVIII, 118 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Mônica Santiago Barbosa; co-orientador Dr. Rodrigo da Silva Santos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro, Goiânia, 2025. Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Bactéria. 2. Suscetibilidade genética. 3. Fatores de risco. 4. Doenças gástricas. 5. Medicina de precisão. I. Barbosa, Mônica Santiago, orient. II. Título.

CDU 616-093



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

**ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE HELLEN CHRISTINA DE OLIVEIRA SANTOS** - Aos oito dias do mês de agosto do ano de 2024 (08/08/2024), às 08h30min, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. **MÔNICA SANTIAGO BARBOSA** (IPTSP/UFG), **RODRIGO SAAR GOMES** (IPTSP/UFG) e **VIVIANE LOPES ROCHA** (IPTSP/UFG) para, sob a presidência do primeiro, e em sessão pública realizada por WEBCONFERÊNCIA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: “**Associação entre polimorfismos genéticos do hospedeiro e suscetibilidade à infecção por *Helicobacter pylori*: uma revisão sistemática e meta-análise**”, em nível de MESTRADO, área de concentração em **BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**, de autoria de **HELLEN CHRISTINA DE OLIVEIRA SANTOS**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora, Profa. Dra. **MÔNICA SANTIAGO BARBOSA**, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida à autora da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1492/2017 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata Aprovada ou Reprovada:

Banca Examinadora	Aprovada / Reprovada
Profa. Dra. <b>Mônica Santiago Barbosa</b>	<u>Aprovada</u>
Prof. Dr. <b>Rodrigo Saar Gomes</b>	<u>Aprovada</u>
Profa. Dra. <b>Viviane Lopes Rocha</b>	<u>Aprovada</u>

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata **habilitada**, (**Habilitada ou não Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRA EM BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**, na área de concentração em **BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às \_\_\_\_ 11 \_\_\_\_ h \_\_\_\_ 15 \_\_\_\_ min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de dissertação e para constar eu, **HELOÍSA DE SOUSA VIEIRA**, secretária do Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro, lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Monica Santiago Barbosa, Professor do Magistério Superior**, em 08/08/2024, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Viviane Lopes Rocha, Biomédico**, em 08/08/2024, às 11:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Saar Gomes, Professor do Magistério Superior**, em 08/08/2024, às 12:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4726946** e o código CRC **FED7EFC0**.

---

**Referência:** Processo nº 23070.030165/2024-63

SEI nº 4726946

**Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro da  
Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluna: Hellen Christina de Oliveira Santos**

**Orientadora: Profa. Dra. Mônica Santiago Barbosa**

**Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo da Silva Santos**

**Membros:**

**1. Profa. Dra. Mônica Santiago Barbosa**

**2. Prof. Dr. Rodrigo Saar Gomes**

**3. Dra. Viviane Lopes Rocha**

**4. Profa. Dra. Carla Afonso da Silva**

**5. Profa. Dra. Lara Stefania Netto de Oliveira Leão Vasconcelos**

**Data: 08/08/2024**

*Dedico este trabalho ao meu avô, Antônio Jacob de Oliveira (in memoriam), que, ainda jovem, deixou o interior da Paraíba em busca de melhores condições de vida. Foi ele quem me inspirou a perseguir meus sonhos e a nunca desistir. Chamava-me de doutora mesmo antes de eu concluir minha graduação. Vô, estou no caminho que você acreditou que eu seguiria.*

## Agradecimentos

---

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem Ele eu não seria nada. Obrigada por me conceder saúde, forças e capacidade para concluir o mestrado. Agradeço também à minha família, que me apoiou e suportou muitos momentos de estresse ao longo dessa jornada.

Aos meus pais, que fizeram tudo o que podiam para investir nos meus estudos. Meu pai, Carlos, por ser simplesmente quem ele é! Pai, você é incrível, e tenho tanta sorte de ser sua filha. Obrigada por me ajudar a chegar até aqui, por ser meu melhor amigo, me incentivar e vibrar por mim a cada conquista! A minha mãe, Elisangela, que, embora não entenda muito bem o que eu faço — ela diz: “já tive essa tal de *H. pylori*” — me apoia mesmo assim. Ela se senta, escuta ativamente e é minha parceira de todas as horas. Dizem que mães cujos pés foram impedidos de correr costumam dar à luz a filhas com asas!

Minha irmã Karla, que me ajuda a estudar e me acorda nos meus quinze minutos de descanso entre os estudos. Obrigada, irmã, por me apoiar incondicionalmente, aguentar meus surtos e me dar abraços quando preciso. Ao meu noivo, Thiago, que me incentivou a dar o pontapé inicial no mestrado. Agradeço por ajustar sua rotina à minha, por cuidar de mim e ser um ponto de apoio.

A minha avó Vilma, que conta até para o motorista do Uber que a neta dela faz mestrado, e por me ensinar que muitas coisas se resolvem com um café e boas risadas. A minha avó Helenir, que nunca escondeu o seu orgulho por mim e pelos conselhos valiosos. Aos meus tios, que sempre me dão suporte para avançar. A todos os meus primos, em especial Clayton, Gleice, Henrique, Maria Luiza e Matheus, que me ajudaram desde o início, pela irmandade e pelos incentivos. Amo vocês!

A minha orientadora, Dra. Mônica, que me acolheu em seu laboratório, deixou as portas abertas de seu gabinete para orientações, pela dedicação e por me ensinar a buscar sempre a excelência! Ao meu coorientador, Dr. Rodrigo, que me apresentou ao mundo dos polimorfismos e deixou tudo mais leve. Agradeço por todas as conversas, oportunidades, conselhos, risadas e pelo café do Núcleo de Pesquisas em Neurogenética (Neurogene) rsrs. À Dra. Ângela, que me abraçou em seu laboratório e compartilhou tantos conhecimentos comigo.

Aos meus colegas do Núcleo de Estudos da *Helicobacter pylori*, especialmente aos meus parceiros de projeto Amanda, Diogo e Mariana, por caminharmos juntos e incentivarmos as conquistas uns dos outros. Ao grupo do Neurogene obrigada por me acolherem tão bem. Em especial, à Caroline, que foi minha parceira de todas as horas, passou madrugadas me auxiliando, uma pessoa inteligentíssima que compartilhou conhecimentos comigo e se tornou uma boa amiga!

À Edgard, que fez o que pôde para possibilitar a flexibilidade necessária para eu conciliar trabalho e mestrado simultaneamente. Obrigada por me ajudar a conquistar meus sonhos!

## Sumário

---

<b>Lista de Figuras</b> .....	<b>12</b>
<b>Lista de Tabelas</b> .....	<b>14</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>15</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>16</b>
<b>Capítulo I</b>	
<b>1 - Introdução/Revisão da Literatura</b> .....	<b>17</b>
<b>2 – Justificativa</b> .....	<b>35</b>
<b>3 - Objetivos</b> .....	<b>36</b>
<b>4 – Metodologia Detalhada</b> .....	<b>37</b>
<b>Capítulo II – Resultados - Protocolo</b> .....	<b>44</b>
- Protocolo publicado na plataforma PROSPERO: Association between genetic polymorphisms and host susceptibility infected by <i>Helicobacter pylori</i> : a systematic review and meta-analysis .....	<b>44</b>
<b>Capítulo III – Resultados – Artigo publicado</b> .....	<b>49</b>
- Association between host genetic polymorphisms and susceptibility to <i>Helicobacter pylori</i> infection: a systematic review protocol .....	<b>49</b>
<b>Capítulo IV – Resultados – Artigo aceito pela <i>Brazilian Journal of Biology</i></b> .....	<b>57</b>
- Association between genetic polymorphisms and host susceptibility to <i>Helicobacter pylori</i> infection: a systematic review and meta-analysis.....	<b>57</b>
<b>Conclusões e Perspectivas</b> .....	<b>92</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>94</b>
Anexo I - Tabela de produção científica durante o mestrado.....	94
Anexo II - Checklist JBI para estudos transversais .....	97
Anexo III - Checklist JBI para estudos caso-controle .....	98
Anexo IV - Checklist JBI para estudos coorte .....	99
Anexo V - QR Code da tabela suplementar 01 do capítulo IV.....	100
Anexo VI - Qualis das revistas.....	101
Anexo VII - Comprovante de aceite.....	102
<b>Referências</b> .....	<b>103</b>

---

## Lista de Figuras

### CAPÍTULO I

<b>Figura 1</b> - Imagem da bactéria demonstrando a estrutura flagelar em A e morfologia helicoidal em B .....	17
<b>Figura 2</b> - Formas adaptativas de <i>H. pylori</i> , vistas por microscópio óptico em objetiva de 1000x. A forma intermediária em C está demonstrada pela seta e forma transitória em U, demonstrada em cabeça de seta .....	18
<b>Figura 3</b> - Formas de transmissão de <i>H. pylori</i> .....	19
<b>Figura 4</b> - Prevalência mundial da infecção por <i>H. pylori</i> . .....	21
<b>Figura 5</b> - Panorama mundial da prevalência da infecção por <i>H. pylori</i> em adultos (parte A) e em crianças e adolescentes (parte B) .....	22
<b>Figura 6</b> - Imunologia na Infecção por <i>H. pylori</i> , ilustrando a relação parasito-hospedeiro desencadeada pela presença da bactéria .....	29
<b>Figura 7</b> - Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) e seu possível efeito causal na tradução de proteínas.....	34
<b>Figura 8</b> - Fluxograma PRISMA .....	41

### CAPÍTULO III

<b>Figura 1</b> - <i>PRISMA</i> flowchart, which aims to document the process of study selection accurately, clearly, and uniformly in a systematic review .....	53
--	----

### CAPÍTULO IV

<b>Figura 1</b> - <i>Prisma</i> flowchart demonstrating the process of including studies in this systematic review and metanalysis .....	86
<b>Figura 2</b> – Chart of methodological quality assessment of cross-sectional, case-control and cohort studies .....	87
<b>Figura 3</b> - Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP <i>IL1B-C31T</i> (CC vs. CT + TT and C vs. T).....	88
<b>Figura 4</b> – Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP <i>IL1B-C511T</i> (CC vs. CT + TT and C vs. T) .....	88
<b>Figura 5</b> – Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP <i>TLR1 C&gt;T</i> (CC vs. CT + TT and C vs. T) .....	88
<b>Figura 6</b> – Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP <i>TLR4 A&gt;G</i> (AA vs. AG+GG and A vs. G).....	89
<b>Figura 7</b> – Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP <i>TLR10 A&gt;T</i> (AA vs. AT + TT and A vs. T). .....	89

**Figura 8** – *Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP TNF308 G>A (GG vs GA+AA and G vs. A)*.....90

**Figura 9** – *Funnel plots for the publication bias of the IL1B studies included in the meta-analysis)*.....90

**Figura 10** – *Funnel plots for the publication bias of the studies included in the meta-analysis.*.....91

**Figura 11** – *Funnel plots for the publication bias of the TNF308 G>A studies included in the meta-analysis.*.....91

## Lista de Tabelas

---

### CAPÍTULO I

**Tabela 1** - Critérios de Inclusão de Acordo com o PEO .....38

**Tabela 2** - Estratégia de Busca na Base de Dados NCBI/PubMed. ....39

### CAPÍTULO III

**Tabela 1** - *Inclusion and Exclusion Criteria According to PEO* .....51

**Tabela 2** - *Search strategy in NCBI/PubMed database* .....52

### CAPÍTULO IV

**Tabela 1** – *Search strategy for each database* .....85

## Resumo

---

*Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa considerada carcinógeno do tipo I pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Este microrganismo induz inflamação e alterações moleculares que podem resultar em diferentes desfechos clínicos. Os fatores ambientais, virulência da cepa, sistema imunológico e genética do hospedeiro podem contribuir para severidade das formas clínicas. Neste sentido, o objetivo do estudo foi caracterizar possíveis biomarcadores moleculares do hospedeiro associados à suscetibilidade à infecção por *H. pylori*. Trata-se de uma revisão sistemática seguindo as orientações do PRISMA. A busca bibliográfica foi realizada em cinco bases de dados. Foram incluídos estudos observacionais sem restrição de tempo e idioma e excluídos estudos com animais bem como, aqueles que não respondiam à pergunta norteadora. O protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO sob número CRD42023409085. Todo processo de seleção foi realizado aos pares e discrepâncias solucionadas por um terceiro revisor. A seleção dos artigos foi realizada utilizando o software *Rayyan*. Dos 4683 artigos, apenas 35 estudos foram incluídos na revisão. Foram identificados 43 polimorfismos em 30 genes. Seis polimorfismos foram analisados na meta-análise: *IL1B*-C31T (rs1143627), *IL1B*-C511T (rs16944), *TLR1* C>T (rs4833095), *TLR4* A>G (rs4986790), *TLR10* A>T (rs10004195) e *TNF308* G>A (rs1800629). Duas variantes foram relacionadas com maior suscetibilidade à infecção (*IL1B*-C511T e *TLR4* A>G), enquanto outras duas foram associadas à proteção (*TLR1* C>T e *TLR10* A>T). Nosso estudo realizou um rastreamento de variantes genômicas e caracterizou o perfil genético de risco ao hospedeiro para desenvolvimento da infecção por *H. pylori*, contribuindo dessa maneira para a medicina de precisão.

**Palavras-chave:** Bactéria; Suscetibilidade Genética; Fatores de Risco; Doenças Gástricas; Inflamação; Medicina de Precisão.

## Abstract

---

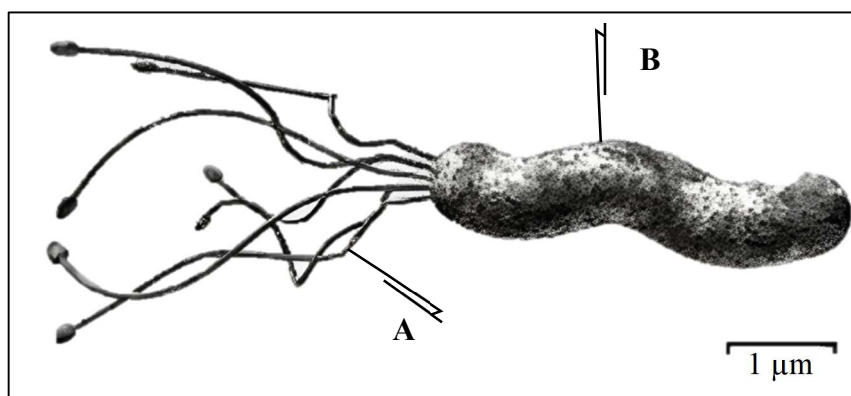
*Helicobacter pylori* is a gram-negative bacterium considered a type I carcinogen by the World Health Organization (WHO). This microorganism induces inflammation and molecular changes that can result in different clinical outcomes. Environmental factors, strain virulence, the immune system, and host genetics can contribute to the severity of clinical forms. In this context, the study aimed to characterize potential host molecular biomarkers associated with susceptibility to *H. pylori* infection. This is a systematic review following the PRISMA guidelines. The literature search was conducted in five databases. Observational studies without time or language restrictions were included, and animal studies as well as those that did not answer the guiding question were excluded. The protocol was registered on the PROSPERO platform under number CRD42023409085. The entire selection process was performed in pairs, with discrepancies resolved by a third reviewer. The selection of articles was carried out using the Rayyan software. Of the 4683 articles, only 35 studies were included in the review. A total of 43 polymorphisms in 30 genes were identified. Six polymorphisms were analyzed in the meta-analysis: *IL1B*-C31T (rs1143627), *IL1B*-C511T (rs16944), *TLR1* C>T (rs4833095), *TLR4* A>G (rs4986790), *TLR10* A>T (rs10004195), and *TNF308* G>A (rs1800629). Two variants were related to increased susceptibility to infection (*IL1B*-C511T and *TLR4* A>G), while two others were associated with protection (*TLR1* C>T and *TLR10* A>T). Our study conducted a genomic variant screening and characterized the host's genetic risk profile for developing *H. pylori* infection, thereby contributing to precision medicine.

**Keywords:** Bacteria; Genetic Susceptibility; Risk Factors; Gastric Diseases; Inflammation; Precision Medicine.

## 1- Introdução/Revisão da Literatura

### 1.1 – *Helicobacter pylori*: Aspectos Microbiológicos

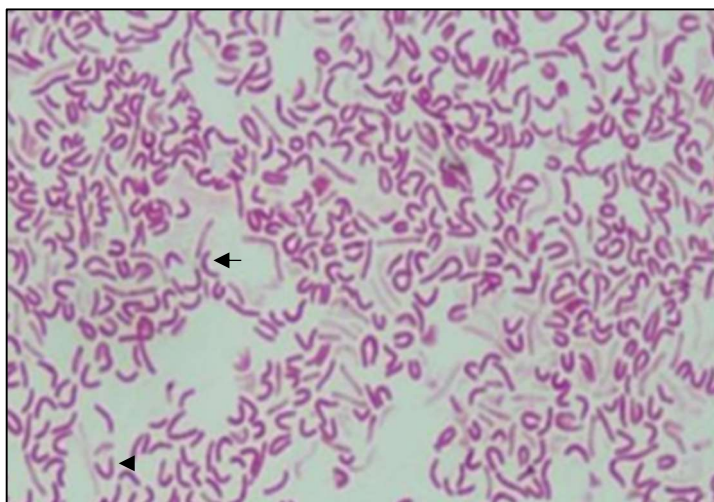
*Helicobacter pylori* é um microrganismo gram-negativo de morfologia bacilar, com dimensões que abrangem uma faixa de 1,5 a 10,0 $\mu$ m de comprimento e 0,3 a 1,0 $\mu$ m de largura. Além disso, é caracterizado pela presença de 4 a 6 flagelos embainhados, conforme evidenciado na Figura 1. Trata-se de uma bactéria fastidiosa, ou seja, necessita de condições específicas para o crescimento, tais como altas concentrações de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e baixos níveis de oxigênio (microaerofilia), características comuns à maioria dos membros do seu gênero. Essa bactéria demonstra positividade para as enzimas catalase, urease e oxidase; não realiza fermentação de carboidratos, mas é capaz de metabolizar aminoácidos através da via fermentativa (Brito et al. 2019; Kusters et al. 2006; Quaglia & Dambrosio 2018).



**Figura 1** – Imagem da bactéria demonstrando a estrutura flagelar em A e morfologia helicoidal em B.

Fonte: Adaptado de Marshall, 2002.

Quando exposta a circunstâncias ambientais desafiadoras, como aumento da pressão de oxigênio, variações de temperatura e pH, prolongada incubação e exposição a agentes antibacterianos, a bactéria sofre alterações em sua morfologia, alterando de espiral para cocoide. A adaptação celular a condições adversas pode dar origem a outros tipos de formas; as formas intermediárias em C e transitórias em U (Figura 2), que indicam um estado inativo, porém cultivável. Além disso, as formas cocoides, que apontam para um estado bacteriano inviável e não cultivável, são mais frequentes em ambientes com recursos energéticos limitados (Sarem & Corti 2016; Reshetnyak & Reshetnyak 2017).



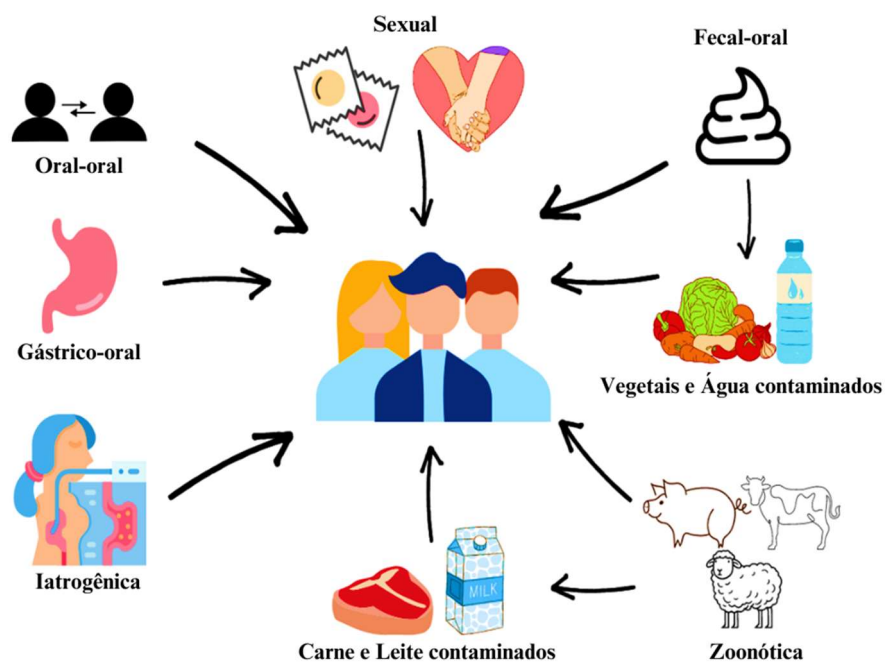
**Figura 2** – Formas adaptativas de *H. pylori*, vistas por microscópio óptico em objetiva de 1000x. A forma intermediária em C está demonstrada pela seta e forma transitória em U, demonstrada em cabeça de seta.

Fonte: Reshetnyak & Reshetnyak 2017.

O crescimento de *H. pylori* exige um meio de cultura complexo enriquecido com componentes como sangue, soro, carvão, amido ou gema de ovo. Além disso, a bactéria requer condições de microaerofilia e uma faixa de temperatura de  $33,5^{\circ}\text{C} \pm 3,5$  para o seu desenvolvimento. Devido a essa natureza fastidiosa, é desafiador o processo de cultivo e isolamento dessa bactéria. Nos meios de cultura, as colônias deste microrganismo geralmente se apresentam como pequenos pontos translúcidos e incolores (Murray et al. 2016; Reshetnyak & Reshetnyak 2017).

## 1.2 - Vias de Transmissão

A transmissão de *H. pylori* pode ocorrer por vias oral-oral, fecal-oral, iatrogênica, zoonótica e através do consumo de água e alimentos contaminados, conforme figura 3 (Moreno et al. 2003; Quaglia & Dambrosio 2018).



**Figura 3** - Formas de transmissão de *H. pylori*

A forma de transmissão pessoa a pessoa é crucial para propagação da bactéria, como evidenciado pelas elevadas taxas de prevalência entre indivíduos que residem em condições de aglomeração humana. Ainda não é factível discernir se a via de transmissão predominante é de natureza oral-oral ou fecal-oral. É possível que ambas desempenhem papéis significativos em diferentes níveis populacionais (Atapoor et al. 2014; Aziz et al. 2015; Talaei et al. 2015; Öztekin et al. 2021).

A bactéria mantém sua integridade durante o processo de digestão, desde o estômago até o duodeno, o que torna possível a transmissão fecal-oral. O mecanismo preciso de transmissão por essa via ainda não é totalmente compreendido; no entanto, é conhecido que através dessa via ocorra a disseminação da bactéria em água e alimentos (Linz et al. 2007; Aziz et al. 2015).

A via iatrogênica ocorre quando a bactéria é transmitida por sondas e endoscópios que entraram em contato com a mucosa gástrica ou secreções gástricas de pacientes previamente infectados e não foram devidamente esterilizados, antes de serem usados em outros pacientes, especialmente em procedimentos com limpeza manual do equipamento. Esses instrumentos médicos podem se tornar vetores de disseminação da bactéria entre diferentes indivíduos, aumentando o risco de infecção. É importante ressaltar que a negligência na esterilização adequada desses equipamentos pode contribuir para a propagação da infecção (Teixeira et al. 2017).

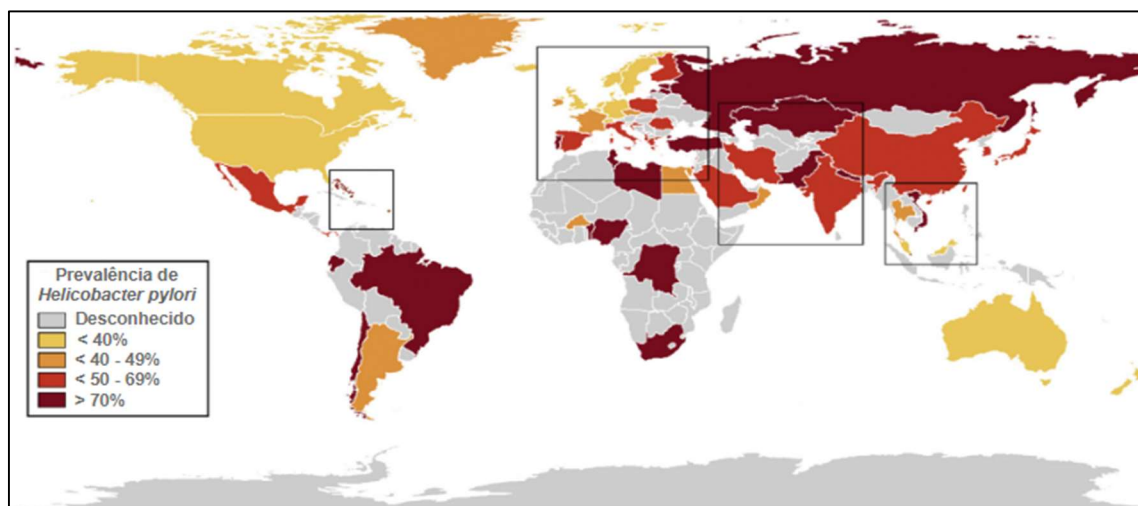
A via zoonótica envolve a transmissão entre animais e seres humanos e pode incluir uma variedade de agentes, como cães, gatos, ovelhas, javalis e outros mamíferos. Algumas pesquisas já exploraram a possível presença de *H. pylori* em produtos de origem animal, como leite de ovelha e vaca, além de carnes provenientes desses animais. No entanto, a compreensão completa desse mecanismo ainda não está completamente esclarecida (Mladenova-Hristova et al. 2017; Kubota et al. 2021; Ashaolu et al. 2022).

Por meio do contato sexual, é plausível considerar que a bactéria possa ser transmitida durante práticas sexuais envolvendo contato anal-oral, porém alguns estudos têm levantado a possibilidade de que indivíduos infectados possam transportar a bactéria, temporariamente ou permanentemente, através da uretra e da vagina. No entanto, os mecanismos específicos de transmissão e contaminação ainda carecem de esclarecimento detalhado. Estudos que analisaram diversas perspectivas encontraram uma ligação entre os parceiros de indivíduos infectados por *H. pylori*, especialmente quando um dos parceiros possuía refluxo gastroesofágico, porém isso sugere uma possível transmissão oral-oral, não sexual (Eslick 2000; Dimitriadi 2014; Sgambato et al, 2018).

### **1.3 - Epidemiologia**

*H. pylori* infecta mais de 40% da população mundial; sua prevalência global em adultos diminuiu de 50 a 55% para 43% de 2014-2020. Essa melhoria pode ser atribuída principalmente ao aumento do status socioeconômico, ao avanço dos padrões de vida e às melhores condições de higiene. Além disso, o aumento do uso de antibióticos e protocolos de terapias de erradicação, contribuíram para esse cenário (Hooi et al. 2017; Liou et al. 2020; Park et al. 2021).

A taxa de incidência pode chegar em até 90% em países em desenvolvimento, o que contrasta com países desenvolvidos, nos quais a taxa é inferior a 40% (Garza-González et al. 2014; Bassagh et al. 2019). Observa-se uma menor prevalência nos continentes da Oceania (24,4%) e América do Norte (37,1%). Nas regiões da Ásia (54,4%), América Latina e América Central (63,4%) e África (79,1%) apresentam índices notavelmente mais elevados de prevalência (Figura 4) (Fitzgerald & Smith 2021; Yuan et al. 2022).

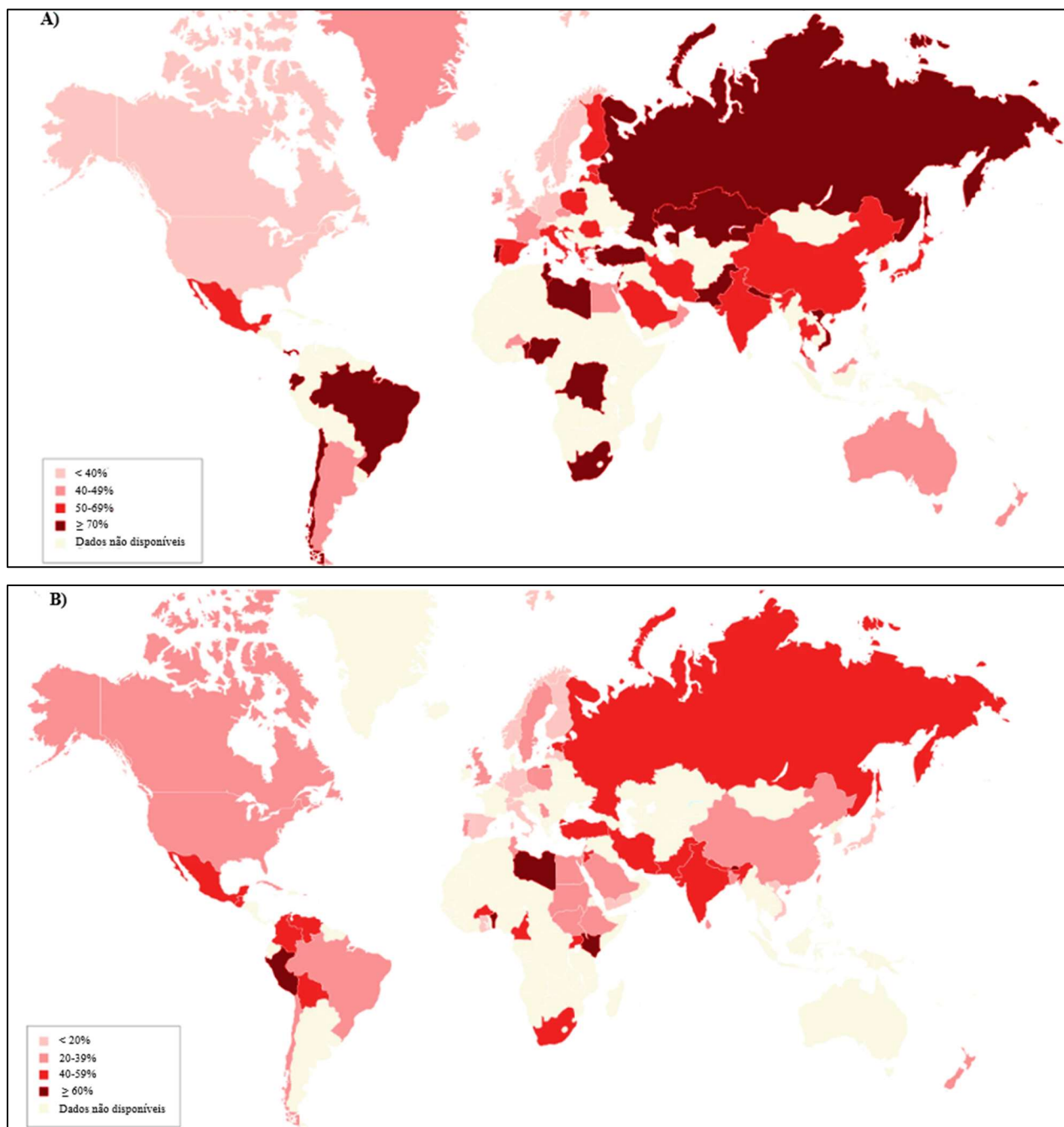


**Figura 4** - Prevalência mundial da infecção por *H. pylori*

Fonte: Adaptado de Hooi et. al. 2017

A infecção é adquirida principalmente na infância e adolescência, embora também possa ocorrer na idade adulta, com uma probabilidade ligeiramente menor. Além disso, vários fatores, como o estilo de vida, o ambiente de moradia, o nível educacional, o status socioeconômico e o tamanho da família, têm um impacto significativo na disseminação da infecção (Ding et al. 2015).

A prevalência da infecção é maior em adultos do que em crianças, porém a incidência global em crianças no período de 2014 a 2022 manteve-se significativa, permanecendo em média de 32,3%, conforme figura 5A (Yuan et al. 2022). Em adultos a prevalência é mais elevada na África, Mediterrâneo Oriental, Rússia, América Central e América do Sul (Fitzgerald & Smith 2021). Em crianças e adolescentes, de 2000 a 2021, a prevalência foi inferior à dos adultos na Rússia, regiões do Pacífico Ocidental e na Europa, conforme ilustrado na Figura 5B (Yuan et al. 2022).



**Figura 5** - Panorama mundial da prevalência da infecção por *H. pylori* em adultos (A) e em crianças e adolescentes (B).

Fonte: Adaptado de Malfertheiner et al. 2023.

No contexto brasileiro, observa-se contrastes relacionados à infecção por *H. pylori*. Notavelmente, a região Norte apresenta uma prevalência mais elevada (80%), seguida pelo Centro-oeste (69,2%) (Ramos et al. 2019), Nordeste (68,2%) e Sudeste (65%). Esses achados apontam para uma possível associação entre os fatores socioeconômicos e a infecção pela bactéria. O que está em consonância com as formas de contágio de *H. pylori*,

principalmente a transmissão via fecal-oral e oral-oral (Ferrari et al. 2019; Leja et al. 2019; Sjomina et al. 2018).

A epidemiologia da infecção por *H. pylori* é influenciada pelos fatores genéticos do hospedeiro que podem contribuir para a sua suscetibilidade. Um exemplo pode ser observado na ilha de Sumatra, na Indonésia, onde a prevalência da infecção por essa bactéria é substancialmente menor entre os povos Java e Malay, mas significativamente maior entre os Batak. Indicando que pode haver uma associação entre a infecção e a genética do hospedeiro (Syam et al. 2021).

#### **1.4 - Fatores de Risco para a Infecção por *H. pylori***

Populações com baixa escolaridade geralmente demonstram ter menor conhecimento sobre higiene e desinfecção, o que, por sua vez, aumenta o risco de infecção por *H. pylori*, devido às diferentes formas de transmissão da bactéria (Ekundayo et al. 2023). Na zona rural, as taxas de infecção são mais elevadas devido aos acessos limitados às condições de saneamento básico, escolaridade e saúde (Li et al. 2020).

A bactéria já foi identificada em diversas fontes de água, incluindo água potável, água doce, água de poços, água estuarina, água salgada e produtos marinhos. Essas fontes hídricas representam uma via de transmissão da infecção, destacando sua importância como um vetor potente para a propagação da doença (Moreno & Ferrús 2012).

A nutrição exerce um papel essencial na origem de neoplasias gástricas. A ingestão elevada de alimentos salgados, carnes processadas e carne vermelha proveniente de animais alimentados com grãos está correlacionada a um notável aumento nas probabilidades de desenvolvimento do câncer gástrico. Em contrapartida, o consumo regular de frutas e vegetais desempenha uma função protetora contra essa neoplasia (Besagio et al. 2021).

A probabilidade de infecção por *H. pylori* pode aumentar consideravelmente quando um membro da família é portador da bactéria. Isso depende, em grande parte, dos hábitos de vida, da adoção de práticas de higiene adequadas e da conscientização sobre a importância de evitar a contaminação cruzada. As vias de transmissão comuns entre os membros da família englobam a partilha de utensílios e alimentos, a prática de mastigar os alimentos antes de alimentar as crianças, o ato de beijar, o consumo de água potencialmente contaminada e maus hábitos de higiene (Nahar et al. 2009; Osaki et al. 2015; Bruce et al. 2015).

O tabagismo, o consumo de bebidas alcoólicas, a ingestão de alimentos ultraprocessados, uma dieta rica em carboidratos refinados e o consumo de alimentos defumados e carne seca são fatores significativos no aumento do risco de câncer gástrico. Esses hábitos alimentares e comportamentais desempenham um papel relevante nesse cenário. Além disso, esses hábitos de estilo de vida também estão correlacionados com um maior risco de infecções por *H. pylori* (La Torre et al. 2009; Gonzalez et al. 2012).

O hábito de fumar exerce um impacto indireto nas condições gastroduodenais ao interferir nos mecanismos de proteção da mucosa. Isso ocorre devido à redução da produção de bicarbonato e à inibição da renovação das células epiteliais, resultando em mudanças na proliferação das células da mucosa. Como resultado, há um aumento subsequente do risco de infecção (Wu & Cho 2004; Zhang et al. 2012).

O álcool pode aumentar o risco de câncer gástrico devido à indução de apoptose e à geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, bem como ao aumento da expressão da enzima aldeído desidrogenase. No entanto, a relação entre o consumo de álcool e *H. pylori* permanece incerta e requer mais investigação (Liu et al. 2016). Além disso, o consumo de vegetais crus demonstrou uma associação limitada com a infecção pelo microrganismo, enquanto o consumo de leite não pasteurizado revelou uma associação significativa com a infecção (Wu & Cho 2004; Zhang et al. 2012).

Fatores genéticos são considerados de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. Mutações em genes como a *p53*, responsável pela regulação do ciclo celular e pela prevenção de mutações genéticas, e a redução da expressão da e-caderina, auxilia na manutenção da adesão celular e da integridade do tecido epitelial, favorecem o desenvolvimento e o surgimento de neoplasias gástricas (Purwar et al., 2023).

## **1.5 - Fatores de Virulência**

*H. pylori* possui diversos fatores de virulência que exercem influência sobre as respostas celulares do hospedeiro e as vias de sinalização. Esses fatores de virulência desempenham um papel essencial em processos de adesão à célula hospedeira, contribuem para a sobrevivência no ambiente ácido e auxiliam na nutrição bacteriana que são cruciais no processo de colonização da mucosa gástrica (Baj et al 2021).

O lipopolissacarídeo (LPS) é um dos principais fatores de virulência de *H. pylori*. Incorporado na membrana externa bacteriana, o LPS atua como uma barreira protetora contra substâncias potencialmente tóxicas. Consiste em três componentes principais: o

oligossacarídeo central, a região lipídica A e o antígeno O, sendo o colesterol considerado fundamental para a manutenção da estrutura do LPS (Stein et al. 2017).

Esta endotoxina induz quantidades excessivas de outras interleucinas e mediadores imunológicos, como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-12, IL-18; resultando em úlceras pépticas, gastrite aguda e crônica, e subsequente carcinogênese gástrica. Além disso, o LPS tem a capacidade de ativar neutrófilos, o que aumenta as reações de estresse oxidativo (Shimoyama et al. 2011).

A motilidade flagelar é essencial para a entrada da bactéria na mucosa gástrica. Duas proteínas flagelina, Fla-A e Fla-B, constituem os principais componentes do filamento flagelar. Essas proteínas conseguem adaptar suas sequências de aminoácidos, o que evita a ativação do sistema imunológico inato através do Receptor Toll-like 5 (TLR-5). A motilidade dos flagelos é alimentada pela energia gerada a partir da hidrólise da ureia, o que explica os movimentos quimiotáticos das bactérias em direção à ureia uma vez que essa hidrólise fornece a energia necessária para a movimentação dos flagelos (Andersen-nissen et al. 2005; Johnson & Otteman 2018; Yoshiyama & Nakazawa 2000).

A hidrólise da ureia é realizada pela enzima urease, onde há a quebra da ureia em amônia e dióxido de carbono. Em seguida, o dióxido de carbono é decomposto em uma segunda molécula de amônia e ácido carbônico. Esse processo de hidrólise, que aumenta o pH no ambiente gástrico, permite que a bactéria sobreviva a breves períodos no lúmen gástrico onde o pH é muito baixo (Sidebotham et al. 2003).

A catalase é uma enzima que converte o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio. Ela desempenha um papel central em diversos processos patológicos, incluindo inflamação, inibição da apoptose e indução de mutagênese, podendo resultar na formação de tumores. A catalase é ativada tanto no citoplasma quanto no periplasma, e sua expressão também pode ocorrer na superfície bacteriana. Esta enzima é envolvida na proteção de *H. pylori* contra a morte mediada pelo complemento, contra oxidantes e estresse oxidativo; além de ser crucial para a sobrevivência bacteriana na superfície das células fagocíticas (Harris & Hazell 2003).

O microrganismo apresenta diversos genes de virulência específicos de cepas, além dos fatores de virulência constitutivos. Entre esses genes específicos das cepas, estão o gene A da citotoxina vacuolizante (*vacA*), o gene A associado a citotoxina (*cagA*), o gene promotor da úlcera duodenal (*dupA*), aqueles induzidos pelo contato com o epitélio (*iceA*). Os genes que traduzem em Proteínas de Membrana Externa (OMPs) abrangem a adesina de ligação ao antígeno do grupo sanguíneo (*babA*), a proteína inflamatória de membrana

externa (*oipA*), *homB* e *sabA*. Os genes *cagA* e *vacA*, são os mais estudados em função do seu papel bem estabelecido na associação dos desfechos clínicos da infecção por *H. pylori* (Alvi et al. 2011; Ansari & Yamaoka 2019; Whitmire & Worku et al. 2019).

As OMPs representam um amplo grupo de proteínas que asseguram uma colonização prolongada por meio de interações específicas com os receptores do hospedeiro. Acredita-se que cerca de 4% do genoma da bactéria seja responsável pela codificação das OMPs, indicando a grande importância dessas proteínas no ciclo de vida bacteriano. Várias OMPs foram minuciosamente descritas até o momento, com a maioria dos estudos centrado nos genes *babA*, *oipA*, *homB* e *sabA* (Whitmire & Worku et al. 2019).

Três tipos alélicos de *bab* foram identificados: *babA1*, *babA2* e *babB*; sendo o gene *babA2* um dos mais estudados por expressar a proteína BabA, que permite a adesão da bactéria e a entrega de outros fatores de virulência, como toxinas, promovendo danos diretos ou indiretos de tecidos do hospedeiro através da infiltração de granulócitos e a liberação de IL-8, o que resulta no aumento da inflamação gástrica (Hassan et al. 2019; Fujimoto et al. 2007). HomB, codificada pelo gene *homB*, também é considerada uma adesina por facilitar a adesão às células epiteliais gástricas do hospedeiro, assim como outras OMPs ela também induz a produção de IL-8, resultando em dano à mucosa gástrica (Oleastro et al. 2008).

A OipA, codificada pelo gene *oipA*, é associada à adesão bacteriana e colonização. Sua expressão está relacionada à indução de distúrbios gastrointestinais. Cepas que expressam OipA são mais propensas a causar inflamação grave, com predominância de IL-8, na mucosa gástrica em comparação com cepas que não expressam. Esta proteína está envolvida na translocação de CagA para as células epiteliais gástricas do hospedeiro, isso pode ser a razão pela qual cepas positivas para CagA tendem a apresentar uma expressão mais acentuada de OipA (Teymournejad et al. 2017).

Além dos antígenos do grupo sanguíneo Lewis<sup>b</sup>, os antígenos sialil-Lewis<sup>x</sup> e sialil-Lewis<sup>a</sup> são considerados receptores funcionais que possibilitam a adesão da *H. pylori*, porém são mais comumente expressadas na mucosa gástrica após inflamação crônica. Eles são identificados pela adesina SabA, codificada pelo gene *sabA*, que se liga ao ácido siálico correspondente. Ao contrário de SabA, seu análogo SabB não tem capacidade efetora de aderir aos receptores sialil-Lewis<sup>x</sup> e sialil-Lewis<sup>a</sup>. Semelhante a *oipA*, a expressão de *sabA* é regulada pela capacidade da cepa de produzir proteínas funcionais (Mahdavi et al. 2002; Yamaoka 2008).

O gene de virulência *cagA* é o mais caracterizado em *H. pylori* e está localizado no final do cagPAI, uma ilha de patogenicidade da bactéria que codifica um sistema de secreção do tipo IV (T4SS). A proteína CagA é injetada nas células por meio do pilus formado pelo T4SS, o que desencadeia a desregulação da transdução do sinal homeostático das células epiteliais gástricas. Isso resulta na indução de respostas pró-inflamatórias que levam à inflamação crônica da mucosa gástrica e à promoção da carcinogênese, mediante a modulação da apoptose, perturbação da polaridade celular e instabilidade genética (Backert & Blaser 2016).

Considerado a primeira oncoproteína bacteriana, CagA estimula a carcinogênese por meio de diversas vias que impactam a função de proteínas supressoras de tumores, como o fator de transcrição 3 relacionado à corrida (RUNX3) e a proteína promotora da apoptose P53 2 (ASPP2). É notório que mutações em *p53* ocorrem com maior frequência em tumores provocados por cepas positivas para CagA do que em cepas negativas (Bergé & Terradot 2017; Shibata et al. 2002).

Presente em todas as cepas de *H. pylori*, a citotoxina VacA têm como função principal a formação de poros na membrana celular. Desencadeia mecanismos de ação e patogenicidade que dependem do tempo de exposição às células hospedeiras. Em exposições curtas, VacA promove vias de autofagia nas células, enquanto em exposições crônicas, propicia a formação de autofagossomos e de vacúolos intracelulares, viabilizando a sobrevivência da bactéria. VacA representa um dos fatores de virulência essenciais para a colonização bacteriana e a persistência no epitélio gástrico (Keikha et al. 2020)

A presença destes fatores é um alto indicador de virulência e patogênese, e os danos induzidos por essas toxinas, podem manifestar desfechos patológicos. Por exemplo, diversos estudos indicaram que tanto CagA, uma potente toxina bacteriana, quanto VacA estão associados à ocorrência de gastrite aguda e ao desenvolvimento de câncer, como o adenocarcinoma gástrico (Breurec et al. 2012; Matos et al. 2013).

DupA, expressa pelo gene *dupA*, é associada a formação de úlceras duodenais, bem como ao risco de gastrite, porém ela não está relacionada ao desenvolvimento ou ao risco de câncer gástrico. Curiosamente, é considerada como um fator protetor a carcinogênese gástrica. Essa proteína estimula a secreção de urease e IL-8 na região do antro, e contribui para o desenvolvimento de gastrite. Além disso, induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias e aumenta o risco de úlceras duodenais (Abadi 2014; Douraghi et al. 2008).

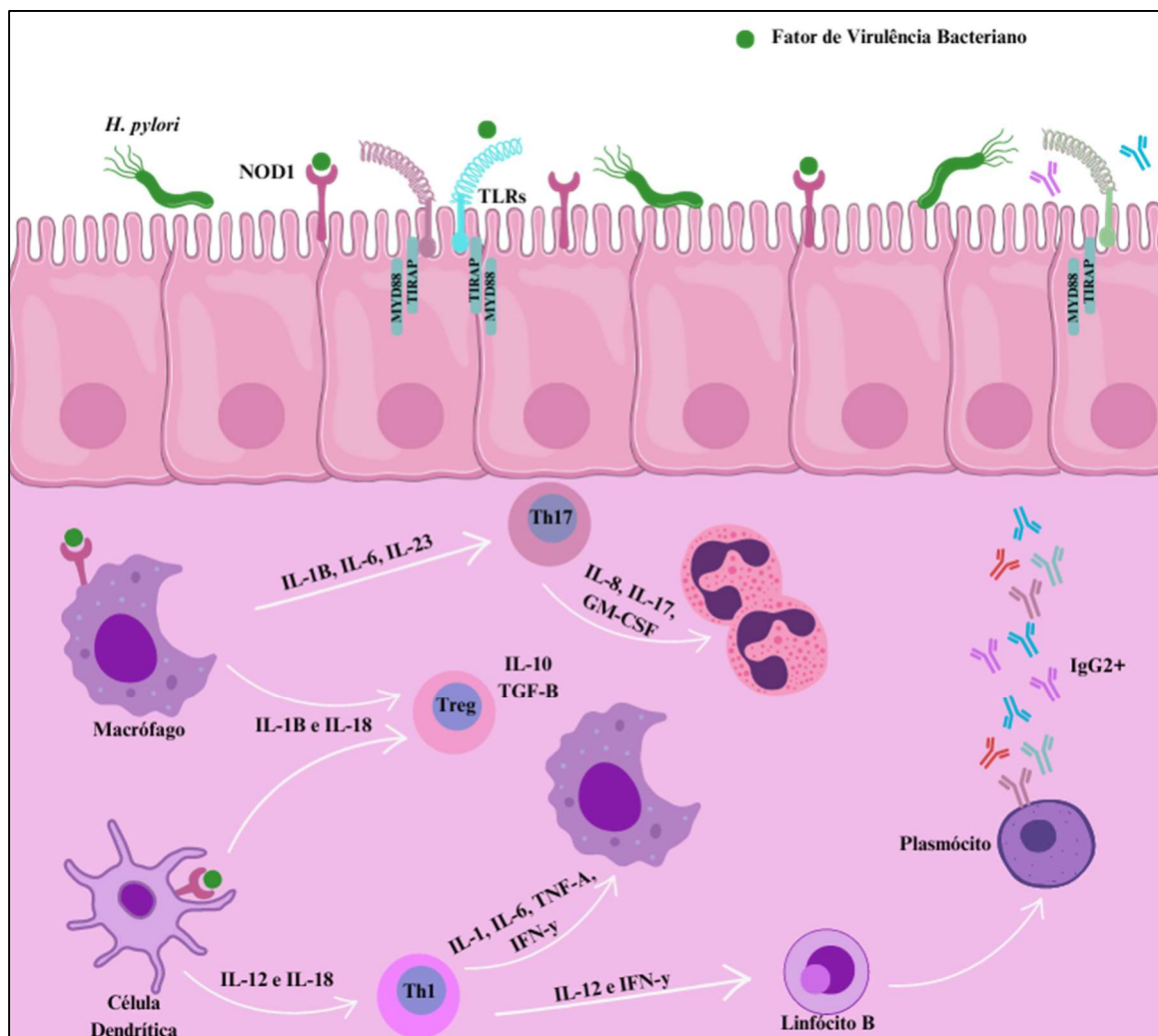
A proteína IceA, expressa pelo gene *iceA*, é uma descoberta recente e, portanto, uma das menos documentadas. Sua expressão aumenta quando *H. pylori* se liga às células

epiteliais gástricas. Além disso, IceA, é considerada um possível biomarcador de gravidade de patologias gastrointestinais induzidas por *H. pylori*. Existem duas variantes da proteína, a IceA1 e a IceA2 (Shiota et al. 2012). As cepas de IceA1 têm maior propensão a induzir danos oxidativos ao DNA, tornando-as marcadores de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico. Além disso, as cepas positivas para IceA1 induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-8, em grandes quantidades (Ma et al. 2010). Por outro lado, o IceA2 está associada à dispepsia não péptica e à gastrite atrófica. Cepas IceA2 positivas, induzem a infiltração de linfócitos e granulócitos (Chiurillo et al. 2010). Ambas as variantes desempenham um papel significativo no desenvolvimento de várias condições gastrointestinais, como gastrite, úlcera gástrica, dispepsia funcional, inflamação antral e câncer gástrico (Nishiya et al. 2000).

*H. pylori* consegue se adaptar a condições altamente ácidas do ambiente gástrico, estabelecendo uma infecção persistente e interferindo funcionalmente no organismo do hospedeiro. Isso culmina na instauração da patogênese gástrica e, conseqüentemente, no desenvolvimento de processos carcinogênicos (Zhong et al. 2016). Ainda que a maioria dos indivíduos portadores de *H. pylori* não manifeste sintomas, a infecção pelo microrganismo pode desencadear uma variedade de condições patológicas, tais como gastrites, úlceras pépticas, adenocarcinomas gástricos e linfomas MALT (Fischbach & Malfertheiner 2018).

## **1.6 – Aspectos imunológicos da Infecção por *H. pylori***

Quando *H. pylori* inicia a colonização do estômago ativa o sistema imune inato, seja pela presença da bactéria ou por algum fator de virulência do microrganismo e posteriormente o sistema imune adaptativo. Inicialmente a resposta inflamatória é marcada pelo recrutamento de neutrófilos, linfócitos, macrófagos e células dendríticas. A resposta imune se inicia com os receptores de superfície presentes em células epiteliais gástricas e apresentadoras de antígenos. As integrinas têm a capacidade de identificar fatores de virulência excretados pela bactéria, enquanto os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os receptores Toll-like (TLR) e o receptor 1 do domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos (NOD1), interagem com Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) bacterianos (Figura 6) (Suzuki et al. 2002, Schmausser et al. 2004, Watanabe et al. 2010).



**Figura 6** - Imunologia na Infecção por *H. pylori*, ilustrando a relação parasito-hospedeiro desencadeada pela presença da bactéria.

A ativação das células TCD4<sup>+</sup> virgens pelas apresentadoras de antígenos (HLA/MHC), mediada pela produção de IL-12 e IL-18, leva à diferenciação para Th1, que são responsáveis pela imunidade mediada por células, secreta citocinas como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (Figura 6). Isso ocorre por meio da ativação dos fatores de transcrição T-bet e Stat 4. Embora a resposta Th1 seja eficaz contra *H. pylori*, ela também é altamente inflamatória, e contribui para o desenvolvimento de doenças na mucosa gástrica, como gastrite atrófica, hiperplasia epitelial e metaplasia intestinal (Yamauchi et al. 2008; Bimczok et al. 2010).

O Th2, que auxilia na formação de anticorpos, geralmente é predominante na resposta a microrganismos extracelulares, não é fortemente associado às infecções por *H. pylori*. Quando ativadas, são caracterizadas por células secretoras de IL-13 e induzem a

produção de IgG1. Este tipo de resposta foi observado em pacientes com metaplasia intestinal relacionada a *H. pylori* (Taylor et al. 2008, Marotti et al. 2008).

As células dendríticas estimuladas por *H. pylori* são potentes indutoras de células Th17, mediadora de inflamação e produtora de citocinas como IL-17, IL-8 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (Figura 6). Além disso, estimula a produção de IL-1B e IL-23. As células Th17 permanecem na corrente sanguínea e mucosa gástrica, mesmo após a erradicação da bactéria. Essa persistência é influenciada pelos níveis de IL-1B, estabelecendo uma relação que tem como resultado uma inflamação crônica, mesmo na ausência da bactéria (Zhuang et al. 2011; Serelli-Lee et al. 2012).

A diferenciação do perfil de Th é influenciada por agentes produzidos pela bactéria, como por exemplo, fatores de virulência bacterianos ou lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) e por meio de citocinas, o que influencia o perfil Th1. Na ausência destes fatores é preferido o perfil Th2 (Perussia & Loza 2003).

Os PAMPs bacterianos podem se ligar aos TLRs localizados na superfície das células epiteliais gástricas. Dentre essas interações, a mais investigada na imunologia da infecção por *H. pylori* envolve a associação do LPS com o TLR-4 mediado por MD-2. Este complexo inicia as vias de transdução de sinal que podem ser por MYD88/TIR/NF-kB ou por TIRAP/TRAM/IRF3 e induzem a produção de citocinas e componentes da resposta imune inata (Figura 6) (Ishihara et al. 2004; Kutikhin 2011).

Os antígenos de *H. pylori*, podem se ligar fortemente também ao TLR-2, nas células epiteliais gástricas, com ativação de células B e indução das células T reguladoras (Tregs). Esse processo resulta em uma redução eficaz da colonização por *H. pylori* e na supressão da imunopatologia gástrica induzida pela presença da bactéria no ambiente gástrico. (Sayi et al. 2011).

As Tregs são supressoras da função efetora das células T e regulam a relação imunidade e infecção. Essas células produzem citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e TGF-B. Esporadicamente, resultam na persistência do patógeno na mucosa, sendo encontrado um aumento de Tregs em infecções crônicas. Este processo de persistência na mucosa, está relacionado com a gastrite crônica e adenocarcinoma gástrico (Arnold et al. 2012; Cheng et al. 2012).

### **1.7 - Diagnóstico da Infecção por *H. pylori***

O diagnóstico da infecção por *H. pylori* pode ser realizado por meio de métodos não invasivos e por alternativas invasivas. Os métodos invasivos requerem coleta de amostras de biópsia durante a endoscopia (Chey & Wong 2007; Hunt et al. 2017).

Entre os métodos não invasivos, destacam-se o teste respiratório da ureia marcada, o teste de antígeno fecal e a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) de fezes. O teste respiratório da ureia marcada tem alta sensibilidade e especificidade. Nesse procedimento, o paciente ingere uma cápsula contendo 50mg de ureia marcada com  $C^{13}$  ou  $C^{14}$ . A presença de urease bacteriana quebra a ureia, liberando dióxido de carbono, que é detectado nas amostras expiradas. Para garantir a precisão do teste, o paciente deve suspender o uso de inibidores de bomba de prótons (IBPs) por duas semanas e parar o uso de antibióticos por quatro semanas para evitar resultados falsos negativos (Chey & Wong 2007; Wang et al. 2015).

O teste de antígeno fecal é um exame altamente confiável. Emprega diversas técnicas, que incluem o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), o ensaio imunocromatográfico e o imunoensaio quimioluminescente (Chey & Wong 2007).

A PCR, com alta sensibilidade e especificidade que ultrapassam os 95%, pode ser invasiva e não invasiva dependendo das amostras biológicas que podem ser urina, fezes, suco gástrico, biópsia gástrica, com foco em *ureA*, *glmM*, *ureC* e ácido ribonucleico ribossomal (rRNA) 16S (*hpx*) na amostra para a detecção da bactéria (Wang et al. 2015).

Os métodos invasivos para o diagnóstico da infecção por *H. pylori* incluem histopatologia, Teste Rápido de Urease (TRU), cultura e PCR de amostras de biópsia. A histopatologia consiste na análise da estrutura da mucosa gástrica após a coleta de biópsia e é amplamente empregada. Ela permite a avaliação do grau de danos patológicos, como gastrite, atrofia gástrica, metaplasia intestinal e câncer (Braden 2012; Batts et al. 2013; Lee & Kim 2015).

O TRU é um método direto e robusto para detecção da presença da bactéria. A abordagem se baseia na identificação da atividade da enzima urease bacteriana nas amostras de biópsia. Nesse procedimento, pequenos fragmentos de tecido da biópsia são introduzidos em um meio contendo ureia. A urease bacteriana presente na amostra decompõe a ureia em dióxido de carbono e amônia, o que eleva o pH do meio, criando uma condição alcalina. Esse método é uma ferramenta valiosa para o diagnóstico da infecção por *H. pylori* (Graham & Miftahussurur 2018).

A cultura de *H. pylori* é um método de detecção específico, porém com sensibilidade limitada devido às exigências e dificuldades no crescimento da bactéria. O

inóculo proveniente de uma amostra de biópsia gástrica proporciona uma boa especificidade. O transporte da amostra deve ser rápido e eficiente através do meio específico Stuart, solução salina a 0,9% ou com uréia, antes da cultura. Os meios de cultura ideais para o crescimento são o ágar Pylori, ágar Skirrow, ágar Wilkins-Chalgren, ágar sangue Columbia, ágar Brucella, ágar infusão de cérebro e coração, e ágar triptona de soja enriquecido com sangue de ovelha. Podem ser adicionados antibióticos no meio de cultura para que haja seletividade para *H. pylori* (Grove et al. 2001; Ndip et al. 2003; Park et al. 2011; Gong et al. 2015; Wang et al. 2015).

### **1.8 – Epidemiologia Genética e Medicina de Precisão**

A Epidemiologia Genética dedica-se a compreender etiologia, distribuição e doenças familiares, especialmente as de origem genética, que contribuem para o desenvolvimento de doenças, além de analisar os efeitos conjuntos de genes e fatores não genéticos (Burton et al. 2005).

Resultado da integração de duas ciências, genética e epidemiologia, a epidemiologia genética incorpora os principais elementos de populações definidas, típicos da epidemiologia, ao mesmo tempo em que investiga as interações entre genes e ambiente. O propósito central da epidemiologia genética é discernir se a estrutura genética possui um componente causal e qual a proporção relativa desse efeito genético em relação aos impactos ambientais. Além disso, engloba elementos não genéticos, desde o ambiente intrauterino até os efeitos físicos e químicos, aspectos comportamentais e sociais (Kaprio 2000).

Um princípio fundamental na Epidemiologia Genética é a análise de ligação genética, que investiga se um marcador específico é hereditariamente associado a uma doença dentro de uma família. Importante destacar que o marcador e a variação genética não precisam obrigatoriamente estar situados no mesmo gene. Este método procura identificar a relação entre a transmissão de determinados marcadores e a presença da doença, e contribui para a compreensão dos mecanismos envolvidos (Burton et al. 2005).

Atualmente existem ferramentas de epidemiologia genética para *H. pylori* que permitem o rastreamento da estrutura molecular da cepa, análise de evolução e vigilância genômica e epidemiológica (Jiang et al. 2021). Adicionalmente, possibilita a realização de pesquisas abrangentes, como estudos de associação genômica, para explorar a conexão

genética entre a bactéria e desfechos clínicos, como a úlcera péptica e câncer gástrico (Wu et al. 2021).

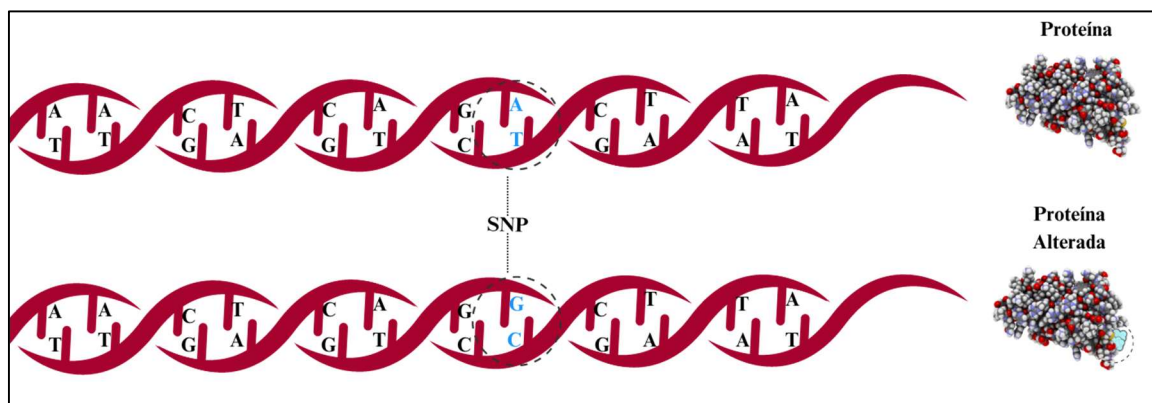
A Medicina de Precisão ou Medicina Personalizada visa por meio da genética, ambiente e estilo de vida, determinar melhores estratégias de tratamento e prevenção de sintomas e doenças. Esta medicina utiliza tratamentos personalizados para atender às necessidades individuais de cada paciente, e considera características genéticas, biomarcadores e fatores psicossociais (Ramaswami et al. 2018; Sisodiya 2020). Além disso, essa ciência integra diferentes aspectos desde fenótipos clínicos até informações biológicas, como exames de imagem, testes laboratoriais (com dados ômicos) e registros de saúde (Ramaswami et al. 2018).

Em relação a *H. pylori* é possível determinar genes chaves que podem servir como biomarcadores e alvos terapêuticos para diagnóstico de câncer gástrico associado a bactéria, e auxiliam na medicina personalizada contra a neoplasia (Ding et al. 2023). No tratamento contra a infecção, foram avaliados os polimorfismos no *CYP2C19* e sua influência na metabolização de IBPs. Através do conhecimento sobre a variabilidade genética do paciente, é possível otimizar a terapia medicamentosa, com minimização dos riscos de falha e melhorias para a medicina de precisão (Harris et al. 2021).

### **1.9 - Polimorfismos Genéticos**

Os polimorfismos genéticos são variações que ocorrem em uma frequência, na população, acima de 1%. Estas variações genéticas envolvem inserções, deleções ou substituições de bases na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA). Os Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs), presentes na figura 7, representam o tipo mais prevalente de variação genética em seres humanos, que afetam apenas uma única base no genoma, contudo, sua contribuição para a variação fenotípica é limitada, e representam somente 0,1% quando a comparação recai sobre os genomas de dois indivíduos, dentro do contexto de uma população homogênea (Hasnain et. Al 2020; Yenziy et. al 2021).

A diversidade genética, caracterizada por polimorfismos, surge devido às variações nas sequências de DNA entre indivíduos da mesma espécie, sendo definida como um equilíbrio entre o aparecimento e o desaparecimento de variantes genéticas (alelos). A formação de novos alelos ocorre mediante mutações espontâneas, resultantes de erros na replicação ou danos no DNA induzidos por agentes mutagênicos. Entretanto, é relevante observar que a taxa de mutação não é uniforme e varia tanto no genoma quanto entre diferentes espécies (Lynch 2010; Hodgkinson & Eyre-Walker, 2011).



**Figura 7** - Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) e seu possível efeito causal na tradução de proteínas.

Os SNPs podem induzir a produção de diferentes aminoácidos, que exercem impacto direto na função da proteína codificada e na progressão de condições patológicas. Estima-se que aproximadamente 50% dos SNPs estão localizados na região codificadora do gene, dos quais 25% são considerados SNPs silenciosos, e os outros 25% são classificados como SNPs missense, que causam alteração em nível de função (Akhtar et al. 2021; Kondylis et al. 2015).

A diversidade na composição e função das proteínas humanas é, em grande medida, impulsionada pelos SNPs não sinônimos (nsSNPs), que são alterações em nível de aminoácidos. Múltiplos nsSNPs podem reconfigurar a rede de interações genéticas (Lee et al. 2021). Estimativas sugerem que cerca de 20% dos nsSNPs podem resultar em danos estruturais ou funcionais nas proteínas (Vage & Lingaas 2008). A variação pode ocorrer na sequência codificadora do gene, o que pode resultar na produção de proteínas defeituosas, embora a maioria produza alterações que têm pouco ou nenhum efeito; ou na região não codificadora do gene, podendo não ter impacto sobre o produto proteico. Essas variações desempenham um papel na influência da gravidade das doenças, especialmente quando combinadas com o perfil genético do hospedeiro (Lima et al. 2006; Bucci 2023).

Os polimorfismos genéticos do hospedeiro, desempenham um papel determinante na proteção contra infecções ou doenças, bem como na possibilidade de sua propensão em induzir tais condições (Ma et al. 2017; Panic et al. 2014). Esta variabilidade pode ocorrer em genes de metilação de DNA (Vargas-Alarcón et al. 2022), genes oncosuppressores (Imai et al. 2021), genes do sistema imunológico (Gigek et al. 2017; Kalkanli et al. 2020; Li et al. 2017) ou ainda em metabolizadores de medicamentos (Sałagacka-Kubiak et al. 2018).

## 2 – Justificativa

---

As condições genéticas do hospedeiro, como os polimorfismos, têm emergido como fatores-chave de suscetibilidade às doenças gástricas. Essas condições podem agravar o quadro clínico da infecção por *H. pylori*, em decorrência do desequilíbrio na relação parasito-hospedeiro. Apesar dos avanços científicos no estudo dessa interação, há ainda uma notável lacuna no entendimento das bases genéticas que influenciam a resposta individual à infecção e na progressão da doença.

Aproximadamente 70% dos indivíduos infectados por *H. pylori* são assintomáticos, enquanto os 30% restantes podem desenvolver doenças de gravidade variável. A diferenciação entre essas populações pode ser influenciada por variações genéticas no hospedeiro, que levam a um desequilíbrio na relação parasito-hospedeiro. Nesse contexto, a identificação das frequências genotípicas e alélicas dos genes envolvidos nessa interação torna-se relevante. Essa abordagem é essencial para uma compreensão aprofundada dos fatores genéticos que influenciam a resposta do hospedeiro à infecção.

Os polimorfismos em genes do sistema imunológico do hospedeiro podem desempenhar um papel crítico na modulação da resposta do organismo aos fatores de virulência da bactéria. Essas variações genéticas podem alterar a transcrição e influenciar a intensidade da resposta inflamatória. A compreensão destes polimorfismos é fundamental para avaliar o prognóstico dos pacientes e abre caminhos promissores para a criação de novas abordagens preventivas e terapêuticas. Esses biomarcadores podem oferecer informações valiosas sobre a suscetibilidade à infecção.

Sendo assim, a identificação das alterações genéticas mais comuns na população global e sua correlação com os desfechos clínicos, viabilizará a construção de um painel de variantes de risco, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise, que representa o nível mais alto na hierarquia de evidências científicas. A identificação dessas variantes abre perspectivas para o avanço significativos da medicina de precisão, com base no perfil genético individual de cada paciente, prognósticos e tratamentos de doenças relacionadas a infecção por *H. pylori*.

## **3 - Objetivos**

---

### **3.1 - Objetivo Geral**

Construir um painel genético com potenciais biomarcadores moleculares no hospedeiro, que estejam associados à susceptibilidade à infecção por *H. pylori*, por meio de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise.

### **3.2 - Objetivos Específicos**

- Identificar as frequências genótípicas e alélicas para os genes que possuem associação genética com o processo de interação da *H. pylori* com o hospedeiro.
- Identificar as frequências genótípicas e alélicas de maior risco para os processos de interação, progressão e desenvolvimento das complicações decorrentes do processo infeccioso por *H. pylori*.
- Descrever a prevalência dos polimorfismos genéticos encontrados, e elaborar um painel com variantes genéticas que conferem susceptibilidade à infecção por *H. pylori*, contribuindo com os princípios da medicina genômica e de precisão.

## **4 – Metodologia Detalhada**

---

### **4.1 - Protocolo e Registro da Revisão**

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número de registro CRD42023409085. Foi desenvolvido seguindo as diretrizes do *Joanna Briggs Institute* (JBI) no capítulo de Etiologia e Risco, dada sua abordagem sobre susceptibilidade a uma infecção (Moola et al, 2020). O registro em PROSPERO é essencial para evitar a duplicação de esforços, promover a transparência, permitir a atualização e acompanhamento da revisão e prevenir possíveis vieses na condução do estudo. Além disso, o protocolo foi moldado de acordo com as instruções fornecidas pelo Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori*/Núcleo de Pesquisas em Neurogenética (Santos et al., 2023).

### **4.2 - Critério de Elegibilidade**

O formato PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho), tradicionalmente utilizado em estudos que avaliam intervenções terapêuticas, não é adequado para pesquisas que investigam etiologia e fatores de risco. Para esses tipos de estudo, o formato PEO (População, Exposição e Desfecho) é mais apropriado, pois permite uma melhor exploração das causas e fatores de risco envolvidos. Assim, uma revisão sistemática que avalia esses aspectos deve incorporar esses componentes (Moola et al., 2020). Com base nesses critérios, a pergunta norteadora deste estudo é: Quais polimorfismos genéticos do hospedeiro estão associados a uma maior susceptibilidade à infecção por *Helicobacter pylori*?

#### **4.2.1 - Critérios de Inclusão**

Foram incluídos no estudo, artigos sem restrição de tempo ou idioma, que descrevam os polimorfismos em genes do hospedeiro que estavam associados a infecção por *H. pylori*. As especificações sobre inclusões de artigos estão descritas na tabela 1.

**Tabela 1** - Critérios de Inclusão de Acordo com o PEO

<b>Acrônimo PEO</b>	<b>Descrição</b>	<b>Critério de Inclusão</b>	<b>Critério de Exclusão</b>
P	População	População Infectada por <i>H. pylori</i> .	Estudos que não envolvam seres humanos, como investigações in vitro ou pesquisas focadas em experimentação animal.
E	Exposição	Presença de polimorfismos genéticos do hospedeiro suscetíveis à infecção por <i>H. pylori</i> .	Não Aplicável.
O	Desfecho	Associado à infecção por <i>H. pylori</i> .	Estudos sem dados ou com dados insuficientes sobre infecção ou polimorfismo associados à proteção ou melhoria da população.

#### **4.2.2 - Critérios de Exclusão**

Foram excluídos estudos com animais, artigos em duplicata, artigos sem resumo, artigos de revisão, protocolos, resumos de congressos e artigos que não responderam à pergunta norteadora da revisão.

#### **4.3 - Método de Busca**

Foram elaboradas estratégias de busca que utilizaram índices de cabeçalho específicos, como termos MeSH, sendo a estratégia adaptada para cada banco de dados.

Os termos de busca/palavras-chave foram combinados utilizando os operadores booleanos ‘AND’ e ‘OR’.

#### 4.4 - Estratégia de busca

As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas *Web of Science (Science and Social Science Citation Index)*, Scopus, NCBI/PubMed, Portal Regional da BVS e EMBASE. Com foco em termos-chave alinhados com o PEO previamente conduzido. As referências dos estudos incluídos foram avaliadas para garantir que nenhum artigo relevante fosse omitido durante o processo de seleção. A estratégia de busca, que combinou termos MeSH e palavras-chave utilizadas na busca preliminar no NCBI/PubMed, está detalhada na tabela 2.

**Tabela 2** - Estratégia de Busca na Base de Dados NCBI/PubMed.

Base de Dados	Estratégia de Busca
NCBI	(("Helicobacter pylori") OR ("H. pylori") OR ("Campylobacter pylori") OR ("Campylobacter pyloridis")) AND
PubMed	(("Polymorphisms, Genetic") OR ("Genetic Polymorphism*") OR ("Genetic susceptibility")) AND ("Infection")
BVS	(("Helicobacter pylori") OR ("H. pylori") OR ("Campylobacter pylori") OR ("Campylobacter pyloridis")) AND ("Polymorphisms, Genetic") OR ("Genetic Polymorphism*") OR ("Genetic susceptibility")) AND ("Infection")
EMBASE	(('Helicobacter pylori' OR 'Campylobacter pylori' OR 'Campylobacter pyloridis' OR 'Campylobacter pyloris' OR 'Helicobacter infections' OR 'Helicobacter pylori infection') AND

'genetic polymorphism' OR 'polymorphism (genetics)' OR  
'polymorphism, genetic') AND 'infection'

---

**SCOPUS**

TITLE-ABS-KEY (((*Helicobacter pylori*) OR (*H. pylori*) OR  
(*Campylobacter pylori*) OR (*Campylobacter pyloridis*)) AND  
(("Polymorphisms, Genetic") OR ("Genetic Polymorphism\*") OR  
("Genetic susceptibility"))) AND ("Infection")

---

**WEB OF  
SCIENCE**

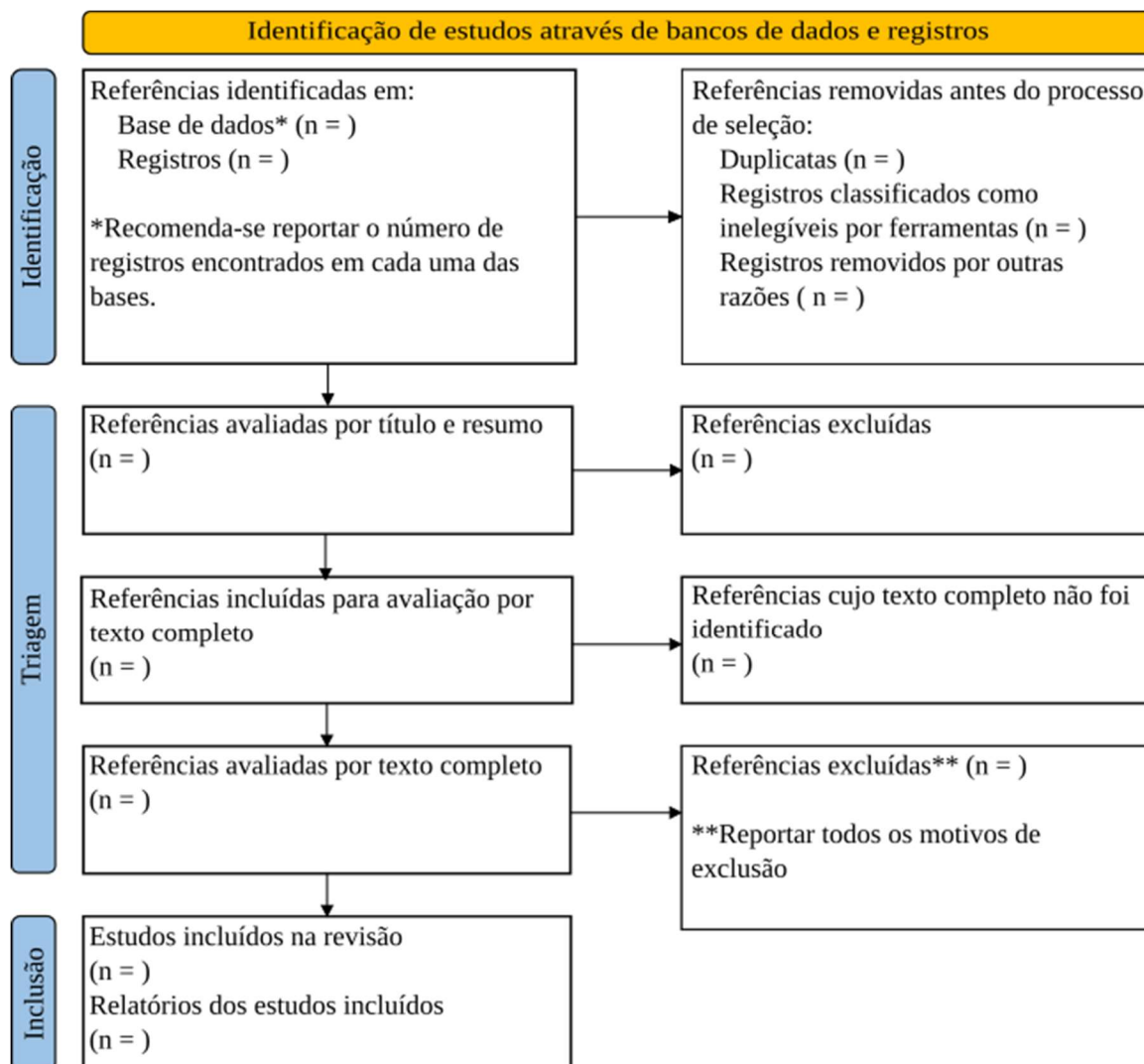
((*Helicobacter pylori*) OR (*H. pylori*) OR (*Campylobacter  
pylori*) OR (*Campylobacter pyloridis*)) AND  
(("Polymorphisms, Genetic") OR ("Genetic Polymorphism\*") OR  
("Genetic susceptibility"))) AND ("Infection")

---

#### 4.5 - Seleção do Estudo

Pesquisas manuais e de referências foram conduzidas por verificação independente de membros da equipe. A seleção foi realizada por dois revisores independentes, dividida em duas fases (fase I e II), onde os artigos foram avaliados quanto aos critérios de exclusão e inclusão. Na fase I de seleção foi utilizado o aplicativo da web *Rayyan*®, que auxilia os pesquisadores na extração e aprimora a avaliação. Nesta fase, os artigos foram avaliados quanto aos títulos e resumos. Os artigos selecionados na fase I, foram tratados na fase II, que consistiu na leitura do artigo na íntegra. Em ambas as fases foram realizados o duplo-cego para seleção, com os dois revisores independentes, e não tiveram ciência da avaliação do outro revisor. Os mesmos revisores avaliaram independentemente a elegibilidade de cada artigo. Em caso de publicação duplicada foi utilizado o artigo com os dados mais completos. As discordâncias foram solucionadas por um terceiro revisor.

O processo de seleção do estudo foi apresentado em fluxograma, presente na figura 8, seguindo as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page et al. 2021).



\*Considere, se for viável, relatar o número de registros identificados em cada banco de dados ou registro pesquisado (em vez do número total em todos os bancos de dados/registros).

\*\*Se ferramentas automatizadas foram usadas, indique quantos registros foram excluídos por uma pessoa e quantos foram excluídos pelas ferramentas automatizadas.

**Figura 8** - Fluxograma PRISMA

Fonte: Adaptado de Page et al., 2021.

#### 4.6 - Risco de Viés

Os artigos selecionados foram avaliados quanto à qualidade metodológica com utilização dos questionários do JBI. Cada tipo de estudo possui um questionário com questões que devem ser respondidas com "Yes", "No", "Unclear" ou "Not applicable". Os

estudos com mais de 60% de respostas "Yes" foram considerados de baixo risco de viés. Dois revisores independentes avaliaram o viés metodológico de forma independente (Muka et al. 2020).

#### 4.7 - Extração e Síntese de Dados

A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes, e as eventuais discrepâncias foram solucionadas por consenso. Os dados extraídos e selecionados foram tratados e tabulados utilizando o Microsoft Excel®. Os nomes oficiais dos genes e polimorfismos foram consultados na plataforma do banco de dados do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

Os dados foram apresentados de acordo com o PEO, com caracterização da População, Exposição e o Desfecho (do inglês, *Outcome*) apresentado. As informações a serem coletadas dos artigos compreendem: características do estudo (ano de publicação, local conduzido e delineamento do estudo), aspectos genéticos (gene, localização no genoma, método de genotipagem, polimorfismo investigado, tipo de variação genética, tamanho da amostra nos grupos caso e controle; comparação genotípica ou alélica realizada e suas frequências nos grupos), modelos genéticos e estatística ((valor de p, cálculo de *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%).

#### 4.8 - Estatística

A associação entre SNPs e a susceptibilidade à infecção por *H. pylori* foi avaliada através de cálculos de razão de chances (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95%. A OR foi obtida comparando dois modelos genéticos: o modelo alélico (selvagem vs. mutante) e o modelo dominante (heterozigoto + mutante vs. selvagem). A heterogeneidade entre os estudos selecionados foi analisada utilizando o teste de inconsistência de Higgins ( $I^2$ ).

A escolha do modelo meta-analítico depende do teste de heterogeneidade entre os estudos. Quando  $I^2$  é inferior a 25%, o modelo de efeito fixo (método de Mantel-Haenszel) foi aplicado, e assume que as diferenças entre as estimativas de efeito são meramente devido ao acaso. Por outro lado, quando  $I^2$  está entre 25% e 75%, o modelo de efeitos aleatórios (método de DerSimonian-Laird) é utilizado. Valores de  $I^2$  entre 25% e 75% indicam heterogeneidade moderada, e valores acima de 75% indicam alta heterogeneidade.

O viés de publicação foi avaliado utilizando um gráfico de funil, conforme descrito por Egger et al. (1997), e a assimetria foi estimada por regressão linear com o teste de Egger. Um valor de  $p < 0,05$  no teste de Egger indica uma forte probabilidade de viés de

publicação. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando o software RStudio® (versão 4.3.2).

#### **4.9 - Ética**

Em estudos nos quais não é necessário nenhum tipo de consenso ou termo de consentimento livre e esclarecido, e que não envolvem a coleta de dados de pacientes, não é necessário submetê-los a um comitê de ética em pesquisa.

## Capítulo II – Resultados - Protocolo

---

Protocolo publicado na Plataforma PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*)

### **Association between genetic polymorphisms and host susceptibility infected by *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis**

H.C.O. Santos, D.N. Maciel, A.F.P.L. Ramos, S.B. Santiago, C.C.P. Costa, R.S. Santos  
and M.S. Barbosa

#### **1. Review question**

Which host genetic polymorphisms are associated with increased susceptibility to *Helicobacter pylori* infection?

#### **2. Searches**

The searches will be performed in the databases: Web of Science, Scopus, NCBI/PubMed, Virtual Health Library (BVS) and EMBASE. In addition, data from the gray literature will also be analyzed.

#### **3. Types of study to be included**

Observational studies.

#### **4. Condition or domain being studied**

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a gram-negative, microaerophilic bacterium, the etiological agent of gastroduodenal diseases such as gastritis, ulcers, MALT lymphoma and gastric cancer. The microorganism affects about 50% of the global population and is considered a type I carcinogen by the World Health Organization. Gastric cancer is the fourth most common neoplasm in men and the sixth in women, being the third leading cause of global cancer death. Most infected patients are asymptomatic or have non-severe gastric disease. The clinical outcome of the infection is associated with an imbalance in the parasite-host relationship. Some infected people have an exacerbated immune and inflammatory response, as they have genes that attenuate or accentuate the infection. Probably the genetic factor is associated with this response in different hosts. Characterizing possible host molecular markers can contribute to precision medicine, aiding in the diagnosis, prognosis and treatment of patients.

#### **5. Participants/population**

The studied population will be composed of patients susceptible to infection by

*Helicobacter pylori*.

**6. Intervention(s), exposure(s)**

The analyzed exposure will be the presence of genetic polymorphisms in individuals with *Helicobacter pylori* infection.

**7. Comparator(s)/control**

Not applicable.

**8. Context**

To be eligible, Articles reporting the study of polymorphisms in host genes associated with *Helicobacter pylori* infection. No time or language restriction.

Exclusion: Animal studies, duplicate studies, articles without an abstract, review articles, articles that do not answer the guiding question of the review.

**9. Main outcome(s)**

It is expected to list the main genetic polymorphisms already studied in the world population with *Helicobacter pylori* infection. Identify possible risk polymorphisms/allelic combinations for *Helicobacter pylori* infection, in isolation or in combination.

**10. Additional outcome(s)**

Not applicable.

**11. Data extraction (selection and coding)**

Articles found through the search strategy will be imported to the Rayyan platform, that manages them by removing duplicates. In addition, the Rayyan platform enable the selection of references between the reviewers. The discrepancies will be resolved by a third reviewer. The papers will be selected through the following steps: Reading the title and abstract, and posteriorly, full text.

**12. Risk of bias (quality) assessment**

Among the selected papers, the methodological quality will be evaluated following the protocols of the Joanna Briggs Institute, applied according to the type of study.

**13. Strategy for data synthesis**

Articles found through the search strategy will be imported to the Rayyan platform, that manages them by removing duplicates. In addition, the Rayyan platform enable the selection of references between the reviewers. The discrepancies will be resolved by a third reviewer. The papers will be selected through the following steps: Reading the title

and abstract, and posteriorly, full text.

#### **14. Analysis of subgroups or subsets**

The analysis will be performed only in studies that contemplate genetic polymorphisms associated or not with degenerative sclerosis. There will be no language restriction and no time restriction. The results obtained with this systematic review will guide possible analyses of specific sets, such as: by gene, population/ethnicity, polymorphisms, sex, or disease.

#### **15. Contact details for further information**

Hellen Christina de Oliveira Santos

hellen\_oliveira@discente.ufg.br

#### **16. Organisational affiliation of the review**

Goias Federal University

#### **17. Review team members and their organizational affiliations**

Miss Hellen Christina de Oliveira Santos. Goias Federal University

Mr Diogo Nery Maciel. Goias Federal University

Miss Silvana Barbosa Santiago. Goias Federal University

#### **18. Collaborators**

Miss Caroline Christine Pincela da Costa. Institute of Biological Sciences (ICB II), Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil.

Miss Amanda Ferreira Paes Landim Ramos. Institute of Tropical Pathology and Public Health (IPTSP), Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil.

Dr Rodrigo da Silva Santos. Goias Federal University

Dra Mônica Santiago Barbosa. Goias Federal University

#### **19. Type and method of review**

Meta-analysis, Systematic review

#### **20. Anticipated or actual start date**

20 March 2023

#### **21. Anticipated completion date**

31 July 2024

**22. Funding sources/sponsors**

The research will be funded by personal resources from the research coordinators (Rodrigo da Silva Santos, Ph.D. and Mônica Santiago Barbosa, Ph.D).

**23. Conflicts of interest**

None known

**24. Language**

English

**25. Country**

Brazil

**26. Stage of review**

Review Ongoing

**27. Subject index terms status**

Subject indexing assigned by CRD

**28. Subject index terms**

Genetic Predisposition to Disease; *Helicobacter* Infections; *Helicobacter pylori*; Humans; Polymorphism, Genetic

**29. Date of registration in PROSPERO**

28 March 2023

**30. Date of first submission**

17 March 2023

**31. Stage of review at time of this submission**

The review has not started

<b>Stage</b>	<b>Started</b>	<b>Completed</b>
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No

Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No



The Original by FUNPEC-RP

## Association between host genetic polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection: a systematic review protocol

H.C.O. Santos<sup>1</sup>, D.N. Maciel<sup>1</sup>, A.F.P.L. Ramos<sup>1</sup>, S.B. Santiago<sup>1</sup>,  
C.C.P Costa<sup>2</sup>, R.S. Santos<sup>2\*</sup> and M.S. Barbosa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori*, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

<sup>2</sup> Laboratório de Patologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

\*These authors contributed equally to this study

Corresponding author: R.S. Santos / M.S. Barbosa  
E-mail: rdssantos@ufg.br / santiago@ufg.br

Genet. Mol. Res. 22 (4): gmr19198

Received September 19, 2023

Accepted November 18, 2023

Published December 12, 2023

DOI <http://dx.doi.org/10.4238/gmr19198>

**ABSTRACT.** *Helicobacter pylori* is a gram-negative, microaerophilic bacterium and an etiological agent of gastroduodenal diseases, including gastritis, peptic ulcers, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, and gastric cancer. *H. pylori* affects approximately half of the global population. Most infected patients remain asymptomatic or exhibit non-severe gastric diseases. The clinical outcome of the infection is intricately associated with a delicate host-parasite relationship. Infected individuals may present a variety of immune and inflammatory responses influenced by genes that either attenuate or exacerbate the infection. Characterizing potential molecular biomarkers of the host could provide a significant contribution to precision medicine, assisting in the diagnosis, prognosis, and personalized therapeutic approaches for *H. pylori* infected patients. This systematic review protocol aims to provide a comprehensive and critical synthesis of the scientific evidence regarding genetic polymorphisms and their association with host

susceptibility to *H. pylori* infection. This protocol has been registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews with number CRD42023409085. It was prepared in accordance with the guidelines of the Joanna Briggs Institute for systematic review protocols concerning etiology and risk. The literature searches will be conducted in electronic bibliographic databases. The selection process will be conducted in pairs, using a double-blind format, and any discrepancies will be resolved by a third reviewer. After selection, the relevant data will be extracted and recorded in a designated form. This is designed to find genetic polymorphisms associated with specific clinical outcomes, potentially helping provide valuable insights for precision medicine, allowing the development of personalized and effective therapeutic approaches in patient treatment.

**Key words:** Bacteria; Precision genetics; Precision medicine; Systematic review

## INTRODUCTION

*Helicobacter pylori*, a prevalent gram-negative bacterium, is estimated to infect more than half of the global population. While most *H. pylori* carriers remain asymptomatic, the infection can lead to various gastrointestinal diseases, such as gastritis, peptic ulcers, gastric adenocarcinoma, and gastric mucosa-associated lymphomas (Papaefthymiou et al., 2019; Malfertheiner et al., 2023).

The variability in clinical outcomes arises from a complex interplay of environmental factors, the virulence of the infecting strain, host immune response, and genetic predisposition (Mohammadi et al., 2022; Malfertheiner et al., 2023). Genetic susceptibility is linked to host gene polymorphisms, particularly those involved in the immune response to *H. pylori*. These polymorphisms can trigger a cascade of cytokines that accelerate the inflammatory process and promote the development of malignant conditions (Chmiela et al., 2017).

Genetic variability, which comprises genetic polymorphisms, is responsible for generating variations in morphology and physiology between individuals belonging to the same species. These factors play an extremely important role in regulating disease severity, especially when they are associated with the host's genetic components (Kalsoom et al., 2020; He and Jiang, 2022). An interaction between two polymorphisms can lead to a synergistic effect, resulting in a phenotypic alteration that increases cytokine production at the cellular level. This phenomenon can trigger exacerbated immune responses and contribute to the severity of certain clinical conditions (Kalsoom et al., 2020).

The objective of this systematic review is to characterize potential host molecular biomarkers associated with susceptibility to *H. pylori* infection. We will identify genetic variability in genes of the immune system components related to increased susceptibility to infection and construct a panel of genetic variants that may contribute to precision medicine, aiding in the diagnosis, prognosis, and personalized therapy for patients.

Therefore, the guiding question for this study is: "Which host genetic polymorphisms are associated with a higher susceptibility to *H. pylori* infection?"

## MATERIAL AND METHODS

This systematic review protocol was developed following the guidelines provided by the Joanna Briggs Institute (JBI) for the Etiology and Risk chapter, considering its focus on susceptibility to infection (Moola et al., 2020). We have registered our systematic review protocol in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the registration number CRD42023409085. This registration is crucial for reducing duplication of efforts, ensuring transparency, facilitating updates and monitoring of the review, and preventing biases.

### Eligibility criteria

The PICO (Population, Intervention, Comparison, and Outcome) format, traditionally used in studies evaluating therapeutic interventions, is not suitable for etiology and risk studies. For this type of research, the PEO (Population, Exposure, and Outcome) format is utilized, which is more appropriate for exploring causes and risk factors. Therefore, a systematic review assessing these factors should encompass these components (Moola et al., 2020).

Articles describing host gene polymorphisms associated with *H. pylori* infection will be included in the study, with no restrictions on time or language. Studies involving animals, duplicate articles, articles without abstracts, review articles, protocols, conference abstracts, and articles that do not address the review's guiding question will not be included. Inclusion details are provided in Table 1.

**Table 1.** Inclusion and exclusion criteria according to Population, Exposure and Outcome (PEO).

PEO Acronym	Description	Inclusion criteria	Exclusion criteria
P	Population	Population infected with <i>H. pylori</i> .	Studies that do not involve humans, such as <i>in vitro</i> investigations or research focused on animal experimentation.
E	Exposure	Presence of genetic polymorphisms susceptible to <i>H. pylori</i> infection.	Not applicable.
O	Outcome	Associated with <i>H. pylori</i> infection.	Studies with no or insufficient data on infection or polymorphism associated with protection or population improvement.

### Search methods

Strategies for search will be created using specific subject heading indexes such as MESH terms, and the strategy will be adapted for each database. The search terms/keywords will be combined using Boolean operators 'AND' and 'OR'.

## Search strategy

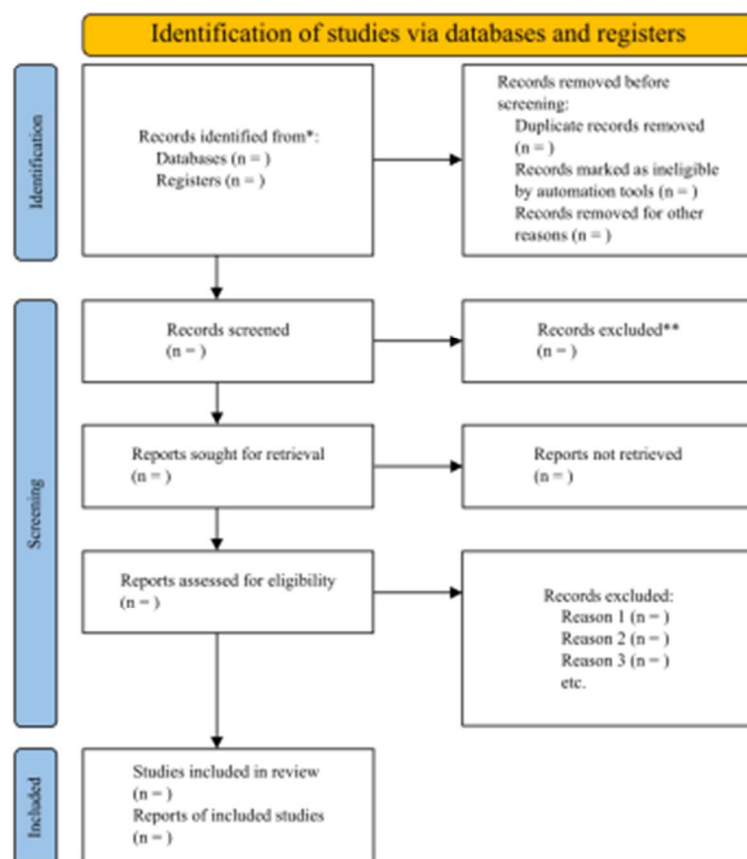
Searches will be conducted in the respective bibliographic databases Web of Science (Science and Social Science Citation Index), Scopus, National Center for Biotechnology Information (NCBI)/PubMed, Portal Regional da BVS, and EMBASE. These searches will be focused on key terms aligned with the previously conducted PEO. Additionally, the references of included studies will be assessed to ensure that no relevant article is omitted during the selection process. The search strategy, which combines MeSH terms and keywords used in the preliminary search in MEDLINE/PubMed, is detailed in Table 2.

**Table 2.** Search strategy in the NCBI/PubMed database.

DATABASE	SEARCH STRATEGY
NCBI PubMed	(( <i>Helicobacter pylori</i> ) OR ( <i>H. pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pyloridis</i> )) AND (( <i>Polymorphisms, Genetic</i> ) OR ( <i>Genetic Polymorphism*</i> ) OR ( <i>Genetic susceptibility</i> )) AND ( <i>Infection</i> )

## Study selection

Manual and reference searches will be conducted by HCOS, followed by independent verification by team members (CCPC and RSS). The selection process will be carried out by two reviewers (HCOS and DNM), independently, and will be divided into two phases (Phases I and II), where articles will be evaluated based on inclusion and exclusion criteria. The web application Rayyan® will be utilized during Phase I of selection, aiding researchers in extraction and enhancing evaluation, with a focus on titles and abstracts. Articles selected in Phase I will proceed to Phase II, involving a comprehensive reading of the entire article. Both phases will follow a double-blind approach, ensuring that the two independent reviewers are unaware of each other's evaluations. The same reviewers will independently assess the eligibility of each article. In cases of duplicate publications, the article with the most comprehensive data will be used. In the event of disagreements, consensus will be reached between the reviewers at any stage of data extraction or resolved by a third reviewer (AFPLR). If the abstract or full-text article cannot be located, the corresponding author will be contacted twice via email to request the file or relevant information. If no success is achieved in obtaining the required materials, the study will not be selected for data extraction. The study selection process will be presented in a flowchart (Figure 1) following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines (Shamseer et al., 2015; Page et al., 2021).



\*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

\*\*If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

**Figure 1.** PRISMA flowchart, which documents the process of study selection accurately, clearly, and uniformly in a systematic review (Page et al., 2021)

### Risk of methodological bias

The selected articles will be assessed for methodological quality using the JBI questionnaires. Each type of study has a questionnaire with questions that should be answered as "Yes", "No", "Unclear", or "Not applicable". Studies with more than 60% of "Yes" responses will be considered to have a low risk of bias. Two independent reviewers (HCOS and DNM) will assess the methodological bias independently. The third reviewer (AFPLR) will synthesize the results and resolve any discrepancies between the reviewers if there is no consensus. The funnel plot or Egger's test will be used to visualize and comprehensively capture the risk of methodological biases (Muka et al., 2020).

## Data Extraction

Data extraction will be conducted by two reviewers (HCOS and DNM), independently, and any discrepancies will be resolved through consensus or by involving a third reviewer (AFPLR). The extracted and selected data will be organized and tabulated using Microsoft Excel®.

In case of any uncertainties regarding the data, the corresponding author will be contacted, and if no response is received after two attempts, the data will be excluded. The official names of genes and polymorphisms will be consulted on the NCBI database platform.

## Data synthesis

The data will be presented according to the PEO format, characterizing the Population, Exposure, and Outcome under investigation. The information to be extracted from the articles includes study characteristics (publication year, study location, and design), genetic aspects (gene, genomic location, genotyping method, investigated polymorphism, type of genetic variation, sample size in case and control groups, genotypic or allelic comparisons, and their frequencies in the groups), genetic models, bacterial strain (possessing virulence factors), and statistics (p-value, calculation of odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI)).

If homogeneous studies are found, a meta-analysis of the polymorphisms will be conducted to assess the 95% odds ratios and confidence intervals, grouping them into genetic models. The results will be presented in a table, and forest plots will be used to demonstrate the findings of the meta-analysis (Muka et al., 2020). Furthermore, the potential presence of publication bias will be assessed through a funnel plot calculated using the Egger's test. All statistical analyses will be carried out using RStudio software (version 4.3.2).

## Ethics

In studies where no consensus or informed consent is required, and data collection does not involve patients, submission to a research ethics committee is not necessary.

## DISCUSSION

So far, this represents the first protocol of a systematic review focused exclusively on susceptibility to *H. pylori* infection, without any association with the resulting pathologies of the host-parasite interaction. The occurrence of this infection in the population reaches around 90% in developing countries, making the study highly relevant in these communities, and less than 40% in developed countries (González et al., 2014; Bassagh et al., 2019). Investigating susceptibility is important to understand this imbalance in the host-parasite relationship. Genetic variability will possibly elucidate the reasons why some hosts present severe diseases, others non-severe diseases, and others remain asymptomatic.

Through the systematic review, we aim to list the main host genetic polymorphisms in the worldwide population infected with *H. pylori* and detect possible polymorphisms or allelic combinations associated with the risk of infection by the microorganism, either individually or in combination.

This systematic review protocol of etiology and risk provides a detailed and comprehensive description of the procedures to be followed in the study, addressing aspects such as which guidelines to use, how to assemble the search strategy, statistical analysis, elements to be collected for the Microsoft Excel® spreadsheet, as well as detailed explanations of each stage of the process. Additionally, it offers recommendations for databases and web applications that will serve as auxiliary tools during the review process.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: MSB, RSS. Formal analysis: HCOS, DNM, AFPLR, CCPC, RSS, MSB. Methodology: HCOS, DNM, AFPLR, CCPC, SBS, RSS, MSB. Resources: HCOS. Software: HCOS. Supervision: MSB, RSS. Writing – original draft: HCOS, DNM, RSS, MSB.

## FUNDING

This research received no external funding.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

There is no supplementary information accessible beyond the included file, as it serves as a protocol for conducting system reviews.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

- Bassagh A, Jafarzadeh A, Kazemipour N, Nemati M, et al. (2019). Decreased circulating interleukin-33 concentration in *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcer: Evaluation of its association with a cytokine gene polymorphism, gender of patients and bacterial virulence factor CagA. *Microb. Pathog.* 136: 103708.
- Chmiela M, Karwowska Z, Gonciarz W, Allushi B, et al. (2017). Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 23: 1521-1540.
- Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ and Bosques-Padilla FJ (2014). A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J. Gastroenterol.* 20: 1438-1449.
- He W, Jiang M. (2022). *TLR4* rs4986790 polymorphism confers risk to *Helicobacter pylori* infection in Zhejiang, China and its enlightenment to nursing care. *J Clin Lab Anal.* 36: e24453.
- Kaloom F, Rahman S, Mahmood Mv and Zahoor T (2020). Association of *Interleukin-1B* gene Polymorphism with *H. pylori* infected Dyspeptic Gastric Diseases and Healthy Population. *Pak. J. Med. Sci.* 36: 825-830.
- Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, et al. (2023). *Helicobacter pylori* infection. *Nat. Rev. Dis. Primers* 9: 19.
- Mohammadi A, Khanbabaei H, Zandi F, Ahmadi A, et al. (2022). Curcumin: A therapeutic strategy for targeting the *Helicobacter pylori* related diseases. *Microb. Pathog.* 166: 105552.
- Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, et al. (2020). Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *JBI Manual for Evidence Synthesis*, Adelaide.

- Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, et al. (2020). A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur. J. Epidemiol.* 35: 49-60.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 372: n71.
- Papaefthymiou A, Liatsos C, Georgopoulos SD, Apostolopoulos P, et al. (2020). *Helicobacter pylori* eradication regimens in an antibiotic high-resistance European area: A cost-effectiveness analysis. *Helicobacter.* 25: e12666.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, et al. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 350: g7647

## **Capítulo IV – Resultados (Artigo aceito pela *Brazilian Journal of Biology*)**

Title: Association between genetic polymorphisms and host susceptibility to *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis

Running title: Host genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* susceptibility

H.C.O. Santos<sup>1</sup>, C.C.P. Costa<sup>2</sup>, D.N. Maciel<sup>1</sup>, A.F.P.L. Ramos<sup>1</sup>, R.S. Santos<sup>2\*</sup> and M.S. Barbosa<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Helicobacter pylori* Study Center, Institute of Tropical Pathology and Public Health (IPTSP), Federal University of Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brazil

<sup>2</sup>Neurogenetics Research Center, Institute of Biological Sciences (ICB), Federal University of Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brazil.

H.C.O. Santos – <https://orcid.org/0000-0002-8796-7219>

C.C.P. Costa – <https://orcid.org/0000-0002-6732-913X>

D.N. Maciel – <https://orcid.org/0000-0002-7305-5825>

A.F.P.L. Ramos – <https://orcid.org/0000-0002-8148-4232>

R.S. Santos – <https://orcid.org/0000-0002-9480-4362>

M.S. Barbosa – <https://orcid.org/0000-0001-6964-5219>

Number of figures: 11 figures

Corresponding author: M. S. Barbosa / R.S. Santos

E-mail: [santiago@ufg.br](mailto:santiago@ufg.br) / [rdssantos@ufg.br](mailto:rdssantos@ufg.br)

**Keywords:** bacteria; precision medicine; systematic review; meta-analysis

**Palavras-chave:** bactéria; medicina de precisão; revisão sistemática; meta-análise

## ABSTRACT

Host genetic polymorphisms are predictive markers of susceptibility to infections. The gram-negative bacterium *Helicobacter pylori* can cause inflammation and molecular changes with various clinical outcomes. This study aimed to characterize host molecular biomarkers associated with susceptibility to *H. pylori* infection through a systematic review using PRISMA guidelines. The research was conducted across five databases, selecting observational studies without time or language restrictions and excluding animal studies. The protocol was registered in PROSPERO (CRD42023409085). Out of 4.683 articles, 35 were included, identifying 43 polymorphisms in 30 genes. 06 polymorphisms were analyzed in the meta-analysis: *IL1B*-C31T (rs1143627), *IL1B*-C511T (rs16944), *TLR1* C>T (rs4833095), *TLR4* A>G (rs4986790), *TLR10* A>T (rs10004195), and *TNF308* G>A (rs1800629). *IL1B*-C511T and *TLR4* A>G increased susceptibility, while *TLR1* C>T and *TLR10* A>T offered protection. Host genetic determinants are strongly related to infection susceptibility. This study identified genomic variants and characterized the host genetic risk profile, contributing to targeted approaches for the target population and personalized medicine in the prevention, diagnosis, and treatment of *H. pylori* infection.

Associação entre polimorfismos genéticos e suscetibilidade do hospedeiro à infecção por *Helicobacter pylori*: uma revisão sistemática e meta-análise

## RESUMO

Os polimorfismos genéticos no hospedeiro são marcadores preditivos de suscetibilidade a infecções. A bactéria gram-negativa *Helicobacter pylori*, pode causar inflamação e alterações moleculares com diversos desfechos clínicos. Este estudo teve como objetivo caracterizar biomarcadores moleculares do hospedeiro associados à suscetibilidade à infecção por *H. pylori*, através de uma revisão sistemática usando as diretrizes PRISMA. A pesquisa foi realizada em cinco bases de dados, selecionando estudos observacionais

sem restrições de tempo ou idioma e excluindo estudos com animais. O protocolo foi registrado na PROSPERO (CRD42023409085). De 4.683 artigos, 35 foram incluídos, identificando 43 polimorfismos em 30 genes. 06 polimorfismos foram analisados na meta-análise: *IL1B*-C31T (rs1143627), *IL1B*-C511T (rs16944), *TLR1* C>T (rs4833095), *TLR4* A>G (rs4986790), *TLR10* A>T (rs10004195) e *TNF308* G>A (rs1800629). *IL1B*-C511T e *TLR4* A>G aumentaram a suscetibilidade, enquanto *TLR1* C>T e *TLR10* A>T ofereceram proteção. Os determinantes genéticos do hospedeiro estão fortemente relacionados à suscetibilidade à infecção. Este estudo identificou variantes genômicas e caracterizou o perfil de risco genético do hospedeiro, contribuindo para abordagens específicas para população-alvo e medicina personalizada na prevenção, diagnóstico e tratamento da infecção por *H. pylori*.

## INTRODUCTION

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a gram-negative bacillus, microaerophilic, which colonizes the stomach of more than 40% of the population (Li et al., 2023). Its incidence rate can reach up to 90% in developing countries, such as Brazil (Bassagh et al., 2019). Transmission can occur through oral-oral, fecal-oral, iatrogenic, and zoonotic routes, with person-to-person transmission being crucial for the bacteria's spread (Atapoor et al., 2014).

Since 1994, *Helicobacter pylori* has been classified as a Group I carcinogen by the International Agency for Research on Cancer (IARC), being recognized as the primary risk factor for gastric cancer (IARC, 2014). Chronic infection with this oncobacterium is considered the main cause of non-cardia gastric cancer, accounting for almost all cases of this disease. Globally, gastric cancer is one of the leading causes of cancer-related mortality, resulting in over 700,000 deaths annually (Sung et al., 2021).

Although most carriers of the bacterium do not present clinical symptoms, infection by this microorganism can result in a range of pathological conditions, such as gastritis,

peptic ulcer, gastric adenocarcinoma, and mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas (MALT lymphomas) (Fischbach and Malfertheiner, 2018). These outcomes result from the interaction of various factors, including environmental aspects, social factors, characteristics of the gastric environment, bacterial virulence, and host genetics (Amieva and Pick, 2016). Additionally, the treatment of *Helicobacter pylori* infection faces increasingly significant challenges due to the growing prevalence of multi-antibiotic-resistant strains. The World Health Organization has classified this antimicrobial resistance as a global priority (Savoldi et al., 2018), highlighting the urgency of developing more effective therapeutic strategies.

The host's genetic conditions, including polymorphisms, are crucial susceptibility factors that can worsen the clinical presentation of the infection due to an imbalance in the host-parasite relationship. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in genes encoding components of the response to bacterial infection may play a significant role in modulating the host immune response and susceptibility to *H. pylori* infection (Ramis et al., 2017; Tas et al., 2020).

The bacterium is highly inducer of immune response in the gastric mucosa, inducing the production of inflammatory cytokines by epithelial cells. The predominant response is from the innate immune system, mediated by pattern recognition receptors (PRRs) (Abdiev et al., 2010; Schmausser et al., 2004).

Despite scientific advancements in researching this interaction, there is a significant gap in understanding the genetic basis that influences individual response to the infection. Therefore, the objective of this systematic review with meta-analysis is to identify potential molecular biomarkers in the host associated with susceptibility to *H. pylori* infection. The construction of a genetic panel will contribute to precision medicine, allowing for a more personalized approach in the diagnosis and treatment of the infection.

## **MATERIALS AND METHODS**

### ***Registration***

This systematic review was structured based on the research question: "Which host genetic polymorphisms are associated with increased susceptibility to *Helicobacter pylori* infection?" The protocol for this study was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (registration number CRD42023409085), in accordance with the guidelines of the Joanna Briggs Institute (JBI) for the Etiology and Risk chapter (Moola et al., 2020). Additionally, the protocol was shaped according to the instructions provided by *Helicobacter pylori* Study Center/Neurogenetics Research Center (Santos et al., 2023).

### ***Search Strategy and Criteria for Inclusion***

We employed the acronym PEO (Population, Exposure, Outcome), where P = Population infected with *H. pylori*, E = Presence of genetic polymorphisms susceptible to *H. pylori* infection, and O = Association with *H. pylori* infection, to formulate the inclusion criteria and establish the search strategy.

Observational articles that aligned with the guiding question and were associated with *H. pylori* infection were included without temporal or linguistic restrictions. Review articles, animal studies, duplicates, or those that did not directly address the guiding question were excluded from the analysis.

The search strategy was executed using MeSH terms and keywords in the following databases: Regional Portal of the BVS, EMBASE, National Center for Biotechnology Information (NCBI)/PubMed, Scopus, and Web of Science (Science and Social Science Citation Index), as illustrated in Table 1.

### ***Study selection***

The study selection was conducted by two independent reviewers (HCOS and DNM), aided by the Rayyan® web application, divided into two phases. In Phase 1, articles were assessed based on their titles and abstracts, while in Phase 2, the articles were reviewed in full. All discrepancies were resolved by a third reviewer (AFPLR).

### ***Risk of bias***

The selected articles underwent a bias analysis using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Assessment Tool for each study type. The assessment was conducted by two independent reviewers (HCOS and CCPC), with all discrepancies resolved by consensus. Questions were answered according to the options "Yes", "No", "Unclear", or "Not applicable". Articles that had more than 60% of questions answered with "Yes" were considered to have a low risk of bias (Muka et al. 2020).

### ***Data Extraction and Synthesis***

The data were extracted using Microsoft Excel®, by two independent reviewers (HCOS and CCPC). For compilation and descriptive analysis, the following information was collected: (1) first author and year of publication; (2) study design; (3) population; (4) ethnicity; (5) sample size; (6) sex of the case population; (7) sex of the control population; (8) mean age of the case population; (9) mean age of the control population; (10) gene; (11) gene localization; (12) genotyping methods; (13) polymorphism analyzed; (14) type of polymorphism; (15) rs; (16) genotypic and allele for case and control groups; (17) comparison; (18) chi-square value; (19) odds ratio (OR) - 95% confidence interval (95% CI); and (20) P value.

### ***Statistical analysis***

The association between SNPs and susceptibility to *H. pylori* infection was assessed using odds ratio (OR) calculations and 95% confidence intervals (CIs). The OR was obtained by comparing two genetic models: the allelic model (wild vs. mutant) and

the dominant model (heterozygous + mutant vs. wild). The heterogeneity among the selected studies was analyzed using the Higgins inconsistency test ( $I^2$ ).

The choice of meta-analytic model depends on the heterogeneity test among the studies. When  $I^2$  is less than 25%, the fixed-effect model (Mantel-Haenszel method) was applied, assuming that differences between effect estimates are merely due to chance. Conversely, when  $I^2$  is between 25% and 75%, the random-effects model (DerSimonian-Laird method) is used.  $I^2$  values between 25% and 75% indicate moderate heterogeneity, while values above 75% indicate high heterogeneity.

Publication bias was assessed using a funnel plot, as described by Egger et al. (1997), and asymmetry was estimated using linear regression with the Egger test. A p-value  $< 0.05$  in the Egger test indicates a strong likelihood of publication bias. All statistical tests were performed using RStudio® software (version 4.3.2).

## **RESULTS**

We identified a total of 4683 articles after implementing the search strategy across databases. Among these, 3621 were flagged as duplicates in the search databases and subsequently excluded. Following this exclusion, 2329 articles remained for Phase I selection, where they were assessed through titles and abstracts. During this phase, 1623 articles were excluded for not meeting the pre-established criteria. Consequently, we proceeded to Phase II with 706 articles, of which 03 did not have their complete texts identified. Thus, Phase II entailed the full-text reading of 703 articles. During this stage, 668 articles were discarded, and 35 studies were included in the review (Figure 1). We attempted to contact several authors to obtain the full article, but we were unsuccessful.

Among the included studies, 26 were case-control, 05 were cohort, and 04 were cross-sectional. Notably, articles from China, with a predominance of SNP polymorphism types and genotyping methods such as real-time PCR and PCR-RFLP.

### ***Methodological Quality***

The studies exhibited heterogeneity in their quality assessment. Remarkably, cross-sectional studies were the only ones to demonstrate a low risk of bias, as evidenced in Figure 2A. Conversely, the case-control study failed to meet criteria 2, 6, and 7 (Q2: Adequacy in combining cases and controls, Q6: Identification of confounding factors, and Q7: Strategies to address these factors), as depicted in Figure 2B.

The cohort studies showed the highest rate of methodological bias, as they failed to meet criteria 4 and 5, which address the identification and handling of confounding factors, as evidenced in Figure 2C. On the other hand, questions 6, 8, 9, and 10, related to study follow-up, were deemed not applicable due to the nature of the study, which focuses on etiology and risk.

### ***Synthesis of the results***

In our systematic review, we identified thirty genes, as shown in Supplementary Table 1, which can be classified into two main groups based on their functions. The first group includes genes involved in immune response, inflammation, and pathogen recognition (*ABO*, *CXCL8*, *HLA-G*, *IL1B*, *IL1R1*, *IL1RN*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL17A*, *LBP*, *LY96* (MD-2), *TIRAP*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR5*, *TLR9*, *TLR10*, *TNFA*, *TNFB*). The second group comprises genes coding for enzymes and transporters (*ABCB1*, *ACE*, *ATG16L*, *DNMT1*, *DNMT3a*, *GSTT1*, *Le*, *MUC6*, *NQO1*, *TCRBV6S1* (*TRBV6-1*)).

For the *ABO* gene, the study by Chen et al. (2018) showed an association between the SNP *ABO* C>T (rs505922) and *H. pylori* infection in children. Individuals with the T allele of *ABO* C>T (rs505922) have a 6.128 fold increased risk of *H. pylori* infection (95% CI = 2.381-15.769; p < 0.001).

The *CXCL8* gene -251 (rs4073) study by Boonyanugomol et al. (2019) found that heterozygous TA genotypes (OR = 11.60; 95% CI = 4.22-31.94; p < 0.001) and

homozygous AA mutants (OR = 6.48; 95% CI = 1.91-22.01; p = 0.003) were associated with increased susceptibility to infection. Additionally, the AA genotype acts as a risk factor for the severity of inflammation and gastric cancer induced by *H. pylori* infection.

The *HLA-G* 14bp Ins/Del +2960 variation was listed only in the study by Genre et al. (2015), which observed that the odds of having the Ins/Ins genotype (compared to the Del/Del genotype) were 3.77 times higher among positive infection cases than controls (95% CI = 1.21-12.24; p = 0.02). This finding suggests that the Ins/Ins 14 bp genotype may be associated with a higher risk of *H. pylori* infection.

For the *IL1B* gene, the SNP -31 C>T (rs1143627) was associated with predisposition to infection in the studies by Hamajima et al. (2001), Neto et al. (2014), and Ramis et al. (2015), with odds ratios of 1.48 and 2.46 (95% CI = 1.19-1.86 and 1.06-5.74, respectively). For SNP -511 C>T (rs16944), the studies by Gao et al. (2009) and Liou et al. (2007) analyzed TT + CT vs. CC genotypes with ORs of 1.88 (1.17-3.02) and 1.51 (1.06-2.15), respectively. Ramis et al. (2015) investigated the C allele in different genotypes, finding an OR of 1.17 (0.95-1.45) for CC vs. CT and an OR of 1.40 (1.09-1.80) for homozygous CC vs. TT genotypes. All studies showed an association with susceptibility to *H. pylori* infection.

Hartland et al. (2004) demonstrated an association between the *IL1R1* 1622 A>G (rs3917225) variation and infection, with individuals carrying the AA genotype having 1.78 times more risk than those with the wild-type genotype (p = 0.04). Regarding the *IL1RN* A9589T (rs454078) gene, only the study by Gao et al. (2009) was included in our review, showing that this variation increases the chances of *H. pylori* infection by 1.23 times.

Other interleukin gene variants were also listed in relation to susceptibility to *H. pylori* infection. For example, the *IL6* 190 C>T variation (OR: 2.22, 95% CI: 1.03-4.81,

p=0.04) was identified in the study by Marginean et al. (2017). For *IL8* -251 T>A (rs4073), a significant association with susceptibility was observed (OR: 1.13; 95% CI: 0.99-1.29; p = 0.038) in the study by Ramis et al. (2015) and also in the study by Neto et al. (2014) (p = 0.039).

Three *IL10* gene variants were associated with susceptibility to infection: rs1800896 (OR: 1.63, 95% CI: 1.11-2.39, p=0.023), rs3024491 (OR: 1.71, 95% CI: 1.14-2.57, p=0.023), and rs1878672 (OR: 1.79, 95% CI: 1.19-2.68, p=0.015), reported by Assis et al. (2014). Additionally, the *IL17A* A>G (rs2275913) variation (OR: 6.0, 95% CI: 1.22-29.48, p=0.036) was associated with susceptibility to *H. pylori* infection in the study by Hussein and Ali (2017).

The study by Castaño-Rodriguez et al. (2014) demonstrated that variations in genes encoding accessory proteins for pathogen recognition could lead to an imbalance in the host-parasite relationship and cause susceptibility to infection, such as SNPs *LBP* rs2232578 (OR: 3.07; 95% CI: 1.24-7.59; p = 0.017), *LY96* (MD-2) rs11465996 (OR: 4.83; 95% CI: 2.02-11.57; p = 0.0002) and rs16938755 (OR: 3.80; 95% CI: 1.48-9.77; p = 0.0082); and *TIRAP* rs7932766 (OR: 6.04; 95% CI: 1.89-19.36; p = 0.0032).

In Supplementary Table 1, it can be observed that out of the 35 studies included, 10 addressed variants in *TLR* superfamily genes. Our study highlighted polymorphisms in *TLR1* rs4833095, *TLR2* rs3804100, *TLR4* rs11536889, rs4986790, and rs4986791; *TLR5* rs1640827, rs17163737, and rs5744174; *TLR9* rs352140, and *TLR10* rs10004195, with risks ranging from 1.18 (Xu et al., 2017) to 9.80 (Loganathan et al., 2016) for susceptibility to *H. pylori* infection.

The *TNFA* C-857T variation in the study by Hamajima et al. (2003) demonstrated associations in genotypes: CT (OR: 1.06; 95% CI: 0.82-1.37; p < 0.001) and TT (OR: 1.69; 95% CI: 0.85-3.35; p < 0.001). For the SNP *TNFA* T-1030C, this association was observed

only by Idris et al. (2022) in individuals with the TC genotype (OR: 2.69; 95% CI: 1.17-6.17;  $p = 0.020$ ). In the same gene, but with the 308 G>A (rs1800629) variation, susceptibility risk was seen in the studies by Gao et al. (2009) (OR: 1.15; 95% CI: 0.69-1.91), Marginean et al. (2017) (genotype GA = OR: 2.26; 95% CI: 1.01-5.04;  $p = 0.04$ ; AA = OR: 3.63; 95% CI: 1.26-10.4;  $p = 0.01$ ; GA + AA vs GG = OR: 2.63; 95% CI: 1.27-5.42;  $p = 0.008$ ) and Yea et al. (2001) (Allele A = OR: 3.683; 95% CI: 1.343-10.101;  $p = 0.011$ ; Allele G = OR: 8.757; 95% CI: 1.413-54.262;  $p = 0.019$ ).

Regarding the *TNFB* gene, only Hamajima et al. (2003) studied the A252G variation, where both the AG genotype (95% CI: 0.82-1.34;  $p < 0.001$ ) and GG (95% CI: 0.75-1.49;  $p < 0.001$ ) showed a 1.05-fold increased probability of susceptibility to the infection.

In our study, only one study was listed for each of the following polymorphisms: *ABCB1* C3435T (rs1045642), *ACE* I>D, *ATG16L* (rs2241880), *DNMT1* (rs2288349), *DNMT3a* (rs13420827 and rs1550117), *GSTT1* (Null/Present), *Le* (Le/le and le/le), *MUC6* (LL: Long-long, LS: Long-short, SS: Short-short), *NQO1* C609T, *TCRBV6S1* (TRBV6-1) GT (12) and BV6S1B(GT)12 or 13. Fifteen polymorphisms were identified in these genes, with risks ranging from 1.14 (Goto et al., 2005) to 9.60 (Kunstmann et al., 2000) for susceptibility in the host. These genes are responsible for encoding enzymes and transporters crucial for the biological response to bacterial infection, as well as for regulating the immune system (Supplementary Table 1).

### ***Meta-analysis***

Of the forty-three polymorphisms identified in this systematic review, only five were included in the meta-analysis: SNPs *IL1B*-C31T (rs1143627), *IL1B*-C511T (rs16944), *TLR1* C>T (rs4833095), *TLR4* A>G (rs4986790), *TLR10* A>T (rs10004195),

and *TNF308 G>A* (rs1800629). Meta-analysis was not performed for the remaining polymorphisms due to the insufficient number of relevant articles.

The total number of subjects analyzed was 181 cases and 120 controls for *IL1B-C31T*, 812 cases and 786 controls for *IL1B-C511T*, 613 cases and 587 controls for *TLR1 C>T*, 543 cases and 246 controls for *TLR4 A>G*, 1046 cases and 884 controls for *TLR10 A>T*, and 541 cases and 716 controls for *TNF308 G>A*. The meta-analysis for the SNP *IL1B-C31T* included three studies, which showed no association between the polymorphism and infection, both in the genotype comparison (CC vs. CT + TT) (OR = 1.4165; 95% CI = 0.6399-3.1354; p = 0.3904) and in the allele comparison (C vs. T) (OR = 0.70; 95% CI = 0.35-1.43; p = 0.3329), as illustrated in Figure 3.

For the SNP *IL1B-C511T*, three studies were included, where only the genotypic comparison (CC vs. CT + TT) was considered significant and risky (OR = 1.34; 95% CI = 1.03 – 1.74; p = 0.0291), while the allele comparison (C vs. T) was not significant (OR = 1.23; 95% CI = 1.23 – 1.52; p = 0.0555) (Figure 4).

Three studies were included in the *TLR1 C>T* gene polymorphism (Figure 5). Both the genotype comparison (OR = 0.12; 95% CI = 0.02 - 0.74; p = 0.0230) and the allele comparison (OR = 0.79; 95% CI = 0.64 – 0.99; p = 0.0381) were significant for protection. Five studies were included in the analysis for the *TLR4 A>G* variability. The genotype comparison (AA vs AG+GG) was insignificant for risk or protection (OR = 2.30; 95% CI = 0.88 - 6.04; p = 0.0900). However, the allele comparison (A vs G) demonstrated risk (OR = 1.74; 95% CI = 1.05 – 2.90; p = 0.0330) (Figure 6).

The analysis of the five studies of the SNP *TLR10 A>T* showed that the genotype comparison (AA vs AT + TT) was significant for protection (OR = 0.32; 95% CI = 0.20 – 0.52; p < 0.0001), while the allele comparison (A vs T) was not significant for either risk or protection (OR = 0.36; 95% CI = 0.10 - 1.24; p = 0.1055) (Figure 7). For the SNP

*TNF308* G>A, no significant results were found either in the genotypic comparison (GG vs GA+AA) (OR = 1.63; 95% CI = 0.93 – 2.87; p = 0.0908) or in the allelic comparison (G vs A) (OR = 1.53; 95% CI = 0.81 – 2.88; p = 0.1889) (Figure 8).

The publication bias analysis for the SNP *IL1B*-C31T did not indicate publication bias, as evidenced by the funnel plot (Figure 9 A and B) and the Egger's test for both genotypic (P = 0.3277) and allelic comparisons (P = 0.5046). For the SNP *IL1B*-C511T, there was no significant publication bias for either genotypic (Figure 9 C) or allelic comparisons (Figure 9 D) (Egger's test P = 0.2828 and P = 0.3706, respectively). In the case of SNP *TLR1* C>T, the genotypic comparison showed no publication bias (Figure 10 A); however, the allelic comparison indicated publication bias in the funnel plot and Egger's test (P < 0.0001) (Figure 10 B).

In the analysis of publication bias for SNP *TLR4* A>G, no significant publication bias was identified according to the funnel plot (Figure 10 C for genotypic and 10 D for the allelic comparison) and Egger's test (P = 0.1612 for the genotypic comparison and P = 0.4541 for the allelic comparison). For the SNP *TLR10* A>T, no biases were observed in the genotypic comparison (Egger's test P = 0.5833) (Figure 10 E); however, the allelic comparison showed publication bias, as illustrated in figure 10 F (Egger's test P = 0.0114). The SNP *TNF308* G>A did not present significant publication bias, according to the funnel plot (11 A for genotypic and 11 B for the allelic comparison) and Egger's test (P = 0.3518 for the genotypic comparison and P = 0.4301 for the allelic comparison).

## **DISCUSSION**

Infection by *H. pylori* can be influenced by various factors, including those related to the bacterial strain and the host. Genetic polymorphisms are crucial in determining susceptibility to infection, as they can impact the prognosis and clinical course of the

disease. This review aims to highlight the key host genes and polymorphisms that contribute to increased susceptibility to infection by this bacterium.

The genes identified in this review are predominantly associated with the immune system and involved in inflammatory responses and pathogen recognition (*ABO*, *CXCL8*, *HLA*, *IL1R1*, *IL1RN*, *IL1B*, *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL17A*, *LBP*, *LY96* (MD-2), *TIRAP*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR5*, *TLR9*, *TLR10*, *TNFA*, and *TNFB*). The high frequency of identification of these genes may explain why some individuals have never been affected by the bacterium or are asymptomatic or symptomatic carriers.

Genetic variations in the components of the immune system can significantly influence the body's response to infection, being essential for understanding the complex inflammatory cascades induced by this pathogen. Additionally, various genes coding for proteins involved in the inflammatory process (e.g., *TLR* responses) and enzymes important for detoxification and gene expression regulation have often been identified (*ABCB1*, *ACE*, *ATG16L*, *DNMT1*, *DNMT3a*, *GSTT1*, *Le*, *MUC6*, *NQO1*, *TCRBV6S1* (TRBV6-1)).

Most of the genes identified in our study are linked to inflammatory pathways activated by TLRs. These receptors play key roles in detecting pathogenic microorganisms in the human body, balancing infection control. TLRs belong to a superfamily of transmembrane proteins that identify pattern recognition, such as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) expressed by a wide range of microorganisms (Tas et al., 2020).

*H. pylori* is initially recognized by the innate immune system, particularly by TLRs (*TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR5*, *TLR9*, *TLR10*), and in the adaptive immune system, it is mediated by Human Leukocyte Antigen (HLA), sometimes referred to as the Major Histocompatibility Complex (MHC). TLR-1, together with TLR-2, after

heterodimerization, are considered the main receptors responsible for recognizing pathogens and virulence factors in the extracellular space (Akira and Takeda 2004).

The activation of innate immune system cells through TLR responses is also crucial for the development of adaptive immunity. Polymorphisms in *TLR* genes have shown to enhance susceptibility to *H. pylori* in the human body, both by altering recognition patterns and by reducing anti-inflammatory and mucin-producing cytokines, as well as increasing the secretion of pro-inflammatory cytokines.

Our meta-analysis was conducted with six polymorphisms in five genes: *IL1B*-C31T (rs1143627), *IL1B*-C511T (rs16944), *TLR1* C>T (rs4833095), *TLR4* A>G (rs4986790), *TLR10* A>T (rs10004195), and *TNFA* 308 G>A (rs1800629). Studies on the polymorphism rs4833095 *TLR1* C>T have associated the genetic alteration with susceptibility to *H. pylori* infection and predisposition to gastritis (Ravishankar et al., 2015), as well as the occurrence and progression of gastric cancer (Dang et al., 2024). However, in our meta-analysis, the genotypic (CC vs. CT + TT) (OR = 0.12; 95% CI = 0.02-0.74; p = 0.0230) and allelic (C vs. T) (OR = 0.79; 95% CI = 0.64 – 0.99; p = 0.0381) comparisons demonstrated an association with protection against infection. Our findings support other data on genetic variation. Yang et al. (2013) also associated the CT genotype with a decreased risk of infection by the bacteria, gastritis, and metaplasia in Chinese individuals. It is possible that this polymorphism reduces interaction with innate and adaptive immune cells, such as natural killer cells and T cells, and induces lower secretion of pro-inflammatory molecules, such as IFN-gamma (Yang et al., 2013)

The *TLR4* gene has a well-established interaction with bacterial lipopolysaccharide (LPS). The SNP *TLR4* A>G (rs4986790), which involves a change from adenine (A) to guanine (G), was analyzed in our meta-analysis. We identified that this polymorphism, in the allelic comparison (A vs G), showed a 1.74-fold increased risk for susceptibility to

infection compared to individuals without bacterial infection (95% CI = 1.05 – 2.90;  $p = 0.0330$ ).

Similarly to our data, the study by Hold et al. (2007) demonstrated a high association in the allelic comparison (A vs. G), increasing the susceptibility to infection by 11 times (95% CI: 2.50-48.0). It is hypothesized that this polymorphism decreases the receptor's affinity in interacting with bacterial LPS, resulting in a less effective immune response and contributing to the establishment of the infection (Uno et al., 2014). However, the association of this SNP with increased susceptibility to *H. pylori* infection still requires further studies. Kupcinkas et al. (2011) showed no association between the polymorphism and infection. It is important to consider that ethnic diversity of the population as well as different genotyping techniques and statistical power of analyses in each study can influence the reproducibility of results.

According to our meta-analysis, the SNP rs10004195 (T>A) in the *TLR10* gene showed that, in the genotypic comparison (AA vs AT + TT), there was a protective association against infection (OR = 0.32; 95% CI = 0.20 – 0.52;  $p < 0.0001$ ), while in the allelic comparison (A vs T), the variant did not show statistical significance.

The SNP rs10004195 may affect susceptibility by modulating the immune response signaling pathway. This variant may also influence immune responses mediated by TLRs 1 and 2, reducing antigen recognition activity, such as *H. pylori*, in the gastric mucosa. As a result, bacterial proliferation in the stomach is diminished, and consequently, the production of pro-inflammatory molecules that could increase the risk of gastric lesions is reduced (Mikacenic et al., 2013).

The data collected by Tang et al. (2015) were similar to those of our study, considering the Chinese population included in their research. However, they contradict much of the scientific literature regarding the variant and infection, as Al-Eitan et al.

(2021), Eed et al. (2020), and Tas et al. (2020) found risks associated with the polymorphism and infection ranging from 1.42 to 3.7 times.

Although not statistically assessed in our meta-analysis, studies with genetic variants in *TLR5* were identified through systematic review. This receptor plays a crucial role in identifying bacterial motility structures. *H. pylori* has about 5 to 7 flagella, equipped with the flagellin protein, which is specifically recognized by *TLR5* present in gastric epithelial cells. Xu et al. (2017) investigated the association of gene polymorphisms with infection, where *TLR5* rs1640827 (OR: 2.13, 95% CI: 1.79–2.53,  $p = 0.009$ ) and *TLR5* rs17163737 (OR: 2.17, 95% CI: 1.81–2.61,  $p = 0.006$ ) were related to predisposition to *H. pylori* infection. According to Xu et al. (2017), abnormal functioning of *TLR5* is related to the onset of gastric cancers. Patients with polymorphisms in *TLR5* expressed significantly lower levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-10 in gastric tissue (Xu et al., 2017).

After antigen recognition by receptors through presenting molecules, cytokines are released, playing a crucial role in the immune system signaling cascade. In our meta-analysis, we identified two relevant polymorphisms in the *IL1B* gene (C31T rs1143627 and C511T rs16944), which codes for an important pro-inflammatory cytokine involved in the initiation and amplification of inflammatory responses against the bacterium. For the SNP C31T (rs1143627), we observed no association in the genotypic model (CC vs. CT + TT) (OR = 1.4165; 95% CI = 0.6399-3.1354;  $p = 0.3904$ ) and a protective association in the allelic model (C vs. T) (OR = 0.70; 95% CI = 0.35-1.43;  $p = 0.3329$ ). The SNP C511T (rs16944) showed an association with susceptibility to infection only in the genotypic model (CC vs. CT + TT) (OR = 1.34; 95% CI = 1.03 – 1.74;  $p = 0.0291$ ).

These polymorphisms may affect the biological transcription of the gene, promoting overproduction of this cytokine, leading to a heightened inflammatory response and increased suppression of gastric acid, creating an environment conducive to the

infection's establishment. Our data for the SNP C511T (rs16944) are similar to those of Liou et al. (2007) (OR: 1.51, 95% CI: 1.06-2.15,  $p = 0.022$ ) and Ramis et al. (2015) TT vs CC (OR: 1.48, 95% CI: 1.09-1.80,  $p = 0.004$ ) and TT vs TC (OR: 1.16, 95% CI: 0.95-1.45,  $p = 0.004$ ). In our systematic review, we also identified studies evaluating polymorphisms in IL-1B receptor genes, such as *IL1RN* A9589T (rs454078) (OR: 1.23; 95% CI: 0.78–1.94) (Gao et al., 2009) and *IL1RI* 1622 A>G (rs3917225) (OR: 1.78;  $p = 0.04$ ) (Hartland et al., 2004). The association of genetic variants in cytokine genes and their receptors may contribute to the intensification of the inflammatory process in the body and increase the likelihood of developing gastric lesions (Hartland et al., 2004).

The TLR signaling pathway induces the expression of various pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factors (TNF), specifically TNF-A and TNF-B, which have similar characteristics in inhibiting gastric acid secretion. TNF-A, mainly derived from macrophages, plays a crucial role in the immune response against the bacterium. In our meta-analysis, the SNP rs1800629 in the *TNFA* gene did not show statistically significant association with risk or protection. Despite this, associations of imbalance in the host-pathogen interaction can be evidenced. Gao et al. (2009) related the SNP (rs1800629) to an increased risk of *H. pylori* infection in the host (OR: 1.15, 95% CI: 0.69-1.91). Given the uncertain role of this SNP in the pathophysiological mechanisms mediated by *H. pylori*, further studies are needed to establish the relationship between this variant and susceptibility to bacterial infection, especially considering the host's genetic background and ethnicities.

This systematic review and meta-analysis showed a risk for susceptibility to *H. pylori* infection with the genes *IL1B*-C511T (rs16944) for the genotype (OR: 1.34; 95% CI: 1.03 – 1.74;  $p = 0.0291$ ) and *TLR4* A>G in the allelic comparison (OR: 1.74; 95% CI: 1.05-2.90;  $p = 0.0330$ ). Additionally, there was protection against infection considering the

gene *TLRI* C>T (allelic comparison = OR: 0.79; 95% CI: 0.64 – 0.99; p: 0.0381 and genotypic comparison = OR: 0.12; 95% CI: 0.02-0.74; p: 0.0230) and genotypic *TLR10* A>T (OR = 0.32; 95% CI = 0.20-0.52; p: <0.0001). Our results indicate that SNPs in genes involved in the host's immune system may become strong indicators of susceptibility to infection.

Despite the large number of studies included in our systematic review, our study has some limitations, primarily related to the small final sample of studies included. Many studies evaluated in the first phase of our review were excluded due to the lack of correlation between genetic variants and *H. pylori* infection. Several studies, on the other hand, assessed the contribution of polymorphisms to complications caused by the imbalance of the host-parasite relationship, such as gastritis, ulcers, and gastric cancers. Multiple studies also assessed the association between SNPs and resistance to pharmacological treatment of the bacterium. Furthermore, our review aimed to construct a genetic panel with risk variants for infection. In this sense, studies that demonstrated protective associations with polymorphisms were excluded.

It is important to consider that the establishment of the pathophysiological process mediated by *H. pylori* is complex and involves the activation of bacterial virulence mechanisms as well as molecules from the host's immune system. Thus, our meta-analysis should also be interpreted cautiously due to high heterogeneity values. However, subgroup analyses for the included polymorphisms were not possible due to the small number of available studies. The Cochrane Handbook (Higgins and Green, 2009) recommends that no bias tests be performed in reviews with fewer than ten studies.

This study took genetic diversity into account, including genetic variants associated with susceptibility to infection, in populations of different ethnicities and genetic backgrounds. The reviewed literature encompassed data from several countries,

reflecting variability in immune responses and the prevalence of genetic variants among distinct populations.

Host genetic factors are key markers in influencing the development of gastric infection by *H. pylori*. Identifying target genes involved in this response is challenging, as it requires associating the complexity of molecular and genetic interactions with the pathophysiological mechanisms of infection in the host.

Genes related to decreased gastric acid secretion and inflammatory signaling in response to infections stood out in our study. Although no strong genetic determinants of increased susceptibility to this infection were identified, our findings are crucial for advancing the understanding of host-parasite interactions. In this regard, personalized approaches in clinical management of the infection can be developed through improved prevention, efficient diagnosis, and precise treatment, benefiting medical research, public health, and precision medicine. Personalized medicine, based on the patient's genetic characteristics, will allow for the identification of individual susceptibility to infection and its more severe forms, such as gastric cancer, enabling early interventions and more effective treatments tailored to the genetic profile of each patient.

## REFERENCES

AL-EITAN, L., ALMOMANI, F.A., AL-KHATIB, S.M., ALJAMAL, H.A., AL-QUSAMI, M.N. and ALJAMAL, R.A. 2021. Association of toll-like receptor 4, 5 and 10 polymorphisms with *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease in a center in Jordan. *Ann Saudi Med.* vol. 41, no. 4, pp. 206-215.

ABDIEV, S., AHN, K.S., KHADJIBAEV, A., MALIKOV, Y., BAHRAMOV, S., RAKHIMOV, B., SAKAMOTO, J., KODERA, Y., NAKAO, A. and HAMAJIMA. 2010. *Helicobacter pylori* infection and cytokine gene polymorphisms in Uzbeks. *Nagoya J Med Sci.* vol. 72, no. 3, pp. 167-72.

- AKIRA, S. and TAKEDA, K. 2004. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* vol. 4, no. 7, pp. 499–511.
- AMIEVA, M., and PEEK, R.M. 2016. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. vol. 150, no. 1, pp. 64-78.
- ASSIS, S., MARQUES, C.R., SILVA, T.M., COSTA, R.S., ALCANTARA-NEVES, N.M., BARRETO, M.L., BARNES, K.C. and FIGUEIREDO, C.A. 2014. *IL10* single nucleotide polymorphisms are related to upregulation of constitutive IL-10 production and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. vol. 19, no. 3, pp. 168-73.
- ATAPOOR, S., DEHKORDI, F.S., and RAHIMI, E. 2014. Detection of *Helicobacter pylori* in various types of vegetables and salads. *Jundishapur Journal of Microbiology* vol. 7, no. 5, pp. 1–4.
- BASSAGH, A., JAFARZADEH, A., KAZEMIPOUR, N., NEMATI, M., AMINIZADEH, N., LARUSSA, T., GHAZIZADEH, M., ABASI, M.H. and MIRKAMANDAR, E. 2019. Decreased circulating interleukin-33 concentration in *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcer: Evaluation of its association with a cytokine gene polymorphism, gender of patients and bacterial virulence factor CagA. *Microb Pathog*. vol. 136, pp. 103708.
- BOONYANUGOMOL, W., RUKSEREE, K., KONGKASAME, W., PALITTAPONGARNPIM, P., BAIK, S.C. and MANWONG, M. 2019. 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*. vol. 18, no. 4, pp. 393-401.
- CHEN, S.T., NI, Y.H. and LIU, S.H. 2018. Potential Association of *IL1B* Polymorphism with Iron Deficiency Risk in Childhood *Helicobacter pylori* Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. vol. 66, no. 2, pp. e36-e40.

- CASTAÑO-RODRÍGUEZ, N., KAAKOUSH, N.O., PARDO, A.L., GOH, K.L., FOCK, K.M. and MITCHELL, H.M. 2014. Genetic polymorphisms in the Toll-like receptor signalling pathway in *Helicobacter pylori* infection and related gastric cancer. *Hum Immunol.* vol. 75, no. 8, pp. 808-815.
- DANG, Y., HUANG, J., LIN, C. and XU, S. 2024. Investigation of the association between the Toll-like receptor 1 rs4833095 variation and gastric adenocarcinoma recurrence. *Ann Hum Genet.* vol. 88, no. 4, pp. 287-299.
- EED, E.M., HAWASH, Y.A., KHALIFA, A.S., ALSHARIF, K.F., ALGHAMDI, S.A., ALMALKI, A.A., ALMEHMADI, M.M., ISMAIL, K.A., TAHA, A.A. and SABER, T. 2020. Association of toll-like receptors 2, 4, 9 and 10 genes polymorphisms and *Helicobacter pylori*-related gastric diseases in Saudi patients. *Indian journal of medical microbiology.* vol. 38, no. 1, pp. 94–100.
- EGGER, M., SMITH, G.D., SCHNEIDER, M. and MINDER, C. 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* vol. 315, no. 7109, pp. 629-634.
- FISCHBACH, W. and MALFERTHEINER, P. 2018. *Helicobacter pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int.* vol. 115, no. 25, pp. 429-436.
- GAO, L., WECK, M.N., NIETERS, A. and BRENNER, H. 2009. Inverse association between a pro-inflammatory genetic profile and *Helicobacter pylori* seropositivity among patients with chronic atrophic gastritis: enhanced elimination of the infection during disease progression? *Eur J Cancer.* vol. 45, no. 16, pp. 2860-6.
- GENRE, J., REGINALDO, F.P., ANDRADE, J.M., LIMA, F.P., DA CAMARA, A.V., DONADI, E.A. and CRISPIM, J.C. 2015. HLA-G 14-bp Ins/Ins Genotype in Patients Harboring *Helicobacter pylori* Infection: A Potential Risk Factor? *Scand J Immunol.* vol. 83, no. 1, pp. 52-7.

GOTO, Y., HAMAJIMA, N., HONDA, H., MATSUO, K., YAMAMOTO, K., TAMAKOSHI, A., ANDO, T. and GOTO, H. 2005. Association between *Helicobacter pylori* seropositivity and NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (*NQO1*) C609T polymorphism observed in outpatients and health checkup examinees. *Gastric Cancer*. vol. 8, no. 1, pp. 12-7.

HAMAJIMA, N., MATSUO, K., SAITO, T., TAJIMA, K., OKUMA, K., YAMAO, K. and TOMINAGA, S. 2001. Interleukin 1 polymorphisms, lifestyle factors, and *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res*. vol. 92, no. 4, pp. 383-9.

HAMAJIMA, N., SHIBATA, A., KATSUDA, N., MATSUO, K., ITO, H., SAITO, T., TAJIMA, K. and TOMINAGA, S. 2003. Subjects with TNF-A-857TT and -1031TT genotypes showed the highest *Helicobacter pylori* seropositive rate compared with those with other genotypes. *Gastric Cancer*. vol. 6, no. 4, pp. 230-6.

HARTLAND, S., NEWTON, J.L., GRIFFIN, S.M. and DONALDSON, P.T. 2004. A functional polymorphism in the interleukin-1 receptor-1 gene is associated with increased risk of *Helicobacter pylori* infection but not with gastric cancer. *Dig Dis Sci*. vol. 49, no. 9, pp.1545-50.

HE, W., and JIANG, M. 2022. *TLR4* rs4986790 polymorphism confers risk to *Helicobacter pylori* infection in Zhejiang, China and its enlightenment to nursing care. *J Clin Lab Anal*. vol. 36, no. 6, pp. e24453.

HIGGINS, J.P.T. and GREEN, S. 2009. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.0.2. The Cochrane Collaboration.

HOLD, G.L., RABKIN, C.S., CHOW, W.H., SMITH, M.G., GAMMON, M.D., RISCH, H.A., VAUGHAN, T.L., MCCOLL, K.E., LISSOWSKA, J., ZATONSKI, W., SCHOENBERG, J.B., BLOT, W.J., MOWAT, N.A., FRAUMENI, J.F. and EL-OMAR,

E.M. 2007. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology*. vol. 132, no.3, pp. 905-12.

HUSSEIN, A. and ALI, A.A. 2020. The influence of genetic polymorphisms of *il17a* in the acquisition of *Helicobacter pylori* and PUD (Peptic Ulcer disease) development. *Plant Archives*. vol. 20, no. 1, pp. 2893-2896.

IARC WORKING GROUP. 2014. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Vol. 8. IARC, Lyon, France.

KUNSTMANN, E., HARDT, C., ELITOK, E., HARDER, M., SUERBAUM, S., PEITZ, U., SCHMIEGEL, W. and EPPLEN, J.T. 2000. The nonfunctional allele *TCRBV6S1B* is strongly associated with *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun*. vol. 68, no. 11, pp. 6493-5.

KUPCINSKAS, J., WEX, T., BORNSCHEIN, J., SELGRAD, M., LEJA, M., JUOZAITYTE, E., KIUDELIS, G., JONAITIS, L. and MALFERTHEINER, P. 2011. Lack of association between gene polymorphisms of Angiotensin converting enzyme, Nod-like receptor 1, Toll-like receptor 4, FAS/FASL and the presence of *Helicobacter pylori*-induced premalignant gastric lesions and gastric cancer in Caucasians. *BMC Med Genet*. vol. 12, no. 12, pp. 112.

LIU, J.M., LIN, J.T., WANG, H.P., HUANG, S.P., LEE, Y.C., CHIU, H.M., SHUN, C.T. and WU, M.S. 2007. IL-1B-511 C-->T polymorphism is associated with increased host susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *Helicobacter*. vol. 12, no. 2, pp. 142-9.

LOGANATHAN, R., NAZEER, M., GODA, V., DEVARAJU, P., ALI, M., KARUNAKARAN, P. and JAYARAMAN, M. 2016. Genetic variants of *TLR4* and *TLR9*

are risk factors for chronic *Helicobacter pylori* infection in South Indian Tamils. *Hum Immunol*, vol. 78, no. 2, pp. 216-220.

MĂRGINEAN, M.O., MĂRGINEAN, C.O., MELIȚ, L.E., VOIDĂZAN, S., MOLDOVAN, V. and BĂNESCU, C. 2017. The impact of host's genetic susceptibility on *Helicobacter pylori* infection in children. *Medicine (Baltimore)*. vol. 96, no. 30, pp. e7612.

MAYERLE, J., DEN HOED, C.M., SCHURMANN, C., STOLK, L., HOMUTH, G., PETERS, M.J., CAPELLE, L.G., ZIMMERMANN, K., RIVADENEIRA, F., GRUSKA, S., VÖLZKE, H., DE VRIES, A.C., VÖLKER, U., TEUMER, A., VAN MEURS, J.B., STEINMETZ, I., NAUCK, M., ERNST, F., WEISS, F.U., HOFMAN, A., ZENKER, M., KROEMER, H.K., PROKISCH, H., UITTERLINDEN, A.G., LERCH, M.M. and KUIPERS, E.J. 2013. Identification of genetic loci associated with *Helicobacter pylori* serologic status. *JAMA* vol. 309, no. 18, pp. 1912-20.

MIKACENIC, C., REINER, A.P., HOLDEN, T.D., NICKERSON, D.A. and WURFEL, M.M. 2013. Variation in the *TLR10/TLR1/TLR6* locus is the major genetic determinant of interindividual difference in *TLR1/2*-mediated responses. *Genes Immun*. vol. 14, no. 1, pp. 52–57.

MOOLA, S., MUNN, Z., TUFANARU, C., AROMATARIS, E., SEARS, K., SFETCU, R., CURRIE, M., LISY, K., QURESHI, R., MATTIS, P. and MU, P. 2020. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *JBI Manual for Evidence Synthesis*, Adelaide. Available: <https://synthesismanual.jbi.global/>. doi: <http://dx.doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>.

MUKA, T., GLISIC, M., MILIC, J., VERHOOG, S., BOHLIUS, J., BRAMER, W., CHOWDHURY, R. and FRANCO, O.H. 2020. A 24-step guide on how to design, conduct,

and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur J Epidemiol.* vol. 35, no. 1, pp. 49–60.

CALEMAN NETO, A., RASMUSSEN, L.T., DE LABIO, R.W., DE QUEIROZ, V.F., SMITH, M.D.E.A., VIANI, G.A. and PAYÃO, S.L. 2014. Gene polymorphism of interleukin 1 and 8 in chronic gastritis patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* vol. 20, pp. 17.

PAGE, M.J., MCKENZIE, J.E., BOSSUYT, P.M., BOUTRON, I., HOFFMANN, T.C., MULROW, C.D., SHAMSEER, L., TETZLAFF, J.M., AKL, E.A., BRENNAN, S.E., CHOU, R., GLANVILLE, J., GRIMSHAW, J.M., HRÓBJARTSSON, A., LALU, M.M., LI, T., LODER, E.W., MAYO-WILSON, E., MCDONALD, S., MCGUINNESS, L.A., STEWART, L.A., THOMAS, J., TRICCO, A.C., WELCH, V.A., WHITING, P. and MOHER, D. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* vol. 372, pp. n71.

LI, Y., CHOI, H., LEUNG, K., JIANG, F., GRAHAM, D.Y., and LEUNG, W.K. 2023. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* vol. 8, no. 6, pp. 553–564.

RAMIS, I.B., VIANNA, J.S., GONÇALVES, C.V., VON GROLL, A., DELLAGOSTIN, O.A. and SILVA, P.E.A. 2017. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Microbiol Immunol Infect.* vol. 50, no. 2, pp. 153-159.

RAMIS, I.B., VIANNA, J.S., HALICKI, P.C., LARA, C., TADIOTTO, T.F., DA SILVA MACIEL, J.B., GONÇALVES, C.V., VON GROLL, A., DELLAGOSTIN, O.A. and SILVA, P.E.A. 2015. Relationship of interleukin-1B gene promoter region polymorphism

with *Helicobacter pylori* infection and gastritis. *J Infect Dev Ctries.* vol. 9, no. 10, pp. 1108-16.

RAVISHANKAR, R.M., GOH, K.L., LEOW, A.H., POH, B.H., LOKE, M.F., HARRISON, R., SHANKAR, E.M. and VADIVELU, J. 2015. Polymorphisms at Locus 4p14 of Toll-like receptors TLR-1 and TLR-10 Confer Susceptibility to Gastric Carcinoma in *Helicobacter pylori* Infection. *PLoS One* vol. 10, no. 11, pp. e0141865.

SANTOS, H.C.O., MACIEL, D.N., RAMOS, A.F.P.L., SANTIAGO, S.B., COSTA, C.C.P., SANTOS, R.S. and BARBOSA, M.S. 2023. Association between host genetic polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection: a systematic review protocol. *Genet. Mol. Res.* vol. 22, no. 4, pp. GMR19198.

SAVOLDI, A., CARRARA, E., GRAHAM, D.Y., CONTI, M. and TACCONELLI, E. 2018. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology.* vol. 155, no. 5, pp. 1372–1382.e17.

SCHMAUSSER, B., ANDRULIS, M., ENDREICH, S., LEE, S.K., JOSENHANS, C., MÜLLER-HEMELINK, H.K. and ECK, M. 2004. Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol.* vol. 136, no. 3, pp. 521–526.

SIMAWARANON, T., WATTANAWONGDON, W. and TONGTAWEE, T. 2017. Toll-like receptors are associated with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosa pathology. *Jundishapur J. Microbiol.* vol. 10, pp. e58351.

SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R.L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. and BRAY, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates

of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* vol. 71, no. 3, pp. 209–249.

TANG, F.B., LI, Z.X., WANG, Y.M., ZHANG, L., MA, J.L., ZHOU, T., ZHANG, Y., GAO, J.J., WU, S., YANG, T., YOU, W.C. and PAN, K.F. 2015. Toll-like receptor 1 and 10 polymorphisms, *Helicobacter pylori* susceptibility and risk of gastric lesions in a high-risk Chinese population. *Infect Genet Evol* vol. 31, pp. 263-9.

TAS, S.K., KIRKIK, D., TANOGLU, A., KAHRAMAN, R., OZTURK, K., ESEN, M.F., COSKUNPINAR, M.E. and CAGILTAY, E. 2020. Polymorphisms in Toll-like receptors 1, 2, 5, and 10 are associated with predisposition to *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* vol. 32, no. 9, pp. 1141-1146.

TONGTAWEE, T., BARTPHO, T., KAEWPITOON, S., KAEWPITOON, N., DECHSUKHUM, C., LEEANANSAKSIRI, W., LOYD, R.A., TALABNIN, K., MATAKROOL, L. and PANPIMANMAS, S. 2018. Genetic polymorphisms in *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, and *TLR10* of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: a prospective cross-sectional study in Thailand. *Eur J Cancer Prev.* vol. 27, no. 2, pp. 118-123.

UNO, K., KATO, K. and SHIMOSEGAWA, T. 2014. Novel role of toll-like receptors in *Helicobacter pylori*- induced gastric malignancy. *World J Gastroenterol* vol. 20, no. 18, pp. 5244-51.

XU, T., FU, D., REN, Y., DAI, Y., LIN, J., TANG, L. and JI, J. 2017. Genetic variations of *TLR5* gene interacted with *Helicobacter pylori* infection among carcinogenesis of gastric cancer. *Oncotarget* vol. 8, no.19, pp. 31016-31022.

YANG, C.A., SCHEIBENBOGEN, C., BAUER, S., KLEINLE, C., WEX, T., BORNSCHEIN, J., MALFERTHEINER, P., HELLMIG, S., SCHUMANN, R.R., HAMANN, L. 2013. A frequent Toll-like receptor 1 gene polymorphism affects NK- and

T-cell IFN- $\gamma$  production and is associated with *Helicobacter pylori*-induced gastric disease.

*Helicobacter* vol. 18, no. 1, pp. 13-21.

YEA, S.S., YANG, Y.I., JANG, W.H., LEE, Y.J., BAE, H.S., PAIK, K.H. 2001.

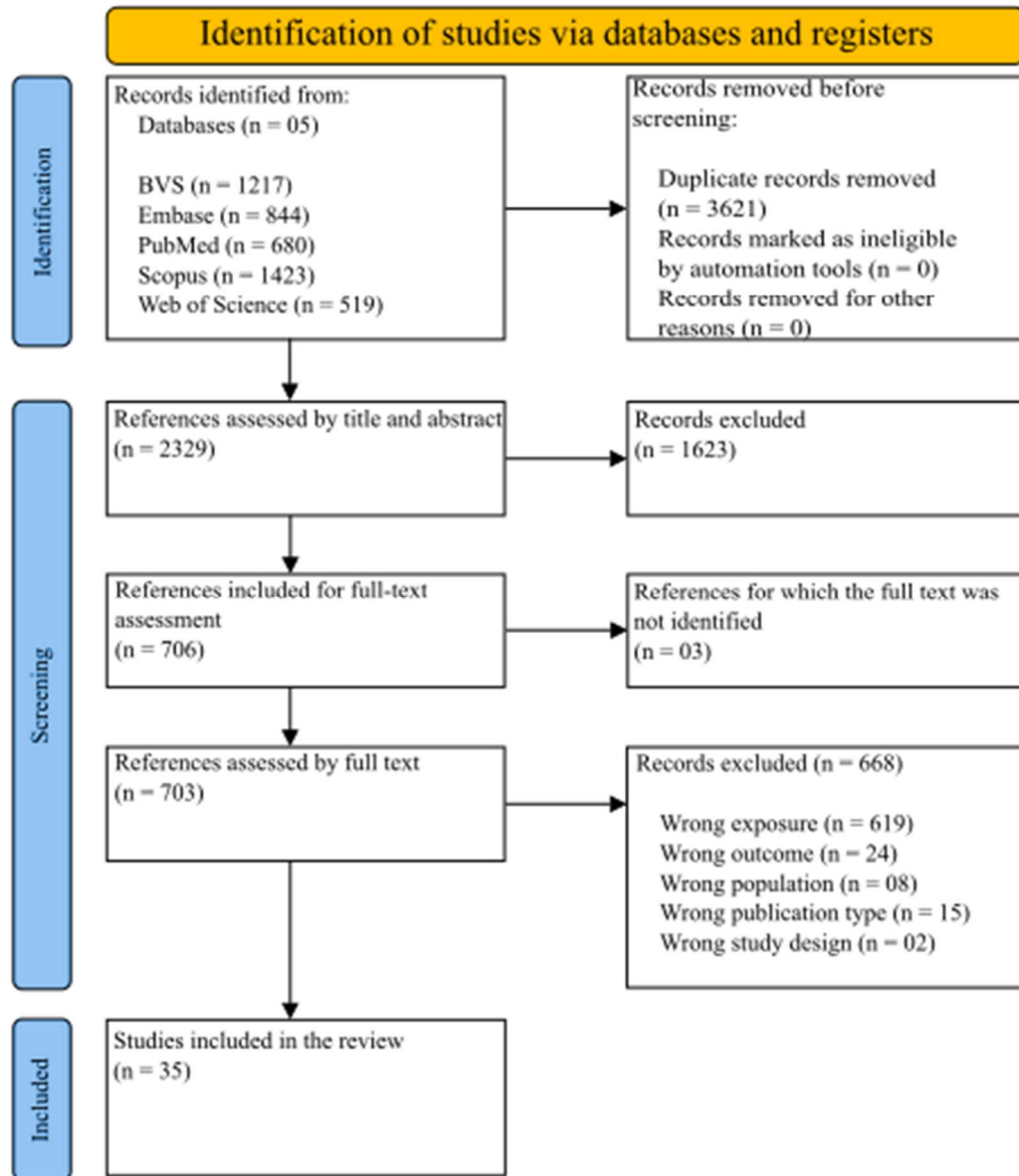
Association between TNF-alpha promoter polymorphism and *Helicobacter pylori* cagA subtype infection. *J Clin Pathol.* vol. 54, no. 9, pp. 703-6.

## TABLES, FIGURES, AND THEIR CAPTIONS

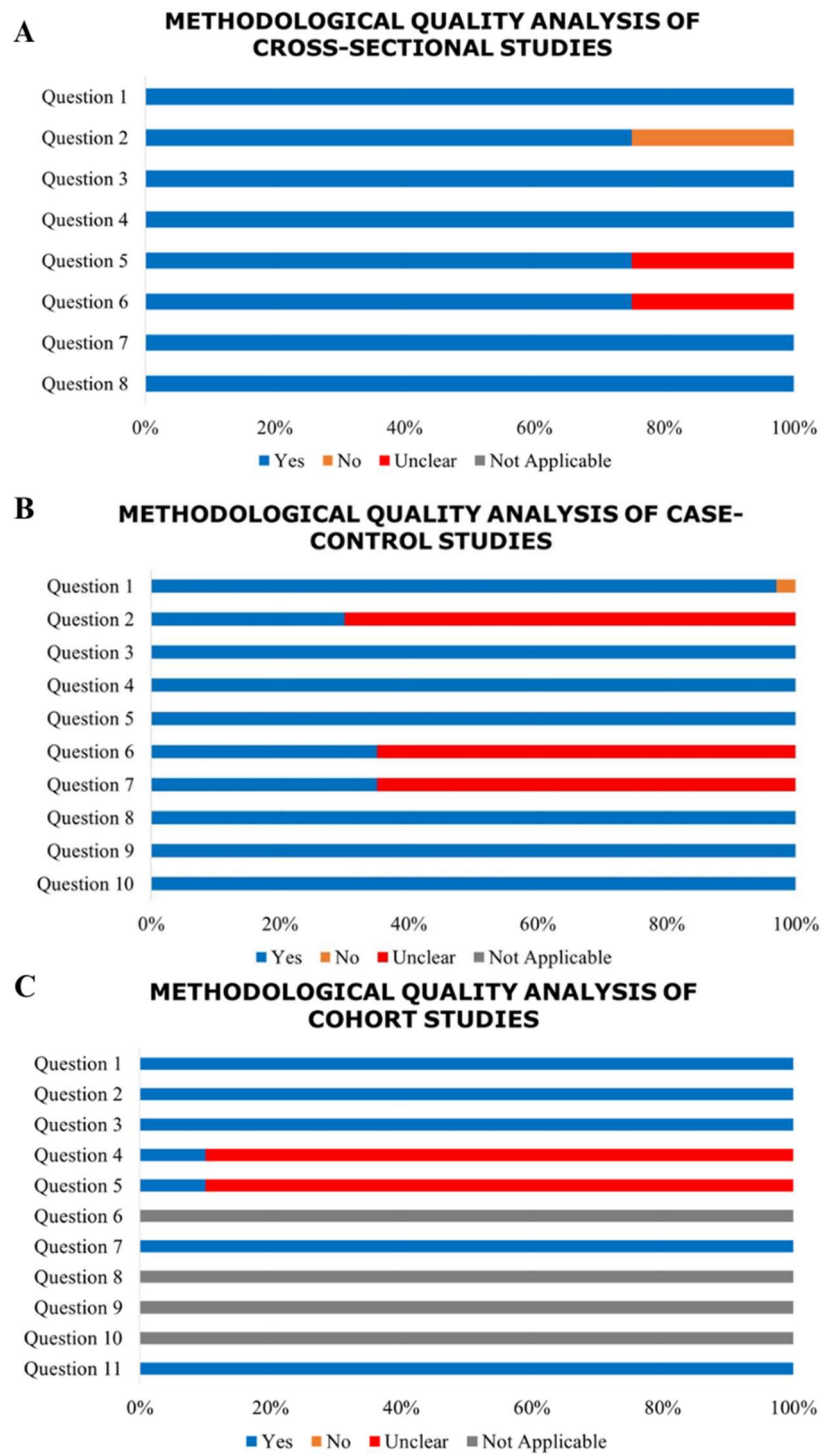
**Table 1** - Search strategy for each database

<b>Databases</b>	<b>Search strategy</b>
<b>BVS</b>	(( <i>Helicobacter pylori</i> ) OR ( <i>H. pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pyloridis</i> )) AND ((Polymorphisms, Genetic) OR (Genetic Polymorphism*) OR (Genetic susceptibility)) AND (Infection)
<b>EMBASE</b>	(( <i>Helicobacter pylori</i> ' OR ' <i>Campylobacter pylori</i> ' OR ' <i>Campylobacter pyloridis</i> ' OR ' <i>Campylobacter pyloris</i> ' OR ' <i>Helicobacter</i> infections' OR ' <i>Helicobacter pylori</i> infection') AND 'genetic polymorphism' OR 'polymorphism (genetics)' OR 'polymorphism, genetic') AND 'infection'
<b>NCBI PubMed</b>	(( <i>Helicobacter pylori</i> ) OR ( <i>H. pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pyloridis</i> )) AND ((Polymorphisms, Genetic) OR (Genetic Polymorphism*) OR (Genetic susceptibility)) AND (Infection)
<b>SCOPUS</b>	TITLE-ABS-KEY ((( <i>Helicobacter pylori</i> ) OR ( <i>H. pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pyloridis</i> )) AND ((Polymorphisms, Genetic) OR (Genetic Polymorphism*) OR (Genetic susceptibility)) AND (Infection))
<b>WEB OF SCIENCE</b>	(( <i>Helicobacter pylori</i> ) OR ( <i>H. pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pylori</i> ) OR ( <i>Campylobacter pyloridis</i> )) AND ((Polymorphisms,

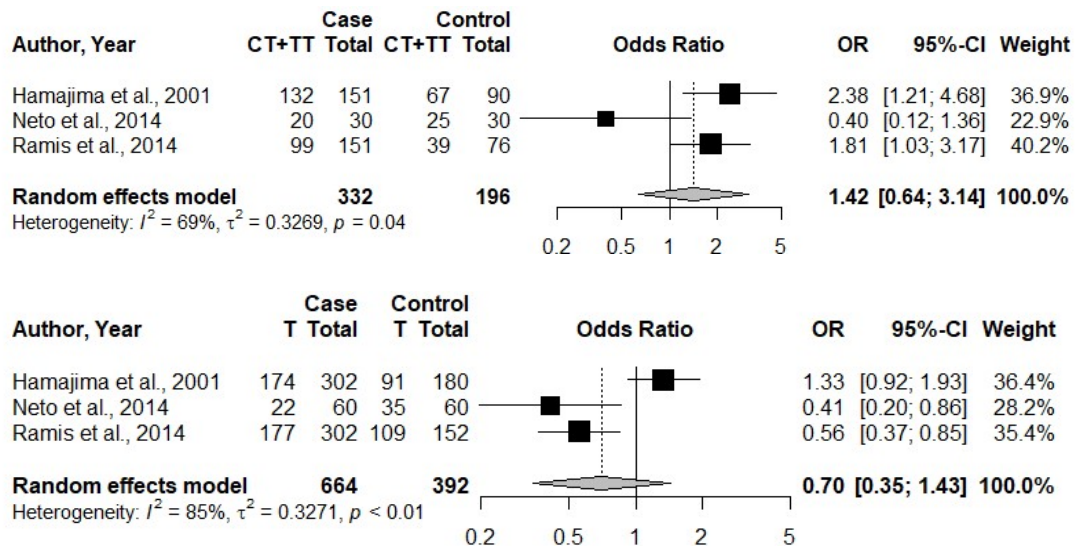
Genetic") OR ("Genetic Polymorphism\*") OR ("Genetic susceptibility")) AND ("Infection")



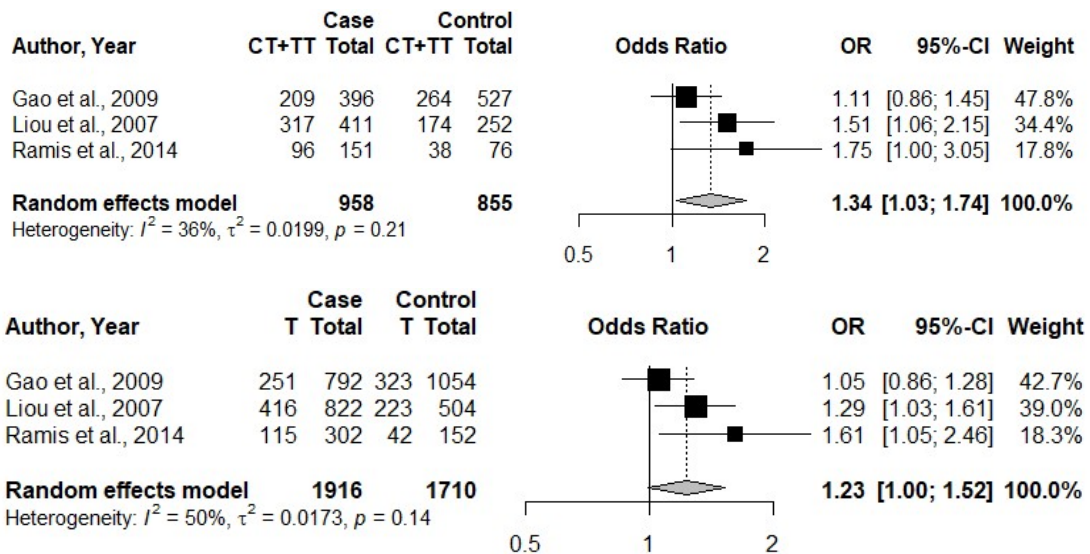
**Figure 1:** Prisma flowchart demonstrating the process of including studies in this systematic review and meta-analysis (Page et al., 2021).



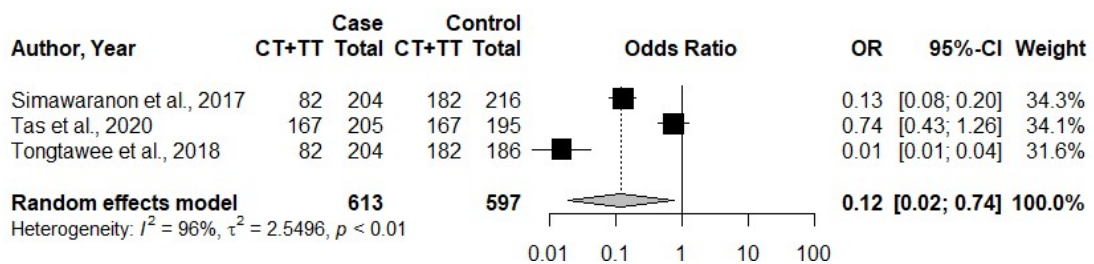
**Figure 2:** Chart of methodological quality assessment for cross-sectional, case-control and cohort studies. A: cross-sectional, B: case-control and C: cohort.

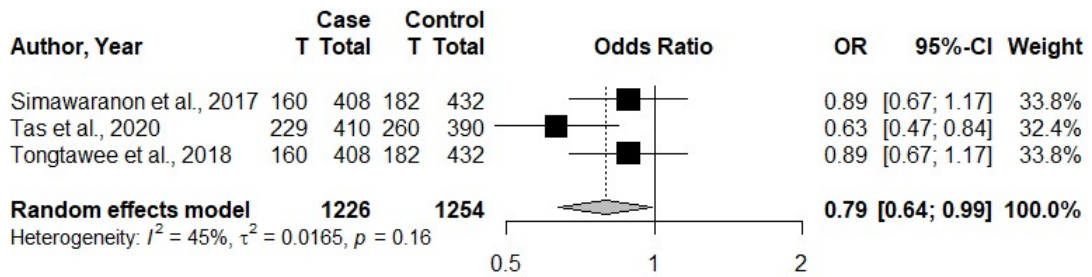


**Figure 3:** Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP *IL1B*-C31T (CC vs. CT + TT and C vs. T).

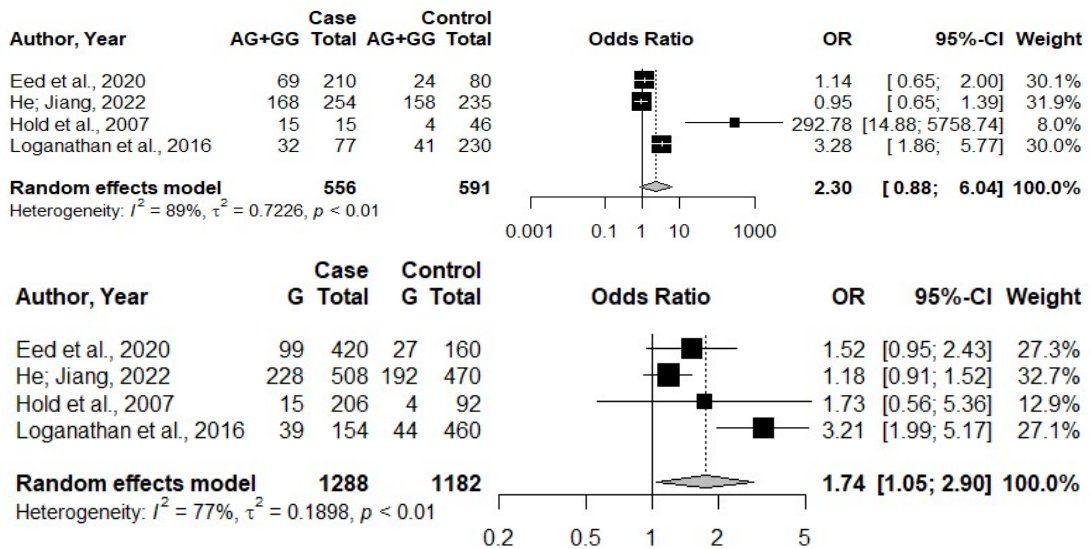


**Figure 4:** Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP *IL1B*-C511T (CC vs. CT + TT and C vs. T).

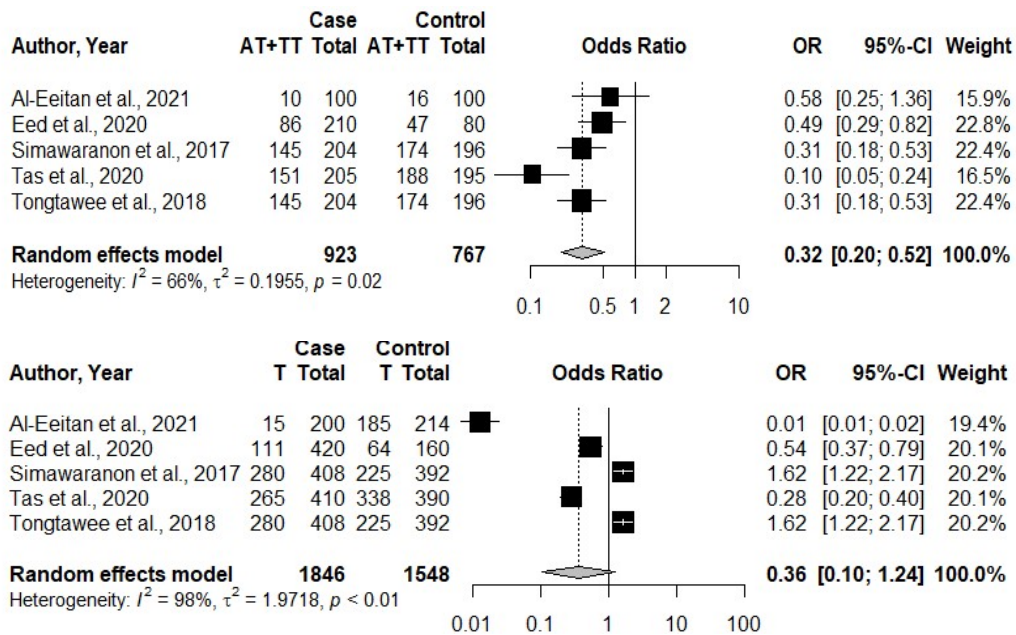




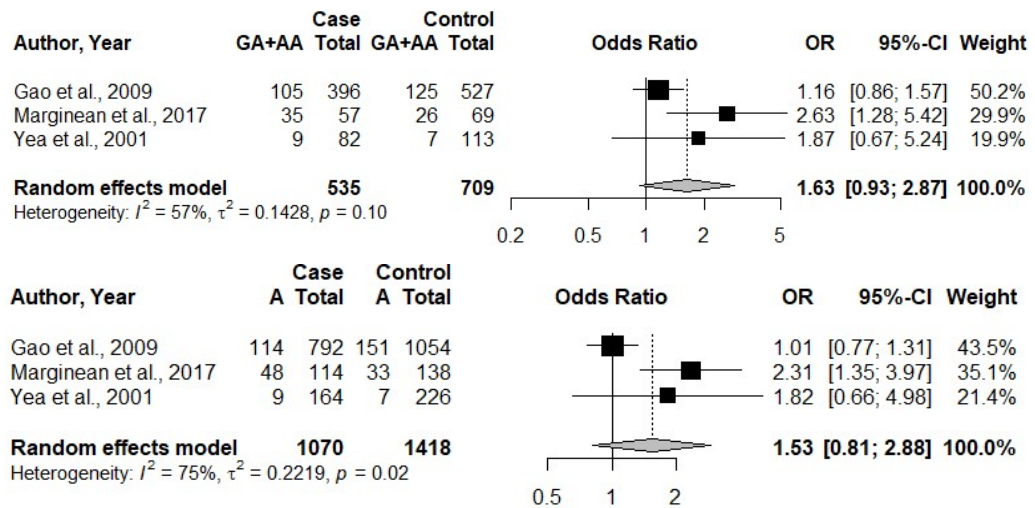
**Figure 5:** Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP *TLR1* C>T (CC vs. CT + TT and C vs. T).



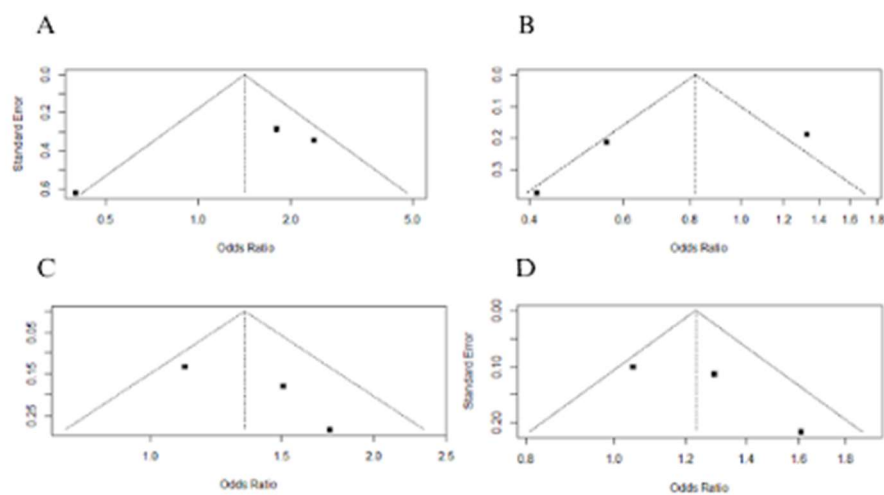
**Figure 6:** Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP *TLR4* A>G (AA vs AG+GG and A vs. G).



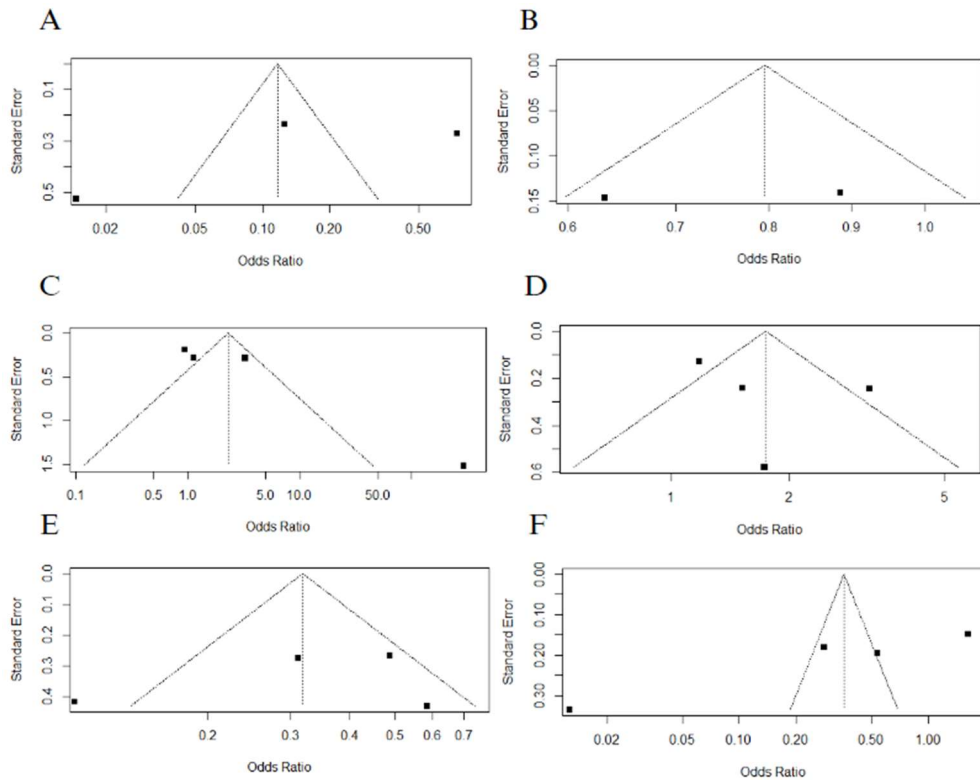
**Figure 7:** Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP *TLR10* A>T (AA vs AT + TT and A vs. T).



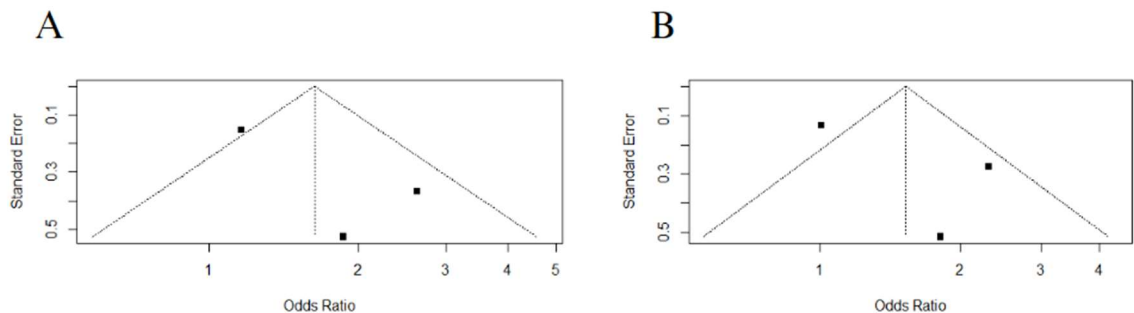
**Figure 8:** Forest plot for the genotypic and allelic comparison of SNP *TNF308* G>A (GG vs GA+AA and G vs. A).



**Figure 9:** Funnel plots for the publication bias of the *IL1B* studies included in the meta-analysis. A: genotypic comparison (CC vs. CT + TT) for SNP C31T, B: allelic comparison (C vs. T) SNP C31T; C: genotypic comparison (CC vs. CT + TT) for SNP C511T, D: allelic comparison (C vs. T) for SNP C511T.



**Figure 10:** Funnel plots for the publication bias of the studies included in the meta-analysis. A: genotypic comparison (CC vs. CT + TT) for SNP *TLR1* C>T, B: allelic comparison (C vs. T) for SNP *TLR1* C>T; C: genotypic comparison (AA vs. AG+GG) for SNP *TLR4* A>G, D: allelic comparison (A vs. G) for SNP *TLR4* A>G, E: genotypic comparison (AA vs. AT + TT) for SNP *TLR10* A>T, F: allelic comparison (A vs. T) for SNP *TLR10* A>T.



**Figure 11:** Funnel plots for the publication bias of the *TNF308* G>A studies included in the meta-analysis. A: genotypic comparison (GG vs. GA+AA) B: allelic comparison (G vs. A).

## Conclusões e Perspectivas

---

Selecionamos 35 artigos para a extração de dados da revisão sistemática, que formaram a base para este estudo. Destes, 6 artigos eram da América Latina, sendo 5 do Brasil, indicando uma contribuição significativa da pesquisa brasileira em sua subdivisão regional, no estudo da suscetibilidade à infecção por *H. pylori*.

No estudo, conseguimos identificar quarenta e três polimorfismos que apresentavam uma relação mais evidente com a suscetibilidade à infecção, sendo notável que a maioria desses genes está associada ao sistema imunológico. Destes quarenta e três polimorfismos, seis foram elencados para a meta-análise. A comparação genotípica do SNP *IL1B*-C511T (rs16944) e alélica do SNP *TLR4* A>G (rs4986790) foram consideradas de risco à infecção. As variações *TLR1* C>T (rs4833095) e alélica do *TLR10* A>T (rs10004195) foram significantes a proteção a *H. pylori*. Esses achados sugerem que variações genéticas podem ser fatores-chave para as divergências entre os desfechos clínicos da infecção por *H. pylori*, explicando por que algumas pessoas desenvolvem doenças severas enquanto outras permanecem assintomáticas.

É importante considerar que a eficaz colonização do estômago pela *H. pylori* envolve uma série de estratégias complexas, incluindo a capacidade de evadir a resposta imunológica do hospedeiro. Nesse sentido, a nossa meta-análise também deve ser interpretada de forma cautelosa devido aos altos valores de heterogeneidade. No entanto, não foi possível realizar análises de subgrupos para os polimorfismos incluídos devido ao pequeno número de estudos disponíveis. O Cochrane Handbook recomenda que nenhum teste de viés seja realizado em revisões com menos de dez estudos.

A infecção por *H. pylori* é uma questão de saúde pública de grande relevância devido à sua alta prevalência e às várias complicações clínicas que pode desencadear, tais como gastrite, úlceras gástricas e câncer gástrico. Portanto, validaremos os resultados a

partir de um estudo de caso-controle, onde nosso objetivo será identificar a frequência dos SNPs dos genes elencados nesta revisão (*IL1B*-C511T (rs16944), *TLR1* (rs4833095), *TLR4* (rs4986790) e *TLR10* (rs10004195)) e verificar quanto ao risco e proteção a infecção por *H. pylori*.

Em última análise, nossa pesquisa não apenas contribui para o campo acadêmico, mas também tem um impacto significativo na prática clínica. Ao aprofundar a compreensão dos polimorfismos genéticos associados à susceptibilidade à infecção por *H. pylori*, este estudo estabelece bases sólidas para inovações na prevenção, diagnóstico e tratamento dessa infecção de maneira mais precisa e personalizada. Com isso, nosso trabalho tem o potencial de transformar abordagens em saúde pública e medicina de precisão, possibilitando intervenções mais eficazes que podem melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

## Anexos

### Anexo I: Tabela de produção científica durante o mestrado



#### TABELA DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA

	Produto Científico	Título	Autores	Revista/E-book	DOI/ISBN/ISSN	Ano de Publicação
1	Resumo em congresso internacional	Há relação entre o consumo de álcool e a infecção por <i>Helicobacter pylori</i> dupA positivo em pacientes com adenocarcinoma gástrico?	Santos HCO. Maximo GR. Maciel DN. Ramos AFPL. Rasmussen LT. Barbosa MS.	<i>Next Frontiers to Cure Cancer</i>	-	2023
2	Resumo em congresso internacional	<i>Análises in silico das interações entre o gene TP53 e miRNAs no câncer gástrico: implicações para o diagnóstico e a terapêutica de precisão.</i>	Santos HCO. Maciel DN. Roza GR. Costa CCP. Ramos AFPL. Santos RS. Barbosa MS.	<i>Next Frontiers to Cure Cancer</i>	-	2023
3	Resumo em	<i>VacA gene of Helicobacter pylori,</i>	Santos HCO. Maciel DN.	Sociedade	ISBN: 978-65-	2023

	congresso nacional	<i>alcohol and tobacco are associated with severe gastropathies?</i>	Garcia DP. Assunção LP. Rasmussen LT. Santos RS. Barbosa MS.	Brasileira de Genética (SBG)	89156-08-6	
4	Resumo em congresso regional	Análises <i>in silico</i> das interações entre o gene <i>EGFR</i> e a infecção por <i>Helicobacter pylori cagA</i> positivo.	Santos HCO. Costa CCP. Roza GR. Maciel DN. Santos RS. Barbosa MS.	Anais do XX CONPEEX-UFG (CEGRAF)	ISBN: 978-65-85278-50-8	2023
5	Resumo em congresso regional	Análises de interações moleculares da oncobactéria <i>Helicobacter pylori</i> e genes <i>IL1B</i> e <i>MYD88</i> do sistema imune do hospedeiro.	Souza JA. Santos HCO. Barbosa MS.	Revista de Patologia Tropical	ISSN: 0301-0406	2023
6	Artigo	<i>Association between host genetic polymorphisms and susceptibility to Helicobacter pylori infection: a systematic review protocol.</i>	Santos HCO, Maciel DN, Ramos AFPL, Santiago SB, Costa CCP, Santos RS, Barbosa MS.	<i>Genetics and Molecular Research</i>	doi: <a href="https://doi.org/10.4238/gmr19198">https://doi.org/10.4238/gmr19198</a> ISSN: 1676-5680	2023
7	Resumo em congresso internacional	<i>Association of TLR4 gene variants with the pathogenesis of Helicobacter pylori</i>	Santos HCO. Costa CCP. Maciel DN. Ramos AFPL. Santos KF. Santos RS. Barbosa MS	<i>22nd International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms (CHRO)</i>	-	2024
8	Capítulo de livro em fase de submissão	Papel dos receptores toll-like na infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	Santos HCO. Costa CCP. Santos RS. Barbosa MS	RFB editora	-	2024

9	Artigo em fase de correção	<i>Interleukin-1B polymorphisms and their influence on diseases associated with Helicobacter pylori infection: an integrative review</i>	Souza JA. Santos HCO. Costa CCP. Santos RS. Barbosa MS.	-	-	2024
10	Artigo em fase de correção	<i>Helicobacter pylori adhesins and their relationship to pathophysiology: an integrative review</i>	Silva MO, Santos HCO, Maciel DN, Barbosa MS.	-	-	2024
11	Artigo aceito	<i>Association between genetic polymorphisms and host susceptibility to Helicobacter pylori infection: a systematic review and meta-analysis</i>	Santos HCO. Costa CCP. Maciel DN. Ramos AFPL. Santos RS. Barbosa MS	<i>Brazilian Journal of Biology</i>	-	2024
12	Cartilha	<i>Helicobacter pylori: conhecer e conscientizar</i>	Santos HCO. Bizinoto ALS. Ferreira PMN. Ramos AFPL. Maciel DN. Silva MO, Souza JA. Many ND. Barbosa MS	RFB Editora	-	2024
13	Cartilha	<i>Câncer Gástrico: conhecer e conscientizar</i>	Bizinoto ALS. Santos HCO. Ferreira PMN. Ramos AFPL. Maciel DN. Silva MO, Souza JA. Many ND. Barbosa MS	RFB Editora	-	2024

## Anexo II: Checklist JBI para estudos transversais

### LISTA DE VERIFICAÇÃO DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DO JBI PARA ESTUDOS TRANSVERSAIS ANALÍTICOS

Revisor \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Autor \_\_\_\_\_ Ano \_\_\_\_\_ Número de Registro \_\_\_\_\_

	Sim	Não	Incerto	Não Aplicável
1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Foram utilizados critérios objetivos e padrão para a medição da condição?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Foram identificados fatores de confusão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Foram mencionadas estratégias para lidar com os fatores de confusão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Foi utilizada análise estatística apropriada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avaliação geral: Incluir  Excluir  Procurar mais informações

Comentários (Incluindo razão para exclusão)

---

---

---

### Anexo III: Checklist JBI para estudos de caso-controle

#### LISTA DE VERIFICAÇÃO DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DO JBI PARA ESTUDOS DE CASO-CONTROLE

Revisor \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Autor \_\_\_\_\_ Ano \_\_\_\_\_ Número de Registro \_\_\_\_\_

	Sim	Não	Incerto	Não Aplicável
1. Os grupos eram comparáveis, exceto pela presença da doença nos casos ou pela ausência da doença nos controles?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Os casos e controles foram adequadamente pareados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Foram utilizados os mesmos critérios para a identificação de casos e controles?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. A exposição foi medida de maneira padrão, válida e confiável?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Foram identificados fatores de confusão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Foram mencionadas estratégias para lidar com os fatores de confusão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Os desfechos foram avaliados de maneira padrão, válida e confiável para casos e controles?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. O período de exposição de interesse foi suficientemente longo para ser significativo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avaliação geral: Incluir  Excluir  Procurar mais informações

Comentários (Incluindo razão para exclusão)

---

---

---

## Anexo IV: Checklist JBI para estudos de coorte

### LISTA DE VERIFICAÇÃO DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DO JBI PARA ESTUDOS DE COORTE

Revisor \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Autor \_\_\_\_\_ Ano \_\_\_\_\_ Número de Registro \_\_\_\_\_

	Sim	Não	Incerto	Não Aplicável
1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados na mesma população?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. As exposições foram medidas de maneira semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Foram identificados fatores de confusão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Foram mencionadas estratégias para lidar com os fatores de confusão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Os grupos/participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Os desfechos foram medidos de forma válida e confiável?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. O tempo de acompanhamento foi relatado e foi suficientemente longo para que os desfechos ocorressem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. O acompanhamento foi completo e, caso contrário, foram descritas e exploradas as razões para a perda de acompanhamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avaliação geral: Incluir  Excluir  Procurar mais informações

Comentários (Incluindo razão para exclusão)

---

---

**Anexo V: QR Code da Tabela suplementar 1 do capítulo IV**



## Anexo VI: Qualis das Revistas

ISSN	Título	Área com publicação no quadriênio	Classificação	Área mãe
1676-5680	GENETICS AND MOLECULAR RESEARCH	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS III	B2	CIÊNCIAS AGRÁRIAS I

ISSN	Título	Área com publicação no quadriênio	Classificação	Área mãe
1519-6984	BRAZILIAN JOURNAL OF BIOLOGY (IMPRESSO)	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS III	A3	BIODIVERSIDADE
1678-4375	BRAZILIAN JOURNAL OF BIOLOGY (ONLINE)	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS III	A3	BIODIVERSIDADE

## Anexo VII: Comprovante de Aceite

# Your submission has been accepted to Brazilian Journal of Biology

2025-01-05 09:14 AM

Dear Hellen Christina de Oliveira Santos,

I am pleased to inform you that we have decided to accept your submission without further revision. After careful review, we found your submission, Association between genetic polymorphisms and host susceptibility to Helicobacter pylori infection: a systematic review and meta-analysis, to meet or exceed our expectations. We are excited to publish your piece in Brazilian Journal of Biology and we thank you for choosing our journal as a venue for your work.

Your submission is now forthcoming in a future issue of Brazilian Journal of Biology and you are welcome to include it in your list of publications. We recognize the hard work that goes into every successful submission and we want to congratulate you on reaching this stage.

Your submission will now undergo copy editing and formatting to prepare it for publication.

You will shortly receive further instructions.

If you have any questions, please contact me from your [submission dashboard](#).

Kind regards,

Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas

## Referências

---

Abadi ATB. The *Helicobacter pylori dupA*: A Novel Biomarker for Digestive Diseases. *Front. Med* 1:13, 2014.

Alvi A, Ansari SA, Ehtesham NZ, Rizwan M, Devi S, Sechi LA, Qureshi IA, Hasnain SE, Ahmed N. Concurrent proinflammatory and apoptotic activity of a *Helicobacter pylori* protein (HP986) points to its role in chronic persistence. *PLoS One* 6: e22530, 2011.

Akhtar M, Ali Y, Islam ZU, Arshad M, Rauf M, Ali M, Maooda SN, Al-Farraj SA, El-Serehy HA, Jalil F. Characterization of Rheumatoid Arthritis Risk-Associated SNPs and Identification of Novel Therapeutic Sites Using an In-Silico Approach. *Biology (Basel)* 10: 501, 2021

Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel)* 11: 677, 2019.

Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2: 10, 2012.

Ashaolu JO, Tsai YJ, Liu CC, Ji DD. Prevalence, diversity and public health implications of *Helicobacter* species in pet and stray dogs. *One Health.* 15: 100430, 2022.

Atapoor S, Dehkordi FS, Rahimi E. Detection of *Helicobacter pylori* in various types of vegetables and salads. *Jundishapur Journal of Microbiology* 7: 1–4, 2014.

Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Journal of Advanced Research* 6: 539–547, 2015.

Backert S, Blaser MJ. The Role of CagA in the Gastric Biology of *Helicobacter pylori*. *Cancer Res.* 76: 4028–4031, 2016.

Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, Maciejewski R. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*. 10:27, 2020.

Bassagh A, Jafarzadeh A, Kazemipour N, Nemati M, Aminizadeh N, Larussa T, Ghazizadeh M, Abasi MH, Mirkamandar E. Decreased circulating interleukin-33 concentration in *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcer: Evaluation of its association with a cytokine gene polymorphism, gender of patients and bacterial virulence factor CagA. *Microb Pathog*. 136: 103708, 2019.

Batts KP, Ketover S, Kakar S, Krasinskas AM, Mitchell KA, Wilcox R, Westerhoff M, Rank J, Gibson J, Mattia AR, Cummings OW, Davison JM, Naini BV, Dry SM, Yantiss RK, Rodger C Haggitt. Appropriate use of special stains for identifying *Helicobacter pylori*: recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. *Am J Surg Pathol* 37: e12–e22, 2013.

Bergé C, Terradot L. Structural Insights into *Helicobacter pylori* Cag Protein Interactions with Host Cell Factors. *Curr Top Microbiol Immunol*. 400: 129-147, 2017.

Bucci P, Barbaglia Y, Tedeschi F, Zalazar F. *Helicobacter pylori* infection: A balance between bacteria and host. *Revista Argentina de Microbiología*. 55: 60-67, 2023.

Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. Key concepts in genetic epidemiology. *The Lancet* 366: 941–951, 2005.

Braden B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 344: e828, 2012.

Besagio BP, Andrade EC, Cardoso GG, Couto LC, Santini JX, Nunes PLP, Carvalho FB. Câncer gástrico: Revisão de literatura / Gastric Cancer: A Literature Review. *Brazilian Journal of Health Review*. 4: 16439–16450, 2021

Breurec S., Michel R., Seck A., et al. Clinical relevance of *cagA* and *vacA* gene polymorphisms in *Helicobacter pylori* isolates from Senegalese patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 18: 153–159, 2012.

Bruce MG, Bruden DL, Morris JM, Reasonover AL, Sacco F, Hurlburt D, Hennessy TW, Gove J, Parkinson A, Sahagun G, Davis P, Klejka J, McMahon BJ. Reinfection after

successful eradication of *Helicobacter pylori* in three different populations in Alaska. *Epidemiol Infect.* 143: 1236-46, 2014

Bimczok D, Clements RH, Waites KB, Novak L, Eckhoff DE, Mannon PJ, Smith PD, Smythies LE. Human primary gastric dendritic cells induce a Th1 response to *H. pylori*. *Mucosal Immunol.* 3: 260–269, 2010.

Brito BB, Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, Neves PHM, Melo FF. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol.* 25: 5578-5589, 2019.

Cheng HH, Tseng GY, Yang HB, Wang HJ, Lin HJ, Wang WC. Increased numbers of Foxp3-positive regulatory T cells in gastritis, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 18: 34–43, 2012.

Chey WD, Wong BC, American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Infection by *Helicobacter pylori*. *Sou J Gastroenterol* 102 :1808–1825, 2007.

Chiurillo MA, Moran Y, Canas M, Valderrama E, Alvarez A, Armanie E. Combination of *Helicobacter pylori-iceA2* and proinflammatory interleukin-1 polymorphisms is associated with the severity of histological changes in Venezuelan chronic gastritis patients. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 59: 170–176, 2010.

Dimitriadi D. *Helicobacter pylori*: A sexually transmitted bacterium? *Central European Journal of Urology* 67: 407–409, 2014.

Ding W, Jiang H, Ye N, Zhuang L, Yuan Z, Tan Y, Xue W, Xu X. Identification and Analysis of Crucial Genes in *H. pylori*-Associated Gastric Cancer Using an Integrated Bioinformatics Approach. *J Oncol.* 1: 8538240, 2023

Ding Z, Zhao S, Gong S, Li Z, Mao M, Xu X, Zhou L. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic Chinese children: a prospective, cross-sectional, population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 42: 1019-26, 2015.

Douraghi M, Mohammadi M, Oghalaie ., Abdirad A, Mohagheghi M.A., Hosseini M.E., Zeraati H., Ghasemi A., Esmaili M., Mohajerani N. *dupA* as a risk determinant in *Helicobacter pylori* infection. *J. Med. Microbiol.* 57: 554–562, 2008.

Eed EM, Hawash YA, Khalifa AS, Alsharif KF, Alghamdi SA, Almalki AA, Almehmadi MM, Ismail KA, Taha AA, Saber T. Association of toll-like receptors 2, 4, 9 and 10 genes polymorphisms and *Helicobacter pylori*-related gastric diseases in Saudi patients. *Indian journal of medical microbiology*, 38: 94–100, 2020.

Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 315: 629-634, 1997.

Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication, *World J. Gastroenterol.*: 20: 1438, 2014.

Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection transmitted sexually via oral-genital contact: A hypothetical model. *Sexually Transmitted Infections* 76: 489–492, 2000.

Ekundayo TC, Swalaha FM, Ijabadeniyi OA. Socioeconomic indices guided linear mixed-effects and meta-regression modelling of the temporal, global and regional prevalence of *Helicobacter pylori* in environmental waters: A class I carcinogen. *J Environ Manage.* 342: 118282, 2023.

Ferrari F, Dutra ECG, Zanardi HC, Scolaro BL, Ferrari OM. Time trends of *Helicobacter pylori* prevalence in Itajaí – SC: a retrospective study of 25 years based on endoscopic database. *Arquivos de gastroenterologia* 56: 10 –14, 2019.

Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int.* 115: 429-436, 2018.

FitzGerald R, Smith SM. An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. *Methods Mol Biol.* 2283: 1-14, 2021.

Fujimoto S, Olaniyi Ojo O, Arnqvist A, Wu JY, Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 5: 49–58, 2007.

Gigek CO, Calcagno DQ, Rasmussen LT, Santos LC, Leal MF, Wisnieski F, Burbano RR, Lourenço LG, Lopes-Filho GJ, Smith MAC. Genetic variants in gastric cancer: Risks and clinical implications. *Exp Mol Pathol*. 103: 101–111, 2017.

Gong YN, Li YM, Yang NM, Li HZ, Guo F, Lin L, Wang QY, Zhang JK, Ji ZZ, Mao JB, Mao JL, Shi ZC, Tang WH, Zhu XJ, Shao W, Zhang XF, Wang XH, Tong YF, Jiang MZ, Chen GL, Wang ZY, Tu HM, Jiang GF, Wu JS, Chen XP, Ding QL, Ouyang H, Jin FZ, Xu YL, Zhang JZ. Centralized isolation of *Helicobacter pylori* from multiple centers and transport condition influences. *World J Gastroenterol* 21: 944–952, 2015.

Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, Jenab M, Duell EJ, Agudo A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Touillaud M, Teucher B, Kaaks R, Boeing H, Steffen A, Trichopoulou A, Roukos D, Karapetyan T, Palli D, Tagliabue G, Graham DY, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *J Adv Res* 13: 51–57, 2018.

Grove DI, McLeay RA, Byron KE, Koutsouridis G. Isolation of *Helicobacter pylori* after transport from a regional laboratory of gastric biopsy specimens in saline, *Portagerm pylori* or cultured on chocolate agar. *Pathology* 33: 362–364, 2001.

Harris AG, Hazell SL. Localization of *Helicobacter pylori* catalase in both the periplasm and cytoplasm, and its dependence on the twin-arginine target protein, KapA, for activity. *FEMS Microbiol. Lett*. 229: 283–289, 2003.

Harris DM, Stancampiano FF, Burton MC, Moyer AM, Schuh MJ, Valery JR, Bi Y. Use of Pharmacogenomics to Guide Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Practice. *Dig Dis Sci*. 66: 4120-4127, 2021.

Hassan AA, Youssef AI, Ghazal AA, Sheta MI, Diwedat NL, Hafez EM, Tabll AA, Elbendary EY. Blood group antigen-Binding Adhesion2 (*babA2*) gene in gastric tissue biopsies as a diagnostic biomarker for *Helicobacter pylori* infection. *Hum. Antib*. 27: 193–199, 2019.

Hasnain MJU, Shoaib M, Qadri S, Afzal B, Anwar T, Abbas SH, Sarwar A, Talha Malik HM, Tariq Pervez M. Computational analysis of functional single nucleotide polymorphisms associated with *SLC26A4* gene. *PLoS ONE*. 15: e0225368, 2020.

Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.0.2. The Cochrane Collaboration, 2009.

Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 153: 420-429, 2017.

Hodgkinson A, Eyre-Walker A. Variation in the mutation rate across mammalian genomes. *Nat. Rev. Genet.* 12: 756–766, 2011.

Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis.* 20: 299-304, 2011.

Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, Komura D, Tahmina K, Wu W, Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Kunita A, Suzuki N, Del Valle AA, Tsuboi M, Hata M, Hayakawa Y, Ohnishi N, Ueda K, Fukayama M, Ushiku T, Ishikawa S, Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe.* 29: 941-958.e10, 2021

Ishihara S, Rumi MA, Kadowaki Y, Ortega-Cava CF, Yuki T, Yoshino N, Miyaoka Y, Kazumori H, Ishimura N, Amano Y, Kinoshita Y. Essential role of MD-2 in TLR4-dependent signaling during *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *J Immunol.* 173: 1406-16, 2004.

Jiang X, Xu Z, Zhang T, Li Y, Li W, Tan H. Whole-Genome-Based *Helicobacter pylori* Geographic Surveillance: A Visualized and Expandable Webtool. *Front Microbiol.* 12: 687259, 2021.

Johnson KS, Otteman KM. Colonization, localization, and inflammation: the roles of *H. pylori* chemotaxis in vivo. *Curr. Opin. Microbiol.* 41: 51–57, 2018.

Kalkanli TS, Kirkik D, Tanoglu A, Kahraman R, Ozturk K, Esen MF, Coskunpinar ME, Cagiltay E. Polymorphisms in Toll-like receptors 1, 2, 5, and 10 are associated with predisposition to *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 32: 1141-1146, 2020.

Kaprio J. Science, medicine, and the future: Genetic epidemiology. *BMJ* 320: 1257–1259, 2000.

Keikha M, Ali-Hassanzadeh M, Karbalaei M. Association of *Helicobacter pylori vacA* genotypes and peptic ulcer in Iranian population: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 20: 26, 2020.

Kondylis V, Polykratis A, Ehlken H, Ochoa-Callejero L, Straub BK, Krishna-Subramanian S, Van TM, Curth HM, Heise N, Weih F, Klein U, Schirmacher P, Kelliher M, Pasparakis M. NEMO Prevents Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma by Inhibiting RIPK1 Kinase Activity-Mediated Hepatocyte Apoptosis. *Cancer Cell.* 28: 582-598, 2015.

Kubota-Aizawa S, Matsubara Y, Kanemoto H, Mimuro H, Uchida K, Chambers J, Tsuboi M, Ohno K, Fukushima K, Kato N, Yotsuyanagi H, Tsujimoto H. Transmission of *Helicobacter pylori* between a human and two dogs: A case report. *Helicobacter.* 26: e12798, 2021.

Kutikhin AG. Impact of Toll-like receptor 4 polymorphisms on risk of cancer. *Hum Immunol.* 72: 193-206, 2011.

Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 19: 449–490, 2006.

La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, Ricciardi W. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*. 95: 13-22, 2009.

Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 3: 10, 2015.

Lee YT, Wang JJ, Luu M, Nouredin M, Kosari K, Agopian VG, Rich NE, Lu SC, Tseng HR, Nissen NN, Singal AG, Yang JD. The Mortality and Overall Survival Trends of Primary Liver Cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 113: 1531-1541, 2021.

Leja M, Grinberga I, Bilgilier C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 24: 1-5, 2019.

Li D, Sun K, Zhao Y, Lin A, Li S, Jiang Y, Feng J. Polymorphism in the major histocompatibility complex (MHC class II B) genes of the Rufous-backed Bunting (*Emberiza jankowskii*). *PeerJ*. 25: e2917, 2017.

Li M, Sun Y, Yang J, Martel C, Charvat H, Clifford GM, Vaccarella S, Wang L. Time trends and other sources of variation in *Helicobacter pylori* infection in mainland China: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 25: e12729, 2020.

Lima JM, Serafim PVP, Silva IDC, Forones NM. Estudo do polimorfismo genético no gene *p53* (códon 72) em câncer colorretal. *Arq Gastroenterol*. 43: 8–13, 2006.

Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, van der Merwe SW, Yamaoka Y, Graham DY, Perez-Trallero E, Wadstrom T, Suerbaum S, Achtman M. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 445: 915-918, 2007.

Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, Yeoh KG, Hsu PI, Goh KL, Mahachai V, Gotoda T, Chang WL, Chen MJ, Chiang TH, Chen CC, Wu CY, Leow AH, Wu JY, Wu DC, Hong TC, Lu H, Yamaoka Y, Megraud F, Chan FKL, Sung

JJ, Lin JT, Graham DY, Wu MS, El-Omar EM. Asian Pacific Alliance on *Helicobacter* and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*. 69: 2093-2112, 2020

Liu SY, Han XC, Sun J, Chen GX, Zhou XY, Zhang GX. Alcohol intake and *Helicobacter pylori* infection: a dose–response meta-analysis of observational studies. *Infectious Diseases*. 48: 303–309, 2016.

Lynch M. Evolution of the mutation rate. *Trends Genet*. 26: 345–352, 2010.

Ma J, Wu D, Hu X, Li J, Cao M, Dong W. 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* 12: 1-18, 2017.

Ma YJ, Duan GC, Zhang RG, Fan QT, Zhang WD. Mutation of *iceA* in *Helicobacter pylori* compromised IL-8 induction from human gastric epithelial cells. *J. Basic Microbiol*. 50: S83–S88, 2010.

Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, Angstrom J, Larsson T, Teneberg S, Karlsson KA, Altraja S, Wadström T, Kersulyte D, Berg DE, Dubois A, Petersson C, Magnusson KE, Norberg T, Lindh F, Lundskog BB, Arnqvist A, Hammarström L, Borén T. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science*. 297: 573–578, 2002.

Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, Smith SI, Suerbaum S. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 20: 19, 2023.

Marotti B, Rocco A, De Colibus P, Compare D, de Nucci G, Staibano S, Tatangelo F, Romano M, Nardone G. Interleukin-13 mucosal production in *Helicobacter pylori*-related gastric diseases. *Dig Liver Dis*. 40: 240–247, 2008.

Matos JJ, Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 25: 1431–1441, 2013.

Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, Mu P. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *JBI Manual for Evidence Synthesis*, Adelaide. 2020.

Moreno Y, Ferrús MA, Alonso JL, Jiménez A, Hernández J. Use of fluorescent in situ hybridization to evidence the presence of *Helicobacter pylori* in water. *Water research*. 37: 2251–2256, 2003.

Moreno Y, Ferrús MA. Specific detection of cultivable *Helicobacter pylori* cells from wastewater treatment plants. *Helicobacter* 17 :327–32, 2012.

Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, Bohlius J, Bramer W, Chowdhury R, Franco OH. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur J Epidemiol*. 35: 49-60, 2020.

Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Medical Microbiology*. 8th ed. Elsevier. Philadelphia, 2016.

Mladenova-Hristova I, Grekova O, Patel A. Zoonotic potential of *Helicobacter spp.* *J Microbiol Immunol Infect*. 50: 265-269, 2017.

Nahar S, Kibria KM, Hossain ME, Sultana J, Sarker SA, Engstrand L, Bardhan PK, Rahman M, Endtz HP. Evidence of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* by PCR-based RAPD fingerprinting in Bangladesh. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 28: 767-73, 2009.

Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJ, Weaver LT. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36: 616–622, 2003.

Nishiya D, Shimoyama T, Fukuda S, Yoshimura T, Tanaka M, Munakata A. Evaluation of the clinical relevance of the *iceA1* gene in patients with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Scand. J. Gastroenterol.* 35: 36–39, 2000.

Oleastro M, Cordeiro R, Ferrand J, Nunes B, Lehours P, Carvalho-Oliveira I, Mendes AI, Penque D, Monteiro L, Mégraud F, Ménard A. Evaluation of the clinical significance of *homB*, a novel candidate marker of *Helicobacter pylori* strains associated with peptic ulcer disease. *J Infect Dis.* 198: 1379–1387, 2008.

Osaki T, Konno M, Yonezawa H, Hojo F, Zaman C, Takahashi M, Fujiwara S, Kamiya S. Analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families. *J Med Microbiol.* 64: 67-73, 2015.

Öztekin M, Yilmaz B, Agagunduz D, Capasso R. Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases* 9: 4, 2021.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 372: 71, 2021.

Panic N, Mastrostefano E, Leoncini E, Persiani R, Arzani D, Amore R, Ricci R, Sicoli F, Sioletic S, Bulajic M, D' Ugo D, Ricciardi W, Boccia S. Susceptibility to *Helicobacter pylori* infection: results of an epidemiological investigation among gastric cancer patients. *Mol Biol Rep.* 41: 3637-3650, 2014.

Park JS, Jun JS, Seo JH, Youn HS, Rhee KH. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Clinical and experimental pediatrics* 64: 21–25, 2021.

Park SA, Ko A, Lee NG. Stimulation of growth of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* by atmospheric level of oxygen under high carbon dioxide tension. *BMC Microbiol* 11: 96, 2011.

Purwar R, Tripathi M, Rajput M, Pal M, Pandey M. Novel mutations in a second primary gastric cancer in a patient treated for primary colon cancer. *World J Surg Oncol*. 21: 173, 2023.

Quaglia NC, Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen? *World J Gastroenterol*. 24: 3472–3487, 2018.

Rahman MM, Sarker MAK, Hossain MM, Alam MS, Islam MM, Shirin L, Sultana R, Sultana GNN. Association of p53 Gene Mutation With *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Cancer Patients and Its Correlation With Clinicopathological and Environmental Factors. *World J Oncol*. 10: 46-54, 2019.

Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision Medicine from a Public Health Perspective. *Annu Rev Public Health*. 39: 153-168, 2018.

Ramos AFPL, Silva LLL, Silva AMTC, Cardoso DMM, Blanco AJV, Pontes JC, Carneiro LC, Barbosa MS. *Helicobacter pylori* infection and risk factors in the development of gastroduodenal diseases in a population from the Central-West region of a Brazil. *Revista Sapiência: Sociedade, Saberes e Práticas Educacionais*. 8: 182–196, 2019.

Reshetnyak VI, ReshetnyaK TM. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 23: 4867–4878, 2017.

Saławacka-Kubiak A, Żebrowska-Nawrocka M, Jeleń A, Mirowski M, Balcerczak E. *CYP2C19\*2* polymorphism in Polish peptic ulcer patients. *Pharmacol Rep*. 71: 272-275, 2019.

Santos HCO, Maciel DN, Ramos AFPL, Santiago SB, Costa CCP, Santos RS, Barbosa MS. Association between host genetic polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection: a systematic review protocol. *Genet. Mol. Res*. 22: GMR19198, 2023.

Sarem M, Corti R. Rol de las formas cocoides de *Helicobacter pylori* em la infección y la recrudescencia. *Gastroenterol Hepatol*. 39: 28-35, 2016.

Sayi A, Kohler E, Toller IM, Flavell RA, Müller W, Roers A, Müller A. TLR-2-activated B cells suppress *Helicobacter*-induced preneoplastic gastric immunopathology by inducing T regulatory-1 cells. *J Immunol*. 186: 878-90, 2011.

Schmausser B, Andrulis M, Endrich S, Lee SK, Josenhans C, Müller-Hermelink HK, Eck M. Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol*. 136: 521–526, 2004.

Serelli-Lee V, Ling KL, Ho C, Yeong LH, Lim GK, Ho B, Wong SB. Persistent *Helicobacter pylori* specific Th17 responses in patients with past *H. pylori* infection are associated with elevated gastric mucosal IL-1 $\beta$ . *PLoS One*. 7: e39199, 2012.

Sgambato D, Visciola G, Ferrante E, Miranda A, Romano L, Tuccillo C, Manguso F, Romano M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in sexual partners of *H. pylori*-infected subjects: Role of gastroesophageal reflux. *United European Gastroenterol J*. 6: 1470-1476, 2018.

Shibata A, Parsonnet J, Longacre TA, Garcia MI, Puligandla B, Davis RE, Vogelmann JH, Orentreich N, Habel LA. CagA status of *Helicobacter pylori* infection and p53 gene mutation in gastric adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 23: 419–424, 2003.

Shimoyama A, Saeki A, Tanimura N, Tsutsui H, Miyake K, Suda Y, Fujimoto Y, Fukase K. Chemical Synthesis of *Helicobacter pylori* Lipopolysaccharide Partial Structures and their Selective Proinflammatory Responses. *Chem. Eur. J*. 17: 14464–14474, 2011

Shiota S, Watada M, Matsunari O, Iwatani S, Suzuki R, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* *iceA*, clinical outcomes, and correlation with *cagA*: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 7: e30354, 2012

Sidebotham RL, Worku ML, Karim QN, Dhir NK, Baron JH. How *Helicobacter pylori* urease may affect external pH and influence growth and motility in the mucus environment. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 15: 395–401, 2003.

Sisodiya SM. Precision medicine and therapies of the future. *Epilepsia.* 2: S90-S105, 2020

Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 1: e12514, 2018.

Stein S.C., Faber E., Bats S.H., Murillo T., Speidel Y., Coombs N., Josenhans C. *Helicobacter pylori* modulates host cell responses by CagT4SS-dependent translocation of an intermediate metabolite of LPS inner core heptose biosynthesis. *PLoS Pathog.* 13: e1006514, 2017.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 71: 209-249, 2021.

Suzuki T, Kato K, Ohara S, Noguchi K, Sekine H, Nagura H, Shimosegawa T. Localization of antigen-presenting cells in *Helicobacter pylori*. *Patol Int.* 52: 265–271, 2002.

Syam AF, Waskito LA, Rezkitha YAA, Simamora RM, Yusuf F, Danchi KE Bakry AF, Arnelis, Mulya E, Siregar GA, Sugihartono T, Maulahela H, Doohan D, Miftahussurur M, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* in the Indonesian Malay's descendants might be imported from other ethnicities. *Gut pathogens,* 13: 36, 2021.

Talaei R, Souod N, Momtaz H, Dabiri H. Milk of livestock as a possible transmission route of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 8: S30-6, 2015.

Taylor JM, Ziman ME, Canfield DR, Vajdy M, Solnick JV. Effects of a Th1- versus a Th2-biased immune response in protection against *Helicobacter pylori* challenge in mice. *Microb Pathog.* 44: 20–27, 2008.

Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Abadi ATB. Binding of the *Helicobacter pylori* OipA causes apoptosis of host cells via modulation of Bax/Bcl-2 levels. *Sci. Rep.* 7: e8036, 2017.

Vage J, Lingaas F. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in coding regions of canine dopamine- and serotonin-related genes. *BMC Genet.* 9: 10, 2008.

Vargas-Alarcón G, Avilés-Jiménez F, Mejía-Sánchez F, Pérez-Hernández N, Cardoso-Saldaña G, Posadas-Sánchez R. *Helicobacter pylori* infection and *DNMT3a* polymorphism are associated with the presence of premature coronary artery disease and subclinical atherosclerosis. Data from the GEA Mexican Study. *Microb Pathog.* 170: 105719, 2022.

Watanabe T, Asano N, Fichtner-Feigl S, Gorelick PL, Tsuji Y, Matsumoto Y, Chiba T, Fuss IJ, Kitani A, Strober W. NOD1 contributes to mouse host defense against *Helicobacter pylori* via induction of type I IFN and activation of the ISGF3 signaling pathway. *J Clin Invest.* 120: 1645–1662, 2010.

Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol.* 21: 11221-35, 2015.

Whitmire JM, Merrell DS. *Helicobacter pylori* Genetic Polymorphisms in Gastric Disease Development. *Adv Exp Med Biol.* 1149: 173-194, 2019

Wu WK, Cho CH. The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *Journal of Pharmacological Sciences.* 94: 348–358, 2004.

Wu Y, Murray GK, Byrne EM, Sidorenko J, Visscher PM, Wray NR. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression. *Nat Commun.* 12: 1146, 2021.

Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of *Helicobacter pylori* SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries.* 2: 174–181, 2008.

Yamauchi K, Choi IJ, Lu H, Ogiwara H, Graham DY, Yamaoka Y. Regulation of IL-18 in *Helicobacter pylori* infection. *J Immunol.* 180: 1207–1216, 2008.

Yeniay Y, Koç E, Akar H. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in Turkish patients with psoriasis. *Meta Gene* 28: 1-5, 2021.

Yoshiyama H, Nakazawa T. Unique mechanism of *Helicobacter pylori* for colonizing the gastric mucus. *Microb. Infect.* 2: 55–60, 2000.

Yuan C, Adeloje D, Luk TT, Huang L, He Y, Xu Y, Ye X, Yi Q, Song P, Rudan I. The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 6: 185-194, 2022.

Zhang L, Ren JW, Wong CC, Wu WK, Ren SX, Shen J, Chan RL, Cho CH. Effects of cigarette smoke and its active components on ulcer formation and healing in the gastrointestinal mucosa. *Curr Med Chem.* 19: 63-9, 2012.

Zhong Y, Anderl F, Kruse T, Schindele F, Jagusztyn-Krynicka EK, Fischer W, Gerhard M, Mejías-Luque R. *Helicobacter pylori* HP0231 Influences Bacterial Virulence and Is Essential for Gastric Colonization. *PLoS One.* 11: e0154643, 2016.

Zhuang Y, Shi Y, Liu XF, Zhang JY, Liu T, Fan X, Luo J, Wu C, Yu S, Chen L, Luo P, Guo G, Liu Z, Tang B, Mao XH, Guo Y, Zou QM. *Helicobacter pylori*-infected macrophages induce Th17 cell differentiation. *Immunobiology* 216: 200–207, 2011.