



ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DA INTERLEUCINA 17A: RS3819025, RS2275913 E RS3748067 EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM DOENÇAS GÁSTRICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANALYSIS OF INTERLEUKIN 17A POLYMORPHISMS: RS3819025, RS2275913, AND RS3748067 IN PATIENT SAMPLES WITH GASTRIC DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW

Fabício Abdalla Brandt

Titulação: Mestrando no programa de pós-graduação de Saúde e Envelhecimento da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília-SP

Email: fah_brandt@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8095-3544>

Mikaela Nagahara

Mestranda no programa de pós-graduação de Saúde e Envelhecimento da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília-SP

Email: mikaelanagahara@outlook.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2315-6054>

Bruno Mari Fredi

Doutorando pelo programa de pós-graduação de Ciências Biomoleculares e Farmacológicas - Instituto de Biociências de Botucatu - Universidade Estadual Paulista - UNESP - Botucatu-SP

Email: bruno.fredi@unesp.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-6989>

Eduardo Federighi Baisi Chagas

Professor Dr. na Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) e Universidade de Marília (UNIMAR)

Email: efbchagas@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6901-9082>

Lucas Trevizani Rasmussen

Professor Dr. na Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)

Email: lucasrasmussen@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9033-2257>

Resumo – Introdução: A interleucina-17A (IL-17A) desempenha um papel crucial na resposta inflamatória e imunológica, estando associada a doenças gástricas, incluindo o câncer gástrico (CG). Polimorfismos no gene IL17A, como rs2275913, rs3748067 e rs3819025, têm sido investigados quanto à sua influência na suscetibilidade ao CG, mas os resultados permanecem controversos. Este estudo buscou avaliar sistematicamente a associação desses polimorfismos com o risco de CG. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática seguindo o protocolo PRISMA, com buscas no PubMed até abril de 2025. Foram incluídos estudos caso-controle que avaliaram os polimorfismos IL17A em pacientes com CG. Dados demográficos, genotipagem e associações estatísticas foram extraídos e analisados. **Resultados:** Foram selecionados oito estudos no qual o polimorfismo rs2275913 (G>A) mostrou associação significativa com o risco de CG em todos os modelos genéticos, especialmente em portadores do alelo A (OR = 1,25–2,66; $p < 0,05$), com maior risco em indivíduos infectados por *Helicobacter pylori*. O rs3748067 (C>T) apresentou resultados divergentes, mas estudos robustos indicaram associação em subgrupos (OR = 3,45–6,34; $p < 0,001$). Já o rs3819025 (A>G) não demonstrou relevância estatística (OR = 1,28; $p = 0,45$). **Conclusão:** Os polimorfismos rs2275913 e rs3748067 do gene IL17A estão associados a um maior risco de CG, particularmente em interação com fatores ambientais como *H. pylori*. Enquanto o rs2275913 apresenta consistência entre os estudos, o rs3748067 requer investigações adicionais. O rs3819025 não mostrou impacto significativo. Esses achados sugerem o potencial uso desses SNPs como biomarcadores de risco, auxiliando na estratificação de pacientes e estratégias preventivas.

Palavras-chave: Interleucina-17A, polimorfismos genéticos, câncer gástrico, *Helicobacter pylori*, suscetibilidade genética.

Abstract - Introduction: Interleukin-17A (IL-17A) plays a crucial role in inflammatory and immune responses, being associated with gastric diseases, including gastric cancer (GC). Polymorphisms in the IL17A gene, such as rs2275913, rs3748067, and rs3819025, have been investigated for their influence on GC susceptibility, but results remain controversial. This study aimed to systematically evaluate the association of these polymorphisms with GC risk. **Methods:** A systematic review was conducted following the PRISMA protocol, with searches in PubMed up to April 2025. Case-control studies evaluating IL17A polymorphisms in GC patients were included. Demographic data, genotyping, and statistical associations were extracted and analyzed.

Results: Eight studies were selected in which the rs2275913 (G>A) polymorphism showed significant association with GC risk in all genetic models, particularly in A allele carriers (OR = 1.25-2.66; $p < 0.05$), with higher risk in *Helicobacter pylori*-infected individuals. The rs3748067 (C>T) showed divergent results, but robust studies indicated association in subgroups (OR = 3.45-6.34; $p < 0.001$). The rs3819025 (A>G) showed no statistical relevance (OR = 1.28; $p = 0.45$). **Conclusion:** IL17A gene polymorphisms rs2275913 and rs3748067 are associated with increased GC risk, particularly in interaction with environmental factors like *H. pylori*. While rs2275913 shows consistency across studies, rs3748067 requires further investigation. Rs3819025 showed no significant impact. These findings suggest the potential use of these SNPs as risk biomarkers, aiding in patient stratification and preventive strategies.

Keywords: Interleukin-17A, genetic polymorphisms, gastric cancer, *Helicobacter pylori*, genetic susceptibility.

1. Introdução:

As citocinas constituem um grupo de proteínas sinalizadoras com múltiplas funções biológicas, exercidas por meio da ligação específica a receptores expressos em células-alvo. Elas podem apresentar perfil pró-inflamatório ou anti-inflamatório, sendo componentes cruciais na orquestração da resposta inflamatória, ao atuarem como mediadoras-chave na comunicação intercelular. Adicionalmente, desempenham papel central na modulação da resposta imune, contribuindo para a manutenção da homeostase imunológica, bem como participando de mecanismos de defesa inata e adaptativa. Também estão implicadas em diversos estados fisiopatológicos. Devido à heterogeneidade quanto à sua origem celular e às funções desempenhadas, as citocinas são classificadas funcionalmente em subgrupos, dentre os quais destacam-se as interleucinas, numeradas de IL-1 a IL-35. (Anestesiologia, 2011)

Tumores são definidos como aumentos anormais de volume em qualquer região do corpo. Quando esse aumento decorre da proliferação celular, denomina-se neoplasia, que pode ser classificada como benigna ou maligna. A neoplasia maligna, por sua vez, é o que se entende por câncer, caracterizado por crescimento celular desordenado, contínuo e invasivo, com potencial de disseminação para órgãos distantes (metástase). Diferentemente, as neoplasias benignas (como lipomas e

miomas) apresentam crescimento lento, bem delimitado e sem invasão de tecidos adjacentes ou formação de metástases. (saúde, 2022)

O câncer gástrico, em particular, está entre as principais causas de óbito por neoplasias malignas no mundo. Apesar dos avanços em diagnóstico e terapias, em 2022 o câncer foi responsável por cerca de 10 milhões de mortes globais, sendo aproximadamente 1 milhão de casos atribuídos ao câncer gástrico, com 660.175 óbitos. Isso o posiciona como o quinto em incidência e o terceiro em mortalidade entre todos os tipos de câncer. No Brasil, no mesmo ano, o câncer gástrico ocupou a sexta posição em incidência (23.021 casos) e a quinta em mortalidade (18.138 óbitos). (Ferlay et al., 2015)

Entre os polimorfismos mais estudados estão o rs2275913 (G>A) e rs3748067 (C>T), localizados na região promotora do gene IL17A. O polimorfismo rs2275913 tem sido associado a um aumento no risco de câncer gástrico, especialmente em indivíduos infectados por *Helicobacter pylori*. Estudos demonstraram que portadores do genótipo AA apresentam maior suscetibilidade à doença. Quanto ao rs3819025, embora menos estudado, há evidências sugerindo uma possível influência na expressão de IL-17A e na susceptibilidade a doenças gástricas, indicando a necessidade de mais pesquisas para elucidar seu papel. (Zhang et al., 2014)

Em 2022, os gastos federais com a área da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) ultrapassaram R\$136 bilhões. Deste montante, aproximadamente R\$4 bilhões foram destinados exclusivamente ao tratamento oncológico. Esse valor foi distribuído entre atendimento ambulatorial (77%), procedimentos cirúrgicos (13%) e internações hospitalares (10%). Cabe destacar que, no período de 2018 a 2022, os custos relacionados aos tratamentos de câncer (incluindo quimioterapia, radioterapia e imunoterapia) apresentaram um aumento superior a 400%. (FIOCRUZ, 2023)

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar e esclarecer a associação entre a incidência do câncer gástrico e os polimorfismos da Interleucina 17A: rs3819025, rs2275913 e rs3748067, considerando a escassez de publicações que abordem detalhadamente a relação desses polimorfismos com a neoplasia gástrica. A partir da geração e análise dessas informações, espera-se contribuir para uma maior conscientização quanto à importância da prevenção da doença, visando

não apenas reduzir sua incidência na população, mas também minimizar os custos associados ao tratamento oncológico. Tal redução pode, por sua vez, favorecer a alocação de recursos públicos em áreas igualmente relevantes, como a promoção da saúde, educação e melhoria da qualidade de vida.

2. Método

a. Desenho do estudo

Foi realizado uma revisão sistemática conduzida de acordo com o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page et al., 2021). A pergunta de pesquisa foi estruturada pelo acrônimo PICO (quadro 1).

P - População	Pacientes com doenças gástricas
I - Intervenção ou E - exposição	Polimorfismos da interleucina 17A (rs3819025, rs2275913 e rs3748067)
C- Comparador	Sem polimorfismos da interleucina 17A (rs3819025, rs2275913 e rs3748067)
O – Outcome (desfecho)	Na prevalência ou incidência de câncer gástrico

Quadro 1: Pergunta de pesquisa estruturada pelo acrônimo PICO.

b. Estratégia de busca e base de dados:

Foi realizada a busca na base de dados bibliográficas PubMed, até o dia 20/04/2025. As estratégias de busca e filtros utilizados por bases de dados estão apresentadas no quadro 2:

Base de dados	Estratégia de busca	Filtros
PubMed/MEDLINE	("Stomach Neoplasms" OR "Gastric Cancer" OR "Gastric Carcinoma" OR "Stomach Cancer" OR "Stomach Carcinoma" OR "Gastric Adenocarcinoma" OR "Gastric Tumor*" OR "Stomach Tumor*") AND ("Interleukin-17" OR "IL-17" OR "IL17" OR "IL-17A" OR "IL17A" OR "Interleukin 17" OR "Interleukin-17A" OR "Cytokine IL-17" OR "IL-17 Cytokine") AND ("Polymorphism, Genetic" OR "Genetic Polymorphism" OR "SNP" OR "SNPs" OR "Single Nucleotide Polymorphism" OR "rs3819025" OR "rs2275913" OR "rs3748067" OR "IL17A rs3819025" OR "IL17A rs2275913" OR "IL17A rs3748067" OR "IL-17A polymorphism" OR "IL17A SNP" OR "IL-17A variant)	Sem filtros aplicados

Quadro 2: Estratégias de busca e filtros aplicados por base de dados.

c. Critérios de elegibilidade

Baseado no PICO apresentado, foram considerados os seguintes critérios de inclusão para artigos relevantes para o estudo: Apresentar pelo menos um dos polimorfismos que estão sendo analisados (rs3819025, rs2275913 e rs3748067), e ser um estudo de caso-controle.

d. Extração de dados

A extração de dados dos artigos foi realizada no quadro 4, considerando as seguintes informações: autor; tamanho da amostra; características da amostra; desenho de estudo; Intervenção ou Exposição; Comparador; Desfecho; e; Resultados. O desfecho foi descrito pelo método para sua medida, os momentos de medida e pela estatística utilizada para sua apresentação nos resultados. Os resultados estatísticos da variável de desfecho foram descritos por grupo de comparação e momento da medida.

3. Resultados

Inicialmente, 48 artigos foram acessados na base de dados bibliográficas PubMed. Após leitura de títulos e resumos, 21 permaneceram, sendo reduzidos a 8 após análise completa e aplicação dos critérios de elegibilidade. Na busca manual, os 8 artigos se mantiveram, totalizando 8 estudos selecionados para extração de dados.

0	Base de dados	PubMed
1	Número de artigos recuperados na aplicação da estratégia de busca inicial.	48
2	Número de artigos após a aplicação dos filtros à estratégia de busca inicial.	48
3	Número de artigos selecionados após a leitura dos títulos e resumos e remoção de duplicatas	21
4	Número de artigos selecionados após a leitura dos textos completos e aplicação dos critérios de elegibilidade.	8
5	Número de artigo selecionados por busca manual	8
6	Total de artigos selecionado para a extração de dados	8

Quadro 3: Registro dos resultados do processo de seleção dos artigos para extração de dados.

Os estudos analisados, incluindo casos-controle e meta-análises, mostram que o polimorfismo IL-17A rs2275913 (G>A) está consistentemente associado a um maior risco de câncer gástrico, com efeitos mais pronunciados em subgrupos como portadores de *H. pylori* e tumores não cárdicos. Outros polimorfismos (*rs3748067*) apresentaram associação em alguns estudos, enquanto *rs3819025* não se mostrou significativo. Os resultados reforçam a relação entre variantes genéticas e suscetibilidade à doença.

Autor (citação)	Tamanho da amostra (por grupo de comparação se houver)	Característica da amostra; (idade e sexo por grupos de comparação se houver)	Desenho de estudo (Ensaio clínico, Coorte, Caso-controle ou Observacional transversal)	Intervenção ou Exposição (descrever as características da intervenção ou exposição)	Comparador (se houver descrever as características do grupo de comparação ou controle)	Desfecho (inserir a variável de desfecho e o método de medida)	Resultados (inserir os resultados estatísticos da variável de desfecho por grupo de comparação se houver)
(Chen et al., 2020)	Casos: 3299 pacientes com câncer gástrico Controles: 3339 indivíduos saudáveis	Misto (masculino e feminino) Para rs2275913: Casos: 3299 pacientes com câncer gástrico Controles: 3339 indivíduos saudáveis	Caso-controle	Presença dos polimorfismos IL-17A rs2275913 (G>A)	Câncer gástrico (casos): Pacientes com câncer gástrico diagnosticado por patologia. Controles: Indivíduos saudáveis da mesma população (todas as amostras respeitam o equilíbrio de Hardy-Weinberg).	Suscetibilidade ao câncer gástrico.	IL-17A rs2275913 (G>A) Associado significativamente à maior suscetibilidade ao câncer gástrico em todos os modelos genéticos: Subgrupo <i>H. pylori</i> +: OR=1.61 (IC 95%: 1.38–1.87, p<0.00001) Subgrupo não-cárdica: OR=1.29 (IC 95%: 1.03–1.60, p=0.02)

(Hu et al., 2021)	14.401 pacientes com câncer, 16.836 controles saudáveis	Idade não especificada Sexo, masculino e feminino	Meta-análise de 43 estudos caso-controle	Polimorfismos IL-17A - 197G/A (rs2275913)	Indivíduos saudáveis, base hospitalar ou populacional	Suscetibilidade ao câncer, com foco especial em câncer gástrico.	Resultados para rs2275913 (IL-17A - 197G/A) Associação significativa com câncer em todos os modelos genéticos : - Alélico (A vs G): OR = 1.25 (IC 95%: 1.18–1.33) - Homozigoto (AA vs GG): OR = 1.61 (IC 95%: 1.42–1.83) - Heterozigoto (GA vs GG): OR = 1.17 (IC 95%: 1.11–1.23) - Dominante (GA + AA vs GG): OR = 1.26 (IC 95%: 1.18–1.35) - Recessivo (AA vs GG + GA): OR = 1.49 (IC 95%: 1.32–1.68)
(Qi et al., 2015)	252 pacientes com câncer gástrico / 252 controles	Média de 57,72 ± 10,75 anos (casos) e 58,25 ± 11,25 anos (controles) Ambos os sexos (155 homens / 97 mulheres em ambos os grupos)	Estudo caso-controle	Polimorfismos IL-17A rs2275913 (G>A), IL-17A rs3748067 (C>T)	Indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo, sem histórico de câncer	Suscetibilidade ao câncer gástrico	Resultados para rs3748067 (C>T) Sem associação significativa com GC: - TC+CC vs TT: OR = 1.39 (IC 95%: 0.81–2.37), $p = 0.20$ Resultados para rs2275913 (G>A) Associação positiva com câncer gástrico: - Genótipo AA vs GG: OR = 2.05 (IC 95%: 1.13–3.76), $p = 0.01$ - Genótipo GA+AA vs GG: OR = 1.45 (IC 95%: 1.03–2.08), $p = 0.04$ Genótipos em equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) no grupo controle

(Zhao et al., 2016)	153 pacientes com câncer gástrico / 207 controles	<p>- Casos: 68 (<50 anos), 85 (≥50 anos)</p> <p>- Controles: 88 (<50 anos), 119 (≥50 anos)</p> <p>Casos: 107 homens / 46 mulheres</p> <p>Controles: 120 homens / 87 mulheres ($p = 0.02$)</p>	Estudo caso-controle, hospitalar	Polimorfismos IL-17A rs2275913 (G>A)	Indivíduos saudáveis, sem doenças digestivas ou câncer, triados em check-up hospitalar	Suscetibilidade de ao câncer gástrico	<p>Resultados para rs2275913 (G>A)</p> <p>associação positiva com risco de câncer gástrico:</p> <p>Modelo co-dominante:</p> <p>- GG vs AA: OR = 2.66 (IC 95%: 1.26–5.66), $p = 0.005$</p> <p>- AG vs AA: OR = 1.51 (IC 95%: 0.93–2.44), $p = 0.08$</p> <p>Modelo dominante (AG+GG vs AA): OR = 1.70 (IC 95%: 1.08–2.68), $p = 0.02$</p> <p>Modelo recessivo (GG vs AG+AA): OR = 2.15 (IC 95%: 1.08–4.34), $p = 0.02$</p> <p>Genótipos em HWE ($p = 0.44$)</p>
(Xu et al., 2016)	202 pacientes com câncer gástrico / 237 controles	<p>Média: 56,45 ± 10,47 anos (casos) / 49,52 ± 12,79 anos (controles);</p> <p>Diferença significativa: OR = 3.89 (IC 95%: 2.55–5.95), $p < 0.001$</p> <p>Casos: 125 homens / 77 mulheres</p> <p>Controles: 104 homens / 133 mulheres ($p < 0.001$)</p>	Estudo caso-controle, hospitalar	Polimorfismo IL-17 rs2275913 (G>A)	Indivíduos saudáveis, sem histórico de câncer ou doenças infecciosas	Suscetibilidade de ao câncer gástrico	<p>Resultados para rs2275913 (G>A)</p> <p>Associação positiva com câncer gástrico:</p> <p>Modelo co-dominante:</p> <p>- AA vs GG: OR = 2.32 (IC 95%: 1.20–4.54), $p = 0.01$</p> <p>- AG vs GG: OR = 1.33 (IC 95%: 0.87–2.03), $p = 0.17$</p> <p>Modelo dominante (AG+AA vs GG): OR = 1.50 (IC 95%: 1.01–2.23), $p = 0.04$</p> <p>Modelo recessivo (AA vs GG+AG): OR = 2.01 (IC 95%: 1.08–3.79), $p = 0.02$</p> <p>Genótipos em HWE nos grupos controle ($p = 0.86$) e casos ($p = 0.46$)</p>

(Hou & Yang, 2015)	326 pacientes com câncer gástrico / 326 controles	Média: 56,50 ± 10,52 anos (casos) / 57,40 ± 10,75 anos (controles); sem diferença significativa (p = 0,69) Ambos os grupos: 210 homens / 116 mulheres (pareados, p = 1,00)	Estudo caso-controle, hospitalar	Polimorfismos IL-17A rs2275913 (G>A), IL-17A rs3748067 (C>T)	Indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo, sem histórico de câncer	Suscetibilidade de ao câncer gástrico	<p>Resultados para rs2275913 (G>A) Associação positiva com câncer gástrico:</p> <p>Modelo co-dominante: - GA vs GG: OR = 1.46 (IC 95%: 1.03–2.06), p = 0.03 - AA vs GG: OR = 2.57 (IC 95%: 1.51–4.43), p < 0.001</p> <p>Modelo dominante (GA+AA vs GG): OR = 1.65 (IC 95%: 1.19–2.29), p = 0.002</p> <p>Subgrupo com <i>H. pylori</i>: - GA+AA vs GG: OR = 2.21 (IC 95%: 1.29–3.79), p = 0.002</p> <p>Genótipos em HWE no grupo controle (p = 0.97)</p> <p>Resultados para rs3748067 (C>T) Sem associação significativa com GC: Modelo dominante (TC+CC vs TT): OR = 1.36 (IC 95%: 0.85–2.17), p = 0.18 Genótipos fora de HWE no grupo controle</p>
--------------------	---	---	----------------------------------	--	--	---------------------------------------	---

(Dai et al., 2016)	7.872 pacientes com câncer / 9.646 controles	População mista (20 estudos com asiáticos, 6 com caucasianos) Idade não especificada (variável) e sexo misto (variado)	Meta-análise de 26 estudos caso-controle	Polimorfismos IL-17A rs2275913 (G>A)	Indivíduos saudáveis, sem histórico de câncer, alguns fora de HWE	Suscetibilidade de ao câncer, com foco em câncer gástrico	<p>Resultados para rs2275913 (G>A)</p> <p>Geral (todos os cânceres):</p> <ul style="list-style-type: none"> - AA vs GG: OR = 1.48 (IC 95%: 1.25–1.74), p < 0.001 - AA vs GG+GA: OR = 1.40 (IC 95%: 1.19–1.65), p < 0.001 - AG+AA vs GG: OR = 1.22 (IC 95%: 1.09–1.36), p = 0.001 - GA vs GG: OR = 1.13 (IC 95%: 1.01–1.28), p = 0.04 - A vs G: OR = 1.22 (IC 95%: 1.13–1.32), p < 0.001 <p>Subgrupo gástrico (GC):</p> <ul style="list-style-type: none"> - AA vs GG: OR = 1.62 (IC 95%: 1.26–2.07), p < 0.001 - AG+AA vs GG: OR = 1.56 (IC 95%: 1.23–1.99), p < 0.001 - A vs G: OR = 1.24 (IC 95%: 1.10–1.40), p < 0.001
--------------------	--	---	--	--------------------------------------	---	---	---

(Qinghai et al., 2014)	293 pacientes com câncer gástrico / 550 controles	Média: 57,5 ± 11,3 anos (casos) / 56,7 ± 12,7 anos (controles) – sem diferença significativa Casos: 189 homens / 104 mulheres Controles: 312 homens / 238 mulheres p = 0.03, OR = 1.39 (IC 95%: 1.02–1.88)	Estudo caso-controle, hospitalar	Polimorfismos IL-17A rs2275913, rs3748067, rs3819025;	Indivíduos saudáveis, sem histórico de neoplasias ou doenças digestivas	Suscetibilidade de ao câncer gástrico, considerando interações com <i>H. pylori</i> , tabagismo e localização tumoral	<p>Resultados para rs2275913 (G>A) Associação significativa com GCa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genótipo AA vs GG: OR = 1.70 (IC 95%: 1.08–2.66) • Alelo A vs G: OR = 1.42 (IC 95%: 1.06–1.85) <p>Subgrupo <i>H. pylori</i> positivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AA: OR = 3.67 (IC 95%: 1.92–7.05) • GA+AA: OR = 2.62 (IC 95%: 1.71–4.05) <p>Subgrupo não-cárdico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AA vs GG: OR = 3.73 (IC 95%: 2.17–6.31) • GA+AA vs GG: OR = 2.91 (IC 95%: 1.95–4.45) <p>Resultados para rs3748067 (C>T) Associação significativa com GCa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TT vs CC: OR = 3.45 (IC 95%: 2.26–5.79) • Alelo T vs C: OR = 1.95 (IC 95%: 1.38–2.96) <p>Subgrupo <i>H. pylori</i> positivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TT: OR = 6.34 (IC 95%: 3.24–13.70) • CT+TT: OR = 3.96 (IC 95%: 2.41–6.50) <p>Subgrupo não-cárdico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TT vs CC: OR = 7.62 (IC 95%: 4.35–13.96) • CT+TT vs CC: OR = 2.16 (IC 95%: 1.44–3.22) <p>Resultados para rs3819025 (A>G)</p> <p>Sem associação significativa com GCa</p> <ul style="list-style-type: none"> • AG+GG vs AA: OR = 1.28 (IC 95%: 0.84–1.87), p = 0.45
------------------------	---	---	----------------------------------	---	---	---	---

Quadro 4: Resultados da extração de dados dos artigos selecionados.

4. Discussão

Nesta revisão, foram analisados nove estudos que avaliaram a associação entre os polimorfismos rs2275913 (G>A), rs3748067 (C>T) e rs3819025 (A>G) do gene IL-17A e o risco de câncer gástrico (GC). A seguir, detalha-se os achados principais por polimorfismo, incluindo estatísticas e interações observadas.

rs2275913 (G>A)

O polimorfismo rs2275913 foi analisado em todos os estudos e apresentou associação estatisticamente significativa com o risco de câncer gástrico em todos os estudos analisados, com interações marcantes com *H. pylori*, tabagismo e GC não-cardíaco. Os resultados foram consistentes quanto à sua associação positiva com o aumento do risco de GC:

- **Chen et al. (2020)** (meta-análise com 3299 casos / 3339 controles) encontrou associação significativa em todos os modelos genéticos. Em indivíduos com *H. pylori*, o alelo A teve OR = 1.61 (IC 95%: 1.38–1.87; $p < 0.00001$).
- **Hu et al. (2021)** (meta-análise com 14.401 casos / 16.836 controles) relatou OR = 1.25 (IC 95%: 1.18–1.33) no modelo alélico, OR = 1.61 (IC 95%: 1.42–1.83) para AA vs GG.
- **Qi et al. (2015)** encontrou OR = 2.05 (IC 95%: 1.13–3.76; $p = 0.01$) para AA vs GG, e OR = 1.45 (IC 95%: 1.03–2.08; $p = 0.04$) para GA+AA vs GG.
- **Zhao et al. (2016)** observou OR = 2.66 (IC 95%: 1.26–5.66; $p = 0.005$) para GG vs AA, com modelos dominante e recessivo também significativos.
- **Xu et al. (2016)** encontrou OR = 2.32 (IC 95%: 1.20–4.54; $p = 0.01$) para AA vs GG e OR = 2.01 (IC 95%: 1.08–3.79; $p = 0.02$) no modelo recessivo.
- **Hou & Yang (2015)** relatou OR = 2.57 (IC 95%: 1.51–4.43; $p < 0.001$) para AA vs GG. Com *H. pylori*, GA+AA vs GG teve OR = 2.21 (IC 95%: 1.29–3.79).
- **Dai et al. (2016)** (meta-análise com 7872 casos / 9646 controles) encontrou OR = 1.62 (IC 95%: 1.26–2.07) para AA vs GG no subgrupo com GC.
- **Zhu et al. (2014)** identificou OR = 1.70 (IC 95%: 1.08–2.66) para AA vs GG e OR = 1.42 (IC 95%: 1.06–1.85) no modelo alélico. Em infectados por *H. pylori*, AA teve OR = 3.67 (IC 95%: 1.92–7.05).

rs3748067 (C>T)

Este polimorfismo foi analisado em seis dos oito estudos, e apesar de resultados mistos, estudos com maior robustez estatística (Zhu et al. e Dai et al.) sustentam a relação entre rs3748067 e o risco aumentado de GC, especialmente em GC não-cárdico e presença de *H. pylori*:

- **Qi et al. (2015)** e **Hou& Yang (2015)** não encontraram associação estatisticamente significativa. Exemplo: OR = 1.36 (IC 95%: 0.85–2.17; $p = 0.18$).
- **Zhu et al. (2014)** relatou associação robusta: TT vs CC com OR = 3.45 (IC 95%: 2.26–5.79); Alelo T vs C: OR = 1.95 (IC 95%: 1.38–2.96). Em infectados por *H. pylori*, TT: OR = 6.34 (IC 95%: 3.24–13.70).

rs3819025 (A>G)

Este SNP foi analisado apenas por Zhu et al. (2014), e não houve evidência de que o rs3819025 esteja associado ao risco de câncer gástrico nas populações analisadas. Observa-se que seu papel parece limitado ou nulo:

- O estudo não encontrou associação significativa entre rs3819025 e câncer gástrico.
- Zhu et al. reportou OR ajustado = 1.28 (IC 95%: 0.84–1.87; $p = 0.45$) para AG+GG vs AA.

5. Conclusão

Os polimorfismos rs2275913 e rs3748067 do gene IL-17A demonstraram associações significativas com o risco de câncer gástrico, sendo o rs2275913 o mais consistentemente associado. Ambos apresentam interações relevantes com fatores ambientais, como *H. pylori*, tabagismo e localização tumoral. Por outro lado, rs3819025 não demonstrou relevância clínica ou estatística até o momento. Estes achados reforçam o papel da inflamação mediada por IL-17 na carcinogênese gástrica e sugerem o uso desses SNPs como potenciais biomarcadores genéticos de risco, especialmente em estratégias de prevenção em populações de alto risco.

6. Referências

- Anestesiologia, S. B. d. (2011). Citocinas e dor. In.
- Chen, L., Li, X. G., Wang, J. F., Hao, R. S., Xiang, W. Y., Tan, P. F.,...Shen, J. (2020). Potential effects of IL-17A rs2275913 and IL-17F rs763780 polymorphisms on susceptibility to gastric cancer in Chinese population: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(7), 3633-3641. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20825
- Dai, Z. M., Zhang, T. S., Lin, S., Zhang, W. G., Liu, J., Cao, X. M.,...Dai, Z. J. (2016). Role of IL-17A rs2275913 and IL-17F rs763780 polymorphisms in risk of cancer development: an updated meta-analysis. *Sci Rep*, 6, 20439. <https://doi.org/10.1038/srep20439>
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M.,...Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- FIOCRUZ. (2023). Fiocruz sela parceria com Inca e divulga estudo sobre custos do câncer no SUS. In.
- Hou, C., & Yang, F. (2015). Interleukin-17A gene polymorphism is associated with susceptibility to gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 8(6), 7378-7384.
- Hu, Y., Xu, D., Xia, H., Zhang, M., & Liang, C. (2021). Associations of IL-17A -197G/A and IL-17F 7488T/C polymorphisms with cancer risk in asians: An updated meta-analysis from 43 studies. *Gene*, 804, 145901. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145901>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D.,...Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Qi, W. T., Gao, J. L., & Zhang, S. S. (2015). Role of IL-17 gene polymorphisms in the susceptibility to gastric cancer. *Genet Mol Res*, 14(4), 13364-13369. <https://doi.org/10.4238/2015.October.26.33>
- Qinghai, Z., Yanying, W., Yunfang, C., Xukui, Z., & Xiaoqiao, Z. (2014). Effect of interleukin-17A and interleukin-17F gene polymorphisms on the risk of gastric cancer in a Chinese population. *Gene*, 537(2), 328-332. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.11.007>
- saúde, M. d. (2022). Instituto Nacional de Câncer - INCA. In.
- Xu, B. L., Li, Y. T., Dong, S. X., Qi, J., Feng, H. M., Zi, L., & Yang, D. Y. (2016). IL-17 rs2275913 genetic variation contributes to the development of gastric cancer in a Chinese population. *Genet Mol Res*, 15(2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15027756>
- Zhang, X., Zheng, L., & Sun, Y. (2014). Analysis of the association of interleukin-17 gene polymorphisms with gastric cancer risk and interaction with Helicobacter

pylori infection in a Chinese population. *Tumour Biol*, 35(2), 1575-1580.
<https://doi.org/10.1007/s13277-013-1217-x>

Zhao, W. M., Shayimu, P., Liu, L., Fang, F., & Huang, X. L. (2016). Association between IL-17A and IL-17F gene polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Genet Mol Res*, 15(3).
<https://doi.org/10.4238/gmr.15037864>