

Helicobacter pylori y Cáncer Gástrico

Alberto Serrano¹, Myrna Candelaria-Hernández¹, Jaime De la Garza Salazar¹ y Luis Alonso Herrera²

¹ Subdirección de Investigación Clínica; Instituto Nacional de Cancerología, México D.F.

² Dirección de Investigación; Instituto Nacional de Cancerología. México, D.F.

Abstract

In Mexico, the gastric cancer represents the fourth cause of death by cancer between men and the fifth among women. Risk factors associated to the development this one disease are the infection by *Helicobacter pylori*, tobacco addiction, high ingestion of salt and factors related to the diet. *Helicobacter pylori* is a Gram-negative, microaerophilic bacillus, with spiral form that can colonize the gastric mucosa which was discovered in 1982. The infection affects to the middle of the world-wide population, which is related to the socio-economic conditions and of health of the countries. The bacillus is recognized like the main cause of atrophic gastritis, gastric and duodenal ulcer as well as a co-factor for gastric cancer of intestinal type. In 1994, the International Agency for Research on Cancer and the World Health Organization recognized the bacillus like a carcinogen category I in humans. In this work we reviews the numbers of infection prevalence, the pathogenic and carcinogenic mechanisms that explain the relation between *Helicobacter pylori* and the gastric cancer.

Key words: Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, carcinogenesis.

Resumen

EN MÉXICO, EL CÁNCER GÁSTRICO representa la cuarta causa de muerte por cáncer entre varones y la quinta entre mujeres. Factores de riesgo asociados con el desarrollo de ésta enfermedad son la infección por *Helicobacter pylori*, tabaquismo, ingesta alta de sal y factores relacionados a la dieta. *Helicobacter pylori*, descubierto en 1982, es un bacilo Gram-negativo, microaerofílico, con forma espiral que puede colonizar la mucosa gástrica. La infección afecta a la mitad de la población mundial, la cual está relacionada con las condiciones socioeconómicas y de salud de los países. El bacilo se reconoce como la causa principal de gastritis atrófica, úlcera gástrica y duodenal así como cáncer gástrico de tipo intestinal. En 1994, la International Agency for Research on Cancer y la Organización Mundial de la Salud reconocieron al bacilo como un carcinógeno categoría I en humanos. En este trabajo se revisan las cifras de prevalencia de infección, los mecanismos patogénicos y carcinogénicos que explican la relación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico.

Palabras Clave: cáncer gástrico, *Helicobacter pylori*, carcinogénesis.

Correspondencia:

Dr. Juan Alberto Serrano Olvera

Subdirección de Investigación Clínica; Instituto Nacional de Cancerología.
San Fernando # 22, colonia Sección XVI, Tlalpan; México D.F.
Tel. 56280400 ext. 178 · e-Mail: serranoolvera@yahoo.com.mx

Introducción

Mundialmente, se estima que el 15% del total de las neoplasias malignas (1.2 millones de casos) pueden ser atribuidas a infecciones; entre ellas, el cáncer de colon, relacionado al *Escherichia coli*, vesícula biliar a la *Salmonella typhi*, algunos casos de cáncer pulmonar con *Chlamydia pneumoniae* y el cáncer gástrico y los linfomas gástricos asociados a mucosa (MALT) con *Helicobacter pylori* (1). Durante el año 2002, en el mundo, se registraron más de 900 mil casos nuevos de cáncer gástrico, de los cuales falleció el 77% en el mismo año, mientras que en México se registraron más de 8 mil nuevos casos y 6 mil muertes (2); datos del INEGI del año 2006 revelaron que el cáncer gástrico representó la cuarta causa de muerte entre los varones (10.4%) y la quinta entre mujeres (8.4%). Algunas áreas geográficas de la República Mexicana tienen mayores tasas de mortalidad, como Chiapas (6.4×10^9) en comparación con la ciudad de México (4.5×10^9) y el Estado de México (2.5×10^9) (3).

Recientemente, en los Estados Unidos de Norte-América, durante el año 2008, se estimaron 21,500 nuevos casos y 18,880 muertes por cáncer gástrico. El país con mayor prevalencia del cáncer gástrico es Japón; la enfermedad de localización distal es más frecuente en Japón, Costa Rica, Perú, Brasil, China, Corea, Chile y Taiwan mientras que los tumores proximales son más comunes en el mundo occidental. Los factores de riesgo asociados a dicha neoplasia son infección por *Helicobacter pylori*, tabaquismo, ingesta alta de sal y otros factores relacionados con la dieta (4).

Historia del Descubrimiento

Robin Warren y Barry Marshall, patólogo y gastroenterólogo del Hospital Royal Perth de Australia, identificaron y reportaron la presencia de bacilos curvados en el estómago de pacientes con úlcera gástrica a los cuales denominaron *Campylobacter pyloridis*; su descubrimiento fue galardonado con el premio Nobel de fisiología en el año 2005 (5). Sin embargo, el primer reporte de bacterias de morfología espiral localizadas

en estómagos humanos se realizó en 1906 y en 1915 se identificaron bacilos espirales en tejidos provenientes de úlceras gástricas y duodenales pero se creyó que su presencia era debida a contaminación proveniente de boca. Antes del descubrimiento de *Helicobacter pylori*, las espiroquetas fueron detectadas en el estómago y en 37% de los casos con úlcera o cáncer gástrico; sin embargo, la asociación entre bacterias y gastritis crónica fue establecida hasta 1975. Warren y Marshall ya habían observado bacterias en el tejido gástrico de pacientes con úlcera gástrica o duodenal pero no habían podido cultivarlas mediante las técnicas convencionalmente utilizadas para detectar *Campylobacter*; pero cuando un plato de cultivo de tejido con úlcera gástrica fue dejado inadvertidamente en incubación durante cinco días los médicos lograron observar e identificar bacilos espirales a los cuales denominaron *Campylobacter pyloridis*, por su sitio de localización de la úlcera (6-7). Un lustro después, diferencias en el contenido de ácidos grasos, carencia de menaquinona metilada, distinta susceptibilidad antimicrobiana y secuencia del ácido ribonucleico entre el nuevo bacilo y los miembros de la familia *Campylobacter* justificaron cambiar su nombre a *Helicobacter pylori*. En 1994, *Helicobacter pylori* fue reconocido por la International Agency for Research on Cancer y la Organización Mundial para la Salud (OMS) como un carcinógeno categoría I, por lo que fue recomendado que todos los pacientes con úlceras en quienes se detectara el microorganismo deberían recibir terapia de erradicación (5,6).

Aunque *Helicobacter pylori* fue identificado y tipificado hace 28 años es posible considerar que este bacilo ha convivido con los seres humanos desde hace cientos de años, como lo han sugerido hallazgos surgidos de investigaciones realizadas por Castillo-Rojas et al (8) quienes aislaron un fragmento [9 pares de bases] del DNA del bacilo, mediante reacción en cadena de la polimerasa, en momias mexicanas precolombinas que datan del año 1,350 DC.

Aspectos Microbiológicos

Helicobacter pylori es el primer miembro de una nueva familia de bacilos espirales, que tienen localización

gástrica y no gástrica; la familia incluye al *Helicobacter* identificado en el estómago de otras especies animales, como *H. mustelae* (hurones), *H. muridarum* (ratas y ratones), *H. felis* (gatos y perros), *H. nemestrinae* (macacos), *H. acinonix* (guepardos), *H. rappini* (borregos), *H. cinaedi* y *H. fenelliae* (humanos con gastroenteritis), mientras que las especies no gástricas incluyen al *H. hepaticus* y *H. hellmannii* (6,9). *Helicobacter pylori* es un bacilo Gram-negativo, microaerofílico, con forma espiral que mide 2.5-4.0 μm de largo por 0.5 – 1.0 μm de ancho, tiene una pared celular lisa, cubierta por un glucocalix de 40 nm. También, el bacilo posee dos a seis flagelos unipolares, cada uno de 12 a 15 nm de largo y 30 nm de ancho, que culminan en un bulbo; cada flagelo contiene un filamento central constituido por polímeros de 53 kDa, 80 pares de bases, al que se le denomina flagelina y que se relaciona con el citoplasma, (Figura 1). La envoltura tiene una doble capa de lípidos que se extiende como una continuación de la bacteria hasta el extremo de la membrana celular.

El DNA detectado en diversas cepas de *Helicobacter pylori* mide en promedio 34-38. Entre 35% y 50% de las cepas del bacilo contienen plásmidos. Los genes principales que se le han aislado son el estimulador de la ureasa, dos genes en las flagelinas (A y B), los genes *cagA* y *vacA* y uno relacionado con el control de las proteínas de choque térmico (Hsp). *Helicobacter pylori* sintetiza grandes canti-



Figura 1 ■
Microfotografía del *Helicobacter pylori*.

dades de una enzima hexamérica para la urea, llamada ureasa, integrada en seis monómeros la cual es activa en pH bajo (4-10). También, éste agente produce cantidades aumentadas de catalasa y superóxido dismutasa, fosfolipasa A2 y C, gama-glutamyltranspeptidasa, DNasa, glucofosfatasa degradadora de moco y leucin-aminopeptidasa (9,10).

Las técnicas disponibles para detectar la presencia de *Helicobacter pylori* incluyen la prueba rápida de la ureasa – basada en agar/sangre –; el examen histológico de la mucosa gástrica, los cultivos bacteriológicos, la reacción en cadena de la polimerasa para identificar componentes de la ureasa; las pruebas serológicas mediante la técnica de ELISA en la que se determina la presencia de anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra el bacilo así como la prueba de aliento para detectar ureasa mediante carbono 13 o 14. (9,10)

La caracterización estructural, molecular y genética del *Helicobacter pylori* permiten explicar porque no todos los pacientes infectados por el bacilo desarrollan cáncer gástrico. En un estudio, publicado recientemente, se analizó la secuencia genómica de la cepa 98-10, asociada con cáncer gástrico y de la cepa B128 asociada a úlcera gástrica; al comparar las secuencias obtenidas con la base de datos MSLT, la cepa 98-10 fue relacionada estrechamente con la cepas de Asia oriental, mientras que la B128 fue relacionada con las cepas de origen Europeo; además, en el estudio se notó que la cepa 98-10 estuvo integrada por una secuencia de aminoácidos comparable en menos del 90% del observado en otras cuatro cepas, también se detectó en la cepa 98-10 mayor frecuencia de *vacA*, *cagA* y EPIYA-D. Los autores señalan que la variabilidad genómica detectada en las cepas de *Helicobacter pylori* modifica su comportamiento y su capacidad para inducir lesiones premalignas y malignas (11).

Prevalencia de la Infección

Se estima que alrededor del 50% de la población mundial se encuentra infectada con esta bacteria. Un estudio mexicano de seroprevalencia, realizado en más de 11,000 casos de 1 a 90 años y en sujetos

residentes de todos los Estados de la República Mexicana, fue dirigido para detectar la presencia de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* mediante ELISA, los resultados del ensayo mostraron positividad en el 20% de los niños menores de 1 año, 50% en los de 10 años y 80% en los mayores de 25 años (12). Además, se observó alta seroprevalencia y tasa de mortalidad por cáncer gástrico en el norte, centro y sur de la República Mexicana (13). Aunque la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* es elevada, se reporta que entre el 10% y el 20% de los casos desarrollan síntomas de la infección mientras que el 17% de los infectados desarrolla úlcera gástrica, el 4% cursan con complicaciones de la úlcera y solo 1% desarrolla cáncer gástrico.

La prevalencia de seropositividad esta relacionada con las condiciones socioeconómicas y de salud ya que en países desarrollados la prevalencia ha disminuido mientras que en aquellos en desarrollo no ha cambiado o ha aumentado. Por lo anterior, se considera que los factores que predisponen a la infección se asocian al grado de desarrollo de los países, entre ellos: bajo nivel socio-económico, ascunamiento, convivencia con familias numerosas e hijos pequeños, pobres condiciones de salud, contaminación de alimentos y del agua. También, se ha informado que la prevalencia de seropositividad depende de la edad de los pacientes puesto que la positividad a los anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* se reporta en el 20% de los pacientes jóvenes y en 60% de los adultos; además, en niños menores de 3 años originarios de países desarrollados la frecuencia de seropositividad registrada oscila entre 3.7 y 13.6% mientras que en niños de 3 a 10 años se ha informado entre 33% y 80% y en adultos la positividad se registra hasta en 80% en la India, 61% en China, 65% en Brasil, 90% en Bangladesh y 100% en Turquía (14).

La prevalencia de la infección ha sido relacionada con las distintas entidades patológicas gastrointestinales. Actualmente, tres fenotipos de enfermedad gastrointestinal relacionada a *Helicobacter pylori* han sido descritos: gastritis leve, úlcera duodenal y

cáncer gástrico, en este último se observa inflamación de la mucosa gástrica, atrofia de la membrana y disminución de la secreción de ácido clorhídrico. En el estudio de Camorlinga et al (15) se analizó la prevalencia de seropositividad en 618 pacientes con gastritis no atrófica (368 casos), gastritis atrófica (14), metaplasia intestinal (110), cáncer gástrico (65) y úlcera duodenal (59). Los resultados del estudio mostraron seropositividad en 73%, 85%, 82%, 66% y 88% de los casos, respectivamente; mientras que la detección de la infección mediante estudio histológico fue confirmada en 63%, 78.6%, 69%, 41% y 81%, en cada grupo, respectivamente. El análisis permitió establecer que la prevalencia de la infección, tanto serológica como histológica, es mayor en casos con gastritis y metaplasia intestinal y es menor en casos con cáncer gástrico (63% - 85% vs 41% - 66%), también, los autores detectaron mayor prevalencia de infección entre sujetos jóvenes con gastritis y/o metaplasia intestinal; no obstante, *Helicobacter pylori* también fue frecuente en sujetos menores de 45 años con diagnóstico de cáncer gástrico (15).

El mecanismo de transmisión del bacilo puede ser por vía oro-oral y feco-oral. Estas rutas de transmisión han sido contempladas al conocer los resultados de estudios que informan prevalencia de infección del 23% en niños cuando sus madres son positivas mientras que la cifra de positividad es del 5% en niños con madres negativas. También, la literatura informa 2% de seropositividad en hijos de familias escandinavas y 55% en hijos de familias originarias de zonas de alta prevalencia (14).

Evidencia de la Asociación

En julio de 1994, la International Agency for Research on Cancer y la Organización Mundial para la Salud reconocieron la existencia de evidencia suficiente en humanos, e insuficiente en animales, para clasificar a *Helicobacter pylori* como un carcinógeno categoría 1. Los datos epidemiológicos que sustentan la relación entre *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico pueden ser analizados mediante los criterios de Bradford Hill con los cuales se debe mostrar consistencia y re-

plicabilidad de resultados; fortaleza, determinada por el riesgo estadístico; especificidad del estímulo para causar la enfermedad; su relación dosis-respuesta, relación temporal, factibilidad biológica, coherencia, compatibilidad entre la teoría y el conocimiento y, finalmente, la capacidad de modificar la condición a través de estudios experimentales (16,17).

Brevemente, los datos que soportaron la decisión para establecer la categoría como carcinógeno se fundamentaron en el análisis de sus mecanismos de colonización, patogenicidad, prevalencia elevada en países con alta incidencia de cáncer gástrico, alto porcentaje de positividad en casos de gastritis (85%), úlcera duodenal (10%) y gástrica (70%), el análisis de once series de casos de cáncer gástrico donde se documentó mediante estudio histopatológico la presencia del bacilo en 43% a 83% de los casos; cuatro cohortes prospectivas, en las cuales el análisis combinado de la razón de momios fue 3.8 [IC95% 2.3 – 6.2], nueve estudios de casos y controles anidados en cohortes, su asociación con el desarrollo de lesiones premalignas, gastritis atrófica y metaplasia intestinal y la reducción de la incidencia de lesiones premalignas y cáncer gástrico en ensayos con terapia de erradicación (9).

A partir del anuncio de la relación entre *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, al menos cuatro meta-análisis han revaluado y confirmado dicha asociación. Huang et al (18), analizaron 19 estudios que incluyeron 2491 casos y 3959 controles, los autores observaron mayor riesgo en aquellos con cáncer gástrico temprano en comparación con enfermedad avanzada (OR: 6.35 vs 2.13, $p=0.01$), localización distal de la neoplasia versus proximal (3.05 vs 1.23, $p=0.003$), la razón de probabilidad fue mayor en los estudios de cohorte que en los de casos y controles (2.24 vs 1.81); además, la razón de probabilidad disminuyó conforme aumentó la edad, desde 9.29 en sujetos menores de 29 años hasta 1.05 en mayores de 70 años. En el segundo meta-análisis, Eslick et al (19), incluyó 8 cohortes y 34 estudios de casos y controles, la razón de probabilidad combinada fue

2.04 [IC95% 1.6 – 2.43], la edad y el carcinoma de tipo intestinal fueron considerados como factores independientes con capacidad para modificar el efecto (OR: 0.77 y 1.14, respectivamente). Danesh (20) realizó una revisión sistemática de 34 estudios seroepidemiológicos donde se registraron 3300 pacientes con cáncer gástrico y 10 reportes de casos y controles que sumaron 800 casos con la neoplasia; el riesgo relativo determinado fue 2.5 [IC95% 1.9 – 3.4, $p=0.00001$] para desarrollar cáncer en presencia de seropositividad a *Helicobacter pylori*. Finalmente, Xue et al (21) revisaron y analizaron 11 estudios de casos y controles, siete de ellos con cáncer gástrico y/o lesiones premalignas y tres con linfomas gástricos; la razón de momios detectada fue 3.0 [IC95% 2.41-3.72, $p=0.001$] para cáncer gástrico y 2.56 [IC 95% 1.84-3.55, $p=0.01$] para lesiones gástricas premalignas; sin embargo, el estudio no fue capaz de mostrar aumento de riesgo para linfomas debido a un limitado número de estudios publicados.

En los últimos diez años, nueva información que respalda la asociación del agente biológico y el cáncer de estómago ha sido publicada. Distintos grupos de investigación se han ocupado de evaluar el papel que desempeñan las cepas de *Helicobacter pylori* en el binomio y el potencial de la terapia de erradicación para reducir el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Un estudio valoró la magnitud del riesgo de desarrollar cáncer gástrico en pacientes infectados con la cepa cagA positiva o negativa del bacilo, en el análisis se incluyeron 16 estudios de casos y controles que sumaron 2284 casos y 2770 controles; los autores notaron aumento del riesgo 2.28 veces mayor para cáncer gástrico en presencia de infección y 2.87 ante cepas cagA positiva; también, la edad y la localización anatómica del cáncer fueron considerados factores modificadores del efecto (22). En otro reporte basado en una cohorte de más de 700 pacientes con lesiones gástricas preneoplásicas, seguidos durante 12 años, mostró que la frecuencia de positividad disminuyó de 97% a 53% después de haber recibido la terapia de erradicación; el estado negativo de seropositividad posterior a la erradicación se relacionó con

mayor regresión de las lesiones premalignas (14.8%) y menor progresión de las mismas (13.7%) (23). Un meta-análisis de 14 estudios aleatorizados, acerca de la eficacia de la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori* CagA positivo o negativo, evidenció erradicación exitosa en el 83% de los casos positivos y 73% de los negativos; además, mostró que el riesgo relativo de la falla de erradicación fue mayor en aquellos con CagA negativo (RR: 2.0 [IC95% 1.6-2.4, p=0.001]), mientras que los casos con CagA positivo tuvieron 11% mayor tasa de éxito de erradicación (24). Finalmente, el meta-análisis de siete ensayos aleatorizados valoró el impacto de tratar y erradicar el *Helicobacter pylori* sobre la incidencia de cáncer gástrico; con seguimiento promedio de seis años, en el grupo experimental se detectaron 37 casos con cáncer entre 3,388 casos (1%) mientras que el grupo que recibió placebo se detectaron 56 casos con cáncer entre 3,307 pacientes (1.7%); el riesgo relativo calculado a partir del análisis combinado fue 0.65 [IC95% 0.43 – 0.98] (25). No obstante, el éxito de la terapia de erradicación no ha sido observado en todos los estudios clínicos (26).

Hasta el momento del pronunciamiento de la International Agency for Research on Cancer y la Organización Mundial para la Salud acerca del papel del bacilo como agente carcinogénico, los estudios experimentales en modelos animales no habían probado suficiente similitud a la patología detectada en humanos infectados por el bacilo; sin embargo, dos años después el modelo con gerbillos de Mongolia, roedores de la familia Muridae, infectados con *Helicobacter pylori* permitió identificar las distintas fases de cambio histopatológico que habían sido detectadas en humanos: inflamación, atrofia, metaplasia, adenocarcinoma. En el gerbillo de Mongolia, a las 30 semanas de la inoculación, se presentan cambios en la secreción ácida, reducción en la microcirculación de la mucosa y aumento en la relación de la producción de gastrina/somatostatina. En ese modelo experimental se ha detectado aumento de la actividad de la proteína Bax y disminución de la proteína Bcl2, relacionada con la actividad apoptótica (27-31). De igual forma, en mode-

los animales infectados con *Helicobacter pylori* se ha observado que luego de 8 semanas de tratamiento de erradicación disminuye la inflamación gástrica (32).

Carcinogénesis

Más allá de los estudios clínicos y de los ensayos experimentales en modelos animales que justifican la relación entre *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, un gran cuerpo de información ha sido generada y permite explicar, parcialmente, sus mecanismos carcinogénicos involucrados. Durante el proceso carcinogénico se han detectado cambios histológicos ordenados en una secuencia establecida que se originan en la inflamación, formación de gastritis no atrófica y luego atrófica, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente, la presencia del adenocarcinoma gástrico; a esta serie de cambios histológicos se le conoce como secuencia de Correa (33). La secuencia de Correa se observa, frecuentemente, en cáncer gástrico tipo intestinal mientras que en aquellos de tipo difuso no siempre se detecta. *Helicobacter pylori* se relaciona, principalmente, con el desarrollo de cáncer gástrico de tipo intestinal, localizado con mayor frecuencia en el cuerpo y/o antro gástrico (34).

Insertos en las fases de la secuencia se encuentran diferentes alteraciones genéticas y moleculares que caracterizan las etapas tempranas y avanzadas del cáncer gástrico asociado a *Helicobacter pylori*. La inestabilidad genética, metilación del DNA, activación de la telomerasa y mutaciones de la proteína p53 son eventos característicos en las etapas tempranas de la enfermedad; en un grupo de 43 pacientes con distintos grados de metaplasia intestinal se observó prevalencia de positividad a *Helicobacter pylori* en 79.8%, mientras que la actividad aumentada de la telomerasa se observó en 18% de los casos la cual se asoció con lesiones grado III; además, la terapia de erradicación logró reducir la actividad de la telomerasa (35); al parecer, la actividad de la telomerasa y la presencia de hTERT confieren inmortalidad a las células. Comparativamente, en las etapas avanzadas del cáncer gástrico frecuentemente se observa amplificación y sobreexpresión de c-met, receptor del fac-

tor de crecimiento epidérmico (EGFR) y genes reguladores de la ciclina E; la sobreexpresión de factores de crecimiento y angiogénicos parecen favorecer la progresión y metástasis de la neoplasia (35,36).

El primer paso en secuencia de eventos que conducen a la carcinogénesis gástrico, relacionada al *Helicobacter pylori*, comienza por la colonización de la mucosa gástrica; los factores de virulencia que le permiten al bacilo colonizar y dañar las células epiteliales gástricas incluyen la producción de ureasa, una enzima de 550 kDa compuesta de dos subunidades (A y B), la cual hidroliza la urea y conlleva a la formación de amoníaco y dióxido de carbono con lo que se induce la absorción de ácidos y la generación de amonio que favorece la alcalinización del pH gástrico, estado que le confiere protección y favorece su supervivencia y crecimiento en el estómago. Algunos estudios han mostrado que se requiere la participación del gen ure-I para activar la ureasa citoplasmática (10,37). Otros factores que favorecen la colonización incluyen las adhesinas, proteínas de choque térmico, proteínas de absorción de metales y la generación de hipoclorhidria. La adhesión es necesaria para iniciar la inflamación y promover el daño en la mucosa gástrica; ésta se realiza mediante adhesinas como BabA, SabA, AlpA, AlpB, Hopo, HpA, las cuales no son sintetizadas por todas las cepas. La adhesina fijadora de antígenos de grupos sanguíneos (BabA) es una proteína de membrana externa codificada por el gen babA2 que fija el antígeno Lewis B y ABO y los antígenos sialil-Lewis x/a (10,27,30,37,38).

Helicobacter pylori expresa dos proteínas del choque caliente (Hsp A y B), la HspB produce una reacción cruzada con la Hsp60 humana al formar anticuerpos con imitación molecular que aumenta la inflamación. También, se ha identificado la participación de una proteína férrica reguladora de la captación (Fur), homóloga a la Fur humana, y la proteína ferritina (Pfr) las cuales ejercen una importante función en el almacenamiento del hierro y protegen al bacilo del daño por toxicidad metálica. Además, *Helicobacter pylori* es capaz de inducir hipoclorhidria que ha sido explicada

por la interferencia en la producción de ácido a partir de las células parietales tanto por difusión retrograda de protones desde los canalículos secretorios al interior del citosol de éstas células y por inhibición de la bomba de H⁺/K⁺-ATPasa. De igual importancia son los mecanismos que le permiten al *Helicobacter pylori* evadir la respuesta inmune del huésped, entre estos mecanismos se encuentra la participación de la fosfolipasa A2 y C que degradan los elementos lipídicos de la mucosa con lo que reduce su protección; además, la catalasa y superóxido dismutasa protegen al bacilo de los efectos de metabolitos tóxicos (10,37).

No obstante, los factores de virulencia más importantes y mejor estudiados son la proteína citotóxica de membrana externa (CagA), codificada por el gen cagA y, la proteína de la citotoxina vacuolizante (VacA), codificada por el gen vacA. Aquellas cepas cag-positivas producen mayor inflamación gástrica y mayor riesgo de cáncer. CagA es de uno de los 31 genes localizados en la isla de patogenicidad llamado cagPAI que estimula a las células gástricas a expresar grandes cantidades del citocinas proinflamatorias, como Interleucina 1 y 8, al generar la amplificación de genes controladores de citocinas (IL-1, 6 y 8, FNT alfa) (10,27,28,34,37,39-41). CagPAI se localiza en un locus genético que codifica un sistema bacteriano de secreción tipo IV, el cual utiliza las proteínas chaperonas CagF y CagL y la integrina alfa-5 β1 para inyectar la proteína CagA en el interior de las células huésped lo que activa las cinasas focales de adhesión (FAK) y las cinasas SRC. Las células epiteliales gástricas reconocen a CagA como una molécula de señalización que se fosforila por el sistema de residuos de tirosina Src al interactuar con la homología de SRC, proteínas que contienen el dominio SH2, SHP-2 tirosina fosfatasa, la tirosina cinasa SRC terminal C (SCK) y la proteína adaptadora Crk lo que resulta en la reorganización del citoesqueleto y elongación celular. Además, CagA estimula la cascada de señalización de MAPK/ERK lo que genera proliferación celular anormal y movilización de las células gástricas epiteliales. Una vez fosforilada CagA se une a Crk lo que conduce a reorganización del citoesqueleto, ruptura de las uniones apretadas de las células

epiteliales y del tejido dañado, mientras que CagA no fosforilada interactúa con otras proteínas estructurales como zonulina (ZO-1), el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos, cadherina/ β -catetina, la proteína adaptadora GRB-5 y la cinasa PAR-1. Estas interacciones rompen las uniones celulares apretadas y adherentes e inducen pérdida de la polaridad celular y respuestas mitogénicas y pro-inflamatorias que pueden ser importantes en la carcinogénesis. Eventos abajo incluyen la transcripción de genes involucrados en la diferenciación intestinal como *cdX1* y *muc2* que causan transdiferenciación de las células gástricas epiteliales a tipo intestinal (27,33,40,42,43). La cadena C terminal de la proteína CagA contiene regiones polimórficas de repetición llamadas EPIYA, con segmentos designados como A,B,C o D. Un estudio documentó que las cepas de Occidentales y del este de Asia contienen mayor proporción de segmentos C y D, respectivamente, lo que representa mayor riesgo para desarrollar cáncer gástrico en aquellas con dos segmentos C (44). *cagA* ha sido detectada principalmente en el fondo y antro gástrico (45).

Otro gen del *Helicobacter pylori* que aumenta el riesgo de cáncer gástrico es el *vacA* el cual codifica la secreción de la toxina VacA que induce la formación de vacuolas intracelulares y apoptosis; al parecer la actividad vaculante de VacA se relaciona con la actividad de *cagA*. Se ha observado que los polimorfismos en los alelos de VacA influyen en sus diferentes niveles de citotoxicidad y que éstos correlacionan con las distintas entidades gástricas nosológicas, especialmente la ulceración. VacA, también, es capaz de alterar el citoesqueleto a través de la modificación de genes relacionados con el ciclo celular. Algunos reportes sugieren que la proteína VacA ejerce múltiples efectos en el sistema inmune del huésped que pueden interferir con la fagocitosis, la presentación del antígeno y la inhibición de la proliferación de células T, mecanismos con los que logra evadir la respuesta inmunológica del huésped (27,28,30,42). A las cepas con presencia de *cagA*, *vacA* y *baba* se les conoce como triples positivas, en las cuales se reconoce mayor capacidad para desarrollar úlcera duodenal o

adenocarcinoma gástrico en poblaciones occidentales (27,30,38). Por otra parte, *Helicobacter pylori* codifica proteínas de membrana externa, las cuales funcionan como adhesinas y aumentan su patogenicidad; una de estas proteínas es OpiA, una proteína inflamatoria de membrana externa que cuando se expresa junto con CagA se asocia con aumentada respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica. OpiA es detectada en todas las cepas de Asia del Este y solo en el 50% de las cepas de Occidente. OpiA se asocia con la expresión de citocinas proinflamatorias como Interleucina 8 (27,30,38,43). Recientemente fue posible determinar que después de la colonización de la mucosa gástrica por el bacilo, éste invade la lámina propia y es capaz de translocar a los ganglios linfáticos perigástricos los que puede condicionar estimulación crónica de sistema inmunológico ligado a procesos de inflamación sostenida (46).

Una vez colonizada la mucosa gástrica, *Helicobacter pylori* induce la modulación de SHP2 como mecanismo para promover la carcinogénesis siendo un potente activador de FN- κ B en las células epiteliales gástricas. Durante el proceso carcinogénico, se ha informado que *Helicobacter pylori* induce estados de hipergastrinemia, sobreexpresión de factores de crecimiento (sistema COX-2 –prostaglandina, y proteínas antiapoptóticas como survivina y Bcl2), que derivan a la proliferación de células atroficas mutadas, aumenta la actividad angiogénica y reduce la actividad apoptótica (28,34,39,41). COX2 es una enzima clave que convierte el ácido araquidónico en prostanooides que funcionan como mediadores biológicos importantes; COX2 se encuentra aumentado en procesos de inflamación y se le atribuye capacidad mutagénica y tumorigénica debido a que su sobreexpresión logra inhibir la apoptosis y se asocia con capacidad aumentada de invasión celular; algunos trabajos reportan que las cepas de *Helicobacter pylori* CagA positivas aumentan la producción de COX2 y de los receptores para PGE2, en pacientes coinfectados por diferentes cepas, las alteraciones en las vías apoptóticas son observadas con mayor frecuencia. Por otra parte, los factores de crecimen-

to angiogénico se encuentran aumentados en el 54% de los cánceres gástricos, lo que correlaciona con la profundidad de invasión de la neoplasia, invasión linfática y mayor incidencia de metástasis hepáticas así como aumento de la actividad de interleucina 6 y 8. Además, la sobreexpresión de VEGF y por los efectos directos de *Helicobacter pylori* aumenta la actividad de la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS) estado que correlaciona con la presencia de cánceres poco diferenciados, mayor densidad microvascular, daño al DNA, inhibición de sus mecanismos de reparación (27-30,34,39,41), (*Cuadro 1*).

Además, las cadherinas constituyen una de las familias de moléculas de adhesión celular; ellas interactúan con la β-catenina y la δ-catenina para formar el complejo citoplasmático de adhesión celular. Recientemente, se ha informado que la E-cadherina se relaciona con el control del crecimiento celular y la carcinogénesis al ser un regulador de la señalización intracelular. Algunos estudios han descubierto que *Helicobacter pylori* altera la regulación de las acciones de E-cadherina mediante señales celulares opuestas al funcionamiento normal de la PKC; el consecuente aumento en la permeabilidad celular puede permitir a sus antígenos alcanzar la lamina propia gástrica y activar el sistema inmune de la mucosa el consecuente daño a la mucosa. Un estudio ha mostrado que luego de tratamiento de erradicación la metilación del gen controlador de E-cadherina reduce la frecuencia de metilación en comparación

con terapia de placebo a 6 semanas de tratamiento (46 y 17% en el grupo 1 vs. 47.5% y 52%) (46,47).

A pesar de la gran cantidad de información publicada que trata de explicar los mecanismos patogénicos y carcinogénicos relacionados con la infección por *Helicobacter pylori* aún no se ha logrado determinar cual es el peso específico de otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de ésta neoplasia así como su interacción con el bacilo. Entre esos factores adicionales de riesgo se encuentra el tabaquismo, la ingesta alta de sal, el tipo de alimentación así como las alteraciones del funcionamiento genético que han sido identificadas a través del estudio de polimorfismo. La influencia de los polimorfismos es una de las áreas mejor estudiadas en el cáncer gástrico. La participación de modificaciones en el funcionamiento de diversos genes, asociados o no con *Helicobacter pylori*, ha sido sujeto de estudio intenso. Múltiples genes y polimorfismos se han analizado; sin embargo, la mayoría pueden ser integrados en categorías de acuerdo con sus funciones naturales, ya sea como protectores contra el daño de la mucosa, participantes en la respuesta inflamatoria, detoxificación de carcinógenos, síntesis y reparación del DNA, regulación en la expresión de genes, adhesión celular o control del ciclo celular. Actualmente, numerosos polimorfismos han sido identificados y estudiados, algunos reportes han dado mayor peso a la influencia de tres de ellos en la carcinogénesis gástrica, IL-1B-511 GSTM1 y CYP2E1, los cuales

Cuadro 1 ■ Factores y eventos detectados en la patogenia y carcinogénesis gástrica asociada a *Helicobacter pylori*.

	Colonización de la mucosa gástrica	Inflamación de la mucosa gástrica	Transformación maligna de las células epiteliales	Etapas tempranas del cáncer gástrico	Etapas avanzadas del cáncer gástrico
Factores Involucrados	Aumentada cantidad y actividad de Ureasa	Interleucina 1, 6 y 8	Activación de la proteína SHP2	Inestabilidad genética	c-met
	Inducción a la hipoclorhidria	cagPAI	Activación del Factor de Necrosis -κB	Metilación del ADN	Sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico
	Adhesinas (BabA, SabA, AlpA, AlpB)	Aumento de COX-2	Activación de las vías de señalización Src y MAPK/ERK	Aumento de la actividad de la Telomerasa	Alteraciones en los reguladores de la ciclina E
	Proteínas de choque térmico	Sintetasa de óxido nítrico	Proteínas antiapoptosis	Mutación de la proteína P53	Amplificación y sobreexpresión de factores Angiogénicos
	Proteínas citotóxicas CagA y VacA			Alteraciones en E-cadherina	

se ven involucrados con acción en los procesos de inflamación y destoxificación (47-49), (Cuadro 2).

Cuadro 2 ■
Polimorfismos estudiados en cáncer gástrico.

Polimorfismo	Población con riesgo aumentado
IL-1B-511T portador	Caucásicos
IL-1B-31c portador	Caucásicos
IL-1B+3954T portador	Asiáticos
IL-1RN*2 portador	Caucásicos
IL-8-251 A portador	Asiáticos
GSTM1 nulo	Asiáticos/caucásicos
GSTT1 nulo	Caucásicos
MTHFR 677TT	Asiáticos/Caucásicos
P53 codon 72 Arg/Arg	Caucásicos
E-Cadherina – 160 A portador	Caucásicos

Modificado de: Gianfagna F, De Feo E, van Duijn CM, et al. A systematic review of meta-analysis on gene polymorphisms and gastric cancer risk. *Curr Genomics* 2008; 9: 361-374.

Que hacer con la infección por *Helicobacter pylori*? El tercer consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*, en correlación con las recomendaciones propuestas por el Consenso Europeo Masstrich III, sugiere descartar la infección por ésta bacteria en pacientes con úlcera péptica activa, historia de úlcera complicada, linfoma MALT, tratamiento prologando con inhibidores de la bomba de protones o antiinflamatorios no esteroideos, enfermos con cáncer gástrico tratados con gastrectomía parcial o resección local de la mucosa, aquellos con diagnóstico de metaplasia intestinal o gastritis atrófica, deficiencia de hierro de causa no conocida o a solicitud expresa del paciente. El grupo del consenso Mexicano recomienda no indicar estudios en búsqueda de *Helicobacter pylori* ante dispepsia o reflujo gastroesofágico. En los casos con indicación médica se recomienda realizar una prueba rápida de urea-ureasa al tiempo en que se realiza la endoscopia y, mediante estudio histológico, cuando hay sospecha elevada de infección. En pacientes que no tienen indicación para realizar una endoscopia se sigue llevando a cabo la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 o 14. Por otra parte, el grupo del consenso Mexicano considera que el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* está indicado en caso de úlcera péptica gástrica o duodenal, diagnóstico de metaplasia intestinal o

gastritis atrófica, linfoma MALT, cáncer gástrico, familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico, así como aquellos pacientes con uso crónico de inhibidores de bomba de protones, antiinflamatorios no esteroideos. El grupo Mexicano recomienda que el esquema de erradicación de primera elección es la combinación de dos antibióticos (claritromicina, amoxicilina) y un inhibidor de la bomba de protones, durante 14 días, mientras que al esquema de cuatro drogas (inhibidor de bomba, tinidazol, tetraciclina y bismuto) se le considera como la segunda opción; la combinación de un inhibidor de la bomba de protones, azitromicina y furazolidona se recomienda como esquema de tercera elección. La tasa de erradicación reportada alcanza hasta un 90% de éxitos; sin embargo, es necesario reconocer que el tratamiento está ligado a efectos secundarios entre los cuales se describen diarrea en 8%, disgeusia 7%, náusea y/o vómito 5%, dolor epigástrico 5%, cefalea 4%, estomatitis 2% y erupción cutánea 2.5% (50,51).

Futuro en las Investigaciones de Helicobacter pylori

El enfoque más importante acerca del conocimiento de la infección por *Helicobacter pylori* y sus mecanismos patogénicos y carcinogénicos asociados es la prevención del desarrollo del cáncer gástrico. La inmunización contra el bacilo es un campo atractivo de investigación, basados en el hecho de que su presencia en la mucosa gástrica aumenta el tráfico de neutrófilos y la cantidad de linfocitos así como por el la secreción de IFN gama; por lo anterior, se ha considerado utilizar la modulación de la inmunidad como un método útil para prevenir la adquisición de la infección por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, el estudio de la inmunización ha resultado difícil ya que la bacteria coloniza la mucosa gástrica sin penetrar su epitelio lo que la hace inaccesible al efecto de diversos mecanismos de inmunización. Los primeros intentos por obtener una vacuna, ensayada en humanos, incluyeron diversas toxinas derivadas de cepas de *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* y *Salmonella*

typhi, dirigidas a bloquear la ureasa del *Helicobacter pylori*. Distintas vías de administración han sido ensayadas, sin embargo hasta ahora no se ha logrado generar una ruta segura para su administración, entre ellas: oral, intrayeyunal y nasal. Nuevos acercamientos en la investigación y desarrollo de vacunas para el *Helicobacter pylori* incluyen las microesferas, cápsulas celulares vacías así como aquellas diseñadas a partir de la inserción de DNA que codifica un antígeno del patógeno mediante plásmidos bacterianos, o bien, a través de sistemas bacterianos vivos atenuados (52,53).

Otro campo de investigación esta integrado por el desarrollo de fármacos con capacidad para inhibir o revertir el desarrollo de lesiones premalignas; recientemente, se han publicado los resultados de un ensayo básico en 120 gerbillos Mongolios que fueron inoculados con *Helicobacter pylori* CagA+ y VacA+ y que posteriormente recibieron N'-metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina 50 µg/mL durante 20 semanas, oralmente. Los roedores fueron divididos en seis grupos, A – F, cada uno con 20 animales; Los grupos B –E recibieron celecoxib (un inhibidor de COX-2) a dosis de 10 mg/kg durante 30, 20, 20 y 15 semanas, respectivamente. En el estudio se observó el desarrollo de cáncer de estómago en 8/20 (40%), 0%, 0%, 4/20 (20%) y 5/20 (25%) en cada grupo. Todos los casos con cáncer se integraron por adenocarcinoma bien diferenciado; sin embargo, 74% de aquellos en el grupo A vs. 34% de los grupos D y E tuvieron etapas avanzadas de la enfermedad. En el grupo B se identificó mayor infiltración linfocitaria de la lámina propia, también se identificó menor incidencia de metaplasia intestinal en los grupos B y C así como reducción en la proliferación de células de la mucosa gástrica en los grupos B-E; además, en aquellos tratados con celecoxib se apreció menor expresión de la proteína COX-2. Los autores concluyeron que celecoxib muestra efectos anticarcinogénicos y que podría ser motivo de estudio en paciente con lesiones de alto riesgo, como la metaplasia intestinal (54).

Conclusiones

Helicobacter pylori es un bacilo Gram-negativo con elevada seroprevalencia mundial y transmisión oro-oral y oro-fecal; afecta a sujetos de cualquier edad. El bacilo es capaz de inducir la transformación de las células gástricas epiteliales, en un proceso definido, hasta la generación del cáncer gástrico, principalmente adenocarcinoma de tipo intestinal. Actualmente, sus mecanismos de carcinogénesis estan mejor comprendidos pero aún es necesario continuar las investigaciones en éste campo. Líneas de investigación por explorar son la relación entre *Helicobacter pylori* y otros factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, diversas estrategias para la inmunización contra el bacilo, así como la prevención del desarrollo o la reversión de lesiones premalignas.

Referencias

1. Mager DL. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure?. A review. *J Translat Med* 2006; 4: 14 ▪
2. International Agency for Cancer Research. *Globoban* 2002. <http://www-dep.iarc.fr/> ▪
3. Oñate-Ocaña LF. Gastric cancer in Mexico. *Gastric cancer* 2001; 4: 162-164 ▪
4. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancer. VI-2010 ▪
5. Ahmed N. 23 years of the discovery of *Helicobacter pylori*. Is the debate over?. *Ann Clin Microbiol Antimicrobials* 2005; 4: 17 ▪
6. Buckley MJM, O' Morain CA. *Helicobacter pylori* biology-discovery. *Br Med Bull* 1998; 54: 7-16 ▪
7. Hellström PM. This year-Nobel prize to gastroenterology: Robin Warren and Barry Marshall awarded for their discovery of *Helicobacter pylori* as pathogen in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2006; 21: 3126-3127 ▪
8. Castillo-Rojas G, Cerbón MA, López-Vidal Y. Presence of *Helicobacter pylori* in a Mexican pre-columbian mummy. *BMC Microbiology* 2008; 8: 119-126 ▪
9. Infection with *Helicobacter pylori*. In IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1994: 177-241 ▪
10. Cervantes García E. *Helicobacter pylori* e infecciones asociadas. *Rev Fac Med UNAM* 2006; 49: 163-168 ▪
11. McClain MS, Schaffer CL, Israel DA, et al. Genome sequence analysis of *Helicobacter pylori* strains associated with gastric ulceration and gastric cancer. *BMC Genomics* 2009; 10: 3 ▪
12. Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infection Dis* 1998; 178: 1089-1094 ▪
13. Torres J, López L, Lazcano E, et al. Trends in *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1874-1877 ▪
14. Salih BA. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: the burden for how long?. *Saudi J Gastroente-*

- rol 2009; 15: 201-207 ▪
15. Camorlinga-Ponce M, Flores-Luna L, Lazcano-Ponce E, et al. Age and severity of mucosal lesions influence the performance of serologic markers in Helicobacter pylori-associated gastroduodenal pathologies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2498-2504 ▪
 16. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer?. A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2991-2199 ▪
 17. Guarner J, Mohar A. La asociación entre Helicobacter pylori y neoplasias gástricas. Evidencia epidemiológica. *Rev Gastroenterol Mex* 2001; 65 (supl 2): S20-S24 ▪
 18. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, et al. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-1179 ▪
 19. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-2379 ▪
 20. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 851-856 ▪
 21. Xue FB, Xu YY, Wan Y, et al. Association of H pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 801-804 ▪
 22. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636-1644 ▪
 23. Mera R, Fontham ETH, Bravo LE, et al. Long term follow-up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut* 2005; 54: 1536-1540 ▪
 24. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 273-280 ▪
 25. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer?. *Ann Intern Med* 2009; 151: 121-128 ▪
 26. Mabe K, Takahashi M, Oizumi H, et al. Does Helicobacter pylori eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer?. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4290-4297 ▪
 27. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 3-21 ▪
 28. Hu Z, Ajani J. Molecular epidemiology of gastric cancer: current status and future prospects. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1: 12-19 ▪
 29. Portela Lima V, Pereira De Lima MA, André AR, et al. Helicobacter pylori (CagA) and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas: correlation with p53 mutation and c-Myc, Bcl-2 and Bax expression. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 884-891 ▪
 30. Peek RM. Helicobacter pylori infection and disease: from humans to animal models. *Disease Model & Mechanism* 2008; 1: 50-55 ▪
 31. Tsukamoto T, Mizoshita T, Tatematzu M. Animal models of stomach carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 636-648 ▪
 32. Romero-Gallo J, Harris EJ, Krishna U, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastric carcinogenesis. *Lab Invest* 2008; 88: 328-336 ▪
 33. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 218-224 ▪
 34. Ando T, Goto Y, Maeda O, et al. Causal role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 181-186 ▪
 35. Chung IK, Hwang KY, Kim IH, et al. Helicobacter pylori and telomerase activity in intestinal metaplasia of the stomach. *Korean J Inter Med* 2002; 17: 227-233 ▪
 36. Yasui W, Sentani K, Motoshita J, et al. Molecular pathology of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 225-231 ▪
 37. Sgouros SN, Bergele C. Clinical outcome of patients with Helicobacter pylori infection: the bug, the host, or the environment?. *Postgrad Med J* 2006; 82: 338-342 ▪
 38. Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S, et al. Helicobacter pylori outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut* 2006; 55: 775-781 ▪
 39. Tahara E. Abnormal growth factor/cytokine network in gastric cancer. *Cancer Microenv* 2008; 1: 85-91 ▪
 40. Chen YC, Wang Y, Li JY, et al. Helicobacter pylori stimulates proliferation of gastric cancer cells through activating mitogen-activated protein kinase cascade. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5972-5977 ▪
 41. Fuentes-Panamá E, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C. Infección, inflamación y cáncer gástrico. *Salud Pub Méx* 2009; 51: 427-433 ▪
 42. Suriani R, Colozza M, Cardesi E, et al. CagA and VacA Helicobacter pylori antibodies in gastric cancer. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 255-258 ▪
 43. Franco AT, Johnston E, Krishna U, et al. Regulation of gastric carcinogenesis by Helicobacter pylori virulence factors. *Cancer Res* 2008; 68: 379-387 ▪
 44. Xia Y, Yamaoka Y, Zhu Q, et al. A comprehensive sequence and disease correlation analysis for the C-terminal region of CagA protein of Helicobacter pylori. *PLoS One* 2009; 4: e7736 ▪
 45. López-Vidal Y, Ponce-de-León S, Castillo-Rojas G, et al. High diversity of vacA and cagA Helicobacter pylori genotypes in patients with and without gastric cancer. *PLoS One* 2008; 3: e3849 ▪
 46. Ito T, Kobayashi D, Uchida K, et al. Helicobacter pylori invades the gastric mucosa and translocates to the gastric lymph nodes. *Lab Invest* 2008; 88: 644-681 ▪
 47. Chan AOO. E-cadherin in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 199-203 ▪
 48. Minarovitz J. Microbe-induced epigenetic alterations in host cells: the coming era of patho-epigenetics of microbial infections. *Acta Microbiol & Immunol Hung* 2009; 56: 1-19 ▪
 49. Gianfagna F, De Feo E, van Duijn CM, et al. A systematic review of meta-analysis on gene polymorphisms and gastric cancer risk. *Curr Genomics* 2008; 9: 361-374 ▪
 50. Abdo-Francis JM, Uscanga L, Sobrino-Cosio S, et al. III Consenso Mexicano sobre Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 322-338 ▪
 51. Nimish V. New guidelines for Helicobacter pylori: applying them to your practice. *Rev Gastroenterol disord* 2007; 7: 111-114 ▪
 52. Arora S, Czinn SJ. Vaccination as a method of preventing Helicobacter pylori-associated gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1890-1891 ▪
 53. Agarwal K, Agarwal S. Helicobacter pylori vaccines: from past to future. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 169-175 ▪
 54. Kuo CH, Hu HM, Tsai PY, et al. Short-term celecoxib intervention is a safe and effective chemopreventive for gastric carcinogenesis based on a Mongolian gerbil model. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4907-4914 ▪