

Gaceta Médica de México

Volumen **140**
Volume

Número **3**
Number

Mayo-Junio **2004**
May-June

Artículo:

Asociación del alelo HLA-DQB1*0501
del complejo mayor de
histocompatibilidad con cáncer gástrico
en México

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Asociación del alelo HLA-DQB1*0501 del complejo mayor de histocompatibilidad con cáncer gástrico en México

Roberto Herrera-Goepfert,* Joaquín Zúñiga,** Angélica Hernández-Guerrero,*** Tatiana Rodríguez-Reyna,** Norma Osnalla,** Jorge Ruiz-Morales,** Gilberto Vargas-Alarcón,**** Jesús K. Yamamoto-Furusho,** Alejandro Mohar-Betancourt,***** Rogelio Hernández-Pando,***** Julio Granados**

Recepción versión modificada: 23 de julio de 2003

aceptación: 25 de julio de 2003

Resumen

El cáncer gástrico está relacionado con factores ambientales y propios del huésped. La infección por *Helicobacter pylori* es un factor ambiental preponderante y se ha propuesto además que, algunos genes del complejo mayor de histocompatibilidad confieren susceptibilidad o resistencia para las enfermedades gástricas relacionadas con dicha infección.

Con el propósito de conocer la distribución y frecuencia de algunos genes HLA-DQ del complejo mayor de histocompatibilidad en sujetos mexicanos con enfermedades gástricas, se estudiaron 20 pacientes con cáncer gástrico y 40 pacientes con gastritis crónica asociada con *Helicobacter pylori*. Los diagnósticos fueron confirmados con biopsias. Se utilizaron para fines comparativos, 99 individuos sanos. La genotipificación de los alelos HLA se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

Los pacientes con cáncer gástrico tuvieron mayor frecuencia de los alelos HLA-DQA1*0601 ($p = 0.003$; $RM = 20.9$; $IC 95\% = 2.11-506.2$) y HLA-DQB1*0501, éste último en comparación a los pacientes con gastritis crónica ($p = 0.04$; $RM = 3.58$; $IC 95\% = 1.05-12.5$) e individuos sanos ($p = 0.002$; $RM = 4.5$; $IC 95\% = 1.59-12.7$).

En conclusión, nuestros resultados sugieren que además de la infección por *Helicobacter pylori*, hay marcadores de la región HLA-DQ que son determinantes inmunogenéticamente en la susceptibilidad para desarrollar cáncer gástrico.

Palabras clave: HLA, HLA-DQ5, adenocarcinoma gástrico, gastritis, *Helicobacter pylori*.

Summary

Etiology of gastric cancer is related to environmental and host factors, Helicobacter pylori infection is the main environmental factor, but it has been also proposed that some major histocompatibility complex genes are related to susceptibility and resistance to develop Helicobacter pylori-associated gastric diseases.

*The aim of this study was to study distribution and frequency of some HLA-DQ genes, among Mexican patients harboring gastric diseases. We studied 20 subjects suffering from gastric cancer and 40 subjects harboring *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. Diagnosis was confirmed by biopsy. HLA genotyping was performed by a polymerase chain reaction procedure. Ninety nine healthy individuals were also utilized for comparative purposes.*

*Patients with gastric cancer displayed high frequency of HLA-DQA1*0601 ($p = 0.003$; $OR = 20.9$, 95% CI = 2.11-506.2) and HLA-DQB1*0501 alleles, the latter when compared to patients with chronic gastritis ($p = 0.04$; $OR = 3.58$, 95% CI = 1.05-12.5) and to healthy individuals ($p = 0.002$; $OR = 4.5$, 95% CI = 1.59-12.7).*

*According to our results, in addition to *Helicobacter pylori* infection, there are immunogenetic markers of the HLA-DQ region, which are determinant in conferring susceptibility for gastric cancer.*

Keywords: HLA, HLA-DQ5, gastric adenocarcinoma, gastritis, *Helicobacter pylori*.

* Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología.

** Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, "Salvador Zubirán".

*** Departamento de Endoscopía, Instituto Nacional de Cancerología.

**** Sección de Biología Celular, Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez".

***** Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Cardiología e Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

***** Sección de Patología Experimental, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, "Salvador Zubirán".

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Roberto Herrera Goepfert, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología Av. San Fernando #22 Col. Sección XVI, Tlalpan México, D.F., C.P. 14080 Teléfono: 5628-0466 Fax: 5573-4662 e-mail: rhgoepfert@yahoo.com.mx

Introducción

El cáncer gástrico está relacionado con diversos factores entre los que sobresale la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).¹ También, la susceptibilidad inherente a cada individuo en términos de calidad en la respuesta inmune, tiene un papel determinante en la carcinogénesis gástrica. Entre los factores genéticos de riesgo para la infección por *H. pylori* el cáncer gástrico se han descrito entre otros, algunos genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).²

En las poblaciones japonesa y caucásica se han relacionado algunas moléculas del CMH con la infección por *H. pylori*. El alelo HLA (Human Leukocyte Antigen) DQA1*0102 tiene frecuencia baja en pacientes con infección por *H. pylori* gastritis atrófica, comparado con pacientes que tienen gastritis superficial, así como controles normales.³ Este hallazgo parece indicar que dicho alelo puede contribuir a la resistencia para la gastritis atrófica asociada con *H. pylori* y como consecuencia, al carcinoma gástrico. Su ausencia podría considerarse como un factor de riesgo genético específico para estas enfermedades. Así mismo, el alelo HLA-DQB1*0401 se ha encontrado como marcador de susceptibilidad para gastritis atrófica.⁴

Por otro lado, hay estudios que han demostrado asociación entre el adenocarcinoma gástrico y el alelo HLA-DQB1 *0301, aún en ausencia de la infección por *H. pylori*.⁵ Sin embargo, el alelo HLA-DQB1 *0301 también está involucrado con cáncer cérvico-uterino, linfoma-leucemia HTLV-1 y melanoma.⁶⁻¹⁰ El alelo HLA-DQB1*0301 es relativamente común en la población mexicana y está asociado con HLA-DRB1*1402, *1101 y *1305 (Vargas-Alarcón G, comunicación personal). Aún más, en un estudio realizado en Taiwán el alelo HLA-DQB1*0301 tuvo por el contrario, efecto protector.¹¹ En este mismo estudio, los autores encontraron asociación entre el alelo HLA-DQB1 *0602 y cáncer de la porción proximal del estómago, predominantemente en hombres.¹¹ Finalmente, otros autores no han encontrado relación alguna entre alelos HLA de las regiones DQA y DQB y cáncer gástrico con infección por *H. pylori*.¹²

El propósito de este estudio es investigar en un grupo de pacientes mexicanos con cáncer gástrico y gastritis crónica, la distribución y frecuencia de algunos genes HLA del CMH.

Pacientes y Métodos

Pacientes. Se incluyeron en forma consecutiva, pacientes que acudían al Instituto Nacional de Cancerología por presentar sintomatología gástrica y quienes por interrogatorio dirigido, negaron la ingestión de medicamento

alguno en el transcurso del mes previo a la consulta médica. Se les practicó estudio endoscópico y se obtuvieron biopsias de la mucosa gástrica que fueron procesadas de manera convencional. La clasificación histológica de la gastritis se realizó con los criterios propuestos por el Sistema Actualizado de Sydney¹³ y la de los carcinomas, de acuerdo con Lauren.¹⁴ Se colectaron además en tubos que contenían anticoagulante EDTA, 5ml de sangre fresca. Se excluyeron los sujetos en los que el procedimiento endoscópico no fue satisfactorio y aquellos que rechazaron la venopunción. Finalmente, se eliminaron los pacientes cuyas biopsias o muestras de sangre fueron inadecuadas o insuficientes. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación de la Institución. Se solicitó también, el consentimiento informado de cada uno de los pacientes.

Con fines comparativos, se utilizó un grupo control de 99 individuos sanos, sin evidencia clínica de gastritis crónica, enfermedad ácido-péptica, cáncer gástrico, y/o historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes.

Métodos. El ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico se extrajo de la sangre venosa con técnicas estandarizadas.^{15,16}

Amplificación del ADN genómico. La tipificación de HLA-DQA1 y DQB1 se llevó a cabo mediante el procedimiento de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para lo que se utilizó polimerasa *Taq* de ADN polymerase (Promega, Madison, WI, USA) e hibridación con sondas de oligonucleótidos con secuencias específicas (PCR-SSOP). Los iniciadores de lectura utilizados para la amplificación de los genes HLA-DQ fueron DQAAMP-A, DQAAMP-B, DQBAMP-A y DQBAMP-B y se construyeron en un sintetizador automatizado de ADN-SM (Beckman, Palo Alto, Ca. USA), de acuerdo con la información referida en el 12º Taller Internacional de Histocompatibilidad.

Hibridación en punto-mancha. El 5% del ADN amplificado fue desnaturizado en hidróxido de sodio al 0.4 mol/L durante 10 minutos, neutralizado en acetato de amonio al 1 mol/L y transferido a una membrana Hybond-N (Amersham, Amersham, Bucks, Reino Unido). Los filtros fueron pre-hibridados a 42°C por 30 minutos en una solución que contenía 6X SSPE (30X SSPE: NaCl al 4.5 mol/L, NaH₂PO₄ al 0.3 mol/L, EDTA 30 mmol/L, pH = 7.4), 5X de solución Denhard (albúmina de suero bovino al 2%, polivinilpirrolidona 40 al 2%, Ficoll 400 al 2%), laurel-sarcosina al 0.1% y SDS al 0.02%. Posteriormente, las sondas de oligonucleótidos marcadas con digoxigenina di-desoxi-uridin-trifosfato (Dig-11-ddUTP) fueron añadidas e hibridadas a 42°C por 3 horas. Los filtros fueron lavados dos veces en SSPE 2X, SDS al 0.1% a temperatura ambiente por 10 minutos, una vez en solución TMAC (Tris-HCl al 50 mmol/L, pH = 8.0, cloruro de

tetrametilamonio 3 mol/L, EDTA 2 mmol/l, SDS al 0.1%) también a temperatura ambiente por 10 minutos, y dos veces a 60°C por 10 minutos. Los puntos fueron revelados utilizando el juego de reactivos para la detección de ácidos nucleicos Dig (Boehringer Mannheim Biochemical, Mannheim, Alemania).

Sondas de oligonucleótidos. La información de las secuencias y especificidades de los oligonucleótidos DQA1 y DQB1 proviene del 12º Taller Internacional de Histocompatibilidad (París, Francia, 1996). La construcción de oligonucleótidos fue hecha utilizando la técnica de cianoetil fosforamidita en un sintetizador automatizado Beckman de ADN-SM, de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.

Análisis estadístico. Las diferencias entre las proporciones fueron evaluadas con la prueba *chi-cuadrada* de Mantel-Haenszel que combina tablas de contingencia de 2 x 2, contenida en el programa estadístico EPIINFO. Si el número en cualquier celdilla era menor de 5, se aplicó entonces, la prueba exacta de Fisher. Los valores de *p* iguales o menores que 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó además, la razón de momios (RM) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para estimar riesgos.

Resultados

Se analizaron las biopsias gástricas y se tipificaron los loci DQA1 y DQB1 en 20 pacientes con cáncer gástrico y 40 individuos con gastritis crónica.

Características clínicas. En el grupo de cáncer gástrico, ocho eran del género femenino con edad promedio de 53 años (28-76) y 12 del género masculino, con edad promedio de 63 años (38-78). Dieciocho casos fueron adenocarcinomas, 12 de tipo difuso y seis de tipo intestinal; un caso más fue linfoma primario de tipo MALT y el último correspondió a un leiomiosarcoma primario del cuerpo gástrico. De los individuos con gastritis crónica, 28 eran del género femenino con edad promedio de 54 años (25-87) y 12 del género masculino, con edad promedio de 63 años (36-85). Histológicamente, se demostró en todos los casos de gastritis, actividad en grados variables, así como la presencia de microorganismos en las fóveolas, que morfológicamente correspondían a *H. pylori*. **Tipificación del HLA-DQA1 y DQB1.** Se observó una frecuencia significativamente aumentada del alelo HLA-DQA1 *0601 en el grupo de pacientes con cáncer gástrico (*p* = -0.003; RR= 20.9; IC 95% = 2.11-506.2) (Cuadro I). El cuadro II muestra la distribución del locus HLA-DQB1 en pacientes con cáncer gástrico, gastritis crónica en individuos sanos. El alelo HLA-DQB1*0501 no tuvo aumento significativo en el grupo de pacientes con gastritis crónica asociada con *Helicobacter pylori*, en

comparación con los individuos sanos.

De manera muy interesante, el alelo HLA-DQB1*0501 se encontró aumentado en el grupo de cáncer gástrico, en comparación tanto con el grupo de los pacientes con gastritis crónica (*p* = 0.04; RR 3.58; IC 95% = 1.05-12.5) como con el de los individuos sanos (*p* = 0.002; RR= 4.5; IC 95% = 1.59-12.7), (Cuadro II). El análisis de haplotipo no mostró diferencias significativas (datos no mostrados).

Cuadro I. Frecuencias génicas de HLA-DQA1 en pacientes con cáncer gástrico y gastritis crónica, comparadas con individuos sanos

HLA-DQA1	Cáncer gástrico (n=40)		Gastritis crónica H. pylori + (n=80)		Individuos sanos (n=198)	
	n	fg	n	fg	n	fg
0301	12	0.300	24	0.300	51	0.257
0501	8	0.200	18	0.225	45	0.227
0401	6	0.150	16	0.200	33	0.166
0101	4	0.100	5	0.062	20	0.101
0201	1	0.025	7	0.087	22	0.111
0103	3	0.075	3	0.037	5	0.025
0601*	3	0.075	1	0.012	0	0
0102	1	0.025	3	0.037	17	0.085
0303	0	0	2	0.025	0	0
0503	1	0.025	1	0.012	0	0
0104	2	0.050	0	0	0	0

n: número de alelos; fg: frecuencia génica.

* Pacientes con cáncer gástrico vs. individuos sanos
p = 0.003; RM = 20.9 (IC 95%: 2.11-506.2)

Cuadro II. Frecuencias génicas de HLA-DQB1 en pacientes con cáncer gástrico y gastritis crónica, comparadas con individuos sanos

HLA-DQB1	Cáncer gástrico (n=40)		Gastritis crónica H. pylori + (n=80)		Individuos sanos (n=198)	
	n	fg	n	fg	n	fg
0302	8	0.200	22	0.275	47	0.237
0301	10	0.250	17	0.212	35	0.176
0402	5	0.125	13	0.162	33	0.166
0501*	9	0.225	6	0.075	12	0.060
0201	3	0.075	11	0.137	33	0.166
0602	2	0.050	3	0.037	15	0.075
0603	1	0.025	1	0.012	4	0.020
0601	1	0.025	2	0.025	0	0
0303	0	0	2	0.025	0	0
0604	1	0.025	2	0.025	3	0.015
0304	0	0	1	0.012	1	0.005

n: número de alelos; fg: frecuencia génica.

* Pacientes con cáncer gástrico vs pacientes con gastritis crónica
p = 0.04; RM = 3.58 (IC 95%: 1.0-12.5).

Pacientes con cáncer gástrico VS individuos sanos
p = 0.002; RM = 4.5 (IC 95%: 1.5-12.7).

Discusión

En este estudio se observó un incremento notable en la frecuencia génica de los alelos HLA-DQA1*0601 y DQB1*0501, en los pacientes con cáncer gástrico. Sin embargo, la asociación entre cáncer gástrico y el alelo HLA-DQA1*0601 debe interpretarse con cautela, porque el número de alelos es pequeño y el intervalo de confianza 95% es muy amplio.

De manera sobresaliente, se observó una frecuencia elevada del alelo HLA-DQB1*0501 en pacientes con cáncer gástrico. Este hallazgo sugiere fuertemente que el HLA-DQB1*0501 es un alelo relevante en la susceptibilidad de la población mexicana para desarrollar cáncer gástrico. En otros grupos étnicos, el adenocarcinoma gástrico está asociado con el alelo HLA-DQB1*0301;⁵ sin embargo, este alelo también se ha relacionado con otras neoplasias malignas, incluido el carcinoma cérvico-uterino.⁵⁻⁷ Aún más, la asociación del alelo HLA-DQB1*0501 con cáncer gástrico parece ser independiente de la infección por *H. pylori* a pesar de que el adenocarcinoma y el linfoma gástricos primarios se han relacionado estrechamente con *H. pylori*.^{1,17,18} dicho alelo no resultó frecuente en el grupo de pacientes con gastritis crónica asociada con *H. pylori*.

Varios estudios han establecido la correlación entre los alelos HLA-DQ y enfermedades gástricas asociadas con *H. pylori*.^{3-5,19} En pacientes con infección por *H. pylori* y úlceras duodenal y gástrica, el alelo HLA-DQA1*0301 puede contribuir a la susceptibilidad para adquirir la infección, en contraste con el alelo HLA-DQA1*0102 que parece tener un efecto protector.^{19,20} En nuestro estudio, no encontramos asociación alguna que sugiera resistencia a la infección o al cáncer, probablemente, por el tamaño pequeño de la muestra analizada.

Nuestros hallazgos sugieren que el alelo HLA-DQB1*0501 es un marcador genético específico para cáncer gástrico y sustenta la hipótesis de que el alelo HLA-DQB1*0301, no contribuye de forma especial a la susceptibilidad para desarrollar cáncer gástrico en pacientes mexicanos; aún más, el HLA-DQB1*0301 es un alelo común en la población mexicana sana. Estas diferencias entre grupos raciales, podrían reflejar mecanismos distintos de la misma asociación patogénica.

Se han propuesto al menos dos mecanismos para explicar la asociación entre el alelo HLA-DQB1*0301 y el adenocarcinoma gástrico en la población caucásica: 1) desequilibrio genético (de eslabonamiento o enlace) y 2) alteraciones en el reconocimiento de la presentación de antígenos. De cualquier manera, el mecanismo fisiopatológico parece ser independiente de la infección por *H. pylori*. Con respecto a nuestros resultados, no puede soslayarse la posibilidad de la participación de un locus HLA-DQ vecino aún no caracterizado, en la secuencia de cambios inducidos durante la infección por *H. pylori*.

Por otro lado, algunos de los mecanismos patogénicos que desencadenan gastritis crónica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma gástrico, implican directamente a las moléculas clase II del CMH como receptores que pueden iniciar la señal para que las células epiteliales gástricas presenten apoptosis; la muerte celular programada en este caso, puede deberse también al aumento en la producción de interferón-gamma por linfocitos Th1, en presencia de infección por cepas *H. pylori* cagA-positivas.²¹ Estos cambios podrían explicar la interacción necesaria entre *H. pylori* y la respuesta del huésped, en la aparición y el desarrollo de las enfermedades gástricas. Sin embargo, el papel de la apoptosis y la hiperplasia de la mucosa gástrica no está completamente entendido. Algunos autores proponen que *H. pylori* induce apoptosis por inhibición de la progresión del ciclo celular de G1 a S, lo que da como resultado la hiperproliferación compensatoria de las células epiteliales.²² Otros apoyan la participación directa del microorganismo en la proliferación celular;²³ además de estos mecanismos, la respuesta del huésped aumenta la expresión de receptores para *H. pylori* en las células epiteliales y como consecuencia, los linfocitos B locales producen auto-anticuerpos con la formación de complejos antígeno-anticuerpo y la activación del complemento. Entre los receptores para *H. pylori* se cuentan también, moléculas clase II del CMH.²¹

Recientemente, se ha sugerido que los cambios inducidos a largo plazo por *H. pylori* en la mucosa gástrica -folículos linfoides, atrofia, metaplasia intestinal y eosinofilia local- constituyen el terreno propicio para que se desarrollen tanto adenocarcinomas como linfomas primarios.²⁴ Sin embargo, 5% o menos de los pacientes infectados desarrolla en el término de 10 años, una neoplasia gástrica maligna.¹ Esto implica que además de la infección por *H. pylori*, se requiere de la participación de cofactores que predispongan al desarrollo de cáncer y en este caso, el alelo HLA-DQB1*0501 podría ser un candidato ideal, en la población mexicana.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que además de otros factores involucrados en el mecanismo de transformación neoplásica en la mucosa gástrica, hay marcadores de la región HLA-DQ en la población mexicana, que son factores inmunogenéticos determinantes en la susceptibilidad para desarrollar cáncer gástrico.

Referencias

1. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
2. González CA, Sala N, Capellá G. Genetic susceptibility and gastric cancer risk. *Int J Cancer* 2002;100:249-260.
3. Azuma T, Ito S, Sato F, Yamazaki Y, Miyaji H, Ito Y, Suto H, Kuriyama M, Kato T, Kohli Y. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic

- gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 1998;15:1013-1018.
4. Sakai T, Aoyama N, Satonaka K, Shigeta S, Yoshida H, Shinoda Y, Shirasaka D, Miyamoto M, Nose Y, Kasuga M. HLA-DQB1 locus and the development of atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol*. 1999;34(Suppl 11):24-27.
 5. Lee JE, Lowi AM, Thompson WA, Lu M, Loflin PT, Skibber JM, Evans DB, Curley SA, Marisfield PF, Revieille JD. Association of gastric adenocarcinoma with the class II gene DQB1*0301. *Gastroenterology* 1996;111:426-432.
 6. Wank R, Thomassen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature* 1991;352:723-725.
 7. Wank R, Schendel DJ. HLA antigens and cervical carcinoma (lett). *Nature* 1992;356:22-23.
 8. Helland A, Borresen AL, Kaern J, Ronninen KS, Thorsby E. HLA antigens and cervical cancer (lett). *Nature* 1992;356:23.
 9. Uno H, Kawano K, Matsuoka H, Tsuda K. HLA and adult T cell leukaemia: HLA- α , linked genes controlling susceptibility to human T cell leukemia virus type I. *Clin Exp Immunol* 1988;71:211-216.
 10. Lee JE, Revieille JD, Ross MI, Platsoucas CD. HLA-DQB1*0301 association with increased cutaneous melanoma risk. *Int J Cancer* 1994;59:510-513.
 11. Wu MS, Hsieh RP, Huang SP, Chang YT, Lin MT, Chang MC, Shun CT, Sheu JC, Lin JT. Association of HLA-DQB1(*)0301 and HLA-DQB1(*)0602 with Different Subtypes of Gastric Cancer in Taiwan. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:404-410.
 12. Perri F, Piepoli A, Quittadamo M, Quarticelli M, Merla A, Bisceglia M. HLA-DQA1 and -DQB1 genes and *Helicobacter pylori* infection in Italian patients with gastric adenocarcinoma. *Tissue Antigens* 2002;59:55-57.
 13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Pelayo C, and the Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Classification and Grading of Gastritis. The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
 14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
 15. Davis RW, Thomas M, Cameron J, St John TP, Padgett RA. Rapid DNA isolation for enzymatic and hybridization analysis. *Methods Enzymol* 1980;65:404-411.
 16. Miller SA, Dykes KK, Plesky HF. A single salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cell. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
 17. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-1362.
 18. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falson MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176.
 19. Azuma T, Konishi J, Tanaka Y, Hirai M, Ito S, Kato T, Kohli Y. Contribution of HLA-DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori* (letter). *Lancet* 1994;343:542-543.
 20. Mc Connell RB. Peptic ulcer: early genetic evidence families Twins, and markers In: Rotter JI, Samloff M, Rimoin DL. The genetics and heterogeneity of common gastrointestinal disorders. New York: Academic, 1980:31-41.
 21. Fan X, Crowe SE, Behar S, Gunasena H, Ye G, Haebeler H, Van Houten N, Gourley WK, Ernst PB, Reyes VE. The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of *Helicobacter pylori* and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T helper cell type 1-mediated damage. *J Exp Med* 1998;18:1659-69.
 22. Shirin H, Sordillo EM, Oh SH, Yamamoto H, Delohery T, Weinstein IB, Moss SF. *Helicobacter pylori* inhibits the G1 to S transition in AGS gastric epithelial cells. *Cancer Res* 1999;59:2277-2281.
 23. Guindi M. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric carcinoma and progression of lymphoid nodules to lymphoma. *Can J Gastroenterol* 1999;13:224-227.
 24. Herrera-Goepfert R, Arista-Nasr J, de Alba-Campornanes A. Pathologic features of the gastric mucosa adjacent to primary MALT-lymphomas. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:266-269.



PREMIO NACIONAL
DE INVESTIGACIÓN
PEDIÁTRICA
Laboratorio Médico Polanco

Academia Mexicana de Pediatría

El Laboratorio Médico Polanco, empresa con alto desarrollo tecnológico, dedicada a la detección oportuna de aspectos relacionados con la salud, consolida su compromiso social al fomentar la investigación médica pediátrica en nuestro país. Para tal efecto, se establece el Premio Nacional de Investigación Pediátrica Laboratorio Médico Polanco – Academia Mexicana de Pediatría, como estímulo y reconocimiento para los Investigadores Mexicanos.

El premio será otorgado al mejor trabajo de investigación pediátrico realizado en nuestro país en las áreas

Básica, Clínica y Epidemiológica

Se invita a los interesados y a las instituciones médicas y de investigación del país a presentar sus trabajos.
El premio consistirá en diploma y \$200,000.00 pesos.

Bases del Concurso

1. Podrá concursar cualquier persona miembro de la comunidad médica o científica del país.
2. Trabajo de investigación médica pediátrica, del área básica, clínica o epidemiológica.
3. Inédito en cuanto a su publicación en libros o revistas científicas.
4. Estudio realizado en México por investigadores mexicanos.
5. Un candidato podrá concursar hasta con dos trabajos como máximo.
6. El jurado estará integrado por los miembros de la comisión de Premios de la AMP de las áreas respectivas. Su decisión será inapelable.
7. En la selección de los trabajos premiados se tomarán como criterios principales su originalidad, su rigor científico y su importancia médica, científica y/o tecnológica, así como su impacto en la sociedad.
8. El premio podrá ser declarado desierto si a juicio del jurado calificador ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos por la convocatoria.
9. El Consejo Directivo de la Academia Mexicana de Pediatría comunicará el dictamen y el premio se entregará en sesión solemne el 25 de noviembre de 2004.
10. Todo trabajo que no cumpla con las bases y los requisitos establecidos en esta convocatoria quedará descalificado automáticamente

Requisitos

1. El trabajo deberá escribirse en español de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicación en revistas médicas.
2. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la institución donde se llevó a cabo.
3. Mantener anónimo el sitio donde fue realizado.
4. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en la forma proporcionada por la Academia Mexicana de Pediatría (también disponible en la página de la AMP en Internet).
5. El protocolo de investigación deberá contar con la aprobación de las autoridades hospitalarias o instituciones en donde se realizó el estudio, y en caso necesario de sus Comités de Ética y Bioseguridad.
6. Cada trabajo deberá enviarse en original y tres copias, sin encuadernación y ningún tipo de identificación. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente información:
 - . Nombre completo y grado académico del investigador y colaboradores.
 - . Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador y colaboradores.
 - . Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
 - . Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.
7. La documentación completa y los trabajos deberán ser enviados a:
Academia Mexicana de Pediatría, Dr. Márquez No. 162, Colonia Doctores, C. P. 06720, México, D. F. Teléfono y Fax 55-78-52-98, Correo electrónico acmexped@df1.telmex.net.mx
8. La documentación enviada por quienes no resulten ganadores quedará a disposición de los interesados a partir del 28 de noviembre de 2004 y hasta el 10 de diciembre de 2004 en el domicilio de la AMP. Después de esta fecha la Academia no guardará los expedientes.
9. Fecha límite para la recepción de trabajos: 19 de agosto del 2004.
10. Fecha en que se darán los nombres de los ganadores: 18 de noviembre de 2004.