

GENÉTICA

EVENTOS MOLECULARES, GENÉTICOS Y AMBIENTALES EN LA CARCINOGENESIS GÁSTRICA

Kattia Alpízar Miranda*

Jovel Bogantes Ledezma**

SUMMARY

Gastric cancer is a disease with high incidence and mortality in Costa Rica for what constitutes a public health problem. *Helicobacter pylori* infection seems to be the centerpiece in the pathophysiology of the disease because it induces an intense inflammatory response in the host and participates in the activation of different signal transduction mechanisms, such as NFκB, MAPK / ERK, Wnt / β-catenin and Sonic Hedgehog - Gli (Shh), involved in the development of molecular and structural alterations of the gastric epithelium that provide sustenance for carcinogenesis. Furthermore, associated

genetic factors contribute as polymorphisms, microsatellite instability, mutations of oncogenes and tumor suppressor genes. Also, must be considered the influence of environmental factors such as diet, and alterations in angiogenesis and apoptosis.

Key words: Carcinogenesis, gastric cancer, *H. pylori*, genetic predisposition, diet.

INTRODUCCIÓN

En el 2009, la incidencia de cáncer gástrico en Costa Rica, fue de 13.14 por cada 100.000 mujeres y 22.83 por cada 100.000 hombres.

La mortalidad en el año 2011 por cáncer gástrico fue de 7.86 por cada 100.000 mujeres y de 16.06 por cada 100.000 hombres.

[14] La mayoría de los tumores malignos de estómago son adenocarcinomas. Estos se pueden clasificar en subtipos intestinal y difuso. El primero corresponde a un proceso progresivo de inflamación con etapas diferenciadas histológicamente. Predomina en países con alto riesgo de cáncer gástrico y en hombres. Su incidencia aumenta con la edad. [48, 22] El subtipo difuso no presenta variación geográfica, puede desarrollarse en ausencia de gastritis atrófica, es más

* Médico Cirujano. Residente Anatomía Patológica. SEP. Universidad de Costa Rica

** Médico Cirujano. Residente Cirugía General. SEP. Universidad de Costa Rica.

Correo: jovelbog@gmail.com

común en mujeres, en jóvenes y en pacientes con historia familiar positiva. [48, 22] Con ésta revisión se pretende desarrollar los aspectos moleculares, genéticos y ambientales que tienen relevancia en la carcinogénesis:

INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI (H. PYLORI)

H. pylori es un bacilo microaerófilo, espiral, Gram negativo, capaz de colonizar la mucosa gástrica. [11, 48, 22] Produce una de las infecciones más comunes en los seres humanos alrededor del mundo, se estima que 50% de la población mundial está infectada. [17] Se sabe que el *H. pylori* es un agente causal de gastritis crónica, úlceras gastroduodenales y es un importante factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico y linfoma gástrico (MALT), por lo que se ha definido como carcinógeno tipo I en humanos. Muchos de sus determinantes de virulencia tienen la habilidad de aumentar el riesgo de enfermedad a través de la inducción de la respuesta inflamatoria del hospedero. [1, 6, 23] Algunas cepas de esta bacteria sintetizan una serie de proteínas implicadas en la fisiopatología de la infección: [43, 39]

- La enzima ureasa B cataliza la conversión de urea en amonio y bicarbonato, con esto logra

aumentar su supervivencia en el estómago al alcalinizar el medio intracelular y pericelular. [25, 40]

- La proteína activadora de neutrófilos (NAP) causa liberación de especies reactivas de oxígeno que lesionan la mucosa gástrica. [40, 4]
- La citotoxina vacuolizante A (VacA), una proteína que es endocitada por las células epiteliales y causa fusión de endosoma – lisosoma, produce vacuolización de las mismas. Es activada a pH bajo. [25, 40]
- La isla de patogenicidad cagA (cag PAI) contiene genes que codifican la citotoxina asociada al gen A (CagA) y el sistema de secreción tipo IV, que es usado como un túbulo para transferir esa proteína a las células epiteliales. Intracelularmente CagA sufre fosforilación en un residuo de tirosina y genera una señal que altera la estructura del citoesqueleto, con ello aumenta la probabilidad de ataque y sobrevivencia del *H. pylori*. [4, 5] En cag PAI también hay genes que inducen la producción de interleucina 8 (IL-8) por las células epiteliales, que funciona como un quimioatrayente de neutrófilos polimorfonucleares. [25, 40, 37, 11]
- El gen babA codifica la adhesina de unión a grupos antigénicos sanguíneos (BabA) localizada

en la membrana externa de la bacteria. Las cepas con este gen se adhieren más fuertemente a las células epiteliales gástricas y su expresión se ha asociado con aumento de la severidad de la infección. [40]

- El gen inducido por contacto con el epitelio (iceA) comprende dos variantes principales, iceA1 y iceA2. El iceA1 está sobre-expresado cuando *H. pylori* entra en contacto con células epiteliales y se ha asociado con enfermedad péptica ulcerosa. [40]

INFLAMACIÓN CRÓNICA

Es conocido que la infección por *H. pylori* está acompañada por una intensa respuesta inflamatoria, sobretodo en individuos genéticamente predispuestos. Se ha documentado que las proteínas de superficie de esta bacteria son altamente quimiotácticas para neutrófilos y monocitos. [29] En la respuesta inflamatoria, se liberan citoquinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno, que a la postre también son tóxicos para las células epiteliales. El desequilibrio entre los procesos de apoptosis y proliferación de las células epiteliales inducidos por la inflamación, acarrea en primera instancia una disminución en la resistencia de la mucosa al ácido

gástrico. ^[35] La destrucción del epitelio conduce a gastritis atrófica, lesión precursora de cáncer. En este punto, como la producción de ácido clorhídrico está francamente disminuida, se genera la hipergastrinemia y la consecuente inducción de la ciclooxygenasa 2, que estimula la expresión del factor nuclear κB (NF κB). Este factor activa interleuquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8) y especies reactivas de oxígeno, con lo que se perpetúa el círculo vicioso de inflamación. ^[48, 29, 21] La pérdida de células epiteliales se ha asociado con el reclutamiento de células madre derivadas de la médula ósea (BMDC). Estas células poseen un alto grado de plasticidad y a menudo se anidan en sitios de inflamación y daño crónico. Aunque los mecanismos no están claros, este proceso se ha estudiado como una posible fuente de malignidad. ^[12] Esta serie de sucesos orienta al desarrollo del cáncer gástrico tipo intestinal, iniciando con una gastritis crónica activa no atrófica que evoluciona a una atrofia multifocal. Posteriormente ocurre metaplasia intestinal que desencadena displasia y finalmente carcinoma invasor. ^[48, 4] En la gastritis crónica activa no atrófica se encuentra un infiltrado difuso de la mucosa gástrica por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Se denomina activa cuando se hallan neutrófilos polimorfonucleares.

En la mayoría de casos se localiza predominantemente en el antro. ^[4] La gastritis atrófica multifocal inicia como una pérdida localizada de glándulas en la unión del antro con el cuerpo, alrededor de la incisura angular. Esta progresa al resto del estómago de acuerdo con factores asociados, como la virulencia de *H. pylori* y la respuesta inmune del huésped. ^[4] Las concentraciones séricas de pepsinógenos se han propuesto como marcadores de atrofia gástrica, especialmente la elevación del pepsinógeno II (PGII). Los niveles séricos de pepsinógeno I (PGI) y el cociente PGI/PGII disminuyen significativamente con el aumento de la extensión y severidad de la atrofia y cáncer gástricos. ^[37, 38] En la metaplasia intestinal la mucosa adquiere inicialmente la morfología del epitelio intestinal con enterocitos absorptivos, borde en cepillo y escasas células caliciformes (metaplasia completa o tipo I). En estadios tardíos, se asemeja al epitelio colónico con abundantes células caliciformes (metaplasia tipos II y III o incompleta). ^[4]

ANGIOGÉNESIS

Cambios histopatológicos asociados con la infección por *H. pylori*, como gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico, muestran

alteraciones en la formación de nuevos vasos sanguíneos. ^[29, 15] Se ha documentado que altas concentraciones de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y del activador del plasminógeno tisular tipo uroquinasa (uPA) en tejido infectado por *H. pylori* se relacionan con neoangiogénesis. Las alteraciones vasculares son reconocidas entonces como consecuencia del proceso inflamatorio, en el cual aparece desde eritema, alteraciones en la microcirculación, hasta angiogénesis descontrolada. Algunos estudios han determinado que niveles séricos altos de VEGF son de mal pronóstico en cáncer gástrico. ^[29, 15, 46, 20]

SISTEMA INMUNE DEL HUÉSPED

Estudios en animales expuestos a *H. pylori* evidencian que cuando se desarrollan fuertes respuestas de inmunidad celular tipo Th1, los animales presentan bajos niveles de colonización, pero incremento en gastritis, hiperplasia y displasia gástricas. Por otro lado, ratones con predominio en respuestas Th2, presentan altas cargas bacterianas, pero menos daño epitelial. Este mismo hallazgo se ha asociado con una disminución del riesgo de cáncer gástrico en humanos. ^[34, 18, 30, 47, 49] La respuesta humoral en personas infectadas genera

altos títulos de anticuerpos IgA, IgG e IgM contra la bacteria. Sin embargo, los anticuerpos específicos IgA e IgG han sido relacionados con aumento de la colonización bacteriana y bloqueo de mecanismos inmunes protectores. [34, 44] La respuesta inmune general que pueden desarrollar estos pacientes presenta tres diferentes fenotipos: gastritis predominante del cuerpo, con atrofia e hipoclorhidria; gastritis con mínimos efectos en la producción de ácido clorhídrico; o gastritis predominante del antro con aumento de la secreción de ácido gástrico y producción de úlcera duodenal. [22] Son las diferencias individuales en la respuesta a la infección por *H. pylori*, relacionadas con polimorfismos genéticos, las que determinan cual fenotipo presenta el paciente. La interleucina 1 β (IL-1 β) es una citocina pro-inflamatoria y un potente inhibidor de la secreción de ácido gástrico. Individuos con polimorfismos de este gen tienen un riesgo aumentado de desarrollar atrofia de la mucosa e hipoclorhidria. [3, 29] Los polimorfismos IL-1B+3954C/T y IL-1RN se han asociado con riesgo de cáncer gástrico, predominantemente tipo intestinal. [37, 3] El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es otra citocina pro-inflamatoria con expresión no regulada en la mucosa gástrica en respuesta a

la infección por *H. pylori*. [24] La interleucina 10 (IL-10) es una citocina inmuno-reguladora, que modula la expresión de citocinas pro-inflamatorias como IL-1 β , TNF- α e IFN- γ . Ayuda a disminuir la respuesta inflamatoria. [24, 3] Polimorfismos asociados con disminución de la expresión de IL-10 y aumento de la expresión de IL-1 β , en conjunto producen un incremento en la respuesta inflamatoria contra *H. pylori* y en el riesgo de cáncer gástrico. [24, 3] Estos polimorfismos genéticos permiten realizar una diferenciación entre regiones de bajo y alto riesgo de cáncer gástrico, en un país con niveles de infección por *H. pylori* similares en ambas regiones. [36]

EVENTOS GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS

La inestabilidad cromosómica se caracteriza por rearrreglos, pérdida o ganancia de cromosomas que llevan a activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores. [32] Mutaciones o alteración en la expresión de genes y proteínas implicados en la proliferación y muerte celular (p53, Bcl-2, SC-1), segregación cromosómica (APC), adhesión celular (E-cadherina, β -catenina), transducción de señal (k-ras) y angiogénesis (VEGF) pueden llevar a inestabilidad cromosómica o intracromosómica

en el proceso de carcinogénesis gástrica. [27, 9] Varias alteraciones genéticas se han relacionado con carcinoma gástrico tipo intestinal, por ejemplo, pérdida de heterozigocidad del locus Bcl-2 (un inhibidor de apoptosis), mutación de p53 (en alrededor del 50% de cánceres gástricos avanzados y 30-40% de los tempranos), mutación o pérdida de heterozigocidad del gen APC (más del 60%), mutaciones de k-ras (asociadas con metaplasia intestinal) y mutaciones de β -catenina (ocurren tardíamente y se relacionan con tendencia a producir metástasis). [27] Sobreexpresión de c-erbB-2 (receptor para factor de crecimiento), receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), factor de crecimiento epitelial (EGF), factor de crecimiento transformante α (TGF- α) y VEGF son marcadores pronósticos de invasión tumoral y metástasis a nódulos linfáticos. [27] La exposición a *H. pylori* resulta en la generación de especies reactivas de oxígeno y un aumento de la sintasa inducible de óxido nítrico (NOS) que produce compuestos nitrosos y nitritos. Además, la NOS desamina el ADN y causa mutaciones en genes supresores de tumores y oncogenes, como c-met. [24, 27] Eventos epigenéticos como la hipermetilación de islas CpG en la región promotora de los genes hMLH1 y/o hMSH2 están asociados con una disminución

en la expresión de las proteínas hMLH1 y hMSH2, que ocurre en células cancerígenas con alta frecuencia de inestabilidad microsatelítica. Este proceso se suma a la hipermetilación de otros promotores (p15 y p16) y de la E-caderina, la cual está implicada en la cohesión y estructuración celular en los tejidos. [7, 8, 13]

MECANISMOS DE REPARACIÓN E INESTABILIDAD MICROSATELÍTICA

La capacidad de reparación del ADN es fundamental en la prevención del cáncer. Este complejo proceso que involucra reparación por escisión de nucleótidos, reparación de la doble cadena y metilación, contribuye a la homeostasis del genoma. [10] Polimorfismos y mutaciones de algunas de las enzimas de la maquinaria de reparación (MTHFR, XRCC1, MGMT, OGG, ADPRT) se han asociado con alto riesgo de cáncer. [8, 13] La presencia de inestabilidad microsatelítica es una característica importante de las células cancerígenas. Representa secuencias de 1 a 4 pares de bases repetitivas inestables de ADN. Se presentan entre el 20 y 30% de los casos de cáncer gástrico intestinal. Se han descrito algunos marcadores para evaluar su presencia, entre ellos, secuencias repetitivas de mononucleótidos

(BAT26 y BAT25) y dinucleótidos (D2S123, D5S346, D17S250). [8, 13] Genes reguladores del ciclo celular y apoptosis son blancos de inestabilidad microsatelítica, por ejemplo, *TGFβRII*, *IGFIIR*, *Tcf4*, *Riz*, *DP2*, *Bax*, *Caspase5*, *Fas*, *Bcl10* y *Apaf1*. Asimismo, genes implicados en el mantenimiento de la integridad genómica están comúnmente alterados en carcinomas gástricos con inestabilidad microsatelítica de alto grado, entre ellos, *hMSH6*, *hMSH3*, *MED1*, *Rad50*, *BLM*, *ATR*, y *MRE1*. [8, 13]

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN LA PROLIFERACIÓN CELULAR Y APOPTOSIS

NFκB

El factor nuclear κB es un factor de transcripción descrito como un regulador de la respuesta inmunitaria. Su expresión exagerada se ha relacionado con inflamación y cáncer. [2] El factor de virulencia CagA, producido por algunas cepas de *H. pylori*, se ha propuesto como inductor de la activación del factor NFκB, lo cual promueve la sobreexpresión de IL-8. Esta citoquina es considerada parte de la respuesta Th1 y de la inflamación crónica. [2] Además, la presencia de lipopolisacárido en la membrana externa de *H. pylori* estimula la inmunidad

innata, a través de receptores toll-like tipo 4 (TLR4) expresados en macrófagos y monocitos. Estos al ser activados desencadenan una vía de señalización que culmina con la activación de NFκB y la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). [40]

MAPK/ERK

Esta es una familia de serina - treonina quinasas asociadas a las proteínas Ras. Estas proteínas con actividad GTPasa son estimuladas por el factor CagA lo que desencadena un aumento de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8) y proliferación celular a través de la quinasa reguladora de la señalización extracelular (ERK). [5, 41] Las células tumorales secretan vesículas nanométricas llamadas exosomas, capaces de promover su proliferación mediante la activación de las vías de MAPK y PI3K. [32]

Wnt / β-catenina

Diferentes ligandos Wnt son capaces de generar una respuesta en la que se inhibe la formación del complejo de degradación de la β-catenina. Este complejo está constituido por proteínas como APC, GSK3-β, axina y Dsh. Al no degradarse la β-catenina tiende a acumularse en el citosol y se transloca al núcleo donde interacciona con cofactores (Lef/Tcf) para activar genes implicados en la proliferación celular (c-myc,

ciclina D, etc).^[19, 28] Esta vía, involucrada en la embriogénesis, al desregularse ha sido asociada con el desarrollo tumoral. Se especula una interrelación entre la presencia de *H. pylori* y la sobreexpresión de β -catenina.^[28]

Sonic Hedgehog – Gli (Shh)

La familia Hedgehog son glicoproteínas involucradas en el establecimiento de gradientes de factores de transcripción. En humanos, la proteína Sonic es secretada por células parietales de la mucosa gástrica, donde se asocia con la reparación de la misma ante inflamación crónica, como la producida por la infección por *H. pylori*. Ello mediante la estimulación del factor de transcripción Gli1, el cual tiene una función homóloga con la β -catenina.^[16, 51]

APOPTOSIS

Uno de los principales mecanismos de regulación de la muerte celular es la apoptosis. Se han descrito dos vías de señalización que llevan a su activación. La vía extrínseca o relacionada con receptores de muerte (Fas, TRAIL y TNFR) se ve alterada al disminuir la expresión de sus ligandos o por regulación a la baja de los receptores. En cuanto a la vía intrínseca o mitocondrial, un desequilibrio en la expresión de proteínas de la familia Bcl-2 puede favorecer

la inmortalidad de las células tumorales, contribuyendo con la carcinogénesis y la resistencia al tratamiento del cáncer.^[31, 50, 26]

DIETA

La mayoría de estudios epidemiológicos revelan que el alto consumo de sal, picantes o comidas ahumadas, así como pescado salado, carne asada, embutidos y azúcares refinados, aumentan significativamente el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. De manera inversa, frutas y vegetales frescos constituyen alimentos que disminuyen el riesgo de dicha patología.^[33, 45, 42] Alto consumo de grasas saturadas y colesterol aumenta el riesgo de cáncer de tipo intestinal. Los micronutrientes en la dieta (vitaminas A, C y E, carotenoides, fibra, flavonoides, selenio) son protectores. Las metas de la intervención en la dieta como prevención del cáncer gástrico se basan en la suplementación con estos micronutrientes antioxidantes.^[33, 45] Se ha demostrado que compuestos y nutrientes de la dieta están estrechamente relacionados con los mecanismos apoptóticos. Ciertos aminoácidos, antioxidantes como el zinc, vitamina A y E, tienen efectos anti-apoptóticos. Las isoflavonas, los ácidos grasos omega 3, butírico, araquidónico y linoleico y el colesterol se han asociado

con pro-apoptosis.^[50] En conjunto estos factores de virulencia y patogenicidad contribuyen al proceso inflamatorio que lleva al desarrollo del carcinoma gástrico. Sin embargo, es importante recalcar que no todos los pacientes infectados por la bacteria desarrollan enfermedad maligna, con lo que se puede afirmar que es la interrelación de muchos factores de riesgo lo que culmina con el desarrollo del carcinoma.

RESUMEN

El cáncer gástrico es una patología con alta incidencia y mortalidad en Costa Rica, por lo que constituye un problema de salud pública. La infección por *Helicobacter pylori* parece ser el eje central en la fisiopatología de la enfermedad debido a que induce una intensa respuesta inflamatoria en el huésped y participa en la activación de diferentes mecanismos de transducción de señales, como NF κ B, MAPK/ERK, Wnt/ β -catenina y Sonic Hedgehog - Gli (Shh), implicados en el desarrollo de alteraciones moleculares y estructurales del epitelio gástrico que sirven de sustento para la carcinogénesis. Además, contribuyen factores genéticos asociados como polimorfismos, inestabilidad microsatelítica, mutaciones de oncogenes y de genes supresores de tumores. Asimismo, debe

contemplarse la influencia de factores ambientales, como la dieta, y de alteraciones en la angiogénesis y la apoptosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal, K; Agarwal, S. Helicobacter pylori vaccine: from past to future. Mayo Clin Proc 2008, 83(2): 169- 175.
- Aggarwal, B. Nuclear factor-kB: The enemy within. Cancer cell 2004 Set; 6:203-208.
- Alpizar, W., Pérez, G., et al. Association of interleukin-1B and interleukin-1RN polymorphisms with gastric cancer in a high-risk population of Costa Rica. Clin Exp Med 2005, 5:169-176.
- Correa, P., Houghton, J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. Gastroenterology 2007 Aug, 133(2): 659-672.
- Cox, A., Der, C. Ras Family Signaling. Cancer Biology and Therapy 2002 Nov/Dec; 1(6):599-606.
- Du, M. MALT Lymphoma: Recent Advances in Aetiology and Molecular Genetics. J Clin Exp Hematopathol 2007, 47(2):31-42.
- Ebert, M; Malfertheiner, P. Pathogenesis of sporadic and familial gastric cancer-implications for clinical management and cancer prevention. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1059-1066.
- Falchetti, M., Saieva, C., et al. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. Human Pathology 2008; 39:925-932.
- Fitzgerald, R., Caldas, C. Familial gastric cancer – clinical management. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2006; 20(4):735-743.
- González, C; Sala, N; Capella, G. Genetic susceptibility and gastric cancer risk. Int J Cancer 2002; 100: 246- 260.
- Hilleringmann, M., Pansegrau, W., Doyle, M., Kaufman, S., Lee, M., Gianfaldoni, C., et al. Inhibitors of Helicobacter pylori ATPase CagA block CagA transport and cag virulence. Microbiology 2006, 152:2919-2930.
- Houghton, J., Stoicov, C., Nomura, S., et al. Gastric cancer originating from bone marrow – derived cells. Science 2004 Nov, 306:1568-1571.
- Hsieh, P., Yamane, K. DNA mismatch repair: Molecular mechanism, cancer, and ageing. Mech Ageing Dev 2008 May; 129(7-8):391-407.
- Incidencia y mortalidad del cáncer en Costa Rica. Ministerio de Salud. Dirección de vigilancia de la salud. Unidad de Estadística del Registro Nacional de Tumores. Consultado en http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/estadistica-y-base-de-datos/cat_view/121-vigilancia-de-la-salud/122-consulta-a-bases-de-datos/344-estadisticas/483-estadistica-de-cancer-registro-nacional-de-tumores
- Karamysheva, A. Mechanisms of Angiogenesis. Biochemistry 2008, 73(7):751-762.
- Katoh, Y., Katoh, M. Hedgehog Signaling Pathway and Gastric Cancer. Cancer Biology and Therapy 2005 Oct; 4(10):1050-1054.
- Khan, S. Gastroenterology in developing countries: Issues and advances. World J Gastroenterol 2009, 15(23): 2839-2854.
- Kodama, M., Murakami, K., Sato, R., Okimoto, T., Nishizono, A., Fujioka, T. Helicobacter pylori – infected animal models are extremely suitable for the investigation of gastric carcinogenesis. World J Gastroenterol 2005, 11(45):7063-7071.
- Kolligs, F., Bommer, G., Göke, B. Wnt/Beta-Catenin/Tcf signaling: A critical Pathway in Gastrointestinal Tumorigenesis. Digestion 2002; 66:131-144.
- Kut, C., Mac Gabhann, F., Popel, A. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. British Journal of Cancer 2007, 97(7):978-985.
- Lee, C., Rickman, B., Rogers, A., Ge, Z., Wang, T., Fox, J. Helicobacter pylori Eradication Prevents Progression of Gastric Cancer in Hypergastrinemic INS-GAS Mice. Cancer Res 2008, 68(9):3540-3548.
- Lochhead P., El-Omar, E. Gastric cancer. British Medical Bulletin 2008, 85:87-100.
- Mabe, K., Takahashi, M., Oizumi, H., Tsukuma, H., Shibata, A., Fukase, K., et al. Does Helicobacter pylori eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? World J Gastroenterol 2009, 15(34):4290-4297.
- Macarthur, M., Hold, G., El-Omar, E. Inflammation and Cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004, 286:515-520.
- Marshall, B. Helicobacter pylori: 20 years on. Clinical Medicine 2002, 2(2):147-152.
- Moss, S. Helicobacter pylori and Apoptosis. Yale Journal of Biology and Medicine 1998; 71:53-61.
- Nardone, G. Molecular basis of gastric carcinogenesis. Aliment Pharmacol Ther 2003, 17(2): 75-81.
- Polakis, P. Wnt signaling and cancer. Genes and Development 2000; 14:1837-1851.
- Pousa, I; Gisbert, J. Angiogénesis gástrica e infección por Helicobacter pylori. Rev Esp Enferm DIG 2006, 98(7): 527- 541.
- Pritchard, D., Przemeck, S. How useful are the rodent animal models of gastric adenocarcinoma? Aliment Pharmacol Ther 2004, 19:841-859.
- Qiao, L., Wong, B. Targeting apoptosis as an approach for gastrointestinal cancer therapy. Drug Resistance Updates 2009; 12:55-64.
- Qu, J., Qu, X., Zhao, M., et al. Gastric cancer exosomes promote tumor cell proliferation through PI3K/Akt and MAPK/ERK activation. Digestive and liver disease 2009; 41(12):875-880.
- Rocco, A., Nardone, G. Diet, H pylori infection and gastric cancer: Evidence and controversies. World J Gastroenterol 2007; 13(21):2901-2912.
- Rogers, A; Fox, J. Inflammation and Cancer. Rodent models of infectious gastrointestinal and liver cancer. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004 March, 286: G361-G366.
- Romero, J., Harris, E., Krishna, U., Washington, M., Perez, G., Peek, R. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric carcinogenesis. Laboratory Investigation 2008, 88:328-336.

36. Sierra, R. Cáncer gástrico, epidemiología y prevención. *Acta médica costarricense* 2002, 44(2):55-61.
37. Sierra, R., Une, C., Ramírez, V., Alpízar, W., González, M., Ramírez, J., et al. Relation of atrophic gastritis with *Helicobacter pylori*-CagA+ and interleukin-1 gene polymorphisms. *World J Gastroenterol* 2008, 14(42):6481-6487.
38. Sierra, R., Une, C., Ramírez, V., González, M., Ramírez, J., De Mascarel, A., et al. Association of serum pepsinogen with atrophic body gastritis in Costa Rica. *Clin Exp Med* 2006, 6:72-78.
39. Sijun, H., Yong, X. *Helicobacter pylori* vaccine: mucosal adjuvant and delivery systems. *Indian J Med Res* 2009, 130:115-124.
40. Smith, M., Hold, G., Tahara, E., El-Omar, E. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006 May, 12(19):2979-2990.
41. Spandidos, D., Sourvinos, G., Tsatsanis, C., Zafiropoulos, A. Normal ras genes: Their onco-suppressor and pro-apoptotic functions. *International Journal of Oncology* 2002 ; 21:237-241.
42. Strumylaitė, L., Zickutė, J., Dudzevicius, J., Dregval, L. Salt- preserved foods and risk of gastric cancer. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(2):164-170.
43. Tang, R., Luo, D., Sun, A., Yan, J. Diversity of *Helicobacter pylori* isolates in expression of antigens and induction of antibodies. *World J Gastroenterol* 2008, 14(30):4816-4822.
44. Taylor, J., Ziman, M., Fong, J., Solnick, J., Vajdy, M. Possible Correlates of long-Term Protection against *Helicobacter pylori* following Systemic or Combinations of Mucosal and Systemic Immunizations. *Infection and Immunity* 2007, 75(7):3462-3469.
45. Van den Brandt, P., Goldbohm, R. Nutrition in the prevention of gastrointestinal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20(3):589-603.
46. Vidal, O., Metges J., Elizalde, I., et al. High preoperative serum vascular endothelial growth factor levels predict poor clinical outcome after curative resection of gastric cancer. *British Journal of Surgery Society* 2009, 96(12):1443-1451.
47. Whary, M., Sundina, N., Bravo, L., Correa, P., Quinones, F., Caro, F., et al. Intestinal Helminthiasis in Colombian Children Promotes a Th2 Response to *Helicobacter pylori*: Possible Implications for Gastric Carcinogenesis. *Cancer epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2005, 14(6):1464-1469.
48. Wu, M., Chen, C., Lin, J. Host-Environment Interactions: Their Impact on Progression from Gastric Inflammation to Carcinogenesis and on Development of New Approaches to Prevent and Treat Gastric Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(8): 1878-1882.
49. Xie, Y., Zhou, N., Gong, Y., Zhou, X., Chen, J., Hu, S., et al. Th immune response induced by *H pylori* vaccine with chitosan as adjuvant and its relation to immune protection. *World J Gastroenterol* 2007, 13(10):1547-1553.
50. Zamora, J., Otárola, I., Brenes, O. La apoptosis y su relación con diversos nutrientes. *Revista chilena de Nutrición* 2005; 32(3):178-190.
51. Zavros, Y. The adventures of Sonic Hedgehog in development and repair. IV. Sonic Hedgehog processing, secretion and function in the stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008 Feb; 294:G1105-G1108.