SECCIÓN: DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD
DOI: 10.22267/rus.2628s1.10135 REVISIÓN DE LITERATURA

REVISTA UNIVERSIDAD Y SALUD

CESUN
CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD
Universidad de Nariño

Una visión holística y dinámica de la carcinogénesis gástrica

A holistic and dynamic view of gastric carcinogenesis

Uma visão holística e dinâmica da carcinogênese gástrica

José Dario Portillo-Miño [1,2,3]
Kevin Andrés Guzmán-Bastidas [4]
Álvaro Jairo Pazos-Moncayo [4,5]
Yeison Carlosama [6]
Juan Sebastián Frías-Ordoñez [7,8]
William Otero [7]
Juan Carlos Roa [9,10]
Arnoldo Riquelme [10,11]

1. Dpto. Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana. Cali, Colombia.
2. Grupo de Investigación en Ciencias de la Salud (GICIENSA), Programa de Medicina, Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.
3. Dpto. Investigación, Hospital Universitario Departamental de Nariño. Pasto, Colombia.
4. Grupo de Salud Pública, Centro de Estudios en Salud (CESUN), Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.
5. Dpto. Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.
6. Grupo de Investigación en Salud y Enfermedad (GIISE), Universidad Cooperativa de Colombia. Pasto, Colombia.
7. Dpto. Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
8. Dpto. Gastroenterología, Hospital Internacional de Colombia. Bucaramanga, Colombia.
9. Dpto. Patología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
10. Centro para el Control y Prevención del Cáncer (CECAN). Santiago, Chile.
11. Dpto. Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: La carcinogénesis gástrica es un proceso multifactorial que conduce al cáncer gástrico (CG). Actualmente, los componentes que influyen en una interacción intrincada en la cascada precancerosa, conformada por el huésped, los factores medioambientales y el agente (*Helicobacter pylori*), son variables. De igual forma, la evidencia actual ha permitido una comprensión más holística del desempeño de cada factor y de su rol en la carcinogénesis gástrica en el Modelo de Correa. **Objetivo:** Explorar los avances científicos más recientes en el ámbito conceptual. **Conclusión:** Se propone un modelo basado en la investigación sobre la carcinogénesis gástrica realizada en poblaciones colombianas en los últimos años.

Palabras clave: Cáncer gástrico; carcinogénesis; *Helicobacter pylori*; factores de riesgo. (Fuente: ODS, OMS).

Objetivos de desarrollo sostenible: Salud y bienestar. (Fuente: ODS, OMS).

ABSTRACT

Introduction: Gastric carcinogenesis is a multifactorial process that leads to gastric cancer (GC). Currently, the components that influence the intricate interactions in the precancerous cascade, comprising the host, environmental factors, and the agent (Helicobacter pylori), are variable. Likewise, current evidence has enabled us to gain a more holistic understanding of each factor's performance and its role in gastric carcinogenesis within the Correa model. **Objective:** To explore the most recent scientific advances in the conceptual field. **Conclusion:** Given the above, in this paper, we explore the most recent scientific advances in the field and propose a model based on recent research on gastric carcinogenesis conducted in Colombian populations.

Keywords: Gastric cancer; carcinogenesis; *Helicobacter pylori*; risk cactors. (Source: SDG, WHO).

Sustainable development goals: Good health and well-being. (Source: SDG, WHO).

RESUMO

Introdução: A carcinogênese gástrica é um processo multifatorial que conduz ao câncer gástrico (CG). Atualmente, os componentes que influenciam uma interação intrincada na cascata pré-cancerosa, conformada pelo hospedeiro, pelos fatores ambientais e pelo agente (*Helicobacter pylori*), são variáveis. Da mesma forma, a evidência atual tem permitido uma compreensão mais holística do desempenho de cada fator e de seu papel na carcinogênese gástrica no Modelo de Correa. **Objetivo:** Explorar os avanços científicos mais recentes no âmbito conceitual. **Conclusão:** Propõe-se um modelo baseado na pesquisa sobre a carcinogênese gástrica realizada em populações colombianas nos últimos anos.

Palavras-chave: Câncer gástrico; carcinogênese; *Helicobacter pylori*; fatores de risco. (Fonte: DeCS, Bireme).

Objetivos de desenvolvimento sustentável: Saúde e bem-estar. (Fonte: ODS, ONU).

Citación:
Portillo-Miño JD, Guzmán-Bastidas KA, Pazos-Moncayo ÁJ, Carlosama Y, Frías-Ordoñez JS, Otero-Regino W, et al. Una visión holística y dinámica de la carcinogénesis gástrica. Univ. Salud [Internet]. 2026; 28(Suppl 1):e10135. DOI: 10.22267/rus.2628s1.10135

Recibido:	Marzo	18 - 2026
Revisado:	Agosto	20 - 2026
Aceptado:	Agosto	25 - 2026
Publicado:	Octubre	05 - 2026

CC BY NC SA

ISSN: 0124-7107 - ISSN (En línea): 2389-7066
Univ. Salud 2026 - Vol 28 - Suppl 1
https://doi.org/10.22267/rus
https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud

Agradecimientos:
In Memoriam al Dr. Pelayo Correa, cuyo legado inconmensurable sobre la carcinogénesis gástrica sigue latente e impulsa a continuar investigando sobre una patología tan ominosa en América Latina.

Fuentes de financiamiento:
Centro para la Prevención y Control del Cáncer (CECAN) ANID-FONDAP 152220002 (A.R.). Fondecyt 1230504 (A.R.).

Contribución de autoría:
Conceptualización: José Portillo y Arnoldo Riquelme.
Supervisión: Arnoldo Riquelme.
Redacción - Borrador original: José Portillo y Kevin Guzmán.
Redacción - Revisión y edición: José Portillo, Kevin Guzmán, Álvaro Pazos, Yeison Carlosama, Juan Frías, William Otero, Juan Roa y Arnoldo Riquelme. (Fuente: CRediT, NISO).

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Declaración de responsabilidad:
Se declara que los autores son responsables del contenido y veracidad de la información.

Consentimiento para publicación:
Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

INTRODUCCIÓN

A nivel global, el cáncer gástrico (CG) en el quinto cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer[1], siendo considerado uno de los tipos de cáncer más devastadores a nivel mundial, con un desenlace ominoso que no supera el 30 % de supervivencia general en los países desarrollados[2]. En Colombia, se ha descrito que la supervivencia alcanza el 10 %, lo que refleja un panorama muy sombrío y desalentador[3,4]. De acuerdo con las proyecciones recientes del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), para el año 2050 se prevé que el número de casos de CG alcanzará las 1.300.000 personas y la mortalidad llegará hasta las 1.100.000 personas[5]. Indudablemente, si no se instauran medidas de intervención oportunas, tanto primarias como secundarias, se estima que se mantendrá la tendencia en la incidencia y la mortalidad. De acuerdo con recientes estimaciones de GLOBOCAN, en 2040 se esperaría un aumento del 56 % de casos nuevos de CG con respecto a 2022 (969.000 vs 1.500.000) y las muertes 59 % (660.000 vs 1.050.000)[6]. Según estimaciones recientes en un trabajo conducido por Park *et al.*[7] de la Agencia Internacional sobre la Investigación del Cáncer (IARC; por sus siglas en inglés), si no existe una intervención eficaz, se proyectan 15,6 millones de casos de CG a lo largo de la vida en estas generaciones en la cohorte entre 2008-2017.

En la carcinogénesis gástrica intervienen diversos factores de riesgo, siendo la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) el más determinante. Aunque es absolutamente necesario, no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad[8,9]. De ahí que solo entre el 1-3 % de los infectados desarrollarán CG mediante la interacción con factores ambientales (tabaquismo y exposición ambiental al tabaco, trabajo en fundidoras), factores dietéticos (consumo elevado de alimentos ahumados, alimentos con nitratos, carnes procesadas y alta ingesta de sal) y la susceptibilidad del huésped (polimorfismos de un solo nucleótido [SNP], variantes de citocinas, deficiencia de hierro y grupo sanguíneo 0), un estilo de vida poco saludable (como la obesidad) y ciertas condiciones corporales (gastrectomía parcial), que son los factores más estrechamente relacionados[10-12].

del modelo de carcinogénesis gástrica ha implicado avances significativos y una evolución vertiginosa en los últimos años. El modelo epidemiológico de la carcinogénesis gástrica fue propuesto por el Dr. Correa en 1975 (hace 50 años), y se caracteriza por una cascada secuencial multifase de condiciones premalignas (CPMG), como gastritis atrófica crónica (GAC), metaplasia intestinal gástrica (MIG) y displasia (DIS), que lo anteceden y cuya progresión culmina en el desarrollo del CG[13,14]. El riesgo de CG aumenta a medida que avanza este proceso evolutivo; por lo tanto, en un estudio se ha encontrado que 1/50 de los pacientes con GAC, 1/39 con MIG y 1/19 con displasia desarrollan CG durante un seguimiento de 20 años[15]. Se estima que *H. pylori* explica el 79 % de los casos de CG no cardial en Asia y el 87 % en Europa/América

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10135

del Norte[16]. De igual manera, la evidencia más reciente y robusta indica que existe una asociación entre la infección por *H. pylori* y el CG cardial en poblaciones asiáticas, donde la prevalencia de *H. pylori* y la incidencia de CG tiene tasas elevadas. Un metaanálisis de 27 estudios mostró que en Asia la infección por *H. pylori* se asocia con un aumento del riesgo de cáncer cardial (OR = 1.74, IC 95 %: 1.38-2.19) y se estima que hasta el 62 % de los tumores en esa región pueden ser atribuibles a la infección[16].

En ese contexto, este artículo de revisión pretende exponer una visión holística y evolutiva de la carcinogénesis gástrica, actualizar conceptualmente la evidencia disponible y presentar las bases fundamentales de la etiopatogénesis del CG.

Medioambiente y los principales factores de riesgo: su influencia en el modelo de la carcinogénesis gástrica

Los factores de riesgo desempeñan un papel importante en la modulación de la inflamación crónica y de la carcinogénesis gástrica. Son innumerables las investigaciones realizadas para dilucidar aquellos que incrementan el riesgo de desarrollar CG. En ese sentido, se ha demostrado un mayor riesgo para desarrollar CG los asociados a: ingesta pesada de alcohol, infección por *H. pylori*, fumar, alto consumo de sal, gastrectomía previa, edad, sexo, grupo sanguíneo, y bajo consumo de frutas y verduras. La evidencia que respalda estas asociaciones ha sido aportada, en gran medida, por el Consorcio Internacional del Proyecto StoP (*Stomach Cancer Pooling*; por sus siglas en inglés), el cual se describe en las Figuras 1 y 2.

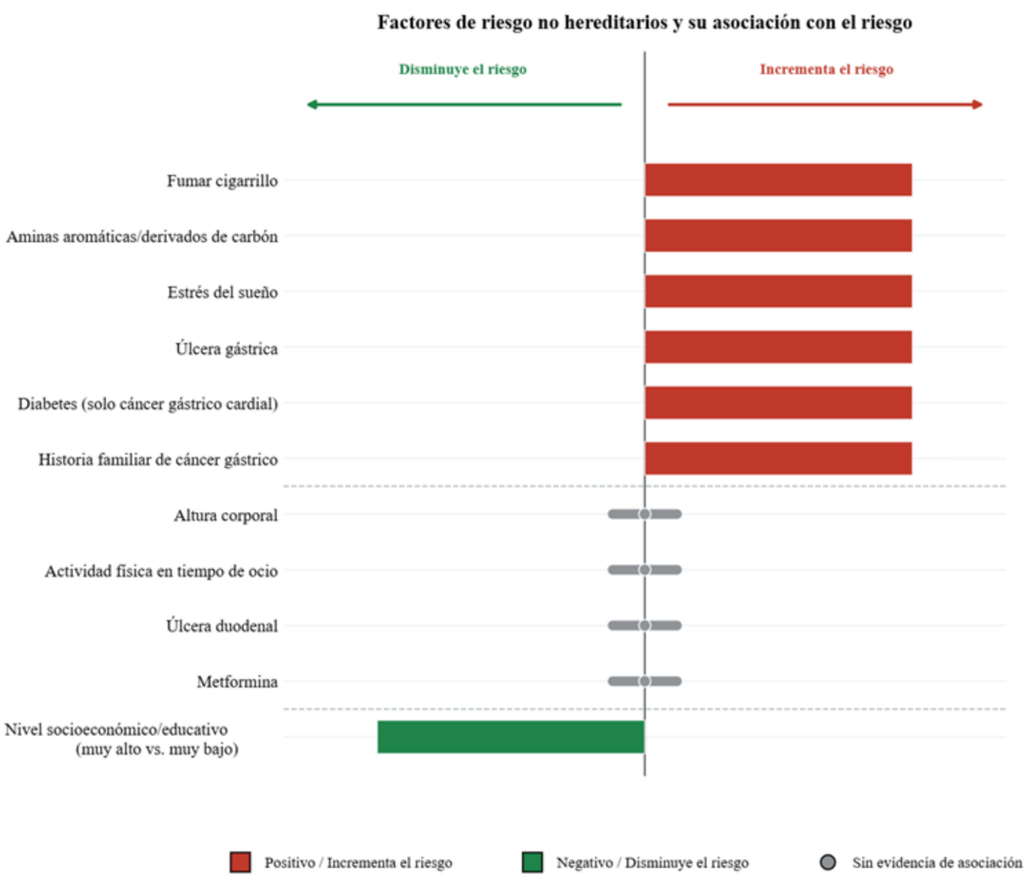
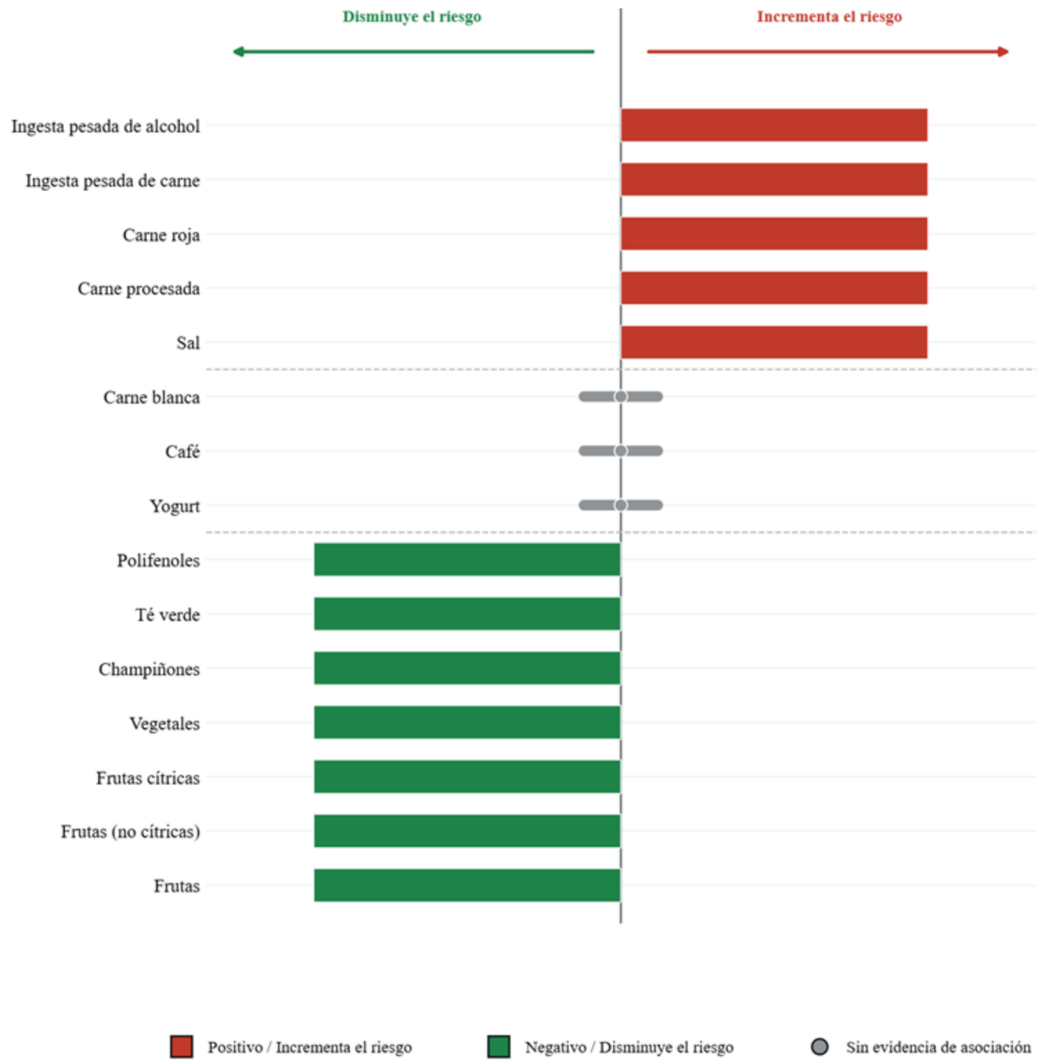


Figura 1.
Asociación entre los factores de riesgo no hereditarios y cáncer gástrico

Nota: Tomado y adaptado de Pelucchi *et al.*[37].

Figura 2.
Asociación entre los factores de riesgo relacionados con la dieta y cáncer gástrico



Nota: Tomado y adaptado de Pelucchi *et al.*[37].

Una reciente revisión demostró que fumar es un factor de riesgo determinante para el desarrollo de CG[17]. En otro metaanálisis se muestra que fumar incrementó el riesgo de desarrollar CG en un 60 % en hombres y el 20 % en mujeres[18]. Existe evidencia sólida que respalda su clasificación como carcinógeno de tipo I, según la IARC/WHO[19-21]. De acuerdo con la revisión sistemática y el metaanálisis dirigido por Pooralajal *et al.*[22], en los estudios realizados en América Latina, el OR fue de 1,68 (1,33-2,12). También se ha observado en algunas poblaciones que los fumadores activos tienen un mayor riesgo de desarrollar CG en el futuro[22-24]. De la misma manera, se ha observado que fumar antes de las comidas incrementa el riesgo[17,25]. La evidencia también ha demostrado que la cesación del tabaco durante más de 15 años conduce a una disminución del riesgo superior al 50 % en comparación con los fumadores actuales[23].

Los estudios globales son consistentes en cuanto a la asociación entre el alcohol y el CG[26,27]. Un metaanálisis reciente ha revelado un OR de 1,20 (95 % CI: 1,12-1,27)[28]. Por otro lado, el consumo de alcohol a lo largo de la vida eleva el riesgo de CG no cardial, especialmente en los hombres[29-32].

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10135

La cirugía gástrica previa, como gastrectomía parcial o *bypass* gástrico, es una condición que predispone al desarrollo de CG a través de mecanismos fisiopatológicos desencadenados por reflujo de ácido gástrico, hipoclorhidria por la denervación, reflujo de ácidos biliares y la composición de la microbiota[33-35].

En diversos estudios se ha observado que la diabetes tipo 2 presenta un mayor riesgo de desarrollar CG cardial[36,37]. El mecanismo fisiopatológico puede involucrar inflamación crónica, resistencia a la insulina y cambios hormonales, así como también reflujo gastroesofágico por la obesidad[17,38]. En contraste, otras investigaciones no han mostrado que exista una conexión entre prediabetes, diabetes y CG[39,40]. Se necesitan más estudios para establecer si existe esa relación causal.

El uso de los IBPs de forma crónica en la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el esófago de Barrett ha sido implicado como factor de riesgo para el CG[41]. Algunos estudios observacionales concluyen que el uso prolongado de IBPs incrementa el riesgo de CG en individuos con infección previa por *H. pylori*[41,42]. En ese aspecto, la mayor conexión está condicionada por el CG no cardial[43]. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis conducida por Brusselaers *et al.*[44], concluye que, de los 21 metaanálisis, 3 metaanálisis tipo "*umbrella*" y un metaanálisis de datos individuales, los IBP fueron asociados con un incremento del riesgo de CG entre 1,3 y 2,9[44]. Sin embargo, los ensayos aleatorizados incluidos no fueron diseñados para evaluar CG como desenlace principal y presentan seguimiento a corto plazo o pocos eventos, lo que impide descartar el riesgo con certeza. Detectar un aumento de riesgo relativamente pequeño requeriría millones de personas-año de seguimiento, lo que plantea dificultades éticas y logísticas. Los autores sugieren que los IBP podrían potenciar o acelerar los efectos carcinogénicos de *H. pylori*, el principal factor de riesgo del CG. La supresión prolongada del ácido gástrico puede favorecer cambios como atrofia gástrica, alteraciones del microbioma y estados de hipergastrinemia, creando un entorno más propicio para la carcinogénesis gástrica. No obstante, los resultados más recientes y robustos sugieren que, cuando se controlan adecuadamente los factores de confusión y el sesgo por indicación, no existe una asociación causal entre el uso prolongado de IBP y el desarrollo de CG.

Por otro lado, los estudios con alta calidad metodológica, incluyendo grandes estudios de casos y controles en poblaciones nórdicas y cohortes asiáticas, han demostrado que el uso a largo plazo de IBP no se asocia con un aumento significativo del riesgo de CG, especialmente cuando se excluye el año previo al diagnóstico y se ajusta por variables como infección por *H. pylori*, enfermedades relacionadas con el tabaquismo, alcoholismo, obesidad y comorbilidades[45-47]. De hecho, el riesgo ajustado es cercano a la unidad (OR ≈ 1), lo que indica ausencia de asociación. Algunos metaanálisis recientes que comparan IBP con antagonistas de receptores H2 (H2RA) —para minimizar el sesgo por indicación— tampoco han encontrado diferencias significativas en el riesgo de CG entre ambos grupos, incluso en regiones de alta incidencia de esta neoplasia[46,47]. Además, los estudios que han analizado el riesgo según el tiempo de exposición muestran que las asociaciones positivas se concentran en los meses previos al diagnóstico, lo que sugiere un fenómeno de causalidad inversa; de tal modo que, los síntomas precoces del cáncer llevan a la prescripción de IBP, y no que los IBP causen el cáncer[48].

En cuanto a algunos metaanálisis y estudios observacionales han reportado un aumento del riesgo de CG en usuarios de IBP, pero estos resultados suelen estar afectados por falta de ajuste adecuado para factores de confusión, sesgo por indicación y causalidad inversa. Cuando se corrigen estos aspectos, el riesgo se atenúa o desaparece[43,48]. Además, los ensayos clínicos randomizados disponibles, aunque limitados en tamaño y duración, no han mostrado evidencia de daño[50]. En resumen, la evidencia más actual y metodológicamente rigurosa indica que los IBP no causan CG, y las asociaciones observadas en estudios menos controlados probablemente reflejan sesgos y confusión por indicación. A la luz de la evidencia actual, es fundamental investigar con rigurosidad los síntomas gastrointestinales nuevos o persistentes en pacientes que requieren IBP, pero no atribuir el riesgo de CG al uso de estos fármacos.

Respecto a la altitud, se ha subrayado una potencial asociación; no obstante, el mecanismo no está completamente claro. De acuerdo con la evidencia epidemiológica que ha surgido indica que, a mayor altitud, la incidencia de CG aumenta[51,52]. Lo que se ha reportado como una asociación positiva con el incremento de la aparición del CG en América Latina, particularmente en Perú[52], considerado el enigma geográfico. En ese sentido, en un estudio experimental conducido por Griffiths *et al*.[53] determinó que los niveles de HIF-α (*hipoxia inducible factor*- α, por sus siglas en inglés) en la mucosa gástrica era normal, pero aumentaba en densidad e intensidad a medida de la progresión de las CPMG asociada a *H. pylori*. En otro estudio también se encontró que aumentó su marcación en CPMG y fue expresado en el 63 % de los especímenes resecados de CG[54]. Es necesaria una mayor profundización de su papel en la carcinogénesis gástrica.

Recientemente, una investigación emergente considera el café como un factor de riesgo potencial para CG. Algunos estudios han revelado que su consumo en exceso puede estar asociado con un incremento del riesgo de CG[55,56], a diferencia de otros estudios que no han mostrado evidencia significativa[57-59]. Un factor adicional destacado es la temperatura al momento de consumir el café, ya que las bebidas excesivamente calientes han mostrado cierta asociación con un mayor riesgo de cáncer gastrointestinal[60]. En el reciente estudio de cohorte prospectiva del Biobanco del Reino Unido, se demostró que más de 8 tazas diarias (HR, 1,54; 95 % CI, 1,08-2,21) de una bebida caliente o muy caliente estaban asociadas con un riesgo alto de CG[61].

También se han estudiado los niveles de selenio en relación con un mayor riesgo de CG. En el estudio realizado por Camargo *et al*.[62] en el departamento de Nariño, donde convergen dos áreas de alta y baja incidencia de CG. Los autores determinaron que, en los 89 individuos a quienes se midieron los niveles de selenio en plasma, aunque ninguno de los sujetos presentó deficiencia de selenio en ninguna de las dos áreas geográficas, el nivel plasmático de selenio fue significativamente menor en los hombres del área de alto riesgo que en los del área de bajo riesgo. Los niveles de selenoproteína-P y la actividad del glutatión peroxidasa fueron similares entre los grupos después del ajuste por factores de confusión. Por lo tanto, concluyen que es poco probable que la alta incidencia de CG en la región andina de Colombia se explique por la deficiencia de selenio. Sin embargo, no se puede descartar que existan niveles subóptimos de selenio en la mucosa gástrica de los sujetos de la zona de alto riesgo. De la misma manera, en la revisión sistemática y metaanálisis de Gong *et al*.[63], se señala que los niveles altos de selenio están asociados con un menor riesgo de CG en los estudios de casos y controles (OR = 0,62, 95 % CI 0,44-0,89, p = 0,009; I^2 = 52 %) y en la cohorte (OR = 0,87, 95 % CI 0,78-0,97, p = 0,01; I2 = 25 %). En adición, los altos niveles de selenio se asociaron con un menor riesgo de mortalidad por CG (OR = 0,90, 95 % CI 0,84-0,97, p = 0,006, I2 = 49 %). Por lo tanto, se sugiere que que es necesario llevar a cabo más estudios de cohorte longitudinal de forma rigurosa, que permitan esclarecer si este factor de riesgo está asociado al desarrollo de CG en la población colombiana y latinoamericana.

De acuerdo con evidencia emergente, los trabajadores con oficios expuestos a altas temperaturas, como las fundidoras siderúrgicas y los hornos de carbón, presentan una asociación que incrementa el riesgo de ocurrencia de CG[64].

Agente: mecanismos directos e indirectos involucrados en la fisiopatología de *Helicobacter pylori*

Inicialmente, es perentorio exponer que la bacteria *H. pylori* no siempre ha sido patogénica; por lo tanto, comprender su coevolución con el ser humano permite vislumbrar la diversidad de la bacteria y que algunas cepas distribuidas en ciertas áreas no desencadenan la vía de carcinogénesis gástrica. Cabe señalar que en la siguiente sección se describe el proceso evolutivo de la bacteria *H. pylori* y su distribución filogeográfica a nivel global y su impacto en el desarrollo de CG.

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10135

Coevolución de *H. pylori*

Los primeros estudios basados en el análisis *multilocus* (MLST) desarrollado por Achtman *et al*.[65] y los modelos bayesianos de *Structure*[66], permitieron caracterizar en detalle la estructura poblacional de la especie microbianSa. Estos estudios, basados en la deriva genética y en los procesos alopátricos, identificaron ocho poblaciones principales: hpAfrica1, hpAfrica2, hpNEAfrica, hpEurope, hpEastAsia, hpNorthAsia, hpAsia2 y hpSahul[67-69]. En la actualidad, investigaciones con genomas completos y métodos como filogenómica, *FineStructure* y *Chromosome painting* evidenciaron la existencia de múltiples poblaciones de *H. pylori* y subpoblaciones (*hsp*) de *H. pylori* distribuidas globalmente[69-72].

Entre las poblaciones más antiguas, hpAfrica2 se asocia con los cazadores-recolectores *San* del sur de África y se considera la más divergente, separándose de las demás hace unos 100 mil años[67]. HpAfrica1, distribuida en África subsahariana y en poblaciones afrodescndientes de América, presenta tres subpoblaciones regionales[68,73-75]. HpNEAfrica, presente en el noreste de África, se separó de hpAfrica1 entre 36 y 52 mil años y comprende dos subpoblaciones principales[75,76]. Otras poblaciones, como hpAsia2, hpSahul y hpEastAsia, reflejan las migraciones humanas hacia el sudeste asiático, Oceanía y el Pacífico, con subdivisiones que documentan procesos evolutivos locales y movimientos poblacionales antiguos[67,69,77,78].

Por su parte, hpNorthAsia y hpEurope muestran una notable diversidad genética y un origen híbrido. HpNorthAsia incluye subpoblaciones como hspAltai y hspIndigenousAmericas, asociadas con las migraciones humanas a través del estrecho de Bering[68,69]. HpEurope, en cambio, surgió de la mezcla de linajes ancestrales africanos y asiáticos, lo que explica su alta variabilidad y su amplia distribución global[66-68,73,79]. El análisis genómico completo ha identificado subpoblaciones específicas tanto en Europa como en América Latina[71,76,80]. Además, en Siberia y Japón se han detectado linajes híbridos como hspSiberia1, hspSiberia2 y hspOkinawa, que refuerzan la complejidad evolutiva y geográfica de *H. pylori* y sugieren que futuras investigaciones podrían revelar nuevas subpoblaciones aún no descritas[69,72].

La prolongada coevolución con el ser humano y su transmisión predominantemente intrafamiliar hacen que la distribución geográfica de *H. pylori* refleje las migraciones humanas tanto antiguas como recientes. Así, la expansión desde la India al sudeste asiático introdujo cepas hpEurope en Tailandia, Camboya y Malasia, mientras que los comerciantes chinos dispersaron hspEAsia por la región[81]. La presencia de hpSahul en aborígenes australianos y neoguineanos evidencia el poblamiento del continente Sahul hace unos 45.000 años, seguido de su aislamiento por separación geográfica[82]. Más tarde, la expansión colonial europea diseminó hpEurope globalmente[73] los movimientos bantúes extendieron hpAfrica1 por África[67,68] y el comercio de esclavos la llevó a América[73]. Además, la detección de hspIndigenousAmerica en nativos siberianos y americanos confirma la migración por el estrecho de Bering[69]. Finalmente, el análisis de hspMaori resolvió el origen taiwanés de los pueblos polinesios[82] y el hallazgo de *H. pylori* en la momia de Ötzi reveló un linaje hpAsia2 prehíbrido con hpNEAfrica, lo que evidencia la llegada tardía de cepas africanas a Europa[67,79].

Infección por *Helicobacter pylori*: Interacción del huésped y el agente

La virulencia de *H. pylori* está estrechamente vinculada a su capacidad de colonizar el estómago humano y al desarrollo de enfermedades gástricas[83]. Los factores de virulencia de *H. pylori* comprenden una amplia variedad de clases, incluyendo toxinas, adhesinas, sistemas de secreción y la secreción de otras moléculas que desempeñan funciones esenciales en la adhesión y colonización de la mucosa gástrica, la evasión de la respuesta inmune del huésped, la inducción de procesos inflamatorios y el daño tisular[84-86] (Tabla 1).

Tabla 1.
El mecanismo y función de los principales factores de virulencia de *H. pylori*

Factores de virulencia	Mecanismo y función
CagPAI	Codifica para el sistema de secreción tipo IV (T4SS) y el efector de la proteína CagA^{+}, la cual es translocada en la célula epitelial gástrica dónde es fosforilado y desencadena las cascadas de señalización asociadas con la carcinogénesis gástrica
VacA	Es una toxina que induce la vacuolización de las células epiteliales. También afecta la proliferación de las células T, la función mitocondrial, la apoptosis, la liberación de IL-8 y la autofagia. Los polimorfismos genéticos de VacA influyen en la actividad de VacA y están asociados con el riesgo de CG
Ureasa	Se encarga de hidrolizar la urea para neutralizar el microambiente ácido del estómago y favorecer el nicho de supervivencia de *H. pylori.*
Flagelos	Facilita el movimiento y la colonización de la bacteria. También contribuye a la formación de biofilm y a la modulación de la respuesta inmune mediante la inducción de la liberación de IL-8
Proteínas de membrana externa (OMPs) [BabA, SabA, OipA]	Están involucrados en la interacción con los receptores celulares del huésped, lo que promueve la colonización a largo plazo, la inflamación crónica y la secreción de IL-8

Nota: Tomado y adaptado de Duan *et al.*[111].

Entre estos factores, el gen de la citotoxina asociada (*cagA*, locus HP0547 en el genoma de la cepa 26695) juega un papel crucial en la patogenicidad de *H. pylori* y se considera uno de los principales determinantes de virulencia asociados con el desarrollo de CG. Este gen forma parte del islote de patogenicidad *cagPAI*, que codifica un sistema de secreción tipo IV (T4SS). El cual es responsable de la translocación de la proteína CagA^{+} hacia las células epiteliales gástricas del huésped[87-89]. Una vez introducida al citoplasma dentro de la célula huésped, mediante el sistema de secreción tipo IV, las cinasas celulares fosforilan la proteína CagA^{+} en los residuos de tirosina de los denominados motivos EPIYA, desencadenando una cascada de señales intracelulares que provocan alteraciones morfológicas y la disfunción celular[9,90,91].

Por lo general, la proteína CagA^{+} contiene tres repeticiones de estos motivos EPIYA, cada una con secuencias flanqueantes específicas que modulan su actividad y determinan las diferencias en el potencial patogénico entre cepas. Estas variaciones estructurales influyen directamente en la capacidad de *H. pylori* para inducir inflamación crónica, estableciendo así una relación molecular entre la diversidad genética bacteriana y la variabilidad clínica observada en las infecciones humanas[84,86].

La proteína CagA^{+}, dentro de células epiteliales gástricas interactúa con diversas proteínas del huésped, alterando rutas críticas para el control del crecimiento celular y la estabilidad genómica produciendo otras alteraciones, siendo las más importantes las siguientes: disrupción de la señalización y proliferación celular. La proteína CagA^{+} se une y activa de manera aberrante la fosfatasa prooncogénica SHP2, lo que conduce a la desregulación de la vía Ras-ERK y promueve la proliferación celular

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10135

y la adquisición de fenotipos malignos. La afinidad de CagA$^+$ por SHP2 depende de la cantidad y tipo de segmentos EPIYA presentes, siendo los motivos EPIYA-D (tipo East Asian) y la duplicación de EPIYA-C (tipo Western) asociados a mayor riesgo oncogénico por una mayor activación de SHP2 y capacidad invasiva celular[92,93].

Del mismo modo, la proteína CagA$^+$ está involucrada en la inducción de inestabilidad genómica ("***BRCAness***"). CagA$^+$ interfiere con la función de la cinasa PAR1b, lo que impide la fosforilación y translocación nuclear de *BRCA1*, generando un estado de deficiencia en la reparación por recombinación homóloga ("***BRCAness***"). Esto favorece la acumulación de rupturas de doble cadena de ADN y la reparación por mecanismos *error-prone*, incrementando la tasa de mutaciones y la inestabilidad genómica, un proceso central en la transformación maligna[94-96]. Además, la Inhibición de la función de *p53*. CagA$^+$ promueve la degradación del supresor tumoral *p53* a través de la activación de ligasas E3 (HDM2 y ARF-BP1), especialmente en células con niveles bajos de *p14ARF*, lo que reduce la apoptosis inducida por daño genético y permite la expansión de células con mutaciones oncogénicas[97], la modulación de la respuesta inmune y el microambiente tumoral.

Además, de los efectos directos sobre la célula epitelial, CagA$^+$ y otros factores de *H. pylori* alteran la señalización de NF-κB y JAK/STAT, favoreciendo la evasión inmune y la persistencia de la infección, lo que contribuye a un microambiente inflamatorio y procarcinogénico[98]. En conjunto, la acción de CagA$^+$ genera un entorno celular caracterizado por proliferación descontrolada, inestabilidad genómica, inhibición de apoptosis, promoción de la liberación de ROS/RNS, alteración de la diferenciación y adquisición de propiedades de células tumorales[86] (Tabla 2).

Tabla 2.
Mecanismos celulares y moleculares implicados en la oncogénesis gástrica mediado por *H. pylori*

Mecanismo celulares y moleculares	Mecanismo específico
Respuesta inflamatoria	El *H. pylori* desencadena respuestas inflamatorias crónicas, esto provoca la infiltración de células inflamatorias y la liberación de citocinas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS). Los mediadores inflamatorios activan vías de señalización oncogénicas, causan daño al ADN y promueven la invasión de células tumorales. Las respuestas inflamatorias también interactúan con el estrés oxidativo y la inestabilidad genómica
Estrés oxidativo	El *H. pylori* induce estrés oxidativo mediante la sobreproducción de ROS y RNS. Esto provoca daño en el ADN, inestabilidad genómica, alteración de las defensas antioxidantes y trastornos metabólicos
Daño del ADN	La infección por *H. pylori* causa daño oxidativo al ADN, roturas de doble cadena, daño por restricción y digestión ribosomal, e inestabilidad de microsatélites (MSI). La inestabilidad genómica favorece el desarrollo del cáncer gástrico y el *H. pylori* altera los mecanismos de reparación del ADN

Nota: Tomado y adaptado de Malfertheiner *et al.*[8].

Se ha planteado la hipótesis que los genomas de *H. pylori* de las antiguas cepas asiáticas eran menos carcinogénicos que los de las cepas asiáticas y europeas actuales, más asociadas al CG. Esta diferencia podría reflejarse en las elevadas tasas de CG observadas en Corea y Japón, donde las cepas de *H. pylori* poseen la proteína CagA^{+} con motivos EPIYA-D, los cuales se asocian a una mayor fosforilación y riesgo de CG. Aunque el genotipo de las cepas asiáticas ancestrales no se conoce, se asume que su virulencia y su potencial carcinogénico eran bajos[99]. Estos investigadores vinculan la aparición de variantes virulentas con la adquisición del islote de patogenicidad *CagPAI* en el genoma bacteriano. La evidencia actual sugiere que la evolución secular de las cepas asiáticas antiguas difirió entre Asia y América en ambas regiones, el *CagPAI* fue insertado en el genoma, pero la proteína CagA^{+} de las cepas asiáticas orientales presenta un motivo EPIYA-D, mientras que la versión occidental contiene uno o más motivos EPIYA-C. Estudios recientes respaldan una posible vía evolutiva del segmento EPIYA-D mediante reordenamientos de secuencias dentro del gen cagA, insinuando que el tipo amerindio pudo representar un intermediario en dicha transición[100].

De la misma manera, la proteína VacA^{+} es fundamental en la patogénesis gástrica, siendo considerada un potente factor de virulencia, encargado de translocar al citoplasma y ocasionar vacuolas intracelulares, induciendo injuria en la mitocondria, apoptosis y supresión en la activación de los LT[101].

Asimismo, hay que tener en cuenta la epigenética del CG, dado que los *oncocarriers* predisponen a un mayor riesgo de padecer CG. En ese orden de ideas, el estudio conducido por Usui *et al.*[102] revela que los individuos que albergan las mutaciones en los genes: *BRCA1*, *BRCA2*, *APC*, *ATM*, *CDH1*, *MSH6*, *MLH1*, *MSH2*, *PTEN* y *PALB2* y la interacción con *H. pylori* fueron asociados con una probabilidad de riesgo para CG (16,01; 95 %, IC: 2,22-29,81; $p = 0,02$). Además, del riesgo acumulado a la edad de 85 años de los individuos infectados por *H. pylori* frente a los que no albergan los *oncocarriers* (45,5 % [95 % IC: 20,7-62,6] vs. 14,4 % [95 % IC: 12,2-16,6]). Este concepto es sumamente importante, dado que la erradicación de *H. pylori* tiene un efecto beneficioso sustancial en la reducción del riesgo de CG en este escenario.

Inflamación y respuesta maladaptativa del sistema inmune

La carcinogénesis gástrica es un proceso fisiopatológico maladaptativo de la respuesta inmune frente a la infección por *H. pylori*, en el cual la alteración del microbioma, la desregulación de las vías de señalización celular y la evasión inmune constituyen el combustible de la carcinogénesis gástrica[103]. La exposición a factores medioambientales, como el fumar, el consumo de alcohol, la comida ultraprocesada o la baja acidificación, conduce a cambios en el microambiente gástrico y en el metaboloma del plasma, lo cual modula la predisposición a CG[104,105]. Los polimorfismos del huésped (IL-1b), genes de reparación del ADN y otros genes de línea germinal[102,106-108], así como la heterogeneidad bacteriana y los factores de virulencia[83,109,110], también participan en esta compleja interconexión oncogénica. La convergencia de estos factores puede conducir al desarrollo del CG a través de la desregulación del sistema inmune y de las vías de señalización celular canónicas de proliferación, supervivencia, angiogénesis, senescencia y metástasis[8,9,103,111]. La evidencia reciente revela que la dinámica del microbioma desempeña un papel clave en la carcinogénesis gástrica[112,113].

La bacteria *H. pylori* es persistente en el estómago, ya que posee una maquinaria molecular con capacidad para la evasión de la respuesta inmune[8,9,114]. En particular, se ha observado que los cambios licitados por la infección de *H. pylori* como la inflamación crónica, alteración del pH, disminución de los niveles de pepsina, producción de las especies reactivas de oxígeno/nitrógeno (ROS/RNS), impacto en el microbioma gástrico y daño de los aductos del ADN[103]. Las alteraciones genéticas inducidas por ROS son una característica esencial de la carcinogénesis gástrica. Alrededor del 50 % de los CG presentan inestabilidad cromosómica (INC), seguido por la inestabilidad de microsatélites (IMC), con un 21 %[115-117], lo que sugiere que el desequilibrio a nivel genético y molecular es extremadamente alto en la carcinogénesis gástrica. Lo anterior se ve

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10135

impactado directamente por la disrupción de los mecanismos de reparación del ADN, tales como las vías de reparación no homólogas, la unión final alternativa, la recombinación homóloga y la reparación de escisión de nucleótido (REN)[118].

Los sistemas de evasión de *H. pylori* son mecanismos bien equipados, con un arquetipo complejo y bien desarrollado, que le permiten escapar a la vigorosa respuesta orquestada por un sistema inmune innato y adaptativo, que conlleva el desarrollo y la progresión de las CPMG[9,103,119]. En ese contexto, un microambiente heterogéneo e inmunosupresor, altamente hipóxico y ácido por metabolitos como ácido láctico, que favorece el crecimiento tumoral, promueve la supervivencia, la senescencia y la resistencia al tratamiento (quimioterapia o inmunoterapia)[108,116,120]. El *H. pylori* evade la vigilancia inmune mediante la supresión de vías fundamentales de la inmunidad innata, el cual perpetua la inflamación crónica[8,9,119]. Los LPS y la flagelina del *H. pylori* puede inducir una respuesta inflamatoria vía TLR4 y TLR5; no obstante, son desapercibidos por la vigilancia del sistema inmune y no generan una respuesta inflamatoria adecuada[9,121-124]. Cuando el *H. pylori* activa el TLR2, esta conduce a una respuesta anti-inflamatoria y una respuesta antimicrobiana mediante la expresión de IL-10[125]; sin embargo, no siempre ocurre.

El colesterol-glucosyltransferasa-α de *H. pylori* extrae el colesterol de las células del huésped, conduciendo a una disrupción de los lípidos, por los cuales son requeridos para la transducción de las vías de señalización canónicas de citocinas anti-inflamatorias y anti-microbianas como: IFN-γ, IFN-β, IL-6, e IL-22[126,127]. Por otro lado, CagA$^+$ induce las células T CD8$^+$ residentes tisulares reduciendo la carga bacteriana con el costo de incrementar la inflamación tisular[128]. La depleción de los LT CD8$^+$ incrementa la colonización bacteriana; por lo tanto, solo la disminución de LT CD8$^+$, pero no la de LT CD4$^+$, resulta en una disminución de la expresión de IFNγ e IL-1β. Después de 3 meses, estos LT que controlan la infección son reemplazados gradualmente por LT CD4$^+$ y Tregs, lo que estabiliza un estado proinflamatorio y antiinflamatorio en una adaptación equilibrada y tolerogénica del huésped[128].

Otras formas de colonización y evasión del sistema inmune se deben en gran medida a que la respuesta inmune innata está gobernada por los receptores tipo *Toll-like* (TLRs), los receptores de dominio de oligomerización de unión a un nucleótido citosólico (NLRs) y el gen inducible de ácido retinoico (RIG-I) que facilitan evadir la primera línea de defensa del sistema inmune. El *H. pylori* tiene la capacidad de suprimir la respuesta inmune mediante la inhibición de los receptores de ácidos nucleicos, del estimulador de los genes del interferón (STING) y del RIG-I; probablemente, a través de la supresión de la vía de señalización del regulador de interferón factor 3 (IRF3) y de la regulación elevada de proteínas que contienen motivos α-helicoidales en el dominio transmembrana o C-terminal, un supresor reconocido de STING[103]. Por otro lado, el *H. pylori*, a través de los LPS, suprime la función del TLR4; el componente bacteriano del LPS (lípido A) puede unirse a la anexina A5, conduciendo al secuestro del TLR4 por la mediación del complejo LPS-Anexina A5, permitiendo la evasión inmune[129].

Las células naturales *killer* del grupo 2 (NKG2D) forman parte del mecanismo de vigilancia inmune para la detección y eliminación de células cancerosas[103]. Durante la infección por *H. pylori*, la alta expresión de sus ligandos y la actividad proteolítica de las metaloproteasas de las células epiteliales gástricas disminuyen la capacidad de las células NK para detectar y eliminar células con daño en el ADN o en sus proteínas, lo que contribuye a un microambiente gástrico significativamente protumoral[130,131]. Finalmente, *H. pylori* mejora la expresión de HLA-C (antígeno leucocitario humano clase C) en la superficie celular del CG para evadir las células NK mediante la unión de HLA-C a los receptores inhibitorios Ig-like de las células NK[132]. La infección por *H. pylori*, influye sobre los neutrófilos para secretar citocinas proinflamatorias y altamente inmunosupresoras; como la IL-6, la IL-10 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual participan en la modulación del microambiente gástrico y el desarrollo y función de ciertas células, como las células dendríticas, a partir de la inhibición de la vía de señalización del JAK/STAT3, favoreciendo una disminución de los LT citotóxicos CD8$^+$ y los LT CD4$^+$[9,111,119,133].

Adicionalmente, en el microambiente gástrico las células inmunes expresan dos importantes moléculas inmunosupresoras y sus respectivas vías de señalización, tanto PD-L1/PD-1 (*programmed death-ligand* 1/*cell death protein* 1) como CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein* 4)[9,103,108,116]. Estas moléculas promueven la evasión inmune, supervivencia celular, proliferación y resistencia a los fármacos[134,135]. Por su parte, los CAF (*cancer-associated fibroblasts*; por sus siglas en inglés), secretan citocinas proinflamatorias, participan en la transición epitelial-mesenquimal e influyen en la reprogramación metabólica, en un proceso denominado "***paligenosis***", implicado en la apoptosis[130,133,136].

La composición del microbioma también juega un rol trascendental en la carcinogénesis gástrica. En un estómago sano está definida por la filogenia de 5 bacterias: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Fusobacteria*, y de 6 géneros: *Neisseria*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* y *Veillonella*[137,138] (Figura 3). Los cambios iniciales desencadenados por la infección de *H. pylori*, son descritos como modificaciones en la composición, abundancia relativa e interacción funcional del microbioma gástrico descrito por la diversidad α y β a medida que progresan las condiciones premalignas hasta el CG[139-141]. Esos cambios pueden facilitar la inflamación crónica por la infiltración de células inmunes de predominio de PMN, la liberación de citocinas, el incremento de la producción de ROS, el daño a los aductos del ADN y la disrupción de la homeostasis epitelial; todo lo anterior conduce a establecer un microambiente gástrico que facilita el desarrollo y la progresión de CG[9,103]. Es necesario subrayar que, la abundancia de *H. pylori* es elevada en los estadios iniciales (gastritis superficial) del desarrollo del CG y disminuye con la progresión de la carcinogénesis[139,141,142]. Los cambios de la diversidad microbiana se ha determinado un microambiente enriquecido por *Acinetobacter*, *Fusobacterium*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Selenomonas* y *Veillonella*) o disminuido por *Helicobacter*, *Bifidobacterium*, *Bacillus* y *Blautia*), alrededor de los diferentes estadios del desarrollo de CG[139,143-145].

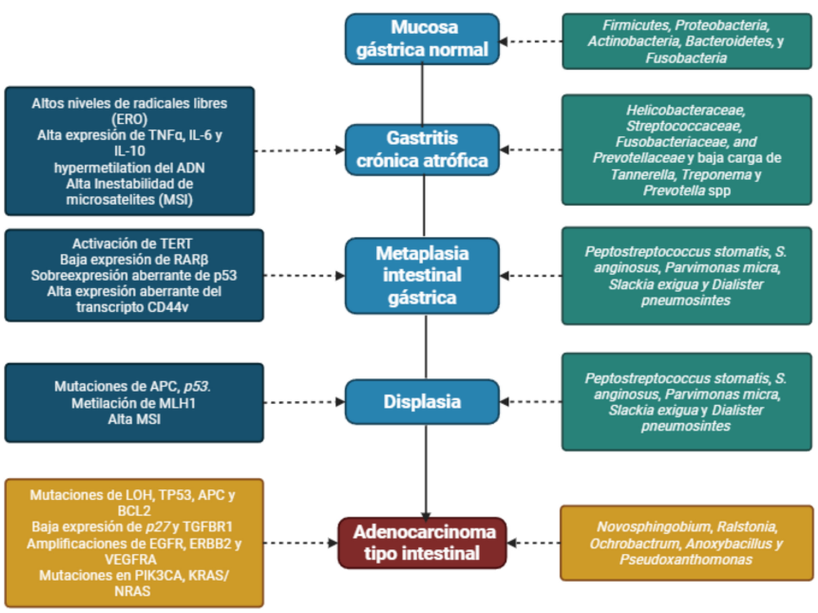


Figura 3.
La influencia de la genómica, la epigenómica y el microbioma en el modelo de Correa

Nota: Tomado y adaptado de Riquelme *et al* [175]. Creado por los autores con www.bioRender.com

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10135

Finalmente, los andrógenos protegen de la inflamación gástrica inducida por *H. pylori* mediante la modulación de los ILC2 (células linfoides innatas tipo 2); de tal forma que, la inflamación en el sexo masculino sea de mayor gravedad y se presenten condiciones premalignas, como la atrofia gástrica y la metaplasia[146]. De acuerdo con los autores del estudio, estos hallazgos indican que las ILC2 actúan como reguladores maestros de la inflamación gástrica inducida por *H. pylori* y resaltan su papel en la dirección de las diferencias sexuales en la progresión de la enfermedad predisplásica[146].

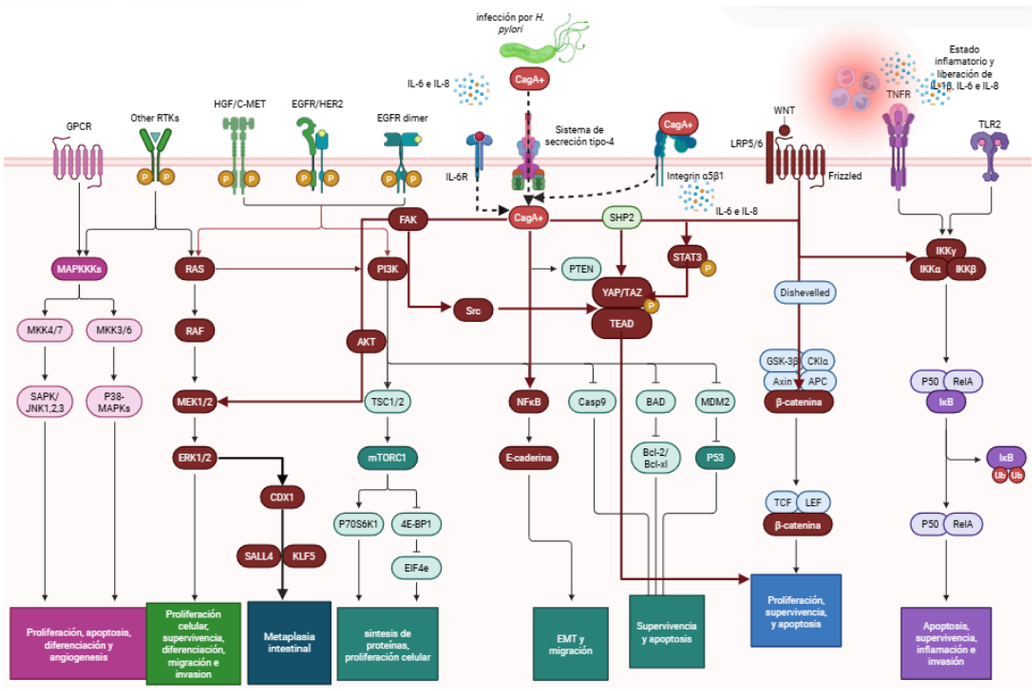
Vías de señalización celular y molecular inducidas por *Helicobacter pylori* que contribuyen a la carcinogénesis gástrica

El CG se caracteriza como una enfermedad altamente heterogénea y compleja desde el punto de vista de la patobiología celular y molecular, caracterizada por un aumento de la inestabilidad cromosómica, la expresión de marcadores mesenquimales, las alteraciones genéticas y epigenéticas y la proliferación celular anárquica[103]. La desregulación de las vías canónicas celulares es trascendental en las células epiteliales gástricas y en los CAF, que termina afectando la carcinogénesis gástrica[103,136]. La compleja interconexión celular y la modulación del microambiente gástrico favorecen en el desarrollo del CG. Inicialmente, la interacción de *H. pylori* con la célula epitelial altera las vías de señalización celular oncogénicas y constituye la columna vertebral de la carcinogénesis gástrica[103].

Las principales vías de señalización alteradas son: JAK-STAT, WNT/β-catenina, PI3K/AKT/mTOR, Hipo/YAP/TAZ y RAS/RAF/ERK[111,147]. La activación de estas vías se produce mediante la acción directa de CagA$^+$ que activa inmediatamente la oncoproteína SHP2 (también conocida como PTPN11), que media la señalización aberrante de ERK66, activa la señalización de AKT, que promueve la señalización de WNT67, inhibe el homólogo b de PAR1 (PAR1b), que altera la interacción y polaridad intercelular y agota la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), lo que permite una transición epitelial-mesenquimal[148,149]. Estos efectos pro-oncogénicos directos promueven la inestabilidad genética y epigenética con mutaciones genéticas divergentes, como en las vías de señalización de ERK y WNT, que ya no requieren CagA$^+$ (ni bacterias) para la posterior transformación maligna (el modelo de "*hit and run*")[90,150]. Del mismo modo, la infección por *H. pylori*-CagA$^+$ también se asocia con una mayor prevalencia de mutaciones de *p53* en el CG en comparación con la infección por CagA-[151]. Además, CagA media la secreción de *Sonic hedgehog* (SHH) desde las células parietales, lo que puede inducir la expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) en un tipo de células metaplásicas específicas del estómago llamadas células de metaplasia que expresan polipéptidos espasmolíticos (SPEM). El PD-L1 regula negativamente los LT citotóxicos, lo que podría promover la supervivencia de las células SPEM[135] (Figura 4 y Tabla 3).

Figura 4.
Principales vías de señalización mediadas por la infección de *H. pylori* involucradas en la carcinogénesis gástrica

Las principales vías de señalización implicadas en la carcinogénesis gástrica que se describen en la figura son: JAK/STAT3, NF-kB, YAP/TAZ y WNT/β-catenina



Fuente: Elaborado por los autores. Creado con www.bioRender.com

Tabla 3.
Vías de señalización celular y molecular en la carcinogénesis gástrica

Vía de señalización	Mecanismos patogénicos inducidos por *H. pylori*
STAT3	*H. pylori* activa la vía STAT3 mediante la regulación alta de IL-6, y la activación de SHP-2 mediado por CagA y la interacción con el TLR2. La regulación de STAT3 se describe a continuación mediante los genes que intervienen en el desarrollo, la proliferación, la diferenciación, la transición epitelial-mesenquimal, la invasión y la metástasis.
NF-kB	*H. pylori* activa el NF-κB mediante la activación directa por CagA, la quinasa IKK y la sobreexpresión de factores proinflamatorios. El NF-κB regula transcripcionalmente genes implicados en la progresión del ciclo celular y en la inhibición de la apoptosis, y se regula de forma cruzada con otras vías de señalización tumoral.
WNT-β catenina	*H. pylori* activa la vía Wnt/β-catenina mediante la acumulación mediada por CagA y la translocación nuclear de β-catenina. La activación de esta vía altera la regulación del ciclo celular, inhibe la apoptosis, induce la EMT y promueve la proliferación, la motilidad y la invasión de células tumorales. La regulación cruzada entre Wnt/β-catenina y otras vías potencian los efectos oncogénicos.
Otras vías de señalización implicadas	*H. pylori* activa vías de señalización adicionales, como las vías MAPK (ERK, JNK, p38), PI3K/Akt, Hippo y otras (HGF/Met, TGF-β, Hedgehog, Notch). Estas vías participan en la regulación de la proliferación, la supervivencia, la migración, la invasión, la diferenciación, la apoptosis, las propiedades de las células madre y el mapeo de microARN y presentan complejas interacciones de regulación cruzada entre sí y con las vías clásicas.

Fuente: Tomado y adaptado de Duan *et al.*[111].

Por otro lado, en una reciente investigación se demostró que *H. pylori* podría activar el eje PIEZO1-YAP1-CTGF a través de NF-κB, se remodela el microambiente del CG para promover su desarrollo y progresión[152]. La infección por *H. pylori* también puede estimular la expresión de RASAL2 a través de la vía dependiente de NF-κB, potenciando la carcinogénesis gástrica mediante la señalización de β-catenina[153].

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10135

Huésped: mutación de SNP en genes reguladores inmunes, *reprimo* y otros supresores tumorales

Las investigaciones colombianas han demostrado la existencia de mutaciones en genes involucrados en la respuesta inmune, como IL1β511T, TNF-α, IL-6 e IL-10[154]. Los polimorfismos principalmente explorados en Colombia relacionados con la IL-1β, IL-1Rα (receptor antagónico), IL-10, TNF-α, gen supresor *p53*, y los genes de enzimas glutatión S-transferasas (GST), y citocromo p450 (CYP450). Los polimorfismos en genes IL-1β e IL-1Rα, están involucrados en la inflamación crónica desencadenada por la respuesta inmune aberrante hacia *H. pylori*. El grado de respuesta leve o severa, depende de las variantes alélicas. En efecto, algunos polimorfismos en las posiciones -511, -31, +3954 del gen IL-1β han sido especialmente asociados con CG[155,156]. Los genotipos IL-1β -511 T/T e IL-1RN A2/A2 han sido asociados con mayor producción de IL-1β y con una mayor respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica e incremento del riesgo de enfermedad[157,158]. El estudio de Martínez *et al*.[159], en las poblaciones de Tunja y Bogotá determinó que presentaban un alto riesgo de CG. El genotipo más frecuente en ambas poblaciones, tanto en casos como en los controles, fue IL-1β -511C/T. La asociación entre el polimorfismo IL-1β-511 T/T y CG se evidenció únicamente en pacientes de Tunja. En una revisión sistemática y metaanálisis llevada a cabo por Camargo *et al*.[160], demostraron que el polimorfismo de la IL-1β-511T se encuentra fuertemente asociado con una mayor respuesta inflamatoria, lo que aumenta la probabilidad de riesgo en CG. Tanto la IL-1β como el TNF-α son potentes interleucinas proinflamatorias con propiedades supresoras en la producción de ácido gástrico.

La supresión de ácido gástrico ocasionado por IL-1β y TNF-α, favorece a la expansión de *H. pylori* del antro al cuerpo y fondo gástrico, conduciendo a gastritis más extensa y severa. En modelos animales, se ha observado que niveles elevados de IL-1β son suficientes para inducir displasia y CG[161]. Los individuos portadores del alelo IL1B-511T producen altos niveles de IL-1β[162].

En cuanto a TNF-α, se encuentra elevado por la respuesta inflamatoria por *H. pylori*. En los estudios realizados en Colombia, abordados en pacientes de las ciudades de Popayán, Bogotá, Tunja, Barranquilla, Santa Marta y Cartagena, no se ha encontrado evidencia de su asociación con CG[156,163,164]. Por su parte, la IL-10 es una citocina anti-inflamatoria que contrarresta el efecto de las citocinas pro-inflamatorias (TNF-α, IL-1β, IL-6) y se han identificado variantes que influyen en su producción. Los polimorfismos -819 y -1082 de la IL-10 fueron investigados en poblaciones de Tunja y Bogotá, encontrándose predominio del genotipo IL-10 -1082A/A, sin hallazgos de asociación con CG[156,163,164].

El genotipo CagA$^+$/vacAs1m1 identificado como citotóxico en esta bacteria, ha demostrado asociación con CG. Las investigaciones están encaminadas en la asociación de polimorfismos genéticos o variantes alélicas con capacidad de mayor susceptibilidad con su portador para el desarrollo de CG. En efecto, en los individuos infectados por *H. pylori* con CagA$^+$ y VacA$^+$ s1m1 tuvieron niveles más elevados de metilación. La oncoproteína CagA$^+$ hace parte del gen *cagA*. El gen *cagA* hace parte de una región del ADN denominada *CagPAI* (isla de patogenicidad de CagA$^+$) y está presente solo en algunas cepas de *H. pylori*, siendo considerado un marcador de virulencia[165,166]. En Colombia, se ha estimado que el 80 % de la población adulta se encuentra infectada con *H. pylori* y el 70-80 % de las cepas de pacientes sintomáticos son CagA$^+$[165,167]. Se ha revelado que, CagA$^+$ induce rupturas de las uniones intercelulares epiteliales, pérdida de la polaridad celular, incremento de la proliferación celular, y reducción de la apoptosis, y el desarrollo de CG[86,165,166]. Adicionalmente, las proteínas de membrana externa (PME), de algunas cepas de *H. pylori*, que es codificada por babA2 (un gen que no se encuentra en todas las cepas) como BabA$^+$ (*blood-group antigen-binding adhesine*), se adhiere a Lewis (antígeno del grupo sanguíneo) presente en la superficie de las células epiteliales gástricas; por lo tanto, la infección de *H. pylori* con BabA$^+$, incrementa el riesgo de padecer CG[165,166].

Para tener en cuenta los GST, Torres *et al*.[163], estudiaron en los pacientes de la ciudad de Popayán algunas variantes genéticas de GSTM1 y GSTT1. La prevalencia de GSTM1-0 (polimorfismo nulo) fue alta en los pacientes con CG (65,2 %) cuando fue comparada por el grupo control (37,5 %), estableciendo asociación con CG. Por otro lado, Castaño-Molina *et al*.[168] realizaron un estudio en una población de Manizales y no encontraron asociación entre GSTM1-0 y CG, pero sí con el polimorfismo GSTT1-0 y de forma similar con el GSTP1/val, siendo este último, asociado con mayor riesgo de CG.

En relación con los polimorfismos de CYP450, las enzimas CYP1A1 y CYP1A2 participan en la activación de numerosos compuestos procarcinogénicos, convirtiéndolos en metabolitos reactivos con la capacidad de contribuir en la carcinogénesis gástrica. Los alelos CYP1A1*2A y CYP1A1*2C han sido asociados con un aumento del riesgo de neoplasias[156]. Castaño-Molina *et al*[169], en un estudio realizado en el departamento de Caldas, demostraron la asociación entre CG y el alelo C2 de CYP2E1*5α. La presencia simultánea del alelo C2 y el hábito de fumar aumentan el riesgo con CG, y ocurre lo mismo con el alelo CYP1A1*2C. Estos últimos resultados resaltan la importancia de la interacción entre los genes y el ambiente en la expresión del fenotipo y la epigenética del CG[156].

Es importante subrayar, que *p53* es considerado "*guardián del genoma*" por sus múltiples funciones en la regulación celular, ferroptosis, microambiente tumoral, modulación del sistema inmune y la protección del ADN[170]. En un estudio realizado en una población de Manizales, se buscó relacionar las variantes genéticas del *p53* con factores de riesgo ambientales (tabaco, alcohol) y socioeconómicos en el desarrollo del CG en esa región. Los autores no identificaron una asociación entre el polimorfismo del codón 72 de *p53* ni una interacción entre dichas variantes polimórficas y el tabaquismo, el consumo de licor ni el riesgo de CG en esta población[171].

Acerca del gen supresor RPRM (*reprimo*), en un estudio realizado por Schneider *et al*.[172], en el departamento de Nariño, se encontraron niveles más altos de metilación en el gen supresor de tumor RPRM en las muestras de mucosa gástrica de pacientes de las áreas de alto riesgo para CG (Túquerres), a diferencia de las de bajo riesgo (Tumaco).

Otros polimorfismos de genes implicados en la carcinogénesis gástrica, entre los más notables se encuentran los asociados con las ROS/RNS que conducen al daño oxidativo del ADN, metilación aberrante del ADN (principalmente, hipermetilación de las islas de CpG en las regiones promotoras de ciertos genes), lo que conduce al silenciamiento de genes supresores de tumor[156,165].

Conclusiones y nuevos horizontes

El incremento vertiginoso de la investigación sobre la carcinogénesis gástrica y la generación de nueva evidencia han permitido comprender con mayor profundidad los elementos fundamentales del desarrollo y la progresión de esta enfermedad. Cabe resaltar que el CG es una de las enfermedades más heterogéneas y complejas entre los distintos tipos de cáncer desarrollados en el cuerpo humano, desde el punto de vista epidemiológico, preventivo, biológico y sociodemográfico, lo que ha retrasado la introducción de terapias efectivas, como la inmunoterapia, que mejoren la supervivencia de los pacientes. Con relación a esto, resulta imperativa la implementación de un programa de prevención y detección temprana del CG.

Es fundamental comprender los diversos mecanismos patogénicos en el modelo de carcinogénesis gástrica con el fin de dilucidar de forma más estricta y sistemática la historia natural de la enfermedad, pues esto deriva en implementar estrategias de intervención oportunas y efectivas para mitigar la incidencia y mortalidad del CG. Actualmente, la erradicación de *H. pylori* sigue siendo la estrategia más eficaz para la prevención primaria de CG, recomendada por las guías y consensos internacionales de reconocidos expertos, entre ellos Maastricht VI/Florence, Taipéi II y el grupo de trabajo de la IARC/WHO 2026, para evitar la progresión de la carcinogénesis gástrica y por ello se han impulsado iniciativas globales en distintas partes del mundo hacia programas poblacionales de "*screen-and-treat*" el *H. pylori*, que han demostrado reducir la incidencia y mortalidad de CG y ser costoefectivos en áreas de alto riesgo.

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10135

Por último, es menester señalar que, la investigación realizada por décadas en el departamento de Nariño, ha contribuido de forma sustancial para la comprensión de la carcinogénesis gástrica; puesto que, ha permitido aportar elementos de juicio sobre pilares como la coevolución de *H. pylori*, respuesta inmune, factores de virulencia, polimorfismos de interleucinas y factores de riesgo; evidencia que ha dado luz en el denominado "*enigma colombiano*" por establecer el modelo áreas de bajo y alto riesgo, independiente de la alta prevalencia de *H. pylori* en ambas regiones y que la probabilidad de desarrollar CG esta suscrita a innumerables factores que convergen y que aún hacen parte de una línea de investigación fuertemente activa a nivel mundial (Figura 5).

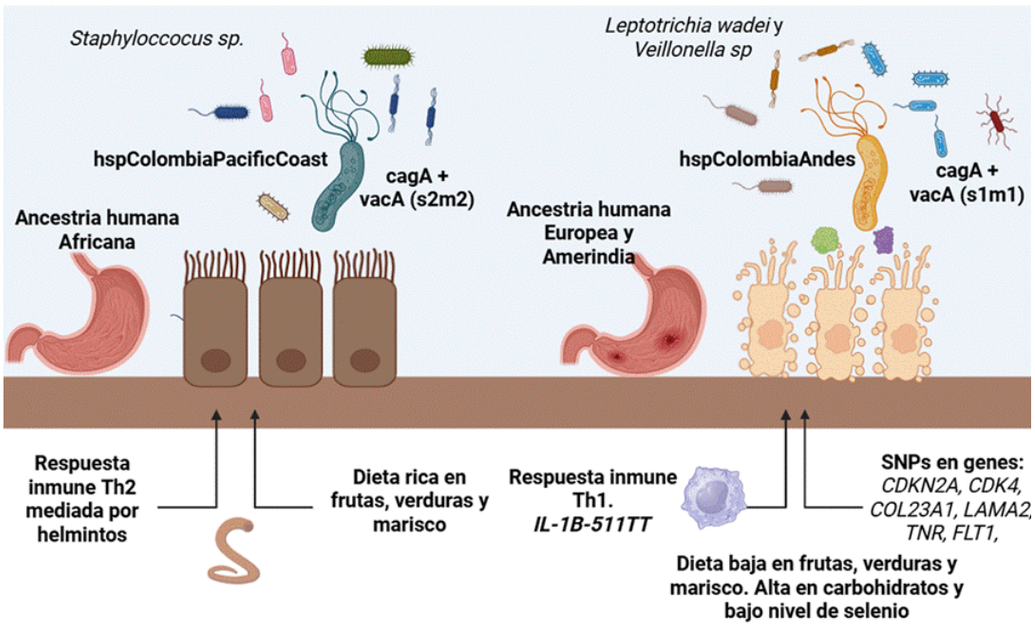


Figura 5.
Modelo de carcinogénesis gástrica basado en el enigma nariñense

Las innumerables investigaciones en la zona andina (Túquerres) y en la costa Pacífica (Tumaco) llevaron a la formulación de la hipótesis del enigma nariñense por Correa, que ha permitido descifrar múltiples mecanismos carcinogénicos que influyen en la progresión del CG en la zona andina. En ese contexto, la ancestría filogenética del *H. pylori*, la respuesta inflamatoria del huésped y los factores medioambientales determinan el desarrollo del CG en la zona Andina; en comparación con la costa pacífica que no desarrollan CG y exhiben una baja incidencia y mortalidad.

Fuente: Elaborado por los autores. Tomado y adaptado de Sablet *et al.*[173], Piazuelo *et al.*[165] y Guzmán *et al.*[174]. Creado con www.bioRender.com

El futuro de la investigación de la carcinogénesis gástrica y las CPMG, se encuentra en las ciencias ómicas que será una herramienta a la vanguardia y será la encargada de transformar la forma de entender la patobiología y la carcinogénesis gástrica en cuanto al microambiente tumoral, el tráfico celular, las citocinas, las quimiocinas y las múltiples vías de transducción de señalización que interactúan simultáneamente en un red compleja y multidimensional en el modelo actual de la carcinogénesis gástrica, detallando que tipos de CPMG serán progresores, regresores o estables en el tiempo según la erradicación de *H. pylori* y designar de forma más precisa la prevención secundaria mediante la vigilancia por endoscopia de las CPMG que verdaderamente van a culminar en CG y poder brindar una terapia dirigida mediante la medicina de precisión a cada paciente.

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024; 74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet [Internet]. 2018; 391(10125):1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
3. de Vries E, Uribe C, Pardo C, Lemmens V, Van de Poel E, Forman D. Gastric cancer survival and affiliation to health insurance in a middle-income setting. Cancer Epidemiol [Internet]. 2015; 39(1):91-96. DOI: 10.1016/j.canep.2014.10.012
4. Bravo LE, Hernández Vargas JA, Collazos P, García LS, Valbuena AM, Acuña L. Survival in stomach cancer: analysis of a national cancer information system and a population-based cancer registry in Colombia. Colomb Med [Internet]. 2022 Dic 20. 53(4):e2025126. DOI: 10.25100/cm.v53i4.5126
5. Bizuayehu HM, Dadi AF, Ahmed KY, Tegegne TK, Hassen TA, Kibret GD, et al. Burden of 30 cancers among men: Global statistics in 2022 and projections for 2050 using population-based estimates. Cancer [Internet]. 2024; 130(21):3708-3723. DOI: 10.1002/cncr.35458
6. Collatuzzo G, Camargo MC, Malvezzi M, Dajti E, Secco M, Boffetta P, et al. Gastric cancer attributable to Helicobacter pylori in 2040. Gut [Internet]. 2026 Ene 28; gutjnl-2025-337499. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-337499
7. Park JY, Georges D, Alberts CJ, Bray F, Clifford G, Baussano I. Global lifetime estimates of expected and preventable gastric cancers across 185 countries. Nat Med [Internet]. 2025; 31(9):3020-3027. DOI: 10.1038/s41591-025-03793-6
8. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, et al. Helicobacter pylori infection. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2023; 9(1):19. DOI: 10.1038/s41572-023-00431-8
9. Wizenty J, Sigal M. Helicobacter pylori, microbiota and gastric cancer — principles of microorganism-driven carcinogenesis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2025; 22(5):296-313. DOI: 10.1038/s41575-025-01042-2
10. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health [Internet]. 2020; 8(2):e180-e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
11. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiol Biomark Prev [Internet]. 2014; 23(5):700-713. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
12. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2023; 20(5):338-349. DOI: 10.1038/s41571-023-00747-0
13. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet [Internet]. 1975 Jul 1; 306(7924):58-60. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)90498-5
14. 14 Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis [Internet]. 2012; 13(1):2-9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
15. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. BMJ [Internet]. 2015; 351:h3867. DOI: 10.1136/bmj.h3867
16. Gu J, He F, Clifford GM, Li M, Fan Z, Li X, et al. A systematic review and meta-analysis on the relative and attributable risk of Helicobacter pylori infection and cardia and non-cardia gastric cancer. Expert Rev Mol Diagn [Internet]. 2023; 23(12):1251-1261. DOI: 10.1080/14737159.2023.2277377
17. Mamun TI, Younus S, Rahman MH. Gastric cancer-Epidemiology, modifiable and non-modifiable risk factors, challenges and opportunities: An updated review. Cancer Treat Res Commun [Internet]. 2024; 41:100845. DOI: 10.1016/j.ctarc.2024.100845
18. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes Control [Internet]. 2008; 19(7):689-701. DOI: 10.1007/s10552-008-9132-y

19. Tan Y, Wei Z, Liu K, Qin Y, Hui W. Lifestyle habits and gastric cancer in an East Asian population: a Mendelian randomization study. Front Oncol [Internet]. 2023; 13:1224753. DOI: 10.3389/fonc.2023.1224753
20. Sharma R, Rakshit B. Global burden of cancers attributable to tobacco smoking, 1990-2019: an ecological study. EPMA J [Internet]. 2022 Dic 15; 14(1):167-182. DOI: 10.1007/s13167-022-00308-y
21. Jia X, Sheng C, Han X, Li M, Wang K. Global burden of stomach cancer attributable to smoking from 1990 to 2019 and predictions to 2044. Public Health [Internet]. 2024; 226:182-189. DOI: 10.1016/j.puhe.2023.11.019
22. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Health [Internet]. 2020; 42:e2020004. DOI: 10.4178/epih.e2020004
23. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. Eur J Cancer Prev [Internet]. 2018; 27(2):124-133. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000290
24. Park SK, Kim MH, Oh CM, Ha E, Yang EH, Hwang WY, et al. The risk of gastric cancer according to changes in smoking status among Korean men. Epidemiol Health [Internet]. 2022; 44:e2022086. DOI: 10.4178/epih.e2022086
25. Dondov G, Lonjid T, Badamjav T, Banzragch U, Tumurbat N, Amarbayasgalan D, et al. Determining Gastric Cancer-Related Risk Factors in Mongolian Population Using ABC(D) Method: A Matched Case-Control Study. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2022; 23(3):807-813. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.3.807
26. Lu L, Mullins CS, Schafmayer C, Zeißig S, Linnebacher M. A global assessment of recent trends in gastrointestinal cancer and lifestyle-associated risk factors. Cancer Commun [Internet]. 2021 Sep 25; 41(11):1137-1151. DOI: 10.1002/cac2.12220
27. Bouras E, Tsilidis KK, Triggi M, Siargkas A, Chourdakis M, Haidich AB. Diet and Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review. Nutrients [Internet]. 2022; 14(9):1764. DOI: 10.3390/nu14091764
28. Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasiliou V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. Chem Biol Interact [Internet]. 2021; 336:109365. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109365
29. Holmes HM, Jove AG, Tan MC, El-Serag HB, Thrift AP. Alcohol consumption and the risk of gastric intestinal metaplasia in a U.S. Veterans population. PloS One [Internet]. 2021 Nov 15; 16(11):e0260019. DOI: 10.1371/journal.pone.0260019
30. Jayasekara H, MacInnis RJ, Lujan-Barroso L, Mayen-Chacon AL, Cross AJ, Wallner B, et al. Lifetime alcohol intake, drinking patterns over time and risk of stomach cancer: A pooled analysis of data from two prospective cohort studies. Int J Cancer [Internet]. 2021 Feb 22; 148(11):2759-2773. DOI: 10.1002/ijc.33504
31. Li Y, Eshak ES, Shirai K, Liu K, Dong JY, Iso H, et al. Alcohol Consumption and Risk of Gastric Cancer: The Japan Collaborative Cohort Study. J Epidemiol [Internet]. 2021; 31(1):30-36. DOI: 10.2188/jea.JE20190304
32. Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Jeong SM, Koo HY, et al. Association of the Frequency and Quantity of Alcohol Consumption With Gastrointestinal Cancer. JAMA Netw Open [Internet]. 2021 Ago 18; 4(8):e2120382. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20382
33. Zhang DW, Dong B, Li Z, Dai DQ. Clinicopathologic features of remnant gastric cancer over time following distal gastrectomy. World J Gastroenterol [Internet]. 2015 May 21; 21(19):5972-5978. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5972
34. Ahn HS, Kim JW, Yoo MW, Park DJ, Lee HJ, Lee KU, et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. Ann Surg Oncol [Internet]. 2008; 15(6):1632-1639. DOI: 10.1245/s10434-008-9871-8
35. Portillo-Miño JD, Cifuentes S, Morales J, Bastidas M, Otero W, Pimentel de Assumpção P, et al. Gastric remnant cancer: a comprehensive narrative review from carcinogenesis to treatment. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2025 Sep 30; 45(3):282-294. DOI: 10.47892/rgp.2025.453.1943
36. Dabo B, Pelucchi C, Rota M, Jain H, Bertuccio P, Bonzi R, et al. The association between diabetes and gastric cancer: results from the Stomach Cancer Pooling Project Consortium. Eur J Cancer Prev [Internet]. 2022; 31(3):260-269. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000703
37. Pelucchi C, La Vecchia C, Bonzi R, Negri E, Corso G, Boccia S, et al. The global gastric cancer consortium: an update from the Stomach cancer Pooling (StoP) project. Eur J Cancer Prev [Internet]. 2024; 33(5):433-437. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000874
38. Tseng CH, Tseng FH. Diabetes and gastric cancer: the potential links. World J Gastroenterol [Internet]. 2014; 20(7):1701-1711. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1701

39. Bae JM. Diabetes History and Gastric Cancer Risk: Different Results by Types of Follow-Up Studies. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2022 May 1; 23(5):1523-1528. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.5.1523
40. Zheng J, Rutegård M, Santoni G, Wallner B, Johansson I, Sund M, et al. Prediabetes and diabetes in relation to risk of gastric adenocarcinoma. Br J Cancer [Internet]. 2019 May 7; 120(12):1147-1152. DOI: 10.1038/s41416-019-0470-1
41. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. Gut [Internet]. 2018; 67(1):28-35. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314605
42. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. BMJ Open [Internet]. 2017; 7(10):e017739. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017739
43. Gao H, Li L, Geng K, Teng C, Chen Y, Chu F, et al. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. Medicine [Internet]. 2022 Dic 9; 101(49):e32228. DOI: 10.1097/MD.0000000000032228
44. Brusselaers N, Khodir Kamal H, Graham D, Engstrand L. Proton pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review, evidence synthesis and life course epidemiology perspective. BMJ Open Gastroenterol [Internet]. 2025 Abr; 12(1):e001719. DOI: 10.1136/bmjgast-2024-001719
45. Duru O, Santoni G, Holmberg D, Birgisson H, Kauppila JH, von Euler-Chelpin M, et al. Long term use of proton pump inhibitors and risk of stomach cancer: population based case-control study in five Nordic countries. BMJ [Internet]. 2026 Ene 21; 392:e086384. DOI: 10.1136/bmj-2025-086384
46. Shin GY, Park JM, Hong J, Cho YK, Yim HW, Choi MG. Use of Proton Pump Inhibitors vs Histamine 2 Receptor Antagonists for the Risk of Gastric Cancer: Population-Based Cohort Study. Am J Gastroenterol [Internet]. 2021 Feb 4; 116(6):1211-1219. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001167
47. Piovani D, Tsantes AG, Schünemann HJ, Bonovas S. Meta-analysis: Use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2022 Dic 31; 57(6):653-665. DOI: 10.1111/apt.17360
48. Sawaid IO, Din Z, Golan E, Ruppin E, Golan-Cohen A, Green I, et al. Association between proton pump inhibitor use and upper gastrointestinal cancer: A matched case-control study accounting for reverse causation and confounding by indication. PLoS Med [Internet]. 2026 Ene 6; 23(1):e1004842. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004842
49. Zhang H, Meng X, Gou D, Liu X, Huang Y, Liu S, Wang H, Li H. A meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the risk of gastric cancer. Medicine. 2025 Jul 11; 104(28):e43053. DOI: 10.1097/MD.0000000000043053
50. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology [Internet]. 2017 Mar 1; 152(4):706-715. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
51. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis. Cancer Causes Control [Internet]. 2013; 24(2):217-231: DOI: 10.1007/s10552-012-0110-z
52. Torres J, Correa P, Ferreccio C, Hernandez-Suarez G, Herrero R, Cavazza-Porro M, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. Cancer Causes Control [Internet]. 2013; 24(2):249-256. DOI: 10.1007/s10552-012-0114-8
53. Griffiths EA, Pritchard SA, Valentine HR, Whitchelo N, Bishop PW, Ebert MP, et al. Hypoxia-inducible factor-1α expression in the gastric carcinogenesis sequence and its prognostic role in gastric and gastro-oesophageal adenocarcinomas. Br J Cancer [Internet]. 2007; 96(1):95-103. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603524
54. Griffiths EA, Pritchard SA, McGrath SM, Valentine HR, Price PM, Welch IM, et al. Hypoxia-associated markers in gastric carcinogenesis and HIF-2alpha in gastric and gastro-oesophageal cancer prognosis. Br J Cancer [Internet]. 2008 Feb 19; 98(5):965-973. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604210
55. Kim SY, Yoo DM, Min C, Choi HG. Association between Coffee Consumption/Physical Exercise and Gastric, Hepatic, Colon, Breast, Uterine Cervix, Lung, Thyroid, Prostate, and Bladder Cancer. Nutrients [Internet]. 2021 Nov 2; 13(11):3927. DOI: 10.3390/nu13113927

56. Shen Z, Liu H, Cao H. Coffee consumption and risk of gastric cancer: an updated meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]. 2015 Abr; 39(2):245-253. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.09.005
57. Li L, Gan Y, Wu C, Qu X, Sun G, Lu Z. Coffee consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Cancer [Internet]. 2015 Oct 19; 15:733. DOI: 10.1186/s12885-015-1758-z
58. Martimianaki G, Bertuccio P, Alicandro G, Pelucchi C, Bravi F, Carioli G, et al. Coffee consumption and gastric cancer: a pooled analysis from the Stomach cancer Pooling Project consortium. Eur J Cancer Prev [Internet]. 2021 Sep 17; 31(2):117-127. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000680
59. He W, Tan X, Yang W, Huang D, Zhang H, Liu H. Exploring modifiable risk factors: insights from Mendelian randomization analyses of gastric cancer in East Asian populations. Discov Oncol [Internet]. 2025 Feb 19; 16(1):210. DOI: 10.1007/s12672-025-01953-1
60. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk—A systematic review. Int J Cancer [Internet]. 2009; 125(3):491-524. DOI: 10.1002/ijc.24445
61. Huang F, Zheng X, Qi Y, Zhang X, Li C, Zheng D, et al. Association between hot beverage intake and gastric cancer risk: a prospective cohort study from the UK Biobank. Food Funct [Internet]. 2026; 17(1):166-175. DOI: 10.1039/d5fo03778f
62. Camargo MC, Burk RF, Bravo LE, Piazuelo MB, Hill KE, Fontham ETH, et al. Plasma selenium measurements in subjects from areas with contrasting gastric cancer risks in Colombia. Arch Med Res [Internet]. 2008 May; 39(4):443-451. DOI: 10.1016/j.arcmed.2007.12.004
63. Gong HY, He JG, Li BS. Meta-analysis of the association between selenium and gastric cancer risk. Oncotarget [Internet]. 2016; 7(13):15600-15605. DOI: 10.18632/oncotarget.7205
64. Hinchliffe A, Vallbona-Vistós M, Alguacil J, Kogevinas M, Uuksulainen S, Aragonés N, et al. Occupational heat exposure and stomach cancer risk in a pooled analysis of two Spanish case-control studies in the stomach cancer pooling project - StoP consortium. Cancer Epidemiol [Internet]. 2025; 99:102938. DOI: 10.1016/j.canep.2025.102938
65. Achtman M, Azuma T, Berg DE, Ito Y, Morelli G, Pan ZJ, et al. Recombination and clonal groupings within Helicobacter pylori from different geographical regions. Mol Microbiol [Internet]. 1999; 32(3):459-470. DOI: 10.1046/j.1365-2958.1999.01382.x
66. Falush D, Stephens M, Pritchard JK. Inference of population structure using multilocus genotype data: linked loci and correlated allele frequencies. Genetics [Internet]. 2003 Ago 1; 164(4):1567-1587. DOI: 10.1093/genetics/164.4.1567
67. Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, et al. Age of the association between Helicobacter pylori and man. PLoS Pathog [Internet]. 2012 May 10; 8(5):e1002693. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002693
68. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. Nature [Internet]. 2007; 445(7130):915-918. DOI: 10.1038/nature05562
69. Moodley Y, Brunelli A, Ghirotto S, Klyubin A, Maady AS, Tyne W, et al. Helicobacter pylori's historical journey through Siberia and the Americas. Proc Natl Acad Sci USA [Internet]. 2021 Jun 22; 118(25):e2015523118. DOI: 10.1073/pnas.2015523118
70. Guzman KA, Daza AP, Gomez RV, Montenegro LM, Pazos A. Whole-genome sequences of Helicobacter pylori isolated from patients with high risk of gastric cancer in the Andes of Nariño, Colombia. Microbiol Resour Announc [Internet]. 2024; 13(8):e0123223. DOI: 10.1128/mra.01232-23
71. Muñoz-Ramírez ZY, Mendez-Tenorio A, Kato I, Bravo MM, Rizzato C, Thorell K, et al. Whole Genome Sequence and Phylogenetic Analysis Show Helicobacter pylori Strains from Latin America Have Followed a Unique Evolution Pathway. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2017 Feb 28; 7:50. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00050
72. Suzuki R, Saitou N, Matsuari O, Shiota S, Matsumoto T, Akada J, et al. Helicobacter pylori genomes reveal Paleolithic human migration to the east end of Asia. iScience [Internet]. 2022; 25(7):104477. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104477
73. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, et al. Traces of human migrations in Helicobacter pylori populations. Science [Internet]. 2003; 299(5612):1582-1585. DOI: 10.1126/science.1080857

74. Linz B, Vololonantenainab CRR, Seck A, Carod JF, Dia D, Garin B, et al. Population genetic structure and isolation by distance of Helicobacter pylori in Senegal and Madagascar. PloS One [Internet]. 2014; 9(1):e87355. DOI: 10.1371/journal.pone.0087355
75. Nell S, Eibach D, Montano V, Maady A, Nkwescheu A, Siri J, et al. Recent acquisition of Helicobacter pylori by Baka pygmies. PLoS Genet [Internet]. 2013; 9(9):e1003775. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003775
76. Thorpe HA, Tourrette E, Yahara K, Vale FF, Liu S, Oleastro M, et al. Repeated out-of-Africa expansions of Helicobacter pylori driven by replacement of deleterious mutations. Nat Commun [Internet]. 2022; 13(1):6842. DOI: 10.1038/s41467-022-34475-3
77. Devi SM, Ahmed I, Francalacci P, Hussain MA, Akhter Y, Alvi A, et al. Ancestral European roots of Helicobacter pylori in India. BMC Genomics [Internet]. 2007 Jun 20; 8:184. DOI: 10.1186/1471-2164-8-184
78. Tay CY, Mitchell H, Dong Q, Goh KL, Dawes IW, Lan R. Population structure of Helicobacter pylori among ethnic groups in Malaysia: recent acquisition of the bacterium by the Malay population. BMC Microbiol [Internet]. 2009 Jun 19; 9(1):126. DOI: 10.1186/1471-2180-9-126
79. Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL, et al. The 5300-year-old Helicobacter pylori genome of the Iceman. Science [Internet]. 2016; 351(6269):162-165. DOI: 10.1126/science.aad2545
80. Gutiérrez-Escobar AJ, Velapatiño B, Borda V, Rabkin CS, Tarazona-Santos E, Cabrera L, et al. Identification of New Helicobacter pylori Subpopulations in Native Americans and Mestizos From Peru. Front Microbiol [Internet]. 2020 Dic 13; 11:601839. DOI: 10.3389/fmicb.2020.601839
81. Breurec S, Guillard B, Hem S, Brisse S, Dieye FB, Huerre M, et al. Evolutionary history of Helicobacter pylori sequences reflect past human migrations in Southeast Asia. PloS One [Internet]. 2011 Jul 19; 6(7):e22058. DOI: 10.1371/journal.pone.0022058
82. Moodley Y, Linz B, Yamaoka Y, Windsor HM, Breurec S, Wu JY, et al. The peopling of the Pacific from a bacterial perspective. Science [Internet]. 2009; 323(5913):527-530. DOI: 10.1126/science.1166083
83. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010; 7(11):629-641. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.154
84. Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in health and disease. Gastroenterology [Internet]. 2009 May 1; 136(6):1863-1873. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.073
85. Reyes VE. Helicobacter pylori and Its Role in Gastric Cancer. Microorganisms [Internet]. 2023 Abr 17; 11(5):1312. DOI: 10.3390/microorganisms11051312
86. Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis. Cell Mol Immunol [Internet]. 2019 Dic 5; 17(1):50-63. DOI: 10.1038/s41423-019-0339-5
87. Backert S, Haas R, Gerhard M, Naumann M. The Helicobacter pylori Type IV Secretion System Encoded by the cag Pathogenicity Island: Architecture, Function, and Signaling. En: Backert, S., Grohmann, E. (eds). Type IV Secretion in Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. vol 413. Cham (CHE): Springer; 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-75241-9_8
88. Backert S, Tegtmeyer N. Type IV Secretion and Signal Transduction of Helicobacter pylori CagA through Interactions with Host Cell Receptors. Toxins [Internet]. 2017 Mar 24; 9(4):115. DOI: 10.3390/toxins9040115
89. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in Helicobacter pylori pathogenesis. Cell Microbiol [Internet]. 2008; 10(8):1573-1581. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2008.01156.x
90. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. Cell Host Microbe [Internet]. 2014 Mar 1; 15(3):306-316. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.008
91. Mueller D, Tegtmeyer N, Brandt S, Yamaoka Y, De Poire E, Sgouras D, et al. c-Src and c-Abl kinases control hierarchic phosphorylation and function of the CagA effector protein in Western and East Asian Helicobacter pylori strains. J Clin Invest [Internet]. 2012 Mar 1; 122(4):1553-1566. DOI: 10.1172/JCI61143
92. Zhao H, Liu S, Shan J, Zhang J, Wu Q, Zhang J, et al. Augmented recruitment of host Grb2 by Helicobacter pylori tyrosine phosphorylated CagA EPIYA-D motif promotes cellular oncogenic transformation. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis [Internet]. 2025 Nov; 1871(8):168018. DOI: 10.1016/j.bbadis.2025.168018
93. Nagase L, Hayashi T, Senda T, Hatakeyama M. Dramatic increase in SHP2 binding activity of Helicobacter pylori Western CagA by EPIYA-C duplication: its implications in gastric carcinogenesis. Sci Rep [Internet]. 2015 Oct 28; 5(1):15749. DOI: 10.1038/srep15749

94. Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, Komura D, Tahmina K, Wu W, et al. Helicobacter pylori CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. Cell Host Microbe [Internet]. 2021 Jun; 29(6):941-958.e10. DOI: 10.1016/j.chom.2021.04.006
95. Rajaei A, Mahdavi P, Chimehrad R, Zakeri M, Sadeghloo Z, Mojarad EN. A vicious cycle inducer in gastric pathogenesis: implication of Helicobacter pylori. Arch Microbiol [Internet]. 2026 Ene 12; 208(2):122. DOI: 10.1007/s00203-025-04662-z
96. Murata-Kamiya N, Hatakeyama M. Helicobacter pylori-induced DNA double-stranded break in the development of gastric cancer. Cancer Sci [Internet]. 2022; 113(6):1909-1918. DOI: 10.1111/cas.15357
97. Takahashi-Kanemitsu A, Lu M, Knight CT, Yamamoto T, Hayashi T, Mii Y, et al. The Helicobacter pylori CagA oncoprotein disrupts Wnt/PCP signaling and promotes hyperproliferation of pyloric gland base cells. Sci Signal [Internet]. 2023; 16(794): eabp9020. DOI: 10.1126/scisignal.abp9020
98. Tran SC, Bryant KN, Cover TL. The Helicobacter pylori cag pathogenicity island as a determinant of gastric cancer risk. Gut Microbes [Internet]. 2024 Feb 23; 16(1):2314201. DOI: 10.1080/19490976.2024.2314201
99. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1996; 93(25):14648-14653. DOI: 10.1073/pnas.93.25.14648
100. Furuta Y, Konno M, Osaki T, Yonezawa H, Ishige T, Imai M, et al. Microevolution of virulence-related genes in Helicobacter pylori familial infection. PLoS One [Internet]. 2015 May 15; 10(5):e0127197. DOI: 10.1371/journal.pone.0127197
101. Ansari S, Yamaoka Y. Role of vacuolating cytotoxin A in Helicobacter pylori infection and its impact on gastric pathogenesis. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2020; 18(10):987-996. DOI: 10.1080/14787210.2020.1782739
102. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, et al. Helicobacter pylori, homologous-recombination genes, and gastric cancer. N Engl J Med [Internet]. 2023 Mar 29; 388(13):1181-1190. DOI: 10.1056/NEJMoa2211807
103. Maubach G, Kanthasamy AK, Gogia S, Naumann M. The enigma of maladaptation in gastric pathophysiology. Trends Cancer [Internet]. 2025; 11(5):448-461. DOI: 10.1016/j.trecan.2025.01.014
104. Yu Y, Zheng Z, Gao X, Gu Y, Zhang M, Hu B, et al. Plasma metabolomic signatures of H. pylori infection, alcohol drinking, smoking, and risk of gastric cancer. Mol Carcinog [Internet]. 2024 Dic 4; 64(3):463-474. DOI: 10.1002/mc.23851
105. Huang RJ, Laszkowska M, In H, Hwang JH, Epplein M. Controlling gastric cancer in a world of heterogeneous risk. Gastroenterology [Internet]. 2023; 164(5):736-751. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.018
106. Clyne M, Rowland M. The Role of Host Genetic Polymorphisms in Helicobacter pylori Mediated Disease Outcome. En: Kamiya S, Backert S (eds). Helicobacter pylori in Human Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1149, Cham (CHE): Springer; 2019. DOI: 10.1007/5584_2019_364
107. de Oliveira Barboza MM, Ferreira da Costa R, Por Deus Gomes JP, Rodríguez Burbano RM, de Barros Silva PG, Barem Rabenhorst SH. Host repair polymorphisms and H. pylori genes in gastric disease outcomes: who are the guardian and villains? Gene [Internet]. 2025; 933:148977. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148977
108. Zavros Y, Merchant JL. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 Mar 14; 19(7):451-467. DOI: 10.1038/s41575-022-00591-0
109. Islam JM, Yano Y, Okamoto A, Matsuda R, Shiraishi M, Hashimoto Y, et al. Evidence of Helicobacter pylori heterogeneity in human stomachs by susceptibility testing and characterization of mutations in drug-resistant isolates. Sci Rep [Internet]. 2024 May 27; 14(1):12066. DOI: 10.1038/s41598-024-62200-1
110. Sharafutdinov I, Tegtmeyer N, Linz B, Rohde M, Vieth M, Tay ACY, et al. A single-nucleotide polymorphism in Helicobacter pylori promotes gastric cancer development. Cell Host Microbe [Internet]. 2023; 31(8):1345-1358.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2023.06.016
111. Duan Y, Xu Y, Dou Y, Xu D. Helicobacter pylori and gastric cancer: mechanisms and new perspectives. J Hematol Oncol [Internet]. 2025 Ene 23; 18(1):10. DOI: 10.1186/s13045-024-01654-2

112. Zhou X, Shen X, Johnson JS, Spakowicz DJ, Agnello M, Zhou W, et al. Longitudinal profiling of the microbiome at four body sites reveals core stability and individualized dynamics during health and disease. Cell Host Microbe [Internet]. 2024; 32(4):506-526.e9. DOI: 10.1016/j.chom.2024.02.012
113. Castaño-Rodríguez N, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM, Kaakoush NO. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. Sci Rep [Internet]. 2017 Nov 21; 7(1):15957. DOI: 10.1038/s41598-017-16289-2
114. Neuper T, Frauenlob T, Posselt G, Horejs-Hoeck J. Beyond the gastric epithelium: the paradox of Helicobacter pylori-induced immune responses. Curr Opin Immunol [Internet]. 2022 Jun; 76:102208. DOI: 10.1016/j.coi.2022.102208
115. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature [Internet]. 2014 Jul 23; 513(7517):202-209. DOI: 10.1038/nature13480
116. Yasuda T, Wang YA. Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: implications for therapy development. Trends Cancer [Internet]. 2024 Jul 9; 10(7)627-642. DOI: 10.1016/j.trecan.2024.03.008
117. Wang Q, Liu G, Hu C. Molecular classification of gastric adenocarcinoma. Gastroenterol Res [Internet]. 2019; 12(6):275-282. DOI: 10.14740/gr1187
118. Prosz A, Sahgal P, Huffman BM, Sztupinszki Z, Morris CX, Chen D, et al. Mutational signature-based identification of DNA repair deficient gastroesophageal adenocarcinomas for therapeutic targeting. NPJ Precis Oncol [Internet]. 2024 Abr 8; 8(1):87. DOI: 10.1038/s41698-024-00561-6
119. Peek RM, Fiske C, Wilson KT. Role of innate immunity in Helicobacter pylori-induced gastric malignancy. Physiol Rev [Internet]. 2010; 90(3):831-858. DOI: 10.1152/physrev.00039.2009
120. Karkhah A, Ebrahimpour S, Rostamtabar M, Koppolu V, Darvish S, Vasigala VKR, et al. Helicobacter pylori evasion strategies of the host innate and adaptive immune responses to survive and develop gastrointestinal diseases. Microbiol Res [Internet]. 2019; 218:49-57. DOI: 10.1016/j.micres.2018.09.011
121. Lee SK, Stack A, Katzowitsch E, Aizawa SI, Suerbaum S, Josenhans C. Helicobacter pylori flagellins have very low intrinsic activity to stimulate human gastric epithelial cells via TLR5. Microbes Infect [Internet]. 2003 Dic; 5(15):1345-1356. DOI: 10.1016/j.micinf.2003.09.018
122. Andersen-Nissen E, Smith KD, Strobe KL, Barrett SLR, Cookson BT, Logan SM, et al. Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. Proc Natl Acad Sci USA [Internet]. 2005 Jun 13; 102(26):9247-9252. DOI: 10.1073/pnas.0502040102
123. Gewirtz AT, Yu Y, Krishna US, Israel DA, Lyons SL, Peek RM. Helicobacter pylori flagellin evades toll-like receptor 5-mediated innate immunity. J Infect Dis [Internet]. 2004; 189(10):1914-1920. DOI: 10.1086/386289
124. Cullen TW, Giles DK, Wolf LN, Ecobichon C, Boneca IG, Trent MS. Helicobacter pylori versus the host: remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa. PLoS Pathog [Internet]. 2011 Dic 22; 7(12):e1002454. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002454
125. Rad R, Ballhorn W, Voland P, Eisenächer K, Mages J, Rad L, et al. Extracellular and intracellular pattern recognition receptors cooperate in the recognition of Helicobacter pylori. Gastroenterology [Internet]. 2009; 136(7):2247-2257. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.066
126. Morey P, Pfannkuch L, Pang E, Boccellato F, Sigal M, Imai-Matsushima A, et al. Helicobacter pylori depletes cholesterol in gastric glands to prevent interferon gamma signaling and escape the inflammatory response. Gastroenterology [Internet]. 2018; 154(5):1391-1404.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.008
127. Bauer B, Pang E, Holland C, Kessler M, Bartfeld S, Meyer TF. The Helicobacter pylori virulence effector CagA abrogates human β-defensin 3 expression via inactivation of EGFR signaling. Cell Host Microbe [Internet]. 2012; 11(6):576-586. DOI: 10.1016/j.chom.2012.04.013
128. Koch MRA, Gong R, Friedrich V, Engelsberger V, Kretschmer L, Wanisch A, et al. CagA-specific gastric CD8+ tissue-resident T cells control Helicobacter pylori during the early infection phase. Gastroenterology [Internet]. 2023; 164(4):550-566. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.12.016

129. Schmidinger B, Petri K, Lettl C, Li H, Namineni S, Ishikawa-Ankerhold H, et al. Helicobacter pylori binds human annexins via lipopolysaccharide to interfere with Toll-like receptor 4 signaling. PLoS Pathog [Internet]. 2022; 18(2):e1010326. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010326
130. Rhodes JD, Goldenring JR, Lee SH. Regulation of metaplasia and dysplasia in the stomach by the stromal microenvironment. Exp Mol Med [Internet]. 2024 Jun 3; 56(6):1322-1330. DOI: 10.1038/s12276-024-01240-z
131. Anthofer M, Windisch M, Haller R, Ehmann S, Wrighton S, Miller M, et al. Immune evasion by proteolytic shedding of natural killer group 2, member D ligands in Helicobacter pylori infection. Front Immunol [Internet]. 2024; 15:1282680. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1282680
132. Apoorva E, Jacob R, Rao DN, Kumar S. Helicobacter pylori enhances HLA-C expression in human gastric adenocarcinoma cells AGS and can protect them from the cytotoxicity of natural killer cells. Helicobacter [Internet]. 2024; 29(2):e13069. DOI: 10.1111/hel.13069
133. de Assumpção PP, Genta RM, Camargo MC, da Silva JMC, Amieva MR, Rugge M. The landscape of Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis. J Gastrointest Liver Dis [Internet]. 2024; 33(4):524-534. DOI: 10.15403/jgld-5959
134. Escors D, Gato-Cañas M, Zuazo M, Arasanz H, García-Granda MJ, Vera R, et al. The intracellular signalosome of PD-L1 in cancer cells. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2018; 3(1):26. DOI: 10.1038/s41392-018-0022-9
135. Holokai L, Chakrabarti J, Broda T, Chang J, Hawkins JA, Sundaram N, et al. Increased programmed death-ligand 1 is an early epithelial cell response to Helicobacter pylori infection. PLoS Pathog [Internet]. 2019 Ene 31; 15(1):e1007468. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007468
136. Contreras-Panta EW, Choi E, Goldenring JR. The fibroblast landscape in stomach carcinogenesis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2024; 17(5):671-678. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.02.001
137. Ndegwa N, Ploner A, Andersson AF, Zagai U, Andreasson A, Vieth M, et al. Gastric microbiota in a low-Helicobacter pylori prevalence general population and their associations with gastric lesions. Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 2020; 11(7):e00191. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000191
138. Kashiwagi S, Naito Y, Inoue R, Takagi T, Nakano T, Inada Y, et al. Mucosa-associated microbiota in the gastrointestinal tract of healthy Japanese subjects. Digestion [Internet]. 2019 Feb 5; 101(2):107-120. DOI: 10.1159/000496102
139. Liu C, Ng SK, Ding Y, Lin Y, Liu W, Wong SH, et al. Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis. Oncogene [Internet]. 2022 Jun 9; 41(28):3599-3610. DOI: 10.1038/s41388-022-02377-9
140. Xiao W, Ma ZS. Influences of Helicobacter pylori infection on diversity, heterogeneity, and composition of human gastric microbiomes across stages of gastric cancer development. Helicobacter [Internet]. 2022; 27(4):e12899. DOI: 10.1111/hel.12899
141. Zhang X, Li C, Cao W, Zhang Z. Alterations of gastric microbiota in gastric cancer and precancerous stages. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2021; 11:559148. DOI: 10.3389/fcimb.2021.559148
142. Png CW, Lee WJJ, Chua SJ, Zhu F, Yeoh KG, et al. Mucosal microbiome associates with progression to gastric cancer. Theranostics [Internet]. 2022; 12(1):48-58. DOI: 10.7150/thno.65302
143. Li Y, Hu Y, Zhan X, Song Y, Xu M, Wang S, et al. Meta-analysis reveals Helicobacter pylori mutual exclusivity and reproducible gastric microbiome alterations during gastric carcinoma progression. Gut Microbes [Internet]. 2023; 15(1):2197835. DOI: 10.1080/19490976.2023.2197835
144. Li F, Zhu H, Tao K, Xia Y, Liu M, Wang Y, et al. Mucosal microbial microenvironment in early gastric neoplasia and non-neoplastic gastric disease. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021; 36(11):3092-3101. DOI: 10.1111/jgh.15565
145. Wang Z, Gao X, Zeng R, Wu Q, Sun H, Wu W, et al. Changes of the gastric mucosal microbiome associated with histological stages of gastric carcinogenesis. Front Microbiol [Internet]. 2020; 11:997. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00997
146. Duncan BC, Morris MT, Pascoe JL, Khadka S, Wang L, Hu G, et al. Androgen signaling in ILC2s drives sex differences in Helicobacter-induced gastric inflammation and atrophy. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2025; 20(3):101690. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2025.101690
147. Sue S, Shibata W, Maeda S. Helicobacter pylori-induced signaling pathways contribute to intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Biomed Res Int [Internet]. 2015; 2015:737621. DOI: 10.1155/2015/737621

148. Lee DG, Kim HS, Lee YS, Kim S, Cha SY, Ota I, et al. Helicobacter pylori CagA promotes Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition by reducing GSK-3 activity. Nat Commun [Internet]. 2014; 5:4423. DOI: 10.1038/ncomms5423
149. Saadat I, Higashi H, Obuse C, Umeda M, Murata-Kamiya N, Saito Y, et al. Helicobacter pylori CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. Nature [Internet]. 2007; 447(7142):330-333. DOI: 10.1038/nature05765
150. Hatakeyama M. Impact of the Helicobacter pylori oncoprotein CagA in gastric carcinogenesis. Curr Top Microbiol Immunol [Internet]. 2023; 444:239-257. DOI: 10.1007/978-3-031-47331-9_9
151. Shibata A, Parsonnet J, Longacre TA, Garcia MI, Puligandla B, Davis RE, et al. CagA status of Helicobacter pylori infection and p53 gene mutations in gastric adenocarcinoma. Carcinogenesis [Internet]. 2002; 23(3):419-424. DOI: 10.1093/carcin/23.3.419
152. Chen B, Liu X, Yu P, Xie F, Kwan JSH, Chan WN, et al. H. pylori-induced NF-κB-PIEZO1-YAP1-CTGF axis drives gastric cancer progression and cancer-associated fibroblast-mediated tumour microenvironment remodelling. Clin Transl Med [Internet]. 2023; 13(11):e1481. DOI: 10.1002/ctm2.1481
153. Cao L, Zhu S, Lu H, Soutto M, Bhat N, Chen Z, et al. Helicobacter pylori-induced RASAL2 through activation of nuclear factor-κB promotes gastric tumorigenesis via β-catenin signaling axis. Gastroenterology [Internet]. 2022; 162(6):1716-1731.e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.01.046
154. Zabaleta J, Camargo MC, Ritchie MD, Piazuelo MB, Sierra RA, Turner SD, et al. Association of haplotypes of inflammation-related genes with gastric preneoplastic lesions in African Americans and Caucasians. Int J Cancer [Internet]. 2011; 128(3):668-675. DOI: 10.1002/ijc.25385
155. Vélez-Castrillón S, Camargo JF, Correa PA, Anaya JM. Bases moleculares de la familia de la interleuquina-1. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2004; 11(1):11-39. Disponible en: https://pure.urosario.edu.co/en/publications/bases-moleculares-de-la-familia-de-la-interleuquina-1
156. Rosero CY, Corredor M, Mejía L. Polimorfismos en genes implicados en el desarrollo de cáncer gástrico: revisión. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. 2016; 31(4):391-402. DOI: 10.22516/25007440.114
157. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 production in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology [Internet]. 2002; 123(6):1793-1803. DOI: 10.1053/gast.2002.37043
158. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of non-cardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology [Internet]. 2003; 124(5):1193-1200. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00157-4
159. Martínez T, Hernández G, Bravo MM, Trujillo E, Quiroga A, Albis R, et al. Asociación de los polimorfismos IL-1B-511 e IL1RN y Helicobacter pylori CagA positivo con cáncer gástrico en una zona de riesgo alto en Colombia. Rev Med Chile [Internet]. 2011; 139(10):1313-1321. DOI: 10.4067/s0034-98872011001000010
160. Camargo MC, Mera R, Correa P, Peek RM, Fontham ETH, Goodman KJ, et al. Interleukin-1β and Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms and Gastric Cancer: A Meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2006; 15(9):1674-1687. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0189
161. Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B, et al. Overexpression of Interleukin-1β Induces Gastric Inflammation and Cancer and Mobilizes Myeloid-Derived Suppressor Cells in Mice. Cancer Cell [Internet]. 2008; 14(5):408-419. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.011
162. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature [Internet]. 2000; 404(6776):398-402. DOI: 10.1038/35006081
163. Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, Groot de Restrepo H. Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. Biomedica [Internet]. 2004; 24(2):153-162. DOI: 10.7705/biomedica.v24i2.1261

164. Martínez T, Hernández G, Bravo MM, Trujillo E, Quiroga A, Robayo JC, et al. Polimorfismos genéticos de interleucinas IL1B-511, IL-1RN, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa-308 e infección por Helicobacter pylori CagA positivo en cáncer gástrico y úlcera duodenal en diferentes poblaciones en Colombia. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2011; 15(2):85-97. DOI: 10.1016/s0123-9015(11)70071-3
165. Piazuelo MB, Correa P. Gastric cancer: overview. Colomb Med [Internet]. 2013; 44(3):192-201. DOI: 10.25100/cm.v44i3.1263
166. Wroblewski LE, Peek RM Jr. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis: mechanisms. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2013; 42(2):285-298. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.006
167. Bravo LE, van Doorn LJ, Realpe JL, Correa P. Virulence-associated genotypes of Helicobacter pylori: do they explain the African enigma? Am J Gastroenterol [Internet]. 2002; 97(11):2839-2842. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.07031.x
168. Castaño-Molina E, Santacoloma M, Arango L, Camargo M. Cáncer gástrico y genes detoxificadores en una población colombiana. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. 2010; 25(3):252-260. DOI: 10.22516/25007440.544
169. Castaño-Molina CE, Santacoloma-Osorio M, Arango-Molano LA, Camargo-Guerrero M. CYP1A1, CYP2E1 y riesgo a cáncer gástrico en una población colombiana de alta incidencia. Acta Biol Colomb [Internet]. 2009; 14(3):205-211. Disponible en: https://revistas.unal.edu.co/index.php/actabiol/article/view/9352
170. Wang H, Guo M, Wei H, Chen Y. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures and advances in therapy. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2023; 8(1):92. DOI: 10.1038/s41392-023-01347-1
171. Cardona Rivas D, Castaño Molina E, Marín Marmolejo JC. Cáncer gástrico, tabaquismo, consumo de licor, estrato socioeconómico y polimorfismo en el codón 72 del gen p53 en una población de Manizales. Biosalud [Internet]. 2007; 6:33-44. Disponible en: https://revistasojs.ucaldas.edu.co/index.php/biosalud/article/view/5843
172. Schneider BG, Peng DF, Camargo MC, Piazuelo MB, Sicinschi LA, Mera R, et al. Promoter DNA hypermethylation in gastric biopsies from subjects at high and low risk for gastric cancer. Int J Cancer [Internet]. 2010; 127(11):2588-2597. DOI: 10.1002/ijc.25274
173. de Sablet T, Piazuelo MB, Shaffer CL, Schneider BG, Asim M, Chaturvedi R, et al. Phylogeographic origin of Helicobacter pylori is a determinant of gastric cancer risk. Gut [Internet]. 2011; 60(9):1189-1195. DOI: 10.1136/gut.2010.234468
174. Guzman K, Cifuentes S, Pazos A. Phylogeography origin of Helicobacter pylori isolated from Colombian patients with different risk of gastric cancer. Ann Oncol [Internet]. 2023; 34(Suppl 1):S61. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.04.186
175. Riquelme I, Saavedra K, Espinoza JA, Weber H, García P, Nervi B, et al. Molecular classification of gastric cancer: Towards a pathway-driven targeted therapy. Oncotarget [Internet]. 2015; 6(28):24750-24779. DOI: 10.18632/oncotarget.4990