

# Biomarcadores suPAR y citocinas en la detección temprana de cáncer gástrico

*suPAR and cytokines as biomarkers in early detection of gastric cancer*

Carmen I. Villagrán-Blanco

Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad de San Carlos de Guatemala

\*Autor al que se dirige la correspondencia: [carmendetercero@gmail.com](mailto:carmendetercero@gmail.com)

Recibido: 02 de marzo 2020 / Revisión: 21 de abril 2020 / Aceptado: 14 de julio 2020

## Resumen

El cáncer gástrico (CG) es un problema prevalente a nivel mundial, presentándose aproximadamente 18 millones de casos nuevos en el año 2018, representa el 5.7% del total de cánceres, siendo la quinta neoplasia maligna más común en el mundo. En Guatemala se sitúa entre los primeros cinco cánceres respecto a morbilidad y mortalidad. El CG se ha asociado de manera contundente a infección por *Helicobacter pylori* el cual desencadena un proceso inflamatorio crónico; adicionalmente algunas cepas de *H. pylori* producen toxinas bacterianas capaces de inducir cambios celulares que conllevan al desarrollo del proceso neoplásico. La alta mortalidad por CG en parte, se relaciona con la etapa tardía en la que se diagnostica ya que se requiere el uso de métodos invasivos, lo que dificulta su detección temprana. El objetivo de la presente revisión, fue realizar una narrativa de los estudios y las evidencias científicas, respecto de la identificación de biomarcadores séricos en la detección temprana del cáncer gástrico. Se revisaron dos tipos de biomarcadores, la proteína soluble uPAR (suPAR) que es el receptor del activador del plasminógeno (uroquinasa) y promotora de angiogénesis y por otro lado, la detección sérica de las citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10, IFN $\gamma$ , IL-4 e IL-17 en el CG así como su potencial utilidad en su detección temprana. Estos biomarcadores fueron seleccionados por la ventaja que tendrían de ser métodos no invasivos que podrían mejorar la detección, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad.

Palabras claves: Lesión gástrica, *Helicobacter pylori*, IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-10

## Abstract

Gastric cancer (GC) is a prevalent problem worldwide, presenting approximately 18 million new cases in 2018, representing 5.7% of all cancers, being the fifth most common malignancy in the world. In Guatemala it is among the first five cancers in terms of morbidity and mortality. GC has been strongly associated with *Helicobacter pylori* infection, which triggers a chronic inflammatory process; additionally, some strains of *H. pylori* produce bacterial toxins capable of inducing cellular changes that lead to the development of cancer. The high mortality due to GC in part is related to the late stage in which it is diagnosed since the use of invasive methods is required, making it difficult to detect it early. The objective of this review was to make a narrative of the studies carried out and the scientific evidence regarding the identification of serum biomarkers in the early detection of gastric cancer. Two types of biomarkers were reviewed, the soluble protein uPAR (suPAR) which is the receptor for plasminogen activator (urokinase) and promoter of angiogenesis and, on the other hand, serum detection of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10, IFN $\gamma$ , IL-4 and IL-17 in the CG as well as its potential usefulness in its early detection. These biomarkers were selected for the advantage they would have of being non-invasive methods that could improve the detection, treatment and prognosis of this disease.

Keywords: Gastric lesion, *Helicobacter pylori*, IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-10

## Introducción

El cáncer gástrico (CG) es un problema de salud a nivel mundial, presentándose 18 millones de nuevos casos para el 2018, siendo el quinto en prevalencia y la neoplasia más frecuente del tubo digestivo en el mundo. La incidencia se estima en casi un millón de casos anuales y es la cuarta causa de muerte por cáncer. En Guatemala, se presentan más de 15.4 casos por 100,000 habitantes, ocupando el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas al considerar ambos sexos; de acuerdo a la tasa estandarizada de mortalidad, ocupa el primer lugar como causa de muerte entre los cánceres registrados, seguido por el cáncer de cérvix en mujeres y de próstata en hombres (Bray et al., 2018). Existen diversos factores de riesgo para padecer este tipo de cáncer, entre ellos, la edad avanzada, el sexo masculino, predisposición genética relacionada con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) (Herrera-Goepfert, 2004), así mismo otros factores como la pobreza, dieta, estilo de vida que condiciona sobrepeso y obesidad y la infección por *Helicobacter pylori* (Nagini, 2012).

Se ha descrito que *H. pylori* es la mayor causa de CG especialmente de la parte distal del estómago, y ha sido categorizado, como carcinógeno humano. La asociación de la infección por *H. pylori* con CG ya se ha demostrado por varios investigadores, incluso ilustrando la progresión histológica del mismo desde las primeras etapas inflamatorias. Se ha observado que durante la infección por *H. pylori*, éste se ubica en el antro gástrico y a lo largo de los años afecta el tejido a su alrededor, ocasionado distintos grados y tipos de lesiones como gastritis crónica, la cual evoluciona a atrofia, metaplasia, displasia y posteriormente a adenocarcinoma (Correa & Houghton, 2007). La infección por *H. pylori*, también está ligada a algunos tipos de linfomas gástricos (El-Omar et al., 2000). Se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* reduce incluso el riesgo de padecer CG en familiares de pacientes que sufrían CG (Choi et al., 2020).

Respecto a la alta letalidad del CG, se considera que se debe por un lado a la etapa tardía en que se diagnostica por presentar pocos síntomas y ser de larga duración, así mismo a los métodos utilizados en su detección, los cuales requieren personal y equipo especializado, tales como la gastroscopia y la observación de la biopsia gástrica (Catalano et al., 2009). La patogénesis del *H. pylori* en enfermedad gástrica premaligna y maligna, se desencadena por un proceso

inflamatorio crónico persistente (Peek et al., 2010; Petrovich & Ford, 2016). El proceso induce la producción de una diversidad de moléculas cuya identificación y cuantificación pudiese ser de utilidad en la detección temprana de lesiones premalignas y CG. Una molécula muy estudiada, es el receptor de la uroquinasa, enzima activadora del plasminógeno (uPAR), la que activa vías de señalización celular relacionadas con aumento en la capacidad proliferativa, invasiva y metastásica del tumor (Alpizar-Alpizar et al., 2010).

Por otro lado, la respuesta inflamatoria que estimula la infección por *H. pylori*, involucra la activación del sistema inmune generando la producción de diversas citocinas que median la respuesta inflamatoria. Algunas citocinas han sido estudiadas como predictores tempranos de una lesión maligna, entre ellas la IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10, IFN $\gamma$  e IL-4, postulándose que podrían predecir tempranamente la malignidad de una lesión gástrica, aunque los estudios recomiendan otras investigaciones para profundizar esta hipótesis (Sánchez-Zauco et al., 2017). Se ha estudiado también que los polimorfismos en el gen de IL-17 se relacionan con el riesgo de sufrir CG (Long et al., 2015).

La posibilidad de utilizar biomarcadores séricos ha sido analizada por varios autores por lo que se hace necesario realizar una revisión que discuta el valor de los mismos en el diagnóstico temprano de CG en función de mejorar su detección, tratamiento y pronóstico. Por lo que la presente revisión tiene como objetivo delimitar la función de las moléculas mencionadas en el desarrollo de CG y la utilidad de las mismas en la detección de enfermedad gástrica premaligna y maligna.

## Contenido

### Epidemiología del cáncer gástrico

El CG es el crecimiento descontrolado de las células del estómago, originándose ya sea en la mucosa, muscular o serosa. Es un problema prevalente a nivel mundial, ocupa el cuarto lugar en incidencia de todos los cánceres, la cual se estima en casi un millón de casos nuevos anuales, es la tercera causa de muerte por cáncer en los países menos desarrollados, y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Es el quinto en incidencia de todos los cánceres a nivel mundial. Se estima que el 70% de casos de CG ocurren en países menos desarrollados, siendo 667,000 casos y se presenta predominantemente en hombres. De acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer, la mayoría de los

pacientes de CG son mayores de 50 años al momento del diagnóstico (American Cancer Society, 2018).

En relación con la mortalidad, el CG es el cuarto más mortal a nivel mundial, después del cáncer de pulmón, colorrectal e hígado (Bray et al., 2018). Las tasas de mortalidad varían geográficamente, siendo particularmente elevadas en los países subdesarrollados. La supervivencia a cinco años después del diagnóstico es menor al 30% en la mayoría de los países, lo cual se atribuye principalmente a que, en la mayoría de los casos, la enfermedad es diagnosticada en etapa avanzada, cuando la probabilidad de tratamiento efectivo es escasa (Bertuccio, 2009).

En Guatemala, según datos de Globocan, se presentan 13.3 casos por 100,000 habitantes y ocupa el quinto lugar entre todos los cánceres registrados en ambos sexos, lo antecede el de cérvix en mujeres, el de próstata en hombres y el colorrectal en ambos, en cuanto a mortalidad, tiene una tasa de 8.2 por 100,000 habitantes ocupando el tercer lugar en ambos sexos (Bray et al., 2018).

Debido a su importante morbi-mortalidad la prevención del CG es una medida epidemiológica de impacto, una de ellas es evitar o erradicar los factores externos desencadenantes, tales como la infección por *H. pylori* (Fock, 2014). Se considera asimismo implementar el diagnóstico temprano y el monitoreo del paciente (Pasechnikov, 2014).

## Diagnóstico y clasificación del CG

La patogénesis del CG es un proceso complejo y multifactorial entre los que se describen los relacionados con el estilo individual de vida, como el consumo de tabaco; la carga genética de las personas, incluyendo marcadores de la región HLA-DQ que son determinantes inmunogénicos en la patogenia y la infección *H. pylori* que genera un proceso inflamatorio crónico (Hayakawa et al., 2016; Petrovich & Ford, 2016). El consenso mexicano incluye la historia familiar de CG como otro factor de riesgo (Icaza-Chávez et al., 2020). La infección por *H. pylori*, y su interacción con la mucosa gástrica, desencadena una respuesta inflamatoria crónica, alterando la mucosa gástrica con el subsiguiente desarrollo de atrofia metaplasia, displasia y cáncer (Yoshida et al., 2013).

El diagnóstico de CG se establece por medio de la observación histológica del tejido gástrico obtenido por biopsia realizada por especialista, este método es fundamental para la evaluación de la presencia de célu-

las malignas, así como el grado de degeneración celular que se presente. Para la clasificación internacional de tumores se utiliza la estadificación TNM. La Sociedad Americana del Cáncer publicó la clasificación anatómica de acuerdo a la localización del tumor, en donde T, es la localización inicial del tumor, N, se refiere a la localización de ganglios linfáticos afectados, y M, se refiere a lesiones distantes o metástasis (Espejo & Navarrete, 2003).

La clasificación inicial del tumor, sigue siendo de utilidad ya que contribuye a una guía importante para la toma de decisiones clínicas respecto a un paciente. Otros criterios específicos para la clasificación del CG, se basan en sus características microscópicas e histológicas, existiendo diferentes sistemas de clasificación del CG, como el sistema japonés, el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Mariette et al., 2018), el de Lauren (Lauren., 1965 y de Catalano et al., 2005).

El sistema de Lauren es el más utilizado y divide al CG en dos subtipos, intestinal y difuso, los cuales presentan diferencias importantes a nivel epidemiológico, etiopatológico y molecular (Catalano et al., 2005; Correa & Houghton, 2007).

El 95% de cánceres gástricos son adenocarcinomas, la clasificación macroscópica más utilizada es la de Borrmann, de acuerdo a la cual existen cuatro tipos: Polipoide, cuando está muy bien circunscrito, fungoide, que se denomina así cuando la forma polipoide tiene una clara infiltración central, ulcerado, son tumores ulcerados y el infiltrativo que presenta linitis plástica.

La localización anatómica del tumor maligno en el estómago es también considerada como un parámetro importante para la clasificación del CG. De acuerdo a la localización anatómica se pueden distinguir dos tipos de cáncer gástrico: aquellos localizados en la región distal (cáncer no cardial) y los que se localizan en la región más proximal de este órgano (cáncer cardial). Estos dos subtipos anatómicos de CG presentan diferencias importantes en su etiología y epidemiología (Hansen et al., 2007; McColl, 2006).

Desde el punto de vista histológico, el CG también puede tener distintos patrones, la OMS recomienda clasificarlo también por su grado de diferenciación en: adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma tubular, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de células de sello de anillo, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas y carcinoma pobremente diferenciado.

Los mencionados sistemas de clasificación permiten una mejor comprensión de la histogénesis y la biología del cáncer gástrico, pero tienen una utilidad clínica limitada para guiar la terapia del paciente debido a la heterogeneidad molecular del CG.

La progresión del cáncer gástrico (según clasificación de Lauren) tipo intestinal a partir de un proceso de gastritis crónica por *H. pylori*, da como resultado un proceso de atrofia, caracterizado por la destrucción de las glándulas y el reemplazo con tejido fibroso o metaplasia, considerada el primer paso en la cascada de desarrollo del carcinoma gástrico de tipo intestinal el cual pasa hacia displasia, dicho proceso fue descrito desde 1988 por Pelayo Correa, ésta cascada en la evolución, ha sido usada hasta la actualidad (Yakirevich & Resnick, 2013).

Los adenocarcinomas pertenecientes al tipo difuso se ha observado que tienen un comportamiento más agresivo y peor pronóstico que los del tipo intestinal (Piazuelo & Correa, 2013). La Tabla 1 resume los sistemas de clasificación del CG.

Por otro lado, la gastritis crónica se considera un paso previo al CG, el sistema Sydney para la clasificación de gastritis, enfatiza algunos aspectos importantes, toma en cuenta también la topografía, morfología y la etiología de la misma con el propósito de mejorar el diagnóstico, aportando resultados reproducibles y útiles desde el punto de vista clínico. Este sistema se evaluó en Houston en 1994, se revisaron las categorías principales de esta patología en: estomago atrófico y no atrófico como dos grandes categorías, no obstante su aplicabilidad ha sido tema de debate (Rugge et al., 2007).

Basándose en el conocimiento actual de las bases biológicas del desarrollo de la gastritis, incluyendo las experiencias mundiales mediante la aplicación del sistema Sydney por más de 15 años, un grupo de patólogos se reunió en el conocido “Enlace Operativo para la Evaluación de la Gastritis” (OLGA por sus siglas en inglés) y propuso un sistema para estadiar la gastritis, organizando los tipos histológicos de gastritis a lo largo de una escala de riesgo de evolucionar a cáncer gástrico el cual aumenta progresivamente desde el más bajo riesgo, etapa 0 hasta el más alto etapa IV. La revisión del sistema Sydney, estableció que se deben tomar varias biopsias gástricas para explorar los diferentes compartimentos de la mucosa para tener una mejor evaluación y correlación clínica (Molaei et al., 2016). El consenso mexicano de detección y tratamiento del CG temprano, recomienda la cromos endoscopia como método de diagnóstico inicial (Icaza-Chávez et al., 2020).

## Infección por *H. pylori* en CG

*H. pylori* es un bacilo Gram negativo, flagelado, patógeno para el ser humano, identificado como agente productor de cáncer gástrico. Esta bacteria; posee una gran variabilidad genética, existiendo cepas que producen reacción inflamatoria crónica y secretan hacia el interior de célula gástrica toxinas que dañan el epitelio gástrico de forma crónica y persistente. Entre los mecanismos de virulencia, se encuentran las toxinas codificadas en genes *Vac A* y *Cag A* en la isla de patogenicidad conocida como Cag-PAI, la cual contiene alrededor de 30 genes que codifican para un complejo proteico llamado sistema de secreción tipo IV, el cual se encuentra en cerca del 60% de las cepas de *H. pylori*, pero con variaciones entre poblaciones. Este sistema de secreción introduce una serie de moléculas al citoplasma de las células epiteliales de la mucosa gástrica, entre ellas la proteína CagA (Shaffer et al., 2011).

Estudios llevados a cabo con ratones transgénicos han demostrado que CagA es una oncoproteína capaz de inducir la formación de cáncer en el epitelio gástrico (Ohnishi, 2008; Yamaoka, 2010). Una vez en el citoplasma, CagA es fosforilada y esto desencadena una serie de eventos a nivel intracelular que incluyen rearrreglos del citoesqueleto, provocando alteraciones en la polaridad de las células epiteliales, inducción de la expresión de mediadores inflamatorios y activación de mecanismos de señalización que aumentan la proliferación celular, entre otros (Naumann et al., 2017; Polk & Peek, 2010).

También se han descrito otros mecanismos de patogenicidad asociados a Cag-PAI pero independientes de la translocación o fosforilación de CagA, por ejemplo el nivel de fosforilación de la tirosina de CagA en las células del hospedero está influenciado por las diferentes regiones EPIYA denominadas así por la secuencia aminoacídica que poseen, si CagA tiene mayor número de EPIYAS presenta una mayor unión a sus dianas intracelulares por lo tanto una mayor actividad y la sub siguiente transformación a célula maligna será mayor (Backert & Blaser, 2016; Cover, 2016; Naumann et al., 2017).

Adicionalmente, VacA es una proteína citotóxica, codificada por el gen *VacA*, que induce la formación de vacuolas que producen una serie de daños intracelulares en el epitelio gástrico (Polk & Peek, 2010). Aunque todas las cepas de *H. pylori* producen esta proteína, los niveles de expresión varían en función del genotipo de polimorfismos presentes en tres sitios específicos del gen *VacA*, denominados región señal (s), región media

Tabla 1  
Resumen de los principales sistemas de clasificación del cáncer gástrico

Clasificación macroscópica	Localización anatómica	Clasificación por estadiaje	Clasificación por Estadío clínico	Clasificación histológica de la OMS	Clasificación histológica de Lauren
Temprano: Protruida Excavado Ulcerado	Cardias Cuerpo Antro-pilórica Curvatura menor Curvatura mayor	TNM: Profundidad de la invasión y la metástasis	Correlaciona TNM con manifestación Clínica del caso I II III IV	Indica las características histológicas Tipo histológico y grado de diferenciación.	Tipos de cáncer: Intestinal Difuso. Mixto
Avanzado: Borrmann: Indica la apariencia macroscópica de la lesión primaria. Polipoide, Fungoide, Ulceroso y no clasificable.		T: Extensión del tumor primario N: Presencia de nódulos linfáticos con metástasis M: presencia de metástasis a órganos vecinos o a distancia		Adenocarcinoma de tipo, papilar, tubular, mucinoso, de células de sello de anillo, adenoescamoso, de células escamosas, células pequeñas y carcinoma pobremente diferenciado	Basado en: Patrón de crecimiento y tipo histológico

(m) y región intermedia (i). Ciertos haplotipos de estos sitios polimórficos han sido asociados con un mayor riesgo de desarrollar CG (Cover & Blanke, 2005). Las variantes genotípicas de *Vac s1m1 Cag A+* se ha encontrado que están más asociadas a úlcera gástrica, úlcera duodenal y CG produciendo un alto grado de actividad neutrofílica, desarrollo de metaplasia intestinal y concentraciones locales muy altas de IFN $\gamma$  e IL-12 (Vinagre et al., 2018).

En tal sentido, la patogénesis del *H. pylori* para el desarrollo de enfermedad gástrica premaligna y maligna, se relaciona con un proceso inflamatorio crónico persistente iniciado por la estimulación antigénica del *H. pylori*, la cual daña la célula gástrica de forma irreversible (Parsonnet et al., 1991).

### Métodos de diagnósticos de infección por *H. pylori*

La infección por *H. pylori*, se encuentra geográficamente localizada en países en desarrollo, los países desarrollados prácticamente han erradicado esta infección, sin embargo, a pesar de eso se considera que la mitad de la población mundial se encuentra colonizada por ésta bacteria (Hunt et al., 2010).

Entre los métodos de diagnóstico de *H. pylori* se encuentran los invasivos como la biopsia gástrica, que es considerado el estándar de oro; las desventajas de este método consisten en la necesidad de realizar el procedimiento bajo anestesia y en sala adecuada, uso de gastroscopio, pinzas de biopsia y además requiere personal especializado tanto para la toma de la muestra, como para la observación de la bacteria. El diagnóstico de *H. pylori* inicialmente, en la consulta médica, se hace de una forma práctica por la detección urea en aliento, o niveles séricos de anticuerpos anti *H. pylori* o por la identificación de antígenos de *H. pylori* en las heces.

Entre estos, la identificación de antígenos de *H. pylori* en heces tiene una gran facilidad de realización, su sensibilidad y especificidad es comparable con la detección de urea en el aliento que tiene también una alta sensibilidad y especificidad (Gómez et al., 2015; Graham & Miftahussurur, 2018).

A pesar de lo anterior, una reciente revisión sistemática de los métodos no invasivos de diagnóstico de infección por *H. pylori*, concluyen que no hay claridad para afirmar si las pruebas de urea en aliento, la determinación de anticuerpos séricos o la determinación de antígenos en heces pueden ser adecuadas para identificar si alguien tiene infección por *H. pylori* (Best et al., 2018).

### Biomarcadores usados en detección de CG

La identificación de biomarcadores basados en la historia clínica y el análisis genético de la persona, puede mejorar el pronóstico del cáncer gástrico. Existen diversas clases de biomarcadores detectables en tejido y en sangre que pueden ayudar a la detección temprana de la enfermedad. Entre los biomarcadores estudiados se mencionan marcadores genéticos, de crecimiento celular, del ciclo celular, de adhesión celular, mediadores inmunológicos, inestabilidad de microsátélites, alteraciones epigenéticas, polimorfismos genéticos, circulación de células tumorales, circulación de ADN, microARN, marcadores específicos del estómago. Entre los biomarcadores estudiados sobresalen las toxinas de *H. pylori* CagA y VacA. También la IL-1 $\beta$  ha sido descrita como un marcador de la progresión del cáncer gástrico asociado a *H. pylori* (Matsuoka & Yashiro, 2018).

Otras moléculas séricas estudiadas han sido anticuerpos anti pepsinógenos y anticuerpos anti *H. pylori*, algunos estudios han demostrado que títulos de estos anticuerpos proporcionan índices para inferir el desarrollo de cáncer gástrico en personas infectadas por *H. pylori* (Yoshida et al., 2013).

### Proteína soluble uPAR y detección de CG

Estudios previos han señalado, que ésta es el receptor del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) que está implicado en la metástasis de células tumorales al degradar la matriz extracelular. La proteína suPAR participa en el sistema activador de plasminógeno. Este sistema comprende un grupo de proteínas que actúan en forma secuencial para convertir al zimógeno plasminógeno en la enzima activa, plasmina, una serina-proteasa capaz de degradar componentes de la matriz extracelular como fibrina, fibronectina, laminina y vitronectina (Liotta et al., 1981).

Otros sustratos de la plasmina son el factor de crecimiento y transformación celular  $\beta$  (TGF $\beta$ ), la forma zimogénica de su propio activador (pro-uPA) y algunas pro-metaloproteasas de matriz extracelular (MMPs). El plasminógeno es activado mediante corte proteolítico por dos serina-proteasas: el activador de plasminógeno tisular (tPA) y el activador de plasminógeno uroquinasa (uPA). tPA es relevante en la generación de plasmina para la fibrinólisis vascular, mientras que uPA desempeña un papel crucial en procesos de remodelación de tejido, tanto en homeostasis como en patologías como el cáncer. Se ha descrito que la proteína uPAR, induce la

activación de vías de señalización celular relacionadas con aumento en la capacidad proliferativa, invasiva y metastásica producto de su interacción con integrinas (Blasi & Carmeliet, 2002; Smith & Marshall, 2010; Yu et al., 1997).

Recientemente, se ha propuesto que *H. pylori* está implicado en la inducción de uPAR en el epitelio gástrico no neoplásico (Alpizar-Alpizar et al., 2010). La expresión de uPAR en células de cáncer también ha sido reportada para el CG (intestinal y difuso), principalmente en aquellas que se desprenden del crecimiento tumoral primario y se encuentran inmersas en el microambiente estromal (Alpizar-Alpizar et al., 2012; Migita et al., 1999).

Se ha estudiado también la relación de los distintos tipos de células que expresan uPAR y el crecimiento de una lesión maligna en la supervivencia de los pacientes que padecen CG, encontrándose que las células malignas que expresan uPAR podrían predecir la supervivencia de los pacientes, concluyendo que la presencia de este tipo de células podría identificar tumores malignos más agresivos (Alpizar-Alpizar et al., 2012).

Otros estudios han evaluado el valor diagnóstico y significancia de la proteína soluble uPAR en pacientes con CG respecto a controles sanos. Se ha demostrado una diferencia significativa en los niveles de ambos grupos, siendo aún más altos cuando los pacientes presentaron metástasis. Respecto al pronóstico, el cáncer con mal pronóstico correlaciona con valores séricos elevados de la proteína suPAR (Fidan et al., 2013).

En otro estudio que incluyó un grupo de 48 pacientes con patología gastrointestinal que incluía: cáncer esofágico, gástrico y colorrectal, se demostró que las concentraciones séricas de suPAR fueron significativamente más altas ( $p = .0002$ ) en el grupo de estos pacientes respecto al grupo control (Ušnarska-Zubkiewicz et al., 2014).

Recientemente un estudio en pacientes guatemaltecos provenientes de los hospitales Roosevelt e Instituto de Cancerología (Incan), concluyó que los niveles séricos de la proteína uPAR, se encuentran significativamente elevados en pacientes con CG respecto a sus controles sanos apareados por edad y sexo. Se estudiaron pacientes adultos, 68 con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico y 136 controles, los resultados indicaron que los niveles plasmáticos uPAR en pacientes con cáncer gástrico, fueron significativamente más altos comparados con el grupo control y que el tipo microscópico de tumor (intestinal vs difuso), no tuvo un efecto significativo sobre los niveles de uPAR,

sugiriendo que los niveles plasmáticos de uPAR pueden tener un potencial como prueba de tamizaje para la detección de cáncer gástrico, sin interferencia con la edad o el sexo del paciente (Wellmann et al., 2018).

### Citocinas en infección por *H. pylori* y CG

De acuerdo con Negovan y colaboradores (2019), la interleucina 1 (IL-1), es una citocina proinflamatoria que inhibe la secreción de ácido gástrico, promueve un aumento en la colonización de *H. pylori* conduciendo a una gastritis más severa, está relacionada en la carcinogénesis posterior y progresión tumoral. La IL-1 comprende tres genes relacionados, IL-1A, IL-1B e IL-1RN, que codifican IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-1 (IL-1ra), el antagonista del receptor, respectivamente. IL-1ra (una citocina antiinflamatoria) se une al receptor correspondiente para IL-1 y controla su acción. IL-1 $\beta$  está involucrado en iniciar y amplificar la inflamación que se manifiesta como respuesta a la infección por *H. pylori*, disminuyendo la secreción de ácido gástrico.

La IL-10, es una citocina antiinflamatoria que tiene un rol importante en la respuesta inflamatoria, ya que inhibe la síntesis de algunas citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 y TNF- $\alpha$ , esto lleva a la regulación o moderación de una reacción inflamatoria. Se considera que está involucrada en la respuesta inmune a la infección por *H. pylori*.

Otra importante citocina es el interferón  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) el cual es proinflamatorio, producido por linfocitos CD4, tipo Th1. Sus efectos se observan ante infecciones virales, antimicrobianas y anti tumorales. Es inhibidor de la angiogénesis y es capaz de tener efecto antiproliferativo y antimetabólico directo sobre una amplia variedad de células tumorales. Se han relacionado algunos polimorfismos con el riesgo de sufrir cáncer gástrico de inicio temprano.

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), es otra citocina pro inflamatoria y sus niveles pueden estar influenciados por las variantes alélicas en la región promotora del gen TNF- $\alpha$ . Su relación con CG aún es muy controversial ya que no se ha encontrado relación en poblaciones eslovenas, pero estudios en poblaciones asiáticas revelan relación con algunos polimorfismos de esta molécula y el cáncer gástrico.

Por otro lado, la interleucina 4 (IL-4), es una citocina inmunomoduladora producida por linfocitos CD4, tipo Th2, que tiene un rol importante en la regulación de la diferenciación y activación de los linfocitos. Además, otra función que se ha descrito es que IL-4 inhibe la

secreción de citocinas proinflamatorias para promover las células tumorales, afectando en particular a IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ . De allí su importancia de estudiarla en la tumorigénesis por *H. pylori*. Además, se ha encontrado asociación de algunas variantes alélicas de esta citocina con CG tipo intestinal (Cho & Kim, 2017).

Con relación a la Interleucina 6, (IL-6), esta es una citocina multifuncional que actúa tanto como un regulador endocrino como un mediador inflamatorio. IL-6 juega un rol de importancia en los mecanismos de defensa del huésped, ya que actúa como mediador entre el sistema inmune innato y el adaptativo. Existen estudios que han descrito la presencia del alelo IL6-174G asociado con una mayor producción de IL-6 en comparación con individuos con variables genotípicas de CG. Otras investigaciones han descrito niveles más altos de IL-6 en la mucosa gástrica en pacientes con *H. pylori* positivo en comparación con los casos de *H. pylori* negativo (Landskron et al., 2014). Incluso se ha postulado la utilización de esta citocina como marcador de CG o posible diana terapéutica (Wang et al., 2020).

Respecto a la interleucina 17 (IL-17), esta es una citocina pro inflamatoria producida por linfocitos CD4, tipo Th17, que ha sido estudiada en su relación con cáncer gástrico, encontrándose en un reciente meta-análisis que los efectos generales de dos polimorfismos se asociaron significativamente con la susceptibilidad al cáncer gástrico (Gao et al., 2019). En el análisis de etnicidad, estos dos polimorfismos se asociaron con poblaciones asiáticas, pero no con caucásicos (Long et al., 2017)

## Niveles séricos de citocinas y detección de CG

Los antígenos del *H. pylori* estimulan la respuesta inmune del hospedero por medio de la producción de citocinas, como IL-8, las que son quimotácticas para neutrófilos y mononucleares, la IL-6 e IL-1 $\beta$  que al activar neutrófilos propician una reacción inflamatoria que contribuye a la producción gastritis, que con el tiempo se transforma en crónica, también se produce infiltración de células dendríticas y linfocitos T y B, se genera la producción la proteína quimiotáctica de los macrófagos (MCP1), TNF $\alpha$ , IL-10 e IL-12, factor de crecimiento y transformación beta TGF- $\beta$ , gamma interferón (IFN $\gamma$ ) (Sánchez-Zauco et al., 2017). Existen factores que combinados contribuyen en forma determinante al desarrollo de CG, como variantes polimórficas en segmentos genéticos que codifican citocinas relacionadas con la regulación de la respuesta inflamatoria, lo-

calización anatómica de la gastritis crónica, la diferencia en susceptibilidad del hospedero al CG relacionado con polimorfismos de IL-1 (El-Omar et al., 2000). Estos factores contribuyen a la transformación oncogénica de la célula gástrica, los mediadores inflamatorios producidos en forma crónica los que eventualmente causan daño en el ADN, induciendo proliferación e inhibición de la apoptosis (Peek et al., 2010).

Los citados mediadores inflamatorios producidos en la mucosa, pueden alcanzar el torrente sanguíneo y ser medidos a nivel sérico. Idealmente, los biomarcadores deberían detectar las etapas tempranas de una lesión maligna (I / II) cuando las oportunidades de curación son más altas.

Se ha demostrado que el mediador inflamatorio producido localmente en la mucosa gástrica puede alcanzar la circulación sanguínea y detectarse en muestras de plasma en pacientes con cáncer gástrico (Sánchez-Zauco et al., 2017).

Se ha descrito que un fuerte sesgo de las células T CD4 + hacia un fenotipo Th1 está asociado con infección por *H. pylori* menos severa, y pudo observarse en infección a corto plazo y después sostenida. Sin embargo, parece que *H. pylori* ha desarrollado estrategias con las cuales prevenir la inducción de células T CD4 + sesgadas a fenotipo Th1. Se ha demostrado también que *H. pylori* hace un desvío del equilibrio Th1 /Th2 a favor del último al reducir la secreción de IL-12 (Vignagre et al., 2018).

Otro tópico investigado con relación al rol de las citocinas, son sus variantes genéticas y su relación con la gastritis por *H. pylori*, así como su evolución a lesiones atróficas gástricas y metaplasia, sin embargo no son concluyentes a la fecha. Las variantes en un solo nucleótido se han investigado para CG. Las variantes de IL-10 T-819C, IL-8-251, IL-18RAP917997, IL-22 rs1179251, IL1-B-511, IL1-B- 3954, IL4R-398 e IL1RN se han identificado como algunos de los predictores de lesiones gástricas premalignas (Negovan et al., 2019).

Los niveles de citocinas séricas han sido estudiados como respuesta al cáncer gástrico y como posibilidad diagnóstica de lesiones malignas. Los niveles de citocinas como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, e IL-18 se han encontrado significativamente elevados a nivel local en el estómago de los pacientes infectados con *H. pylori*, en contraste con sus controles no infectados (Lindholm et al., 1998).

Recientemente un estudio comparó diferentes marcadores en un grupo de pacientes con cáncer y controles sanos, encontrando valores del receptor 1

del IFN- $\gamma$ , el Notch-3, el receptor del Factor de necrosis tumoral (TNF-R), el receptor de la hormona del crecimiento, el activador linfocitario 8 (SLAMF8), el receptor de folato beta (FR-beta), la integrina alfa 5 y galectina 8, significativamente más altos en los casos que en los controles. El hallazgo más importante es que se ha descrito por primera vez como estas proteínas pueden diagnosticar y evaluar el pronóstico del cáncer gástrico (Wu et al., 2019).

Se identificó recientemente un factor no proteínico en los sonicados de *H. pylori* que tiene la capacidad de prevenir la secreción de IL-12 por células dendríticas CD *in vitro*, lo que indica que *H. pylori* actúa suprimiendo activamente la función de dichas células, en lugar de causar agotamiento a través de la estimulación crónica (Vinagre et al., 2018). Estas observaciones sugieren que *H. pylori* logra regular la inmunidad Th1 a su favor, desviando CDs hacia un perfil de citocina que es más propicio para las respuestas Th2, representando así otra estrategia con la cual evade el reconocimiento de CD y la posterior respuesta de células T (Bedoui et al., 2017).

Mediadores inflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$ , e IL-10 han sido estudiados como moléculas que participan en el inicio y progresión del cáncer en el microambiente tumoral, el cual está formado por células estromales, infiltrado de células inmunes y las células tumorales, existen moléculas que promueven la carcinogénesis.

Existe evidencia que apoya la participación de las citocinas en los eventos que intervienen en la iniciación, estimulación, invasión y metástasis del cáncer. En el proceso inflamatorio crónico, las citocinas tales como TNF $\alpha$ , e IL-6 inducen la generación de radicales libres que dañan el ADN, causando mutaciones que permiten la iniciación del tumor.

El desarrollo del tumor también es favorecido por citocinas pro inflamatorias que estimulan la proliferación celular reduciendo la apoptosis, mientras que las citocinas anti inflamatorias tales como IL-10 y TGF- $\beta$ , contribuyen a la inmuno evasión del tumor. Respecto a los niveles séricos de IL-10, se ha observado que niveles elevados podría ser un biomarcador útil en el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, sin embargo se sugiere realizar estudios con un número mayor de pacientes y realizar comparaciones con grupo control que tengan edad similar, también se sugiere que la expresión de IL-10 puede ser un marcador útil para distinguir el estadio clínico en el cual se encuentra el paciente con cáncer (Shokrzadeh et al., 2018).

Las propiedades invasivas del tumor se han relacionado al factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). El factor transformador de crecimiento beta TGF $\beta$  favorece la transición de epitelio mesenquimal y otras citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-6 juegan un papel importante en la angiogénesis y la metástasis. En este contexto se ha propuesto el uso de la determinación sérica de citocinas tales como IL-6 e IL-10 como marcadores diagnósticos, aunque los autores sugieren que es necesario realizar estudios con mayor número de casos (Landskron et al., 2014).

Otro estudio evaluó muestras plasmáticas de 99 pacientes con cáncer gástrico, se midieron niveles de IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , Factor de Crecimiento y Diferenciación  $\beta$ -1 (FGF  $\beta$ -1) y las citocinas IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, y el factor de crecimiento endotelial (EGF). Se estudiaron los citados parámetros inmunológicos, con factores epidemiológicos y las características clínicas de los casos de CG, se encontró una correlación entre las citocinas, y factores epidemiológicos, encontrando que en hombres los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$ , IL-12p70, IL-4, IL-10 son más altos, comparados con mujeres ( $P < .05$ ). Los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  en pacientes adultos mayores, con cáncer gástrico ( $\geq 60$  años) se encontraron más altos que pacientes jóvenes ( $p < .05$ ). Los niveles elevados de IL-8 e IL-10 se identificaron como factores de riesgo para el aumento en el tamaño del tumor (diámetro  $\geq 5$ cm). Los niveles más altos de TGF- $\beta$ 1 se asociaron con un aumento de riesgo de invasión a tejido vascular y nervioso.

Los resultados antes descritos, evidencian que las citocinas plasmáticas y los niveles de factores de crecimiento, pueden ayudar a predecir el desarrollo y progresión del cáncer gástrico, proponiéndose validar estos hallazgos en estudios con mayor número de casos (Zou et al., 2018).

## Discusión

La literatura revisada, con relación a la naturaleza y capacidad diagnóstica de la proteína soluble uPAR (suPAR) tiene relevancia ya que algunos estudios la han descrito como activadora de vías de señalización celular aumentando la capacidad proliferativa, invasiva y metastásica del tumor, como producto de su interacción con integrinas (Blasi & Carmeliet, 2002; Smith & Marshall, 2010; Yu et al., 1997) esto constituye un elemento clave para el desarrollo del tumor y su diseminación.

Las expresiones de uPAR en células cancerígenas se encuentran inmersas en el microambiente estromal, pero puede ser liberada al plasma en donde ha podido ser detectada y cuantificada (Alpizar-Alpizar et al., 2012; Migita et al., 1999).

Otros estudios han evaluado el valor diagnóstico y significancia de la proteína soluble uPAR en pacientes con CG respecto a controles sanos. Se ha demostrado una diferencia significativa en los niveles de ambos grupos, siendo aún más altos cuando los pacientes presentaron metástasis. Respecto al pronóstico, el cáncer con mal pronóstico correlaciona con valores séricos elevados de la proteína suPAR (Fidan et al., 2013).

Estos estudios son comparables con otros realizados en pacientes con cáncer gastrointestinal en quienes los niveles de suPAR se encontraron elevados, y aún mayores en pacientes que tienen enfermedad avanzada con metástasis a distancia, incluyendo cáncer esofágico y colorrectal (Usnarska-Zubkiewicz et al., 2014).

La experiencia obtenida localmente, con pacientes guatemaltecos, que fueron captados en los hospitales Roosevelt e Instituto de Cancerología (Incan), concluyó que los niveles séricos de la proteína soluble uPAR, se encuentran significativamente elevados en pacientes con CG, respecto a sus controles sanos apareados por edad y sexo, especialmente los pacientes con CG se encuentran infectados con *H. pylori*. Respecto al el tipo microscópico de tumor, intestinal vs difuso, no tuvo un efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de uPAR, sugiriendo éste biomarcador puede tener un potencial como prueba de tamizaje para la detección de cáncer gástrico (Wellmann et al., 2018).

Adicionalmente la estimulación de la respuesta inmune del hospedero por medio de la producción de IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , contribuye a la producción de gastritis crónica iniciada por la infección por *H. pylori* así como IL-10 e IL-12, factor de crecimiento y transformación beta TGF- $\beta$  e IFN $\gamma$  (Amieva & Peek, 2016). El IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, e IL-18 se han encontrado significativamente elevados a nivel local en el estómago de los pacientes infectados con *H. pylori*, en contraste con sus controles no infectados (Lindholm et al., 1998). La producción de las citocinas es prominente en el microambiente tumoral, pero se ha identificado que pueden ser detectadas a nivel plasmático en pacientes con lesiones gástricas premalignas y malignas (Sánchez-Zauco et al., 2017).

La determinación sérica de citocinas tales como IL-6 e IL-10 ha sido propuesta como marcadores de diagnóstico en CG, aunque los autores sugieren que

es necesario realizar estudios con mayor número de casos (Landskron et al., 2014). Se ha enfatizado la determinación de IL-10 como un biomarcador útil en el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, sin embargo se sugiere realizar estudios con un número mayor de pacientes y realizar comparaciones con grupo control que tengan edad similar edad (Shokrzadeh et al., 2018).

Otros autores han demostrado marcadores que podrían ser útiles en estados tardíos del CG, tales como IL-1 $\beta$ , IL-8, y la proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1) (Sánchez-Zauco et al., 2017).

Otros estudios apoyan la determinación sanguínea de TNF- $\alpha$ , IL-12p70, IL-4, IL-10, resaltando la determinación de IL-8 e IL-10 en la predicción del tamaño del tumor (Zou et al., 2018).

El valor de los métodos de diagnóstico no invasivos y tempranos en CG sigue siendo tema de estudio, a la realización de investigaciones en grupos más amplios y en poblaciones de diversas etnias puede contribuir a identificar polimorfismos de citocinas relacionadas al riesgo de sufrir cáncer, pero también la utilidad de la medición de los niveles séricos de estas moléculas juegan un rol fundamental para la identificación inicial de pacientes sintomáticos que pueden estar a riesgo de sufrir lesiones gástricas premalignas o malignas y detectarlas en una etapa más temprana para mejorar sus diagnóstico y pronóstico.

## Conclusiones

Esta revisión postula que el estudio de citocinas séricas y la proteína soluble uPAR en pacientes con lesiones premalignas y cáncer gástrico es necesaria, ya que hay suficiente evidencia a tomar en cuenta para trabajar profundamente en mejorar los métodos no invasivos en la detección temprana de lesiones gástricas pre malignas, esto mejorará el tratamiento y pronóstico de los casos. Incluso puede tomarse en cuenta la determinación de niveles séricos de los biomarcadores estudiados para identificación de pacientes con estadios más avanzados de CG. Sobre todo se debe diseñar un estudio con un mayor número de casos, con lesiones histológicamente bien identificadas en su estadio, relacionando factores clínico epidemiológicos.

Es necesario trabajar en investigaciones que ofrezcan al paciente un método de diagnóstico temprano, que evite sufrimiento y muerte en edades de la vida que son muy productivas, los métodos serológicos en la detección de lesiones pre malignas, debe llegar a con-

clusiones certeras como lo ha sido para otros tipos de cancer , en los cuales distintos biomarcadores han mejorado el diagnostico y pronostico de los casos, como el uso clínico de miembros del uPA los cuales en el 2007 fueron ya recomendados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica , para la identificación de pacientes con cáncer de mama sin compromiso linfático.

## Agradecimientos

La autora desea agradecer el apoyo académico del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, y el apoyo editorial de Armando Cáceres Estrada.

## Referencias

- Alpízar-Alpízar, W., Christensen, I.J., Santoni-Rugiu, E., Skarstein, A., Ovrebø, K., Illemann, M., & Laerum, O.D. (2012). Urokinase plasminogen activator receptor on invasive cancer cells: a prognostic factor in distal gastric adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*, *131*, E329-E336. <https://doi.org/10.1002/ijc.26417>
- Alpízar-Alpízar, W., Nielsen, B. S., Sierra, R., Illemann, M., Ramírez, J. A., Arias, A., ... Laerum O. D. (2010). Urokinase plasminogen activator receptor is expressed in invasive cells in gastric carcinomas from high- and low-risk countries. *International Journal of Cancer*, *126*(2), 405-415. <https://doi.org/10.1002/ijc.24755>
- American Cancer Society. (2018). Cancer Facts & Figures for hispanics/Latinos 2018-2020. Atlanta: Autor. Recuperado de <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos-2018-2020.pdf>
- Amieva, M., & Peek, R. (2016). Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gastroenterology*, *150*(1), 64-78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.004>
- Backert, S., & Blaser, M. (2016). The role of CagA in the gastric biology of *Helicobacter pylori*. *Cancer Research*, *7*(14), 4028-4032. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1680>
- Bedoui, S., Kupz, A., Wijburg, O. L., Anna, K., Rescigno, M., Strugnell, R. A., ... Strugnell, R. A. (2017). Different bacterial pathogens, different strategies, yet the aim is the same: Evasion of intestinal dendritic cell recognition. *Journal of Immunology*, *184*(5), 2237-2242. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902871>
- Best, L. M., Takwoingi, Y., Siddique, S., Selladurai, A., Gandhi, A., Low, B., ... Gurusamy, K. S. (2018). Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*(3), CD012080. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012080>
- Bertuccio, P., Chatenoud, L., Levi, F., Praud, D., Ferlay, J., Negri, E., ... La Vecchia, C. (2009). Recent patterns in gastric cancer: A global overview. *International Journal of Cancer*, *125*(3), 666-673. <https://doi.org/10.1002/ijc.24290>
- Blasi, F., & Carmeliet, P. (2002). uPAR: A versatile signalling orchestrator. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *3*(12), 932-943. <https://doi.org/10.1038/nrm977>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Catalano, V., Labianca, R., Beretta, G.D., Gatta, G., de Braud, F., & Van Cutsem, E. (2005). Gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *54*(3), 209-241. <https://doi.org/10.1016/critrevonc.2005.01.002>
- Catalano, V., Labianca, R., Beretta, G. D., Gatta, G., de Braud, F., & Van Cutsem, E. (2009). Gastric cancer. *Critical Review in Oncology/Hematology*, *71*(2), 127-164. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.01.004>
- Cho, Y. A., & Kim, J. (2017). Association of IL4, IL13 and IL4R polymorphisms in gastrointestinal cancer risk: A meta-analysis. *Journal of Epidemiology*, *27*(5), 215-220. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.06.002>
- Choi, I.J., Kim, C. G., Lee, J. Y., Kim, Y. I., Kook, M.-C., Park, B., & Joo, J. (2020). Family history of

- gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *New England Journal of Medicine*, 382(5), 427-436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909666>
- Correa, P., & Houghton, J. M. (2007). Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 133(2), 659-672. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.026>
- Cover, T. L. (2016). *Helicobacter pylori* diversity and gastric cancer risk. *mBio*, 7(1), e01869-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01869-15>.
- Cover, T. L., & Blanke, S. R. (2005). *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nature Reviews Microbiology*, 3(4), 320-332. <https://doi.org/10.138/nrmicro1095>
- El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H., McColl, K. E., Bream, H. J., Young, H. A., ... Rabkin, C. S. (2000). Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 404(6842), 398-402. <https://doi.org/10.1038/35006081>
- Espejo, R., Navarrete, H. (2003). Clasificación de los adenocarcinomas del estómago. *Revista Gastroenterológica de Perú*, 23(3), 199-212.
- Fidan, E., Mentese, A., Ozdemir, F., Deger, O., Kavvasi, H., Karahan, S. C., & Aydin, F. (2013). Diagnostic and prognostic significance of CA IX and suPAR in gastric cancer. *Medical Oncology*, 30, 540-549. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0540-9>
- Fock, K. M. (2014). Review article: The epidemiology and prevention of gastric cancer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 40(3), 250-260. <https://doi.org/10.1111/apt.12814>.
- Gao, J.-F., Zhang, H., Lv, J., Wang, L. & Fan, Y.-Y. (2019). Associations of the IL-17A rs2275913 and IL-17F rs763780 polymorphisms with the risk of digestive system neoplasms: A meta-analysis. *International Immunopharmacology*, 67, 248-259. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.016>
- Gómez, M. A., Riveros, J. H., Ruiz, O., Concha, A., Betancur, D. M. A., Torres, M., ... Sabbagh, L. (2015). Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano - 2015. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 30(1), 34-42.
- Graham, Y., & Miftahussurur M. (2018). *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review. *Journal of Advanced Research*. 13, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.01.006>
- Hansen, S., Vollset, S. E., Derakhshan, M. H., Fyfe, V., Melby, K. K., Aase, S., ... McColl, K. E. (2007). Two distinct etiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut*, 56(7), 918-925. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.114504>.
- Hayakawa, Y., Sethi, N., Sepulveda, A. R., Bass, A. J., & Wang, T. C. (2016). Oesophageal adenocarcinoma and gastric cancer: Should we mind the gap? *Nature Reviews Cancer*, 16(5), 305-318. <https://doi.org/10.1038/ncr.2016.24>.
- Herrera-Goepfert, R., Zúñiga, J., Hernández-Guerrero, A., Rodríguez-Reyna, T., Osnalla, N., Ruiz-Morales, J., Vargas-Alarcón, G., Jesús K., ... Granados, J. (2004). Asociación del alelo HLA-DQB1\*0501 del complejo mayor de histocompatibilidad con cáncer gástrico en México. *Gaceta Médica de México*, 140(3), 299-303.
- Hunt, R.H. H., Xiao, S. D., Megraud, F., León-Barua, R., Bazzoli, F. van der Merwe, S., ... Krabshuis, H. (2010). Guías Prácticas de la Organización Mundial de Gastroenterología. *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. *Gastroenterología Latinoamericana*, 2(21), 2-14.
- Icaza-Chavéz, M., Tanimoto, M., Huerta-Iga, F., Remes-Throche, J., Carmona-Sánchez, R., Ángeles-Ángeles, A., ... Zentella-Dehesa, A. (2020). The Mexican consensus on the detection and treatment of early gastric cancer. *Revista de Gastroenterología de México*, 85(1), 69-85.
- Landskron, G., De la Fuente, M., Thuwajit, P., Thuwajit, C., & Hermoso, M. A. (2014). Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *Journal of Immunology Research*, 19149185. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>
- Lauren, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and - called intestinal-type carcinoma an attempt a histo-clinical classification. *Acta Patologica et Microbiologica Scandinavica*, 64, 31-49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>

- Lindholm, C., Quiding-Järbrink, M., Lönroth, H., Hamlet, A., & Svennerholm, A. M. (1998). Local cytokine response in *Helicobacter pylori*-infected subjects. *Infection and Immunity*, *66*(12), 5964-5971.
- Liotta, L. A., Goldfarb, R. H., Brundage, R., Slegai, G. P., Terranova, V., & Garbisa, S. (1981). Effect of plasminogen activator (urokinase), Plasmin, and thrombin on glycoprotein and collagenous components of basement membrane. *Cancer Research*, *41*(11 pt 1), 4629-4636.
- Long, Z.-W., Yu, H.-M., Wang, Y.-N., Liu, D., Chen, Y.-Z., Zhao, Y.-X., & Liu, D. (2015). Association of IL-17 polymorphisms with gastric cancer risk in Asian populations. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(18), 5707-5718. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i18.5707>
- Mariette, C., Carneiro, F., Grabsch, H., Vander Post R., Allum, W., & Manzoni, G., (2019). Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer*, *22*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0868-0>
- Matsuoka, T., & Yashiro, M. (2018). Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World Journal of Gastroenterology*, *24*(26), 2818-2832 <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2818>
- McColl, K. E. L. (2006). Cancer of the gastric cardia. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, *20*(4), 687-696. <https://doi.org/10.1016/j.bpq.2006.03.005>
- Migita, T., Sato, E., Saito, K., Mizoi, T., Shiiba, K.-i., Matsuno, S., ... Ohtani, H. (1999). Differing expression of MMPs-1 and -9 and urokinase receptor between diffuse- and intestinal-type gastric carcinoma. *International Journal of Cancer*, *84*, 74-79. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19990219\)84:1<74::AID-IJC14>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19990219)84:1<74::AID-IJC14>3.0.CO;2-I)
- Molaei, M., Ehtiati, A., Mashayekhi, R., Rafizadeh, M., Zojaji, H., Mirsattari, D., & Kishani Farahani, R. K. (2016). Gastric atrophy: Use of OLGA staging system in practice. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, *9*(1), 25-29.
- Nagini, S. (2012). Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, *4*(7), 156-169. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v4.i7.156>
- Naumann, M., Sokolova, O., Tegtmeyer, N., & Backert, S. (2017). *Helicobacter pylori*: A paradigm pathogen for subverting host cell signal transmission. *Trends in Microbiology*, *25*, 316-328. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.12.004>
- Negovan, A., Iancu M., Fülöp, E., & Bănescu, C. (2019). *Helicobacter pylori* and cytokine gene variants as predictors of premalignant gastric lesions. *World Journal Gastroenterology*, *25*(30) 4105-4124. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4105>
- Ohnishi, N., Yuasa, H., Tanaka, S., Sawa, H., Miura, M., Matsui, A., & Hatakeyama, M. (2008). Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(3), 1003-1008. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711183105>.
- Parsonnet, J., Friedman, G. D., Vandersteen, D. P., Chang, Y., Vogelmann, J. H., ... Sibley, K. G. (1991). *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *325*(16), 1127-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJM199110173251603>.
- Pasechnikov, V., Chukov, S., Fedorov, E., Kikuste, I., & Leja, M. (2014). Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis, *World Journal of Gastroenterology*, *20*(38), 13842-13862. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13842>
- Peek, R. M., Fiske, C., & Wilson, K. T. (2010). Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. *Physiological Reviews*, *90*(3), 831-858. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2009>
- Petrovich, I., & Ford, J. M. (2016). Genetic predisposition to gastric cancer. *Seminars in Oncology*, *43*(5), 554-559. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.08.006>.

- Piazuelo, M. B., & Correa, P. (2013). Gastric cancer: Overview. *Colombia Médica*, 44(3), 192-201.
- Polk, D. B., & Peek Jr., R. M. (2010). *Helicobacter pylori*: Gastric cancer and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 10(6), 403-414. <https://doi.org/10.1038/nrc2857>
- Rugge, M., Meggio, A., Pennelli, G., Pisciola, F., Giacomelli, L., De Pretis, G., & Graham, D. Y. (2007). Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*, 56(5), 631-636. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.106666>
- Sánchez-Zauco, N., Torres, J., Gómez, A., Camorlinga-Ponce, M., Muñoz-Pérez, L., Herrera-Goepfert, R., ... Maldonado-Bernal, C. (2017). Circulating blood levels of IL-6, IFN-  $\gamma$ , and IL-10 as potential diagnostic biomarkers in gastric cancer: A controlled study. *BMC Cancer*, 17(1), 384. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3310-9>
- Shaffer, C. L., Gaddy, J. A., Loh, J. T., Johnson, E. M., Hill, S., Hennig, E. E., & Cover, T. L. (2011). *Helicobacter pylori* exploits a unique repertoire of type IV secretion system components for pilus assembly at the bacteria-host cell interface. *PLoS Pathogens*, 7(9), e1002237. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002237>
- Shokrzadeh, M., Mohmmadpour, A., Hoseini, V., Abediankenari, S., Ghassemi-Barghin, N., & Tabari, Y. (2018). Serum cytokine of IL-2, IL-10 and IL-12 levels in patients with stomach adenocarcinoma. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(4), 385-389. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-83>
- Smith, H. W., & Marshall, C. J. (2010). Regulation of cell signalling by uPAR. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(1), 23-36. <https://doi.org/10.1038/nrm2821>.
- Ušnarska-Zubkiewicz, L., Strutyńska-Karpińska, M., Zubkiewicz-Kucharska, A., Zarębski, P., & Grabowski, K. (2014). Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and ferritin concentration in patients with advanced alimentary tract carcinoma. Relationship to localization, surgical treatment and the stage of the disease – preliminary report. *Advanced Clinical Experimental Medicine*, 23(6), 959-967. <https://doi.org/10.17219/acem/30817>.
- Vinagre, R., Vinagre, I., Vilar-e-Silva, A., Fecury, A., & Martins, L. (2018). *Helicobacter pylori* infection and immune profile of patients with different gastroduodenal diseases. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(2), 122-127. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-21>
- Wang, N., Lu, K., Qu, H., Wang, H., Chen, Y., Shan, T., ... Xia, J. (2020). CircRBM33 regulates IL-6 to promote gastric cancer progression through targeting miR-149. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 125, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109876>
- Wellmann, I. A., Villagrán, C. I., Fernández-Bostrán, R., Hernández, E., & Une, C. (2018). Valor diagnóstico de las proteínas uPAR en sangre para el cáncer gástrico en Guatemala. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 5(1), 43-53.
- Wu, D., Zhang, P., Ma, J., Xu, J., Yang, L., Xu, W., ... Xu, H. (2019). Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer. *Cancer Medicine*, 8(4), 1576-1583. <https://doi.org/10.1002/cam4.2055>
- Yamaoka, Y. (2010). Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 7(11), 629-641. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.154>
- Yakirevich, E., & Resnick, M. B. (2013). Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterology Clinics of North America*, 42(2), 261-284. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.004>
- Yoshida, T., Kato, J., Yoshimura, N., Deguchi, H., Mukoubauashi, C., Oka, M., ... Ichinose, M. (2013). Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *International Journal of Cancer*, 134(6), 1445-1457. <https://doi.org/10.1002/ijc.28470>
- Yu, W., Kim, J., & Ossowski, L. (1997). Reduction in surface urokinase receptor forces malignant cells into a protracted state of dormancy. *Journal of Cell Biology*, 137(7), 767-777. <https://doi.org/10.1083/jcb.137.3.767>

Long, Z-W., Yu, H-M., Wang, Y-N., Liu, D., Chen, Y-Z, Zhao, Y-X., Bai, Lu., (2017). Association of IL-17 polymorphisms with gastric cancer risk in Asian populations. *World Journal of Gastroenterology*, 21(18), 5707-5718. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i18.5707>

Zou, Z., Zhao, L., Su, S., Liu, Q., Yu, L., Wei, J., ... Liu, B., (2018). The plasma levels of 12 cytokines and growth factors in patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*, 97(19), 1-6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010413>