

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DEL FACTOR INDUCIBLE  
POR HIPOXIA ALFA Y HELICOBACTER PYLORI EN EL  
DESARROLLO DEL CÁNCER GÁSTRICO EN AMÉRICA,  
PERIODO 2015-2020**

**TESIS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA OPTAR AL  
TÍTULO DE LICENCIADO EN MEDICINA**

**SILVIA DE LOS ÁNGELES SOTO MORA**

**LUIS CARLOS RODRÍGUEZ AGUILAR**

**TUTOR:**

**DR. ERICK LAGOS**

**SAN JOSÉ, ENERO 15, 2022**

**TABLA DE CONTENIDO**

Capítulo I. Aspectos introductorios .....	11
Introducción .....	11
Planteamiento de problema .....	11
Formulación de la pregunta.....	12
Objetivos .....	13
Objetivo general. ....	13
Objetivos específicos. ....	13
Justificación.....	13
Antecedentes .....	14
Temas que se relacionan con <i>Helicobacter pylori</i> . ....	14
Temas que se relacionan con el HIF-1 <sup>a</sup> . ....	22
Temas que se relacionan con la asociación entre el HIF-1a y <i>Helicobacter pylori</i> . ....	37
Temas que se relacionan con el cáncer.....	39
Proyecciones.....	52
Capítulo II. Marco teórico.....	53
Antecedentes históricos.....	53
Antecedentes históricos que se relacionan con el <i>H. pylori</i> . ....	53
Antecedentes históricos que se relacionan con el cáncer gástrico. ....	54
Antecedentes históricos que se relacionan con el HIF-1a. ....	56

Antecedentes internacionales .....	66
Antecedentes internacionales que se relacionan con <i>Helicobacter pylori</i> . ....	66
Antecedentes internacionales que se relacionan con el HIF-1a. ....	71
Antecedentes internacionales que se relacionan con la asociación entre el HIF-1a y <i>Helicobacter pylori</i> . ....	87
Antecedentes internacionales que se relacionan con el cáncer. ....	89
Antecedentes nacionales .....	90
Antecedentes nacionales que se relacionan con el <i>Helicobacter pylori</i> . ....	90
Anatomía del estómago.....	93
Histología del estómago.....	95
Fisiología del estómago.....	96
Fisiopatología del estómago.....	97
Definición de <i>Helicobacter pylori</i> .....	98
Patogenia de <i>H. pylori</i> . ....	98
Manifestaciones clínicas de <i>H. pylori</i> . ....	100
Diagnóstico de <i>H. pylori</i> .....	100
Tratamiento de <i>H. pylori</i> . ....	100
Definición de cáncer gástrico .....	101
Etiología de cáncer gástrico.....	101
Cuadro clínico de cáncer gástrico.....	101

Diagnóstico de cáncer gástrico.....	102
Tratamiento de cáncer gástrico.....	102
Definición de hipoxia.....	102
Definición de factor inducible por hipoxia.....	102
Estructura molecular del factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$ .....	103
Regulación de la síntesis del HIF-1A.....	104
Funciones del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$ .....	105
Asociación del factor inducible por hipoxia y H. pylori en el cáncer gástrico.....	107
Capítulo III. Marco metodológico.....	108
Elaboración de fuentes de información.....	108
Enfoque.....	108
Diseño de la investigación.....	108
Muestreo cualitativo.....	109
Criterios de inclusión y exclusión.....	110
Criterios de inclusión.....	110
Criterios de exclusión.....	110
Unidad de análisis.....	111
Matriz de codificación de investigación con enfoque cualitativo.....	111
Fuentes.....	113
Procedimiento de recolección de datos.....	130

Procedimiento de análisis de datos.....	135
Capítulo IV. Análisis .....	136
Capítulo V. Conclusiones .....	142
Bibliografía .....	144

**LISTA DE CUADROS**

Cuadro 1 Antecedentes .....	42
Cuadro 2 Matriz de codificación.....	111
Cuadro 3 Fuentes .....	119

## Capítulo I. Aspectos introductorios

### Introducción

En la comunidad médica se sabe que uno de los cánceres más comunes y letales en la población general es el cáncer gástrico. Debido a esto, se han desarrollado campañas de prevención, pruebas de tamizajes en población de riesgo, campañas de erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), educación a las personas pacientes en lo que respecta a algunos alimentos clasificados como carcinógenos por la OMS, entre otras cosas.

Aun cuando todos estos esfuerzos han dado buenos resultados en el momento de disminuir su incidencia, la mortalidad es una de las más elevadas en el ámbito mundial. En Costa Rica, para el año 2013, este cáncer fue el segundo en mortalidad, tanto en hombres como en mujeres. Esta alta prevalencia en mortalidad no es solo una situación en el ámbito nacional, también lo es en el ámbito internacional, se ha reportado que cada año en las Américas ocurren aproximadamente 65 000 muertes por este tipo de cáncer.

Estos datos han despertado en la comunidad médica-científica, la necesidad de investigar nuevas formas de abordar esta patología, comprendiendo en un nivel más profundo su fisiopatología. De esta manera, se ha logrado adquirir conocimiento sobre el factor inducible por hipoxia, 1a (HIF-1a) y, en publicaciones científicas extranjeras, se ha encontrado como este factor se asocia con marcadores de severidad y a resistencia farmacológica. Es por esta razón que la presente investigación se centra en analizar la asociación del HIF-1a con *H. pylori*, en el desarrollo de cáncer gástrico.

### Planteamiento de problema

El cáncer gástrico puede definirse como: El carcinoma gástrico (CG) es una neoplasia maligna que se desarrolla en el estómago. Desde el punto de vista histológico, se distinguen dos tipos de tumores: el intestinal y el difuso (Carrillo y Ocaña, 2018, s. p.).

En Costa Rica, según datos del Ministerio de Salud de Costa Rica (2015), el cáncer de estómago es el tercer tipo más frecuente en los hombres y el quinto en las mujeres, ocupando, a la vez, el segundo puesto en mortalidad en ambos sexos. El conocimiento con respecto a esta

patología ha evolucionado con los años y se ha logrado crear métodos de tamizaje preventivos, como la erradicación de *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) aún en ausencia de síntomas, como lo propone (Sugano, 2018), en el cual concluye que la erradicación en lugares de alta prevalencia de cáncer gástrico genera una disminución en la incidencia, mas no así en su mortalidad.

Aún con todos estos avances, el cáncer gástrico es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo. Según los datos de Tranquilo y Figueroa (2017) la mortalidad por cáncer gástrico representó la segunda causa de mortalidad por cáncer para ese año, con un total de 841 000 fallecidos.

Se puede afirmar entonces que no son los métodos, tamizajes o prevención los que fallan, sino que puede tener un componente más cercano a la resistencia al tratamiento y hay estudios que así lo demuestran. Xuan y Wang (2017) no solo demuestran como el factor inducible por hipoxia 1-alfa ayuda en la progresión del cáncer gástrico, sino que a la vez demuestran el hecho de que este factor puede ser el responsable de generar resistencia al cisplatino, fármaco usado en quimioterapia de varios canceres, lo que incluye el cáncer gástrico.

Por otra parte, el factor inducible por hipoxia 1-alfa ha sido estudiado como marcador pronóstico para cáncer gástrico. Según lo describen Zhang *et al* (2018) la sobreexpresión de este factor se asocia con un peor pronóstico, en comparación con aquellos que no lo sobre expresan. Todo esto ha generado nuevas posibilidades de tratamiento, tamizaje, pronósticos y otros aspectos relevantes a la práctica médica, sin embargo, quedan vacíos en el conocimiento teórico que como investigadores lleva a la siguiente interrogante: ¿Existe asociación del factor inducible por hipoxia alfa y *Helicobacter pylori* en el desarrollo del cáncer gástrico en América, periodo 2020-2015?

La respuesta a esta pregunta da la posibilidad de generar nuevo material de discusión y con esto contribuir con la formación de teoría en lo que respecta al ámbito diagnóstico, terapéutico y pronóstico de esta enfermedad, tan frecuente en Costa Rica.

### **Formulación de la pregunta**

¿Existe asociación del factor inducible por hipoxia alfa y *Helicobacter pylori* en el desarrollo del cáncer gástrico en América, periodo 2020-2015?

## Objetivos

### Objetivo general.

Describir la asociación del factor inducible por hipoxia alfa y *Helicobacter pylori* en el desarrollo del cáncer gástrico.

### Objetivos específicos.

1. Conocer la implicación del factor inducible por hipoxia alfa en el cáncer gástrico.
2. Describir el mecanismo de *Helicobacter pylori* en el desarrollo del cáncer gástrico.
3. Indagar la asociación entre el factor inducible por hipoxia alfa y *Helicobacter pylori* en el desarrollo del cáncer gástrico.

## Justificación

El *Helicobacter pylori* se ha visto implicado no solo en el desarrollo de cáncer gástrico, sino también en su progresión (Chen *et al.*, 2020). A la vez, se demuestra que el tratamiento de esta bacteria puede reducir riesgo de cáncer gástrico, en pacientes con historial familiar de este tipo de cáncer (Joseph, 2020).

Por otra parte, el factor inducible por hipoxia alfa ha sido que se utiliza como marcador de mal pronóstico en el cáncer gástrico en conjunción con otros marcadores como el proilil 4-hidroxilasa beta (Zhang *et al.*, 2018). Este marcador de severidad no viene dado solo por la fisiopatología que acarrea el HIF-1 $\alpha$ , sino también a que su presencia puede desarrollar resistencia a la quimioterapia, como se observa en la investigación de (Yu *et al.*, 2020). Se demuestra que el factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF1 $\alpha$ ) en las células de cáncer gástrico (GC por sus siglas en inglés) se activa con el tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) y da como resultado una acumulación mucho mayor de tumor asociado con los macrófagos (TAM) de tipo M2 que protegen las células tumorales de los agentes quimio.

Esta resistencia se correlaciona no solo con el tratamiento de 5-FU, sino que también a la hora usar tratamientos como el cisplatino. Hubo una correlación positiva entre la IL-1 $\alpha$ , que aumentó durante la hipoxia, y el estadio del tumor, la metástasis en los ganglios linfáticos y la resistencia al cisplatino en GC. IL-1 $\alpha$  estaba regulada por HIF1 $\alpha$ , y un cambio en la expresión de

HIF1 $\alpha$  alteró el efecto promotor de tumores de IL-1 $\alpha$  (Xuan y Wang, 2017, s. p.). Por lo tanto, al centrar los esfuerzos en analizar la asociación entre el HIF-1 $\alpha$  y el *Helicobacter pylori*, se dará la posibilidad de nuevas investigaciones en el ámbito farmacológico, en búsqueda de nuevas terapias a este tipo de cáncer que ha sido una problemática amplia en Costa Rica como se demuestra por su alta prevalencia en el ámbito nacional según Adriana *et al.* (2018).

## **Antecedentes**

A continuación, se presentan los antecedentes de este proyecto.

### **Temas que se relacionan con *Helicobacter pylori*.**

Según Herrero *et al.* (2020):

Variaciones regionales en infección por *Helicobacter pylori*, atrofia gástrica y riesgo de cáncer gástrico: El estudio ENIGMA en Chile. Las variaciones regionales en la incidencia de cáncer gástrico no se explican por la prevalencia de *Helicobacter pylori*, la principal causa de la enfermedad, con varias áreas que presentan una alta prevalencia de *H. pylori*, pero una baja incidencia de cáncer gástrico. Las encuestas de prevalencia de *H. pylori* en todo el mundo (ENIGMA, por sus siglas en inglés) de IARC (centro internacional de investigación sobre el cáncer) tienen como objetivo describir sistemáticamente la prevalencia específica por edad y sexo de la infección por *H. pylori* en todo el mundo y generar hipótesis para explicar las variaciones regionales en el riesgo de cáncer gástrico. Seleccionamos muestras poblacionales en dos zonas con diferente incidencia y mortalidad por cáncer gástrico en Chile: Antofagasta (tasa más baja) y Valdivia (tasa más alta). La seroprevalencia de *H. pylori* y los anticuerpos contra CagA y VacA fueron similares en ambos lugares. Valdivia y el consumo diario de vegetales no verdes fue más común en Antofagasta. Los niveles de pepsinógeno sugestivos de atrofia gástrica fueron significativamente más comunes y ocurrieron a edades más tempranas en Valdivia, el área de mayor riesgo. En un modelo multivariado que combina ambos sitios de estudio, la edad, el consumo de chile y CagA fueron los principales factores de riesgo para la atrofia gástrica. En conclusión, la prevalencia de la infección por *H. pylori* y sus factores de virulencia fue similar en el área de alto y

bajo riesgo, pero la atrofia fue más común y ocurrió a edades más tempranas en el área de mayor riesgo. Los factores dietéticos podrían explicar en parte las tasas más altas de atrofia y cáncer gástrico en Valdivia (s. p.).

Se seleccionaron muestras poblacionales estratificadas por edad y sexo en Chile en dos áreas con diferente incidencia y mortalidad por cáncer gástrico, estas son Antofagasta (tasa más baja) y Valdivia (tasa más alta), las personas participantes presentaban una edad de 1 a 69 años y aportaron química sanguínea anti *Helicobacter pylori* y biomarcadores para atrofia, lo que da como conclusión que la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y sus factores de virulencia fue similar en ambas áreas, pero la atrofia fue más común en Valdivia de los cuales pueden influir sus factores dietéticos.

Recurrencia de *Helicobacter pylori* después de su erradicación en Latinoamérica: Implicaciones para la prevención del cáncer gástrico. El objetivo es estimar la tasa de recurrencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en América Latina, una región con una prevalencia significativa de *H. pylori* y carga de cáncer gástrico.

La búsqueda bibliográfica arrojó 163 artículos. La información recopilada incluyó: características de los participantes, estrategia de reclutamiento, modalidad de diagnóstico, brazos de tratamiento, seguimiento y tasas de recurrencia. La recurrencia se calculó utilizando tasas de 100 pacientes por año y los datos se combinaron mediante un modelo de efectos aleatorios. Se registraron 432 reinfecciones en 5487 años-persona de seguimiento. El análisis agrupado mostró una tasa de recurrencia de 7,9 casos por 100 años-persona (IC del 95 %: 5,3-10,5). La metarregresión reveló que ni el esquema de antibióticos, un segundo ciclo de antibióticos ni la modalidad de diagnóstico tuvieron un impacto en el riesgo de recurrencia observado. La tasa de recurrencia en el primer año después del tratamiento, predominantemente recrudescimiento, fue de 11,2 (6,1-16,4) por 100 años-paciente. La recurrencia en años posteriores, fue sólo de 6,2 (3,8-8,7). En conclusión, las tasas de recurrencia de *H. pylori* en América Latina son significativas y con variabilidad geográfica, pero son aceptables según la literatura actual para la consideración de ensayos de intervención a gran escala. Se justifica realizar más investigaciones en América Latina para evaluar la eficacia, la

rentabilidad y los posibles resultados adversos de los programas de erradicación propuestos (Robertino, Corey y Douglas, 2017, s. p.).

El objetivo es evaluar la tasa de recurrencia de *Helicobacter pylori* en Latinoamérica. Se tomó una muestra de 163 artículos donde los análisis muestran una tasa de recurrencia de 7.9 por cada 100 personas al año y un año después del tratamiento es de 11.2, lo que significa que el esquema de antibiótico no tuvo un impacto y la tasa de recurrencia es significativa, aunque se necesitan más estudios para evaluar la eficacia y rentabilidad de los programas propuestos.

Efecto inhibitor del 1-tetradecanol sobre la producción de interleucina-8 y factor de crecimiento del endotelio vascular en células epiteliales gástricas inducida por *Helicobacter pylori*. La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) activa mediadores proinflamatorios, incluida la interleucina (IL) 8 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en las células epiteliales gástricas. Se ha purificado 1 tetradecanol (1 TD) a partir de *Dendropanax morbifera* Leveille; sus actividades fisiológicas son poco conocidas. El presente estudio evaluó si 1 TD tiene un efecto sobre la inflamación mediada por *H. pylori* en las células epiteliales gástricas AGS. 1 TD redujo la producción de IL 8 por parte de las células AGS en respuesta a *H. pylori* de manera significativa y dependiente de la dosis, según lo medido por ELISA. El análisis de transferencia Western demostró que 1 TD también suprimió la activación del factor nuclear  $\kappa$ B y dos especies de proteínas quinasas activadas por mitógenos (p38 y quinasa regulada por señal extracelular 1/2), pero no la quinasa terminal c Jun N en células AGS infectadas con *H. pylori*. Como se predijo, la expresión de VEGF y la estabilización del factor  $1\alpha$  inducible por hipoxia inducida por *H. pylori* en células AGS fueron inhibidas por 1 TD. Además, 1 TD inhibía directamente el crecimiento de *H. pylori* de forma dependiente de la dosis, como se investigó midiendo la densidad óptica. Estos hallazgos indicaron que 1 TD puede ser un posible agente preventivo o terapéutico para la inflamación gástrica inducida por *H. pylori* (Kim et al., 2017, s. p.).

Se estudia si el 1 tetradecanol (1 TD) de *Dendropanax morbifera* Leveille tiene efecto sobre la inflamación mediada por *H. pylori* en las células gástricas, lo que demuestra que el factor de

crecimiento vascular endotelial y el factor inducible por hipoxia  $1\alpha$  se inhiben por ITD y que este puede ser un agente preventivo o terapéutico para la infección por *H. pylori*.

“*Helicobacter Pylori*: Patologías Relacionadas y Conducta Terapéutica” El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, relacionada con gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico, que tiene una distribución mundial. Muchos pacientes son asintomáticos. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos de los últimos 5 años, donde la temática principal, estuviera relacionada con las características del microorganismo para producir enfermedad y con los diferentes tratamientos utilizados. Se realizó una búsqueda de las características de la bacteria, los mecanismos patológicos relacionados con las enfermedades, así como los diferentes tratamientos que se han utilizado para valorar el más eficiente. El principal resultado fue que la *Helicobacter pylori*, produce una ureasa, toxinas y lipopolisacáridos, que están relacionados con la patogenia de las enfermedades que produce. Se ha usado para su tratamiento la terapia triple y la cuádruple, sin embargo, logra erradicarlo en diferentes porcentajes, a pesar de la resistencia del microorganismo a los antibióticos utilizados y la terapia triple es la más usada, aunque se ha visto que la eficacia es mayor en el tratamiento secuencial que en el triasociado (Martínez y Marín, 2017, s. p.).

Esta investigación recoge datos que se relacionan con las distintas patologías que se desarrollaron por la *Helicobacter pylori* y busca brindar herramientas para un abordaje terapéutico adecuado. Se destaca que la terapia triple, la cual es la que más se utiliza, es un abordaje óptimo, a pesar de no tener tanta eficacia como el tratamiento secuencial.

Caracterización clínica y epidemiológica de la población tamizada en el centro de detección temprana de cáncer gástrico, Costa Rica: período 1996-2015. Su objetivo es describir características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tamizados en el Centro Detección Temprana de Cáncer Gástrico (CDTCG) del Hospital Max Peralta de Cartago. Hubo 33020 pacientes tamizados. La razón de masculinidad fue de 0.58, y la edad promedio global 54 años. El 2,73% fue diagnosticado con cáncer gástrico. Varios antecedentes y síntomas fueron factores de riesgo: edad mayor de 65 años (OR= 3,33; IC 95%: 1,60-6,91), vómito (OR= 2,48; IC 95%: 1,49-).

4,13), pérdida de apetito (OR=2,27; IC 95%: 1,58-3,25) y dolor de estómago (OR= 1,81; IC 95%: 1,27-2,58), así como los antecedentes de fumado (OR= 1,41; IC 95%: 0,93-2,13) y de otro tipo de cáncer (OR= 3,46; IC 95%: 1,75-6,83). Por otro lado, factores protectores fueron el sexo femenino (OR= 0,45; IC 95%: 0,32-0,65), ardor gástrico (OR=0,56; IC 95%: 0,40-0,80) y antecedente personal de cardiopatía (OR= 0,45; IC 95%: 0,24-0,83). En conclusión los factores asociados al cáncer gástrico de la población atendida por el CDTCG concuerdan, en su mayoría, con lo reportado en la literatura. Tener la certeza de ellos y su magnitud, son fundamentales en la detección temprana y el tamizaje en la atención primaria en salud. Futuras investigaciones respecto a cómo afectan estos factores la sobrevida en los pacientes intervenidos por esta patología quedan pendientes (Meneses et al., 2018, s. p.).

Este es un estudio epidemiológico realizado en Costa Rica, el cual busca caracterizar la clínica nacional para un mejoramiento en la detección temprana del cáncer gástrico. A través del estudio se logra caracterizar aspectos clínicos relevantes, por ejemplo, un factor de riesgo importante en este estudio fue la edad por encima de 65 años (OR= 3,33; IC 95 %:1,60-6,91) mientras que ser del sexo femenino, parece proveer de un factor protector a padecer este cáncer (OR= 0,45; IC 95 %: 0,32-0,65).

Resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* y consumo de antibióticos en el entorno centroamericano de bajos recursos. La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública mundial, particularmente en los países de ingresos bajos y medianos (LMIC), donde los antibióticos a menudo se obtienen sin receta médica. Los patrones de resistencia a los antimicrobianos de *H. pylori* son informativos para la atención al paciente y los programas de prevención del cáncer gástrico, se ha demostrado que se correlacionan con el consumo general de antimicrobianos y pueden guiar los programas de administración de antimicrobianos en los LMIC. Reportamos los patrones de resistencia y uso de antimicrobianos de *H. pylori* para el oeste de Honduras, representativo de las zonas rurales de América Central.

Se cultivó con éxito *H. pylori* de 116 pacientes (56 % hombres, edad media: 54 años), y casi todas las cepas fueron cagA+ y vacAs1m1+ positivas (99 % y 90,4 %, respectivamente). Inesperadamente, se observó una alta resistencia para levofloxacina (20,9 %) y amoxicilina (10,7 %), mientras que metronidazol (67,9 %) y claritromicina (11,2 %) fueron similares a los datos de América Latina. No se observaron asociaciones significativas con la edad, el sexo o la histología, con la excepción de la levofloxacina (28 %,  $P = 0,01$ ) en aquellos con histología limitada a gastritis no atrófica. El uso total de antimicrobianos en el occidente de Honduras de amoxicilina (17.3 DID) y las quinolonas tuvieron las utilizaciones relativas más altas en comparación con otras naciones representativas. Observamos una resistencia significativa de *H. pylori* a la amoxicilina y la levofloxacina en el contexto de una alta utilización de antimicrobianos en la comunidad. Esto tiene implicaciones en América Central para las pautas de tratamiento de *H. pylori*, así como para los programas de administración de antimicrobianos (Vivian et al., 2019, s. p.).

Con el paso de los años las guías de manejo de algunas enfermedades en el ámbito centroamericano han ido quedando desactualizadas. Este es el caso de las guías de manejo existentes en la mayoría de los países centroamericanos con respecto al tratamiento antimicrobiano del *Helicobacter pylori*. El análisis de los resultados en Honduras encontró que existe una alta resistencia a la amoxicilina y levofloxacina, lo que da la necesidad de reforzar las medidas de tratamiento ante un agente, el cual puede generar cáncer gástrico.

Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en poblaciones de América Latina y el Caribe: revisión sistemática y metaanálisis:

El objetivo es describir la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en América Latina y el Caribe (ALC), a través de una revisión sistemática y metaanálisis por grupos de edad y género. Los 22 estudios seleccionados se realizaron en 14 países de ALC e incluyeron a 24.178 personas. La prevalencia de infección por *H. pylori* fue de 57,57% (IC95%:50,43;64,72) para todas las edades; en niños y adolescentes la prevalencia fue 48,36% (IC95%:38,03;58,70) y en adultos 69,26%(IC95%:64,54;76,99). No se observaron diferencias en cuanto al

sexo. En conclusión, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en ALC es alta para todos los grupos de edad. Estos datos refuerzan la necesidad de acciones para la prevención y el tratamiento de la infección por *H. pylori* para todos los grupos de edad (María Paula, Max Moura y Marcela de Araújo, 2019, s. p.).

Esta es una investigación de revisión y un metaanálisis, con respecto al tema de prevalencia de la *H. pylori* en Latinoamérica y el Caribe. Esta revisión logra demostrar que esta prevalencia es alta en todos los grupos de edad y busca que se refuercen las modalidades preventivas y terapéuticas en estos países.

*Helicobacter pylori* en Costa Rica, más de una década de investigaciones En investigaciones realizadas en el Centro de Investigación en Biotecnología (CIB) en agua de consumo humano de Costa Rica, se analizó un total de 112 muestras de agua potable de 20 cantones situados en áreas de baja y alta incidencia de cáncer gástrico del país. Se logró el cultivo exitoso y la identificación molecular de la bacteria *Helicobacter pylori* con el marcador glmM en el 39% de las muestras de áreas de alta incidencia y en el 7.5% de las muestras de áreas de baja incidencia. Además, se analizaron muestras de agua potable (n = 44) de acueductos costarricense con tratamiento de cloración en áreas seleccionadas con alta prevalencia de cáncer gástrico, así como muestras de agua de consumo humano de Panamá (n = 44) de acueductos que suministran agua no tratada para consumo humano en la provincia de Chiriquí. En el caso de las muestras de Costa Rica, se determinó que el 79.5% de las muestras fue positivo para *H. pylori*; eliminando valores atípicos, la cuantificación de las bacterias se determinó en  $3,6 \times 10^3$  copias/100 mL de agua. Para Panamá, se determinó que el 86% de las muestras fueron positivas para la presencia de *H. pylori* con un valor de  $3.3 \times 10^2$  copias/100 mL agua. La diferencia en los valores entre los acueductos en ambos países reveló una distribución ambiental de las bacterias de interés epidemiológico en cada caso, que puede explicar la diferencia entre las tasas de cáncer gástrico entre ambos países (Montero Campos, 2019, s. p.).

Esta investigación se centra en un análisis epidemiológico de la presencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), no solo en la población humana costarricense, sino también, en el agua que se

usa para beber diariamente, la investigación logra demostrar que en Costa Rica 79.5 % de la población estudiada tiene infección con *H. pylori*. A la vez, se logra cuantificar la cantidad de bacterias, lo que da por resultado  $3,6 \times 10^3$  copias/100 ml de agua, mientras que en Panamá las tasas fueron menores, esto puede explicarse de acuerdo con las diferencias ambientales de las bacterias en cada país.

Efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en la incidencia de cáncer gástrico: una revisión sistemática y metanálisis.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se considera el factor de riesgo más importante para el cáncer gástrico (CG). Sin embargo, sus resultados son inconsistentes debido a los variados criterios de inclusión. Para abordar el efecto de la erradicación de *H. pylori*. Los estudios elegibles informaron la incidencia de GC como un resultado, con comparaciones entre los grupos de erradicación de *H. pylori* y de control. Seleccionamos 28 estudios entre 1583 referencias en las bases de datos y 4 estudios mediante búsquedas manuales. El grupo de erradicación de *H. pylori* mostró un riesgo significativamente menor de CG. Los análisis de subgrupos indicaron que el efecto beneficioso de la erradicación fue mayor en Japón, particularmente entre aquellos con condiciones benignas, aunque ninguno de ellos fue estadísticamente significativo. Sin embargo, la reducción del cáncer gástrico después de la erradicación fue significativamente mayor ( $p = 0,01$ ) en los grupos con seguimiento a largo plazo (5 años o más) en comparación con aquellos con seguimiento más corto (menos de 5 años). En conclusión, los datos del mundo real mostraron que la terapia de erradicación a gran escala se ha realizado principalmente para condiciones benignas en Japón. Dado que los efectos de erradicación en la prevención del cáncer gástrico son posiblemente mayores allí, la incidencia de GC puede disminuir más rápido en Japón de lo esperado a partir de los datos de metanálisis anteriores que se basaron en poblaciones mixtas multinacionales con diferente calidad de detección y progresión de la enfermedad (Kentaro, 2018, s. p.).

Este estudio es una revisión bibliográfica, el cual busca determinar si la erradicación de *Helicobacter pylori* puede o no disminuir la incidencia de cáncer gástrico. Para esta investigación se analizó un total de 34 estudios, los cuales lograron demostrar que la erradicación de

*Helicobacter pylori*, incluso en condiciones benignas, logró disminuir la incidencia de cáncer gástrico en las poblaciones estudiadas, en comparación con las poblaciones control, cabe destacar que, en los seguimientos a corto plazo (<5 años), la disminución de la incidencia fue mucho menor, comparada con aquellos a largo plazo ( $\geq 5$  años).

### **Temas que se relacionan con el HIF-1<sup>a</sup>.**

De acuerdo con Hong Lan, Dang, Guang Rong, Peng Fei y Jun Wen (2015):

Las vías de señalización del factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  y Wnt/ $\beta$ -catenina promueven la invasión de células de cáncer gástrico hipóxico.

El presente estudio tuvo como objetivo examinar la asociación entre el factor inducible por hipoxia (HIF)-1 $\alpha$  y la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina en un ambiente hipóxico. El estudio también tuvo como objetivo explorar los posibles mecanismos subyacentes a la invasión de células de cáncer gástrico hipóxico *in vitro* e *in vivo*. El plásmido pcDNA<sup>TM</sup> 6.2-GW/EmGFP-miR- $\beta$ -catenin se transfectó en células de cáncer gástrico SGC-7901, lo que resultó en células con supresión estable de la expresión de  $\beta$ -catenina. Las características biológicas de los grupos control, liposoma, control negativo, silenciamiento de  $\beta$ -catenina, hipoxia y silenciamiento de  $\beta$ -catenina por hipoxia se analizaron mediante un ensayo de invasión. Las diferencias en la capacidad invasiva de los grupos control, control negativo y liposomas no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, el grupo de hipoxia demostró una capacidad invasiva significativamente mayor, en comparación con la del grupo de control ( $P < 0,05$ ). En el grupo de silenciamiento de  $\beta$ -catenina por hipoxia, se observó una penetración celular reducida y un comportamiento invasivo disminuido ( $P < 0,05$ ). En los grupos de hipoxia y doble hipoxia (química + física), los niveles de expresión de proteína y ARNm de HIF-1 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenina, uroquinasa-tipo activador del plasminógeno (uPA) y metaloproteinasas de matriz (MMP-7) estaban elevados. En respuesta a la reducción de la expresión de  $\beta$ -catenina, las proteínas HIF-1 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenina, uPA y MMP-7, así como los niveles de expresión de ARNm, se redujeron significativamente en los grupos de reducción de hipoxia  $\beta$ -catenina y reducción de doble hipoxia  $\beta$ -catenina. En un experimento *in vivo*, la tasa de crecimiento de los

tumores de xenoinjerto de células hipóxicas y de control fue alta junto con un aumento de los niveles de HIF-1 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenina, uPA y MMP-7 de acuerdo con los análisis de transferencia Western e inmunohistoquímicos, mientras que el crecimiento y los niveles de proteína de los tumores de las células hipóxicas de silenciamiento de  $\beta$ -catenina fueron significativamente más bajas y las de las células de silenciamiento de  $\beta$ -catenina fueron las más bajas. En conclusión, estos resultados sugirieron que la activación de HIF-1 $\alpha$  podía regular la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, y que HIF-1 $\alpha$  podría estar controlada por la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. Un posible mecanismo subyacente a la tumorigenicidad de SGC-7901 es la activación de la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina, que activa la expresión de uPA y MMP-7 y contribuye a la invasión mejorada de células cancerosas hipóxicas (s. p.).

El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre el factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) y la vía de señalización Wnt /  $\beta$ -catenina en un entorno hipóxico, lo que da como resultado que la activación de HIF-1 $\alpha$  fue capaz de regular la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y, a la vez, HIF-1 $\alpha$  puede controlarse por la ruta Wnt/ $\beta$ -catenina.

Factor 1- $\alpha$  inducible por hipoxia en la isquemia gastrointestinal crónica.

La isquemia gastrointestinal crónica (IGC) es el resultado de la disminución de la perfusión de la mucosa. Carece de las características histológicas típicas que dificultan su diagnóstico precoz. El factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) se expresa en condiciones de hipoxia aguda. Investigamos la expresión de HIF-1 $\alpha$  en condiciones isquémicas e inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal (GI) humano. La expresión inmunohistoquímica de HIF-1 $\alpha$  se analizó en 61 pacientes, incluidos pacientes con CGI, gastritis por *Helicobacter pylori*, colitis isquémica (CI), colitis infecciosa y enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y 22 controles. La expresión de HIF-1 $\alpha$  en >10 % de las células se consideró tinción positiva y la expresión <10 % de las células se consideró tinción negativa. En el tracto GI superior, se encontró expresión de HIF-1 $\alpha$  en 5/20 pacientes con CGI, pero no en los controles ( $p = 0,08$ ). La sensibilidad y la especificidad de la expresión de HIF-1 $\alpha$  para el diagnóstico de CGI fueron del 25 y el 84 %, respectivamente. En el tracto

GI inferior, HIF-1 $\alpha$  se expresó en todos los pacientes con CI y colitis infecciosa y en la mayoría de los pacientes con EII, así como en 7/12 controles. La sensibilidad y especificidad de HIF-1 $\alpha$  para el diagnóstico de CI fueron 100 y 51%, respectivamente. La expresión de HIF-1 $\alpha$  se observó con mayor frecuencia ( $p = 0,02$ ) en pacientes con signos histológicos de inflamación en el tracto gastrointestinal inferior. HIF-1 $\alpha$  se expresa en tejido isquémico agudo y crónico, pero también en tejido de colon normal y trastornos inflamatorios (Harki *et al.*, 2015, s. p.).

El factor-1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) se expresa en hipoxia aguda, se tomó una muestra de 61 personas. Los resultados mostraron que HIF-1  $\alpha$  se expresa en tejido isquémico agudo y crónico, así como en trastornos inflamatorios y en el tejido del colon normal.

La mitofagia alterada activa la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$  y aumenta la agresividad del cáncer en las células de cáncer gástrico bajo hipoxia.

La autofagia mitocondrial (mitofagia) es una forma selectiva de autofagia y un paso fundamental para excluir las mitocondrias dañadas por el estrés, incluida la hipoxia. Este estudio tuvo como objetivo determinar si la integridad de la mitofagia afectó la producción de especies de oxígeno reactivo mitocondrial (mtROS), la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) -1 $\alpha$  y las características agresivas en células GC bajo hipoxia. En este estudio se investigaron tres líneas celulares de GC, 44As3, 58As9 y MKN45. Se indujo la expresión de HIF-1 $\alpha$  en las tres líneas celulares de GC bajo hipoxia, observándose una mayor expresión en las células 44As3 y 58As9 en comparación con las células MKN45. Las capacidades de supervivencia e invasión celular bajo hipoxia fueron significativamente más fuertes en las células 44As3 y 58As9 que en las células MKN45. Además, mtROS se acumuló de forma dependiente del tiempo en las células 44As3 y 58As9, pero no en las células MKN45. El tratamiento con N-acetil-L-cisteína (NAC) del eliminador de ROS resultó en una fuerte atenuación de la expresión de HIF-1 $\alpha$ , mientras que la eliminación de HIF-1 $\alpha$  aumentó la producción de ROS en las tres líneas celulares de GC bajo hipoxia. Estos resultados sugirieron que la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$  afectó la agresividad del cáncer inducida por hipoxia. La evaluación de la mitofagia

mediante la conversión de LC3-I/II, la degradación de SQSTM1/p62 y los marcadores de fluorescencia específicos demostraron que la mitofagia inducida por hipoxia se observó solo en las células MKN45, mientras que el proceso se vio afectado en las otras dos líneas celulares. Por el contrario, el tratamiento con el inhibidor de la autofagia cloroquina aumentó la expresión de HIF-1 $\alpha$ , la generación de mtROS, la supervivencia celular y la invasión en células hipóxicas MKN45. El presente estudio reveló un mecanismo novedoso en el que la integridad de la mitofagia podría determinar la agresividad del cáncer a través de la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$  en células GC en condiciones hipóxicas (Shida *et al.*, 2016, s. p.).

La mitofagia es un proceso fundamental para excluir las mitocondrias dañadas. El objetivo de este estudio es determinar si la mitofagia afecta las especies reactivas del oxígeno mitocondriales (mtROS), la expresión del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) y la agresividad en las células del cáncer gástrico bajo hipoxia. El tratamiento con N-acetil-L-cisteína disminuyó la expresión de HIF-1 $\alpha$ , este a la vez aumentó la producción de ROS, lo que da como resultado que la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$  afecte la agresividad del cáncer inducida por hipoxia. El tratamiento con cloroquina, que es un inhibidor de la autofagia, incrementó la expresión de HIF-1 $\alpha$ , la generación de mtROS, la supervivencia celular y la invasión. Como resultado se puede determinar la agresividad del cáncer a través de la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$  en las células con condiciones hipóxicas.

La activación inducida de fosfatidilinositol-3-OH quinasa/mTOR aumenta el factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia para promover la pérdida de ciclina D1 y la detención del ciclo celular G0/G1 en células gástricas humanas.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un patógeno gástrico humano que se ha relacionado con el desarrollo de varias patologías gástricas, como gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico. En el epitelio gástrico, la bacteria modifica muchas vías de señalización, dando como resultado respuestas contradictorias que favorecen tanto la proliferación como la apoptosis. De acuerdo con tales observaciones, *H. pylori* activa rutas asociadas con la progresión del ciclo celular y la detención del ciclo celular. La infección por *H. pylori* también induce el factor inducible por hipoxia HIF-1 $\alpha$ , un factor de transcripción conocido por promover la expresión de

genes que permiten la adaptación metabólica al entorno hipóxico en los tumores y la angiogénesis. Recientemente, sin embargo, también se describieron funciones para HIF-1 $\alpha$  en la reparación del ADN dañado y la inhibición de la expresión génica. Aquí investigamos las vías de señalización inducidas por *H. pylori* en células gástricas que favorecen la expresión de HIF-1 $\alpha$  y sus consecuencias en las células infectadas. Nuestros resultados revelaron que *H. pylori* promovió la inducción de HIF-1 $\alpha$  dependiente de PI3K/mTOR, la translocación de HIF-1 $\alpha$  al núcleo y la actividad como factor de transcripción, como se demostró mediante un ensayo informador. Sorprendentemente, sin embargo, la transcripción de genes efectores de HIF-1 $\alpha$  conocidos evaluados mediante análisis de qPCR no reveló cambios (LDHA y GAPDH), aumentos estadísticamente insignificantes de SLC2A1 (GLUT-1) o una gran mejora de la transcripción (VEGFA), pero en un HIF-1 $\alpha$  -independiente, según lo cuantificado por análisis de PCR en células con silenciamiento de HIF-1 $\alpha$  mediado por shRNA. En cambio, la eliminación de HIF-1 $\alpha$  facilitó la progresión de G1/S y aumentó la vida media de la proteína ciclina D1, a través de una vía postraduccional. En conjunto, estos hallazgos vinculan la activación de PI3K-mTOR inducida por *H. pylori* con la detención del ciclo celular G0/G1 inducida por HIF-1 $\alpha$  mediante un mecanismo dependiente de la ciclina D1. Por lo tanto, HIF-1 $\alpha$  se identifica aquí como un mediador entre la supervivencia y la señalización de detención del ciclo celular activada por la infección por *H. pylori* (Canales *et al.*, 2017, s. p.).

En el epitelio gástrico la *H. pylori* modifica varias vías de señalización, lo que da respuestas que favorecen tanto la proliferación como la apoptosis. La infección por *H. pylori* también induce el factor HIF-1 $\alpha$ , un factor de transcripción conocido por promover la expresión de genes que permiten la adaptación metabólica al entorno hipóxico en tumores y angiogénesis.

El eje hipoxia/IL-1 $\alpha$  promueve la progresión del cáncer gástrico y la resistencia a los medicamentos.

El microambiente de los tumores constituye un nicho único que promueve la metástasis y la resistencia al cáncer. Dos características notables de este microambiente son la hipoxia y la inflamación. La interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), un

factor inflamatorio importante, se regula con frecuencia en una variedad de cánceres. Este estudio tuvo como objetivo investigar la expresión de IL-1 $\alpha$  en el cáncer gástrico (CG) y explorar la relación entre IL-1 $\alpha$  y la hipoxia. La reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa se realizó para caracterizar la expresión de IL-1 $\alpha$  en diferentes líneas celulares de GC en condiciones de normoxia o hipoxia. La expresión de IL-1 $\alpha$  se caracterizó en relación con el estadio tumoral y la metástasis en los ganglios linfáticos del GC y la supervivencia de los pacientes. También se evaluó el efecto de la eliminación de IL-1 $\alpha$  en condiciones de normoxia o hipoxia sobre la proliferación celular, la migración y la sensibilidad al cisplatino. Además, la expresión del factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) en células KATO-III se incrementó mediante la expresión ectópica de HIF-1 $\alpha$  o se reguló a la baja a través de la transfección de HIF-1 $\alpha$ , cuyos efectos sobre la expresión de IL-1 $\alpha$  se evaluaron posteriormente. Hubo una correlación positiva entre la IL-1 $\alpha$ , que aumentó durante la hipoxia, y el estadio del tumor, la metástasis en los ganglios linfáticos y la resistencia al cisplatino en GC. IL-1 $\alpha$  estaba regulada por HIF1 $\alpha$ , y un cambio en la expresión de HIF1 $\alpha$  alteró el efecto promotor de tumores de IL-1 $\alpha$ . El eje IL-1 $\alpha$ /hipoxia puede ser un objetivo valioso para el diagnóstico y tratamiento del CG (Xuan y Wang, 2017, s. p.).

La hipoxia y la inflamación son dos características de un microambiente de los tumores que promueven la metástasis y la resistencia del cáncer. La interleucina-1 $\alpha$  que es un factor inflamatorio se incrementó durante la hipoxia y fue regulada por el factor inducible por hipoxia 1-alfa.

El factor 1 alfa inducible por hipoxia se correlaciona con la infiltración de macrófagos asociados a tumores e influye en la supervivencia de pacientes con cáncer gástrico.

La hipoxia fue una característica común para acelerar la metástasis tumoral al inducir la transición epitelial-mesenquimatoso (EMT) de las células tumorales y la polarización de los macrófagos asociados al tumor (TAM). La asociación y los roles entre hipoxia, EMT y TAM en el comportamiento biológico del cáncer gástrico (CG) por el momento no están claros. Se encontró una alta expresión de HIF-1 $\alpha$  en

pacientes con características agresivas, especialmente en pacientes recurrentes. La alta infiltración de TAM y la expresión anormal del marcador EMT también se relacionaron con características agresivas y pronosticaron mal pronóstico en GC. Mientras tanto, existió una correlación significativa entre la expresión de HIF-1 $\alpha$ , la infiltración de TAM y el marcador EMT en los tejidos de GC. El análisis multivariante de Cox reveló que la alta expresión de la infiltración de TAM combinados con HIF-1 $\alpha$  eran factores pronósticos independientes para la tasa de supervivencia específica de la enfermedad.

En conclusión, HIF-1 $\alpha$  es un indicador desfavorable para el pronóstico, puede promover la progresión tumoral a través de la inducción de EMT y el establecimiento de un microambiente inmunosupresor protumoral. Es posible que la investigación adicional sobre los efectos terapéuticos del bloqueo de la hipoxia sea una estrategia potencial para el tratamiento de GC (Zhang *et al.*, 2020, s. p.).

Las personas pacientes con niveles expresados altos de HIF-1 $\alpha$  tenían características agresivas, lo que demuestra que es un indicador desfavorable para el pronóstico. A la vez, puede promover la progresión tumoral a través de la inducción de transición epitelial-mesenquimatoso y el establecimiento de un microambiente inmunosupresor pro tumoral.

La regulación negativa de HIF-1 $\alpha$  inhibe la proliferación, migración e invasión del cáncer gástrico al inhibir la vía PI3K/AKT y la expresión de VEGF:

En vista de la alta incidencia de cáncer gástrico y las funciones del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), nuestro estudio tuvo como objetivo investigar la funcionalidad de HIF-1 $\alpha$  en el cáncer gástrico y explorar los valores diagnósticos y pronósticos de HIF-1 $\alpha$  para esta enfermedad. La expresión de HIF-1 $\alpha$  en tejidos tumorales y tejidos sanos adyacentes, así como en suero recogido de pacientes con cáncer gástrico y controles sanos normales, se detectó mediante qRT-PCR. El análisis de supervivencia se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier. Se establecieron líneas celulares de silenciamiento de ARNip de HIF-1 $\alpha$ . Los efectos del silenciamiento de ARNip de HIF-1 $\alpha$ , así como del activador sc3036 de PI3K sobre la proliferación, migración e invasión de células de cáncer gástrico, se detectaron mediante el ensayo del kit de conteo de células (CCK-8) y el ensayo de

invasión y migración de pozo Trans. Los efectos del silenciamiento del ARNip de HIF-1 $\alpha$  sobre AKT y VEGF se detectaron mediante transferencia Western. La expresión de HIF-1 $\alpha$  se reguló significativamente a la baja en los tejidos tumorales que en los tejidos sanos adyacentes en la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico. Los niveles séricos de HIF-1 $\alpha$  también fueron más altos en pacientes con cáncer gástrico que en personas sanas normales. El suero HIF-1 $\alpha$  mostró valores diagnósticos y pronósticos prometedores para el cáncer gástrico. El silenciamiento de HIF-1 $\alpha$  siRNA inhibió la proliferación, migración e invasión de células de cáncer gástrico, mientras que el tratamiento con el activador sc3036 de PI3K redujo esos efectos inhibitorios. (Zhang, Xu, Dong, & Huang, 2018)(Zhang, Xu, Dong y Huang, 2018, s. p.).

En este estudio se pretende investigar la funcionabilidad del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  en el cáncer gástrico. Se mostró que los niveles séricos de HIF 1 $\alpha$  fueron más altos en pacientes con cáncer, el suero HIF 1 $\alpha$  mostró valores de diagnóstico y pronósticos prometedores y demostró que el silenciamiento del siARN de HIF-1 $\alpha$  inhibió la proliferación, migración e invasión de células cancerosas gástricas.

La hipoxia promueve la migración y la invasión de células de cáncer gástrico al activar HIF-1 $\alpha$  e inhibir la vía de señalización asociada a NDRG2:

El cáncer gástrico se ha convertido en el cuarto cáncer más frecuente en todo el mundo y el tercer cáncer más común en los países asiáticos. Este estudio tuvo como objetivo discutir los mecanismos invasivos y de migración de las células gástricas. La línea de cáncer gástrico humano, células BGC-823, se trató con hipoxia y se dividió en el grupo Hipoxia-12 h, Hipoxia-24 h, Hipoxia-36 h, Hipoxia-48 h y Hipoxia-72. Mientras tanto, las células BGC-823 en blanco se asignaron como grupo Normal. La expresión de ARNm y proteínas del gen 2 regulado aguas abajo de N-myc (NDRG2), Twist, E-cadherina y factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) se evaluó mediante PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) y Western blot ensayo, respectivamente.

En este estudio también se examinaron la invasión y la migración de células BGC-823. El tratamiento con hipoxia mejoró significativamente la capacidad de invasión

y migración de las células BGC-823 en comparación con la del grupo Normal ( $p < 0,05$ ). El tratamiento con hipoxia redujo significativamente la expresión de E-cadherina y NDRG2 en comparación con la del grupo Normal ( $p < 0,05$ ). El tratamiento con hipoxia aumentó significativamente la expresión de Twist y HIF-1 $\alpha$  en comparación con la del grupo Normal ( $p < 0,05$ ). El inhibidor de HIF-1 $\alpha$ , YC-1, suprimió significativamente los efectos del tratamiento con hipoxia sobre la expresión de E-cadherina y Twist ( $p < 0,05$ ). Mientras tanto, el tratamiento con YC-1 también suprimió significativamente los efectos del tratamiento con hipoxia en la expresión de NDRG2 y HIF-1 $\alpha$ .

En conclusión, la hipoxia promovió la migración e invasión de la célula de cáncer gástrico BGC-823 al activar HIF-1 $\alpha$  e inhibir la vía de señalización asociada a NDRG2 (X.-W. Ou, 2018, s. p.).

Como cuarto cáncer más prevalente en el mundo se llevó a cabo este estudio con el objetivo de discutir mecanismos invasivos y de migración de células gástricas. La hipoxia promovió la migración y la invasión de las células de cáncer gástrico activando factor inducible por hipoxia 1- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) e inhibiendo la vía de señalización asociada con NDRG2.

Valor pronóstico de la sobreexpresión del polipéptido del factor 1 alfa inducible por hipoxia y prolil 4-hidroxilasa beta en el cáncer gástrico:

El objetivo es investigar la relación entre el factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), la expresión de prolil 4-hidroxilasa beta (P4HB) y los parámetros clínico-patológicos, así como el valor pronóstico de estos genes para pacientes con cáncer gástrico (CG). . La hipoxia es un factor crítico que da forma al microambiente de GC. En informes anteriores, hemos demostrado que P4HB es un objetivo potencial de HIF-1 $\alpha$ . En el presente estudio, se utilizó el análisis interactivo de perfiles de expresión génica (GEPIA) para analizar la relación entre P4HB y los genes asociados a la hipoxia. Para ello, se utilizaron 428 muestras de tejido GC para analizar la expresión de HIF-1 $\alpha$  y P4HB mediante tinción inmunohistoquímica. Las muestras de pacientes se clasificaron como de expresión débil o sobreexpresión tanto en términos de HIF-1 $\alpha$  como de P4HB. Se analizaron las correlaciones entre biomarcadores y factores clinicopatológicos para predecir la supervivencia. P4HB

demostró una correlación positiva con los genes asociados a la hipoxia ( $P < 0,05$ ). La sobreexpresión de HIF-1 $\alpha$  y P4HB tiene una correlación significativa con la estadificación TNM ( $\chi^2 = 23,32$ ,  $P = 0,00$ ;  $\chi^2 = 65,64$ ,  $P = 0,00$ ) y metástasis en la cavidad peritoneal ( $\chi^2 = 12,67$ ,  $P = 0,00$ ;  $\chi^2 = 39,29$ ,  $P = 0,00$ ). En el análisis univariante, los pacientes con una tendencia alta en la expresión de HIF-1 $\alpha$  tuvieron una supervivencia libre de enfermedad (DFS: 44,80 meses frente a 22,06 meses) y una supervivencia general (SG: 49,58 meses frente a 39,92 meses) más cortas. La sobreexpresión de P4HB reflejó resultados similares: los pacientes con sobreexpresión de P4HB tuvieron un tiempo de supervivencia más corto que aquellos con expresión débil (DFS: 48,03 meses frente a 29,64 meses, SG: 52,48 meses frente a 36,87 meses). Además, HIF-1 $\alpha$  también es un predictor clinicopatológico de mal pronóstico según el análisis multivariante (DFS, IC del 95 %: 0,52-0,88,  $P < 0,00$ ; SG, IC del 95 %: 0,50-0,85,  $P < 0,00$ ). Sin embargo, P4HB fue significativo en DFS (IC 95 %: 0,58-1,00,  $P < 0,05$ ) pero no en SG (IC 95 %: 0,72-1,23,  $P > 0,05$ ).

La sobreexpresión de HIF-1 $\alpha$  y P4HB se asocia a mal pronóstico en pacientes con CG. Por lo tanto, estos genes pueden ser posibles candidatos a biomarcadores de pronóstico en CG (Zhang *et al.*, 2018, s. p.).

Se analizó un total de 428 muestras de tejido afectado con cáncer gástrico, con el fin de determinar si existe alguna relación en la expresión del factor inducible por hipoxia-alfa (HIF-1 $\alpha$ ) y la expresión de prolil 4-hidroxilasa beta (P4HB). Se logra determinar que la sobre expresión de HIF-1 $\alpha$  y P4HB se asocia con un mal pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

La correlación entre los niveles de NEDD4L y HIF-1 $\alpha$  como marcador pronóstico de cáncer gástrico.

La proteína NEDD4L (célula precursora neural expresada en el desarrollo regulada negativamente como 4) es un miembro de la familia de ligasas de ubiquitina Nedd4. Aunque los estudios han demostrado que Nedd4L puede actuar como un supresor de tumores en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer gástrico (CG), su importancia clínica y el valor diagnóstico en CG no están bien definidos. HIF-1 $\alpha$  (familia de factores de transcripción del factor inducible por hipoxia) participa

activamente en el metabolismo de muchos tumores, aunque aún debe establecerse la relación entre sus niveles de expresión y la importancia clínica en CG. En este estudio, el nivel de ARNm y proteína de HIF-1 $\alpha$  y NEDD4L en 25 tejidos GC recién congelados y tejidos normales emparejados se determinó mediante transferencia Western y PCR cuantitativa (qPCR).

Además, se realizó un ensayo de inmunohistoquímica para medir el nivel de proteína de NEDD4L y HIF-1 $\alpha$  en 124 GC y 25 tejidos de control normales. Observamos que los niveles de ARNm y proteína de NEDD4L disminuyeron significativamente ( $P < 0,001$ ) en los tejidos de GC, mientras que los de HIF-1 $\alpha$  aumentaron ( $P < 0,001$ ), y ambos se asociaron con un mal pronóstico, al igual que en pacientes con menor expresión de NEDD4L y mayor de HIF-1 $\alpha$  ( $P < 0,001$ ). En el análisis de correlación, se reveló una relación significativamente negativa ( $r = 0,288$ ,  $P < 0,01$ ) entre las expresiones NEDD4L y HIF-1 $\alpha$ . El análisis multivariado reveló que la expresión de NEDD4L ( $P < 0,05$ ) y HIF-1 $\alpha$  ( $P < 0,001$ ) fueron predictores independientes del pronóstico de GC. Así, la correlación de los niveles de NEDD4L y HIF-1 $\alpha$  puede actuar como marcador pronóstico de CG (Jiang *et al.*, 2019, s. p.).

Aun cuando la NEDD4L (por sus siglas en inglés) se conoce por tener un efecto supresor tumoral en muchos tipos de cánceres, su rol incluso no es del todo claro cuando hablamos del valor diagnóstico y pronóstico del cáncer gástrico. Es por esta razón que este estudio, junto con la medición de los valores del factor inducible por hipoxia 1-alfa, valora la posibilidad de que estos dos factores se usen como un marcador pronóstico del cáncer gástrico.

La gastrina promueve la angiogénesis al activar la señalización de HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenina/VEGF en el cáncer gástrico.

La angiogénesis se reconoce como un signo de cáncer y facilita la progresión del cáncer y la metástasis. La supresión de la angiogénesis es una estrategia deseable para el tratamiento del cáncer gástrico (CG). En este estudio, mostramos un papel novedoso de la gastrina en la angiogénesis de CG. Observamos que el tratamiento con gastrina 17 (G17) aumentó la proliferación de células AGS y mejoró la formación de tubos durante la normoxia y la hipoxia. El nivel de expresión de

VEGF también aumentó con el tratamiento con G17. Los experimentos sobre el mecanismo mostraron que G17 promovió la expresión de HIF-1 $\alpha$ , lo que posteriormente mejoró la localización nuclear de  $\beta$ -catenina y la activación de TCF3 y LEF1 y finalmente dio como resultado la angiogénesis mediante la regulación positiva de VEGF. Un experimento *in vivo* confirmó que G17 mejoraba la proliferación de células CG y la angiogénesis en el tumor resultante. En conclusión, nuestros hallazgos indican que la gastrina promueve la angiogénesis mediante la activación del eje HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenina/VEGF en CG (Tanga, Wang, Liu y Yan, 2019, s. p.).

Entre los distintos aspectos fisiopatológicos del cáncer, la angiogénesis se reconoce como un signo de progresión de cáncer y, a la vez, es un facilitador de su metástasis. En muchas ocasiones la supresión de la angiogénesis es un abordaje terapéutico deseable para el tratamiento del cáncer gástrico. Al estudiar la gastrina en los casos de cáncer gástrico, se demostró que promueve la angiogénesis activando el eje de factor inducible por hipoxia 1-alfa/Beta-catenina/el factor de crecimiento endotelial vascular, lo que cumple un rol hasta ahora desconocido en la fisiopatología del cáncer gástrico.

La crocina inhibe la migración, la invasión y la transición epitelial-mesenquimatosas de las células de cáncer gástrico a través de la señalización de miR-320/KLF5/HIF-1 $\alpha$ .

Las actividades biológicas de la crocina, uno de los principales compuestos bioactivos del azafrán, incluyen efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antidepresivos y anticancerígenos. Se ha demostrado que la crocina desencadena la apoptosis de las células de cáncer gástrico, pero su efecto sobre la metástasis de las células de cáncer gástrico sigue sin estar claro. El factor 5 similar a Krüppel (KLF5) y el factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) son factores de transcripción importantes en el desarrollo del cáncer gástrico. Se analizó la expresión de KLF5 y HIF-1 $\alpha$  en tejidos y células de cáncer gástrico. Después de la exposición a crocina, las células de cáncer gástrico AGS y HGC-27 se evaluaron con respecto a la migración, la invasión y la transición epitelial-mesenquimatosas (EMT), así como la expresión de KLF5, HIF-1 $\alpha$  y microRNA-320 (miR-320). La vía de señalización

miR-320/KLF5/HIF-1 $\alpha$  se convirtió en el centro de una mayor investigación del mecanismo de la crocina en la migración, la invasión y la EMT de las células del cáncer gástrico. La expresión de KLF5 y HIF-1 $\alpha$  se elevó en tejidos y células de cáncer gástrico, y la expresión de KLF5 se correlacionó positivamente con el nivel de HIF-1 $\alpha$  en tejidos de cáncer gástrico. La crocina se asoció con una expresión reducida de KLF5 y HIF-1 $\alpha$ , mientras que aumentó la expresión de miR-320. La crocina también inhibió la migración, la invasión y la EMT de las células de cáncer gástrico. La regulación al alza de KLF5 atenuó la función de la crocina y elevó la expresión de HIF-1 $\alpha$ . El ensayo indicador de luciferasa dual demostró que KLF5 era un gen diana de miR-320. La crocina moduló la expresión de KLF5 a través de la elevación de la expresión de miR-320. En conclusión, la crocina inhibe la EMT, la migración y la invasión de las células de cáncer gástrico, y esta actividad está mediada por la señalización de miR-320/KLF5/HIF-1 $\alpha$  (Zhou, Xu, Shang, Lu y Chen, 2019, s. p.).

En la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas, se ha logrado encontrar que la crocina, el cual es un componente bioactivo del azafrán, tiene varios efectos importantes, entre los cuales se pueden destacar efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antidepresivos y anticancerosos. Se logra demostrar que la crocina puede generar una reducción en la expresión del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ), una reducción en la expresión de factor 5 similar a Krüppel (KLF-5), mientras que aumenta la expresión del microARN-320 (miR-320). Esta disminución da como resultado una inhibición de la transición epitelio-mesenquimal, migración e invasión de las células de cáncer gástrico.

Enfocar a la vía de señalización de HIF-1 $\alpha$  para el tratamiento del cáncer gástrico. El cáncer gástrico es una neoplasia maligna común con alta mortalidad y opciones terapéuticas limitadas. El factor inducible por hipoxia-1  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) es la respuesta clave adaptada a la hipoxia tumoral. En condiciones de hipoxia, la señalización de HIF-1 $\alpha$  se activa y es responsable de la biología celular asociada con el metabolismo, la inflamación, la homeostasis vascular y la tumor génesis. Se ha observado la activación de la señalización de HIF-1 $\alpha$  en una serie de cánceres, incluido el cáncer gástrico. Además, la expresión de HIF-1 $\alpha$  puede inducir una

variedad de productos de oncogenes. La manipulación farmacológica de HIF-1 $\alpha$  puede proporcionar un enfoque terapéutico novedoso para el cáncer gástrico. En esta revisión, resumimos la información reciente sobre HIF-1 $\alpha$  en el cáncer gástrico con un enfoque especial en el mecanismo subyacente a los efectos de señalización de HIF-1 $\alpha$  sobre la proliferación, apoptosis, angiogénesis, EMT y resistencia a los medicamentos de las células cancerosas, prediciendo así nuevos agentes terapéuticos para mejor manejo de esta malignidad (Li, Jia y Wang, 2019, s. p.).

Una de las grandes problemáticas que tiene el cáncer gástrico es la cantidad limitada de opciones terapéuticas con las que se cuentan. Esto se debe a que el factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1 $\alpha$ ) se activa en condiciones de hipoxia, este es el responsable directo de la biología celular asociada con el metabolismo, inflamación, homeostasis vascular y tumor génesis, pudiendo estas influenciar, de manera directa o indirecta, la expresión de una amplia variedad de oncogén. El objetivo de esta investigación es proporcionar información actual y relevante con respecto a la posibilidad de manipulación farmacológica de la vía de señalización del HIF-1 $\alpha$  como posible tratamiento de vanguardia.

El HIF1 $\alpha$  activado de las células tumorales promueve el desarrollo de quimiorresistencia mediante el reclutamiento de macrófagos asociados a tumores productores de GDF15 en el cáncer gástrico.

La quimioterapia es el tratamiento preferido para los pacientes con cáncer gástrico (GC) en etapa avanzada, y el desarrollo de quimiorresistencia es un gran desafío para la eficacia del tratamiento de GC. Los tratamientos de quimioagentes antitumorales reclutan más macrófagos asociados a tumores (TAM), que están muy implicados en el desarrollo de quimiorresistencia, pero el mecanismo molecular subyacente no está claro. Aquí, demostramos que el factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF1 $\alpha$ ) en las células GC se activa con el tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) y da como resultado una acumulación mucho mayor de TAM de tipo M2 que protegen las células tumorales de los agentes quimio. Mecánicamente, en las células GC bajo el tratamiento con 5-FU, se acumulan especies reactivas de oxígeno y luego inducen la activación de la señalización HIF1 $\alpha$  para impulsar la expresión del cuadro 1 del grupo de alta movilidad, lo que conduce a una mayor infiltración de

macrófagos en el tumor GC. A su vez, los TAM reclutados exhiben un fenotipo de tipo M2 protegido contra tumores y promueven la quimio resistencia de las células GC a través de la producción del factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15) para exacerbar la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos en las células tumorales. El bloqueo de GDF15 usando un anticuerpo o la inhibición de la FAO de las células tumorales mediante etomoxir dio lugar de forma eficaz a la sensibilidad de las células tumorales al 5-FU. Por lo tanto, nuestro estudio demuestra una visión novedosa en la comprensión de la intercomunicación entre las células tumorales y el microambiente inmunitario y proporciona nuevos objetivos terapéuticos para los tratamientos clínicos del cáncer gástrico (Zhang y otros, 2020, s. p.).

En una etapa avanzada del cáncer gástrico el tratamiento de elección es la quimioterapia y uno de sus grandes desafíos en la eficacia es la quimiorresistencia, en esta se encuentran implicados los macrófagos asociados con los tumores (TAM). El factor inducible por hipoxia  $1\alpha$  (HIF  $1\alpha$ ) se activa con el tratamiento de 5-fluorouracilo, lo que da como resultado una acumulación de TAM tipo M2 y estos preservan a las células tumorales de los quimioagentes.

Lisil oxidasa y factor  $1\alpha$  inducible por hipoxia: biomarcadores de cáncer gástrico. El cáncer gástrico (CG) es una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Estudios recientes sobre microambientes tumorales han demostrado que el metabolismo tumoral ejerce un papel vital en la progresión del cáncer. Se recogieron un total de 80 muestras de tejido y sangre de 140 pacientes ingresados en nuestro hospital. Se realizó tinción inmunohistoquímica para medir la expresión de LOX y HIF $1\alpha$  en tumores y tejidos adyacentes recolectados de pacientes con GC. Se utilizó el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) para detectar los niveles de expresión de ARNm de LOX y HIF $1\alpha$  en pacientes con GC. Además, se aplicó el análisis de factor único para analizar la relación entre LOX, HIF $1\alpha$  y el pronóstico de CG. La tinción inmunohistoquímica sugirió que los niveles de expresión de LOX y HIF $1\alpha$  aumentaron en los tejidos tumorales de pacientes con GC. El análisis de QRT-PCR indicó que la expresión de ARNm de LOX y HIF $1\alpha$  también estaba regulada positivamente en los tejidos tumorales, lo que estaba de

acuerdo con los resultados anteriores. También detectamos la expresión de estos dos genes en muestras de sangre. El nivel de expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  fue mayor en pacientes con CG que en controles sanos. Un análisis adicional mostró que el nivel de expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  estaba relacionado con las características clinicopatológicas de GC. La expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  aumentó con el número de metástasis en los ganglios linfáticos, la profundidad de infiltración más profunda y las etapas posteriores de metástasis en los ganglios tumorales. El análisis de un solo factor mostró que la alta expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  condujo a un mal pronóstico de los pacientes con CG. En conclusión, LOX y HIF1 $\alpha$  pueden usarse como biomarcadores pronósticos y predictivos para GC (Han *et al.*, 2019, s. p.).

El objetivo de esta investigación fue ver si se puede o no usar la lisil oxidasa (LOX) y el factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1) como marcador pronóstico para el cáncer gástrico. A través de la investigación se logra evidenciar como se aumentan los niveles de estos dos marcadores en pacientes con cáncer gástrico, este aumento se presenta no solo en el tejido canceroso, sino también, a nivel de muestras sanguíneas, estos dos son mucho más elevados que en pacientes de control sanos, a la vez, logra demostrar que los niveles están aún más aumentados en dependencia del número de nódulos linfáticos infiltrados, profundidad de la invasión y estadio de la metástasis, concluyendo que estos en efecto pueden usarse como marcador pronóstico y predictivo de cáncer gástrico.

### **Temas que se relacionan con la asociación entre el HIF-1 $\alpha$ y *Helicobacter pylori*.**

De acuerdo con Manuel Valenzuela *et al.* (2019):

El factor de virulencia de la ureasa de *Helicobacter pylori* es necesario para la inducción del factor 1 $\alpha$  inducido por hipoxia en las células gástricas.

La infección crónica por *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo de cáncer gástrico y la inducción del factor inducido por hipoxia (HIF), que frecuentemente se asocia con el desarrollo y la progresión de varios tipos de cáncer. Recientemente mostramos que la activación de *H. pylori* de la vía PI3K-AKT-mTOR en células gástricas aumentó la expresión de HIF-1 $\alpha$ . Aquí, identificamos el factor de virulencia de *H. pylori* responsable de la inducción de HIF-1 $\alpha$ . Se identificó un

mutante de la cepa *H. pylori* 84-183 con capacidad reducida para inducir HIF-1 $\alpha$ . La tinción con azul de Coomassie de extractos de estas bacterias separados por electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) reveló una expresión deficiente de subunidades de ureasa que se correlacionaba con una actividad de ureasa reducida. Este hallazgo se confirmó en la cepa 26695, donde los mutantes de ureasa no pudieron inducir la expresión de HIF-1 $\alpha$ . Cabe destacar que la inducción de HIF-1 $\alpha$  también se observó en presencia del inhibidor de ureasa ácido acetohidroxámico en concentraciones (de 20 mM) que anularon la actividad de la ureasa en los sobrenadantes de cultivos bacterianos, lo que sugiere que la actividad enzimática de la ureasa no es necesaria para la inducción de HIF-1 $\alpha$ . Finalmente, la preincubación de la línea celular AGS de adenocarcinoma gástrico humano con anticuerpos bloqueadores contra el receptor tipo Toll-2 (TLR2), pero no contra TLR4, evitó la inducción de HIF-1 $\alpha$ . En resumen, estos resultados revelan un papel hasta ahora inesperado para la proteína ureasa en la inducción de HIF-1 $\alpha$  a través de la activación de TLR2 después de la infección de células gástricas por *H. pylori* (s. p.).

Ya se ha logrado demostrar que la activación de la vía de señalización P13K-AKT-mTOR de la *Helicobacter pylori*, es parcialmente responsable de la expresión del factor inducible por hipoxia 1-alfa en las células gástricas. Sin embargo, nuevos resultados han demostrado la asociación del factor de virulencia ureasa de la *H. pylori* como un paso necesario para la expresión de HIF-1 $\alpha$  a través de la activación de los receptores tipo toll-2.

La infección por *Helicobacter pylori* promueve la expresión de Aquaporin 3 a través del bucle ROS-HIF-1 $\alpha$ -AQP3-ROS en la mucosa del estómago: un nuevo mecanismo potencial para la patogénesis del cáncer.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el principal carcinógeno estomacal, pero el mecanismo molecular responsable de la patogenia del desarrollo del cáncer mediado por la infección por *H. pylori* aún no está claro. La acuaporina 3 (AQP3), sobreexpresada en el carcinoma gástrico, tiene un papel crucial en la carcinogénesis y progresión gástrica. Sin embargo, los desencadenantes y las regulaciones precisas para la regulación positiva de AQP3 durante los carcinógenos gástricos también

siguen siendo desconocidos. Aquí informamos que la carcinogénesis mediada por la infección por *H. pylori* puede depender mecánicamente de la regulación positiva de la expresión de AQP3 a través de la activación de la vía de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el estómago. Los análisis retrospectivos de muestras clínicas de pacientes con carcinoma gástrico y otras etapas diferentes de enfermedades gástricas indicaron que la expresión de AQP3 se asoció positivamente con la progresión de la enfermedad de la mucosa gástrica y *H. pylori*.

estado de infección también. Además, la infección por *H. pylori* aumentó significativamente la expresión de AQP3 y HIF-1 $\alpha$  y aumentó la cantidad de ROS en células epiteliales gástricas humanas AGS y GES-1. El bloqueo de ROS con inhibidores, NAC y DPI, disminuyó notablemente la expresión de AQP3 y HIF-1 $\alpha$  en células AGS y GES-1 simultáneamente. Además, el aumento de AQP3 en las células se debió mecánicamente a la regulación transcripcional por HIF-1 $\alpha$ . Además, la infección por *H. pylori* ejerció la producción de citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y TNF dependiendo del nivel de AQP3. Es importante destacar que estos nuevos hallazgos *in vitro* se investigaron más a fondo *in vivo* en un modelo infeccioso de ratón *H. pylori*. Nuestros estudios actuales identifican el vínculo mecánico entre la infección por *H. pylori* y la regulación positiva de AQP3 en la patogenia del carcinoma gástrico, que implica la activación del eje ROS-HIF-1 $\alpha$  y el bucle ROS-HIF-1 $\alpha$ -AQP3-ROS exacerbado (Wen *et al.*, 2018, s. p.).

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el principal carcinógeno del estómago, pero su patogénesis todavía no está clara, la acuaporina 3 tiene un papel crucial en la carcinogénesis, sin embargo, se desconocen los factores desencadenantes. En este estudio se menciona que la carcinogénesis mediada por *H. pylori* puede depender de la regulación pasiva de las acuaporinas 3 por medio de las especies reactivas del oxígeno; en los análisis de las muestras el *H. pylori* aumento la expresión de factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  y acuaporinas 3, lo que aumenta las especies reactivas del oxígeno; su bloqueo con inhibidores disminuyó la expresión en las células gástricas.

#### **Temas que se relacionan con el cáncer.**

De acuerdo con Sierra, Cueva, Bravo y Forman (2016):

Tasa de cáncer de estómago en América Central y del Sur.

Las tasas de mortalidad por cáncer de estómago en América Central y del Sur (CSA) se encuentran entre las más altas del mundo. Obtuvimos datos de incidencia de cáncer a nivel regional y nacional de 48 registros poblacionales (13 países) y muertes por cáncer a nivel nacional de la base de datos de mortalidad de la OMS (18 países). Estimamos las tasas de incidencia y mortalidad (ASMR) estandarizadas por edad de la población mundial por 100 000 y el cambio porcentual anual estimado para describir las tendencias temporales.

Como resultado, el cáncer de estómago se encontraba entre los 5 cánceres más frecuentemente diagnosticados y una de las principales causas de mortalidad por cáncer. Entre los países de la CSA, la incidencia varió en 6 veces y la mortalidad en 5-6 veces. Los hombres tenían tasas hasta 3 veces más altas que las mujeres. De 2003 a 2007, las ASR más altas se dieron en Chile, Costa Rica, Colombia, Ecuador, Brasil y Perú (varones: 19,2-29,1, mujeres: 9,7-15,1). Las ASMR más altas se dieron en hombres chilenos, costarricenses, colombianos y guatemaltecos (17,4-24,6) y en mujeres guatemaltecas, ecuatorianas y peruanas (10,5-17,1). De 1997 a 2008, la incidencia disminuyó un 4% por año en Brasil, Chile y Costa Rica; la mortalidad se redujo en un 3-4% en Costa Rica y Chile. El 60-96% de todos los casos de cáncer no se especificaron en relación con el subsitio gástrico, pero, entre los especificados, los cánceres que no son de cardias ocurrieron de 2 a 13 veces más frecuentemente que los cánceres de cardias.

En conclusión, la variación de las tasas puede reflejar diferencias en la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y otros factores de riesgo. La alta mortalidad también puede reflejar deficiencias en el acceso a la atención médica. La alta proporción de casos no especificados exige mejorar los procesos de registro de cáncer (s. p.).

Las tasas de mortalidad de cáncer gástrico se encuentran entre las más altas en el ámbito mundial en Centroamérica y América del Sur, se estimaron las tasas de incidencia estandarizada por edad (ASR) y mortalidad (ASMR) y se evidenció que los hombres tenían tasas tres veces más altas que las mujeres. En el periodo 2003-2007 se registraron las ASR más elevadas en Chile, Costa Rica, Colombia, Ecuador, Brasil y Perú, la tasa de mortalidad con un incremento

significativo fue en los hombres chilenos, costarricenses, colombianos y guatemaltecos y en las mujeres guatemaltecas, ecuatorianas y peruanas. Para el 2008 se redujo la incidencia y la mortalidad un 4 % en Chile y Costa Rica.

Cuadro 1

*Antecedentes*

Documento de consulta	Título	Autor(es)	Año de publicación	Datos para llevar a cabo la referencia	Relación con investigación
Artículo científico página web PubMed	Regional variations in <i>Helicobacter pylori</i> infection, gastric atrophy and gastric cancer risk: The ENIGMA study in Chile	Herrero, R., Heise, K., Acevedo, J., Cook, P., González, C., Gahona, J., Cortés, R., Collado, L., Beltrán. M. E, Cikutovic, M., González. P., Murillo. R., Leja. M., Megraud, F., Hernández, M. L., Barbier, S., Park, J. Y. Ferreccio, C.	2020	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> en Chile	Información sobre <i>Helicobacter pylori</i> y el cáncer gástrico
		ENIGMA Chile			

		study group			
Artículo científico página web PubMed	Activated HIF1 $\alpha$ of tumor cells promotes chemoresistance development vía recruiting GDF15-producing tumor-associated macrophages in gastric cancer	Yu, S., Li, Q., Yu, Y., Cui, Y., Li, W., Liu, T. y Liu, F.	2020	Factor inducible por hipoxia en estadios avanzados de cáncer gástrico	Quimiorresistencia por el factor inducible por hipoxia 1 alfa
Artículo científico página web PubMed	Lysyl oxidase and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ : biomarkers of gastric cancer	Han, Y. L., Chen, L., Qin, R., Wang, G. Q. Lin, X., H. y Dai., G. H.	2019	Marcadores pronósticos para el cáncer gástrico, el factor inducible por hipoxia	Factor inducible por hypoxia 1 $\alpha$ como biomarcador de cáncer gástrico
Revista Tecnología En Marcha	<i>Helicobacter pylori</i> en Costa Rica, más de una década de investigaciones	Montero-Campos, V.	2019	Evolución epidemiológica y de tamizaje de <i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i> en Costa Rica
Artículo científico página web PubMed	Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis	Sugano, K.	2019	Cáncer gástrico bajo una erradicación de <i>H. pylori</i>	Efecto de la erradicación de <i>H. pylori</i> en el cáncer gástrico

Artículo científico página web PubMed	Targeting HIF-1 $\alpha$ signaling pathway for gastric cancer treatment	Li, H., Jia, Y. y Wang, Y.	2019	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y cáncer gástrico	Factor inducible por hipoxia 1 alfa en el tratamiento del cáncer gástrico
Artículo científico página web PubMed	The <i>Helicobacter pylori</i> Urease Virulence Factor Is Required for the Induction of Hypoxia-Induced Factor-1 $\alpha$ in Gastric Cells	Valenzuela Valderram, M., Cerda, Opazo, P. Backert, S. González, M. F., Carrasco-Véliz, N. Jorquera-Cordero, C., Wehinger, S., Canales, J. Bravo, D. y Quest, A.	2019	Factor de virulencia ureasa del <i>H. pylori</i> y el factor inducible por hipoxia	El factor inducible por hipoxia inducido por el factor de virulencia ureasa del <i>H. pylori</i>
Artículo científico página web PubMed	Crocin inhibits the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR- 320/KLF5/HIF-1 $\alpha$ signaling	Zhou, Y. Xu, Q. Shang, J. Lu, L. y Chen, G	2019	Crocina y el Factor inducible por hipoxia	Crocina reduce el factor inducible por hipoxia

Artículo científico página web PubMed	Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis	Curado M. P. de Oliveira M. M. y de Araújo Fagundes M.	2019	Prevalencia de <i>H. pylori</i> en Latinoamérica y el Caribe	Datos de prevalencia en Latinoamérica y Caribe de <i>H. pylori</i>
Artículo científico página web PubMed	<i>Helicobacter pylori</i> antimicrobial resistance and antibiotic consumption in the low-resource Central America setting	Ortiz, V. Estevez-Ordonez, D. Montalvan-Sánchez, E. Urrutia-Argueta, S. Israel, D. Krishna. U. S. Romero-Gallo, J. Wilson, K. T. Peek. R. M. Dominguez, R. y Morgan. D. R	2019	<i>H. pylori</i> y Centroamérica	<i>H. pylori</i> y la resistencia a los antimicrobianos en Centroamérica

Artículo científico página web PubMed	Gastrin promotes angiogenesis by activating HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenin/VEGF signaling in gastric cancer	Tang, E. Wang, Y. Liu, T. y Yan, B.	2019	Gastrina activa el factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$	Angiogénesis promovida por gastrina activando el factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$
Artículo científico página web PubMed	The correlation between NEDD4L and HIF-1 $\alpha$ levels as a gastric cancer prognostic marker	Jiang, X. Zhang, S. Yin, Z. Sheng, Y. Yan, Q. Sun, R. Lu, M. Zhang, Z. y Li, Y.	2019	Factor inducible por hypoxia y NEDD4L como marcadores pronósticos en el cáncer gástrico	Biomarcadores pronósticos en el cáncer gástrico, el factor inducible por hipoxia
Artículo científico página web Scielo	Caracterización clínica y epidemiológica de la población tamizada en el centro de detección temprana de cáncer gástrico, Costa Rica: periodo 1996-2015	Dávila Meneses, Adriana, Quintanilla Retana, Fanny, Castillo Araya, Kricia, Sánchez Ortiz, Laura, Barquero Uriarte, Teresita y	2018	Cáncer gástrico en Costa Rica	Datos sobre la evolución en el tiempo de tamizaje y manejo del cáncer gástrico en Costa Rica

		Romero Zúñiga. Juan José			
Revista academia científica Proveritate m	<i>Helicobacter Pylori:</i> Patologías Relacionadas y Conducta Terapéutica	Dr. Honorio Pérez Martínez. Señor Aarón Montoya Marín	2018	<i>H. pylori</i> y su conducta terapéutica	Datos sobre tratamiento y patologías que se relacionan del <i>H.</i> <i>pylori</i>
Artículo científico página web PubMed	Prognostic value of hypoxia- inducible factor-1 alpha and prolyl 4- hydroxylase beta polypeptide overexpression in gastric cáncer	Zhang, J. Wu, Y. Lin, Y. H. Guo, S. Ning, P. F. Zheng. Z. C. Wang, Y. y Zhao.	2018	Sobreexpresión del factor inducible por hypoxia 1 alfa en cáncer gástrico	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y prolil 4-hidroxilasa beta asociados con mal pronóstico
Artículo científico página web PubMed	<i>Helicobacter pylori</i> infection promotes Aquaporin 3 expression vía the ROS-HIF-1 $\alpha$ - AQP3-ROS loop in stomach mucosa: a potential novel mechanism for cáncer	Wen, J. Wang, Y. Gao, C. Zhang, G. You, Q. Zhang, W. Zhang, Z.	2018	<i>H. pylori</i> en la patogénesis del cáncer	Carcinogénesis mediada por <i>H. pylori</i> , acuaporinas 3 y Factor inducible por hipoxia

	pathogenesis	Wang, S. Peng, G. y Shen, L.			
Artículo científico página web PubMed	Hypoxia promotes migration and invasion of gastric cancer cells by activating HIF-1 $\alpha$ and inhibiting NDRG2 associated signaling pathway	Ou, X. W. Wang, R. X. Kang, M. F. y Shi, J. Q	2018	Cáncer gástrico y factor inducible por hipoxia 1 alfa	Invasión de las células del cáncer gástrico activando factor inducible por hipoxia 1 alfa
Artículo científico página web PubMed	Down-regulation of HIF-1 $\alpha$ inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer by inhibiting PI3K/AKT pathway and VEGF expression	Zhang, J. Xu, J. Dong, Y. y Huang, B.	2018	Factor inducible por hipoxia 1 alfa regulado inhibe la proliferación, del cáncer gástrico	Datos de la regulación del factor inducible por hipoxia 1 alfa en el cáncer gástrico
Artículo científico página web PubMed	Hypoxia-inducible factor-1 alpha Correlates with Tumor-Associated Macrophages Infiltration, Influences Survival of Gastric Cancer Patients	Zhang, W. J. Chen. C. Zhou, Z. H. Gao. S. T. Tee. T. J. Yang, L. Q. Xu, Y. Y. Pang.	2017	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y cáncer gástrico	Factor inducible por hipoxia 1 alfa como biomarcador de mal pronóstico

		T. H. Xu. X. Y. Sun, Q. Feng, M. Wang, H. Lu, C. L. Wu, G. Z. Wu, S. Guan, W. X. y Xu. G. F			
Artículo científico página web PubMed	Hypoxia/IL-1 $\alpha$ axis promotes gastric cancer progression and drug resistance	Xuan, Y. y Wang, N.	2017	Hipoxia e inflamación en la progresión del cáncer gástrico	Datos sobre la inflamación y la hipoxia en el cáncer gástrico
Artículo científico página web PubMed	Induced Phosphatidylinositol-3-OH Kinase/mTOR Activation Increases Hypoxia Inducible Factor-	Canales, J. Valenzuela M. Bravo, J. Cerda-Opazo, P.	2017	<i>H. pylori</i> y factor inducible por hipoxia 1 alfa	Datos sobre factor inducible por hipoxia 1 alfa
	1 $\alpha$ to Promote Loss of Cyclin D1 and G0/G1 Cell Cycle Arrest in Human Gastric Cells	Jorquera, C. Toledo, H. Bravo, D. y Quest, A. F			

Artículo científico página web PubMed	Inhibitory effect of 1-tetradecanol on <i>Helicobacter pylori</i> -induced production of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in gastric epithelial cells	Kim, G. Kim, J. E. Kang, M. J. Jang, A. R. Kim. . R. Kim, S. Chang, K. T. Hong. J. J. y Park, J. H.	2017	<i>H. pylori</i> y cáncer gástrico	Datos sobre posible agente preventivo y terapéutico de <i>H. pylori</i>
Artículo científico página web PubMed	<i>Helicobacter pylori</i> recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention	Corral, J. E. Mera. R. Dye, C. W. y Morgan. D. R.	2017	<i>H. pylori</i> en Latinoamérica	Datos de prevalencia de <i>H. pylori</i> en Latinoamérica
Artículo científico página web PubMed	Stomach cancer burden in Central and South América	Sierra, M. S. Cueva. P. Bravo. L. E. y Forman. D.	2016	Cáncer gástrico en Centroamérica	Datos sobre incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en Centroamérica
Artículo científico página web PubMed	Impaired mitophagy activates mtROS/HIF-1 $\alpha$ interplay and increases cancer aggressiveness in	Shida, M. Kitajima, Y. Nakamura, J.	2016	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y agresividad del	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y la mitofagia en el cáncer gástrico

	gastric cancer cells under hypoxia	Yanagihara, K. Baba, K. Wakiyama K. y Noshiro, H		cáncer gástrico bajo hipoxia	
Artículo científico página web PubMed	Hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$ in chronic gastrointestinal ischemia	Harki, J. Sana, A. van Noord, D. van Diest, P. J., van der Groep, P., Kuipers, E. J. Moons, L. M. Biermann, K. y Tjwa, E. T.	2015	Factor inducible por hipoxia 1 alfa	Datos sobre la expresión del factor inducible por hipoxia 1 alfa

## Proyecciones

- Evidenciar la asociación entre el factor inducible por hipoxia alfa y la *H. Pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico.
- Beneficios para la población de estudio y profesionales de las ciencias médicas.
- Se pretende brindar conocimiento para abordar a las personas pacientes que padecen de cáncer gástrico.
- Se generará un aporte de conocimiento a la medicina oncológica, con el estudio y análisis de esta asociación.
- Desarrollo sobre el conocimiento de la teoría.
- Generar teoría en torno al tema del cáncer gástrico, con la intención de una mejora en las posibles implicaciones fisiopatológicas en su desarrollo.
- Metas personales de los desarrolladores.
- Nutrir los conocimientos actuales con lo que respecta al cáncer gástrico.

Desarrollar una investigación científica, confiable y de calidad para desarrollo de nuevos temas en el futuro.

## Capítulo II. Marco teórico

### Antecedentes históricos

A continuación, se presentan los antecedentes históricos de este proyecto.

### Antecedentes históricos que se relacionan con el *H. pylori*.

*Helicobacter pylori* es una bacteria Gramnegativa capaz de sobrevivir y multiplicarse en la mucosa gástrica. Su presencia produce inflamación crónica que puede persistir toda la vida. La infección por *H. pylori* es reconocida como el factor más importante en el desarrollo de diversas afecciones gástricas (gastritis crónica atrófica, úlcera péptica, linfoma MALT y adenocarcinoma) (Méndez Chacón, Ramírez Mayorga, Malespín Bendaña, Pérez y Une Clas, 2020, s. p.).

La *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria gramnegativa capaz de sobrevivir y multiplicarse en la mucosa gástrica, esta capacidad está dada no solo por su morfología flagelada y en forma de espiral (Figura 1), la cual le permite abrirse camino a través de la mucosa gástrica, sino que también por la secreción de la enzima llamada ureasa, la cual produce amoníaco y le permite neutralizar, en medida, la acidez estomacal.

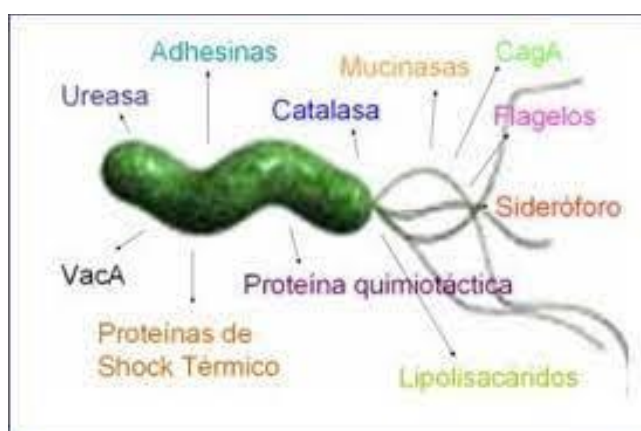


Figura 1

Características de la *H. pylori*, obtenido de Grupo de patología infecciosa, 2018

Las técnicas no invasivas como las pruebas de urea en aliento, pruebas de tipo serológico y detección de antígeno en orina o heces son relativamente más

económicas que las técnicas invasivas y menos agresivas para las personas; por lo que son más accesibles y podrían aplicarse a la población general en el manejo de atención primaria (Méndez Chacón, Ramírez Mayorga, Malespín Bendaña, Pérez y Une Clas, 2020).

Es posible ver como entonces las características morfológicas y fisiológicas propias de la bacteria, no solo le han permitido sobrevivir, sino que también se aprovechan por la ciencia médica para diagnosticar su presencia o ausencia en el ser humano.

### **Antecedentes históricos que se relacionan con el cáncer gástrico.**

El papiro egipcio más antiguo es el de Smith (1600 A.C.), actualmente recopilado en la Academia de Medicina de New York, es un documento que ilustra las afecciones de la época, describiendo 8 casos de úlceras o tumores removidos con el uso de un *cauterio* y posibles osteosarcomas. En el papiro de Ebers (1500 A.C.), lamentablemente perdido durante la segunda guerra mundial, hay una mayor descripción de lesiones tumorales con referencia a órganos afectados, como la piel, el estómago, el útero, el ano, y posiblemente la tiroides, así como relatos de extirpaciones quirúrgicas (Alejandro, 2015, s. p.).



Figura 2

Papiro de Smith, obtenido de Vargas, López, Lillo y Vargas, 2012

Cuando se habla de cáncer gástrico, parece ser un tema reciente, un tema moderno, sin embargo, se debe recordar que el cáncer no es más que la división errática y sin oposición por parte de las células. Este es el caso que logramos notar como desde el antiguo Egipto ya se hacían las primeras descripciones sobre esta patología.

Galeno, médico griego del siglo II, recomendó el cauterio y la cirugía para los crecimientos tumorales, a los que denominó *oncos*, que quiere decir *hinchazón*. Celso, en Roma, indicaba emplastos de miel, higos y col para esta condición, mientras el médico árabe Rhazes, siguiendo a Galeno, insistía en el empleo del cauterio y la cirugía (Alejandro, 2015, s. p.).

Como se mencionó, el cáncer es una patología que afecta al ser humano desde su misma existencia y las formas de tratarlo son diversas, desde técnicas quirúrgicas con menor tecnología que en la actualidad, hasta el uso de medicamentos naturales. Se ve como, por primera vez, se dividió el tratamiento del cáncer en médico o quirúrgico.

El cáncer gástrico es la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer en hombres en todo el mundo. A pesar de los avances en la tecnología de diagnóstico, la mayoría de los casos ya están clínicamente avanzados en el momento del diagnóstico y, por lo tanto, la quimioterapia es esencial para el tratamiento. El

cisplatino (CDDP) es el agente quimioterapéutico más utilizado para el tratamiento del cáncer gástrico (Sun *et al.*, 2013, s. p.).

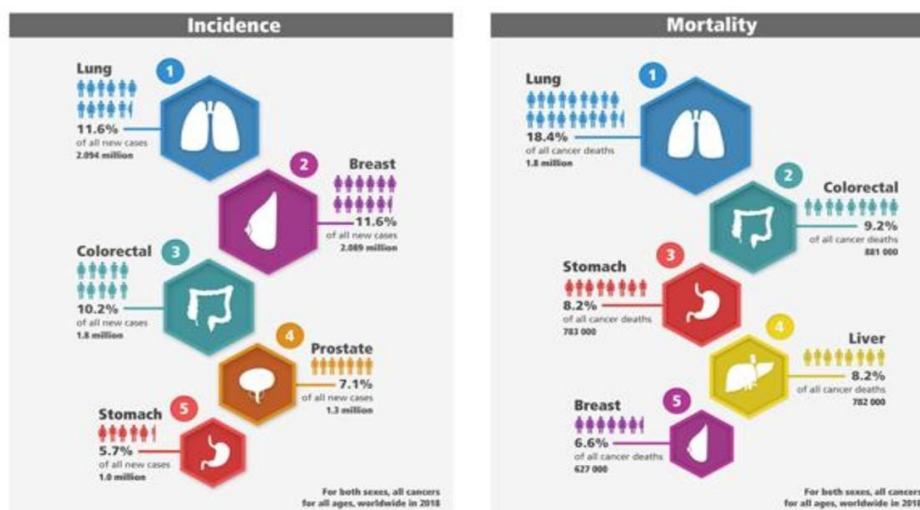


Figura 3

Incidencia y mortalidad del cáncer gástrico, obtenido de ABC Enfermedades, 2020

El cáncer gástrico no solo es bastante frecuente dentro de la población humana, sino que también es uno de los más letales. Este ocupa el tercer lugar en mortalidad masculina, lo que ha llevado a investigar nuevos métodos de tratamiento, estas investigaciones han posicionado al cisplatino como el agente que más se utiliza.

#### **Antecedentes históricos que se relacionan con el HIF-1a.**

La survivina es un miembro de la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis. La survivina se expresa mínimamente en tejidos adultos normales, pero se sobre expresa en la mayoría de los tumores humanos. Su expresión se asocia con progresión tumoral, mal pronóstico y resistencia a la quimioterapia en el cáncer gástrico [...].

Se ha informado que la hipoxia induce resistencia a CDDP en células de cáncer de pulmón, y HIF-1a media la activación de survivina en células de cáncer de cuello uterino [...]. Las células cultivadas en condiciones hipóxicas expresaron un nivel significativamente mayor de ARNm de HIF-1a que sus respectivas células parentales, mientras que los niveles de ARNm de HIF-2a no cambiaron [...].

Además, la inhibición de HIF-1a por 2-metoxiestradiol (2ME2) redujo significativamente la expresión de proteínas HIF-1a y survivina en células BGC823 bajo hipoxia [...]. Por lo tanto, los datos indican que HIF-1a regula la expresión de survivina, pero survivina no regula la expresión de HIF-1a (Sun *et al.*, 2013, s. p.).

La mortalidad del cáncer gástrico no solo está definida por su alta incidencia, sino también por la dificultad que este ha probado en el momento de tratarlo, uno de sus principales problemas es la resistencia farmacológica que se puede generar. A través de varias investigaciones y experimentaciones, se ha logrado encontrar que el factor inducible hipoxia-1alfa tiene efecto indirecto en esta resistencia, ya que al sobre expresarse, como lo hace en casos tumorales, este tiende a expresar los genes necesarios para activar la survivina. La survivina es una proteína que es miembro de la familia inhibitoria de la apoptosis, por lo tanto, la expresión desmedida de esta puede llevar a resistencia farmacológica en contra del cisplatino.

HIF-1a actúa como mediador fisiológico de la respuesta celular a la hipoxia tanto en tejidos normales como malignos. En condiciones normóxicas, HIF-1a es ubiquitinado y degradado rápidamente por los proteosomas, mientras que en condiciones hipóxicas, es una característica común de los tumores sólidos humanos, se dirige a la transcripción de más de 150 genes involucrados en muchos aspectos de la biología del cáncer, incluida la supervivencia celular y el metabolismo de la glucosa, invasión celular y angiogénesis (Zhu, Huang, Liu, Lin y Xie, 2013, s. p.).

La actividad que tiene el HIF-1a bastante amplia, ya que puede actuar sobre diversos órganos. Esto, a la vez, se entiende como un factor que es capaz de actuar sobre otros tipos de cáncer, lo que incluye el cáncer gástrico.

La correlación entre la expresión de HIF-1a y el cáncer gástrico ha sido ampliamente estudiada. La mayoría ha demostrado que la expresión inmunohistoquímica de HIF-1a está asociada con un mal pronóstico, sin embargo, otros solo han mostrado una tendencia a un mal pronóstico y algunos no han sido estadísticamente significativos (Zhu, Huang, Liu, Lin y Xie, 2013, s. p.).

Esta amplia actividad que presenta entonces el factor inducible por hipoxia puede usarse para dar un pronóstico de la enfermedad. Como se describe, es posible que la sobre expresión de este factor se relacione directamente con un peor pronóstico.

Se observó que la expresión de HIF-1a, pero más bien la estabilización de HIF-1a, resultaba de la ganancia de función del oncogén y la pérdida de función del gen supresor de tumores, respectivamente [...]. El papel de HIF-1a en la progresión maligna del cáncer gástrico se estudió *in vitro* mediante el uso de dos líneas celulares de cáncer gástrico humano AGS y MKN28... En condiciones de oxígeno ambiental (20 %), la expresión de la proteína HIF-1a no fue detectable en AGS (línea celular de adenocarcinoma gástrico humano) y Células MKN28 [...]. De manera similar, la inactivación de HIF-1a en células MKN28 redujo la migración dirigida al 70 % en condiciones tanto normóxicas como hipóxicas. En buen acuerdo con nuestras observaciones sobre la migración, la pérdida de HIF-1a en las células AGS redujo la invasión dirigida al 70 % en normoxia y al 55 % en condiciones hipóxicas en comparación con las células de control en normoxia. En general, la migración dirigida y la invasión de células AGS disminuyeron en condiciones hipóxicas en comparación con la normoxia (Rohwer *et al.*, 2009, s. p.).

En esta investigación se estudian distintos parámetros del HIF-1a, lo que demuestra no solo su implicación directa, sino también el papel que este factor juega en la metástasis del cáncer, pues su inactivación en las células estudiadas dio por resultado una reducción del 70 % de la capacidad migratoria de la célula.

Los niveles de proteína HIF-1 aumentan mucho con una concentración baja de oxígeno, mientras que disminuyen rápidamente después de la exposición al 20 % de oxígeno. Los genes reguladores de HIF-1 $\alpha$  están involucrados en el metabolismo energético, el metabolismo iónico y la angiogénesis y el control del encogimiento de vasos, lo que media en la transcripción génica de la eritropoyetina y el factor de crecimiento del endotelio vascular, la enzima glucolítica. Bajo hipoxia, para responder al estrés por hipoxia, muchos genes de las células tumorales cambian en la transcripción y expresión, lo que denominó genes de respuesta al déficit de oxígeno (HRG) [...]. la sobreexpresión de HIF-1 $\alpha$  en el cáncer gástrico humano.

HIF-1 $\alpha$  podría promover la angiogénesis a través del aumento de la expresión de VEGF en cánceres gástricos y estar relacionado con la estadificación clinicopatológica (Ma, Zhang, Ru, Zhao y Xu, 2007, s. p.).

Las condiciones de hipoxia afectan a la mayoría de las células dependientes de oxígeno. Las células tumorales no son la excepción. Sin embargo, estas células tumorales, al encontrarse en condiciones de hipoxia, logran sobre expresar el HIF-1a, el cual actúa en diferentes niveles, en este caso, a través de los genes HRG logra aumentar la angiogénesis al promover un aumento en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este crecimiento no solo aumenta el flujo sanguíneo, sino que también puede permitir a la célula tumoral, mayor posibilidad de metástasis.

El factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia no se observó en biopsias de mucosa gástrica normal, pero la expresión aumentó en densidad e intensidad con la progresión a cáncer gástrico. En las biopsias de gastritis asociadas a *H. pylori*, HIF-1a se expresó focalmente, con solo un pequeño porcentaje de células mucosas débilmente positivas identificadas. Las células positivas tendían a estar en pequeños grupos o eran parte del mismo criptógrafo [...]

Puede ser, por lo tanto, que en el desarrollo del cáncer gástrico intestinal distal *H. pylori* indujo muestras reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO) conduzcan a la estabilización de HIF-1a, que luego desempeña un papel en la estimulación de la proliferación celular, protección contra apoptosis y otros cambios moleculares importantes en la conducción de la tumorigénesis (Griffiths *et al.*, 2006, s. p.).

La expresión del HIF-1a puede estar asociada con una condición inflamatoria crónica y no con una tumoración directa. En este caso, la inflamación causada por la infección concomitante con *H. pylori* y la formación de las especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico, llevaron a una estabilización del HIF-1a, pero esta estabilización no redujo su expresión, sino que más bien, le permite tomar un rol tardío en el desarrollo de resistencia a la apoptosis que, en conjunción a otros cambios moleculares, por ejemplo, la expresión del VEGF, le permiten desarrollar la tumoración.

Dada la importancia de la angiogénesis en el crecimiento y progresión tumoral, todos los factores angiogénicos se han investigado como marcadores de pronóstico en muchos tumores humanos sólidos. Se ha demostrado que los pacientes con

cáncer gástrico que sobreexpresa VEGF tienen una supervivencia global y libre de tumor más corta. En los cánceres gástricos resecaados con ganglios linfáticos positivos, se ha demostrado que la presencia de VEGF-D/VEGFR-3 se asocia con una supervivencia deficiente. En la literatura, se ha demostrado que 31 a 74% de los cánceres gástricos expresan la proteína VEGF mediante inmunohistoquímica. El factor transcripcional HIF-1a juega un papel importante en la angiogénesis al regular al alza los genes inducidos por la hipoxia, incluido el VEGF. La sobreexpresión de HIF-1a se detectó en el 61 % de los tumores gástricos. La sobreexpresión de HIF-1a se asocia con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de vejiga, cuello uterino, tumores del estroma gastrointestinal, cerebro y cáncer de mama. Recientemente se informó que la sobreexpresión de HIF-1a se correlaciona significativamente con las expresiones de p53 y VEGF en el cáncer gástrico (D. *et al.*, 2007, s. p.).

La angiogénesis es importante no solo para el mantenimiento y desarrollo tumoral, sino también para su progresión y eventual metástasis, es por esta razón que la sobre expresión del VEGF ha mostrado no solo proveer de mayor resistencia tumoral, sino que también les permite a las ciencias médicas llevar a cabo una mejor estimación del pronóstico y con esto llevar un ritmo adecuado al tratamiento. Este es el caso de la expresión del VEGF-3, el cual se asocia con un mal pronóstico. En el cáncer gástrico, uno de los reguladores principales del VEGF es el HIF-1a, del cual se ha logrado detectar su sobreexpresión en hasta un 61 % de los casos.

Después de que la HPA (heparanasa) escinde los HSPG (proteoglicanos de sulfato de heparán), los factores de crecimiento que se unen al HS, como bFGF, TGF- $\beta$ , PDGF y VEGF, se liberan y activan [...].

La sobreexpresión de heparanasa acompañada de frecuentes metástasis locales ya distancia y su consiguiente mal pronóstico se ha demostrado en varios tipos de cáncer, como el carcinoma hepatocelular, el cáncer de páncreas, el cáncer de vejiga y el cáncer gástrico [...].

La ciclooxigenasa-2 (Cox-2) es una importante enzima limitante de la velocidad involucrada en la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (PG), especialmente PGE<sub>2</sub>... Se ha informado una expresión excesiva de Cox-2 en

cánceres de colon, esófago, pulmón y estómago. y mama Se sabe que Cox-2 contribuye a la tumorigénesis y al fenotipo maligno de las células tumorales de varias maneras, que incluyen.

(a) la inhibición de la apoptosis, (b) el aumento de la angiogénesis, (c) el aumento de la invasividad, (d) la modulación de la inflamación y la inmunosupresión, y (e) la conversión de procarcinógenos en carcinógenos [...].

Por otro lado, se ha identificado que Cox-2 activa HIF1a, contribuyendo así a la angiogénesis en la vía independiente de heparanasa. Ahora creemos que la heparanasa puede inducir HIF1a directa o indirectamente a través de la inducción de Cox-2. Al menos, se puede mencionar la existencia de una vía indirecta ya que ya hemos demostrado que ya se conoce la activación de Cox-2 por heparanasa y la activación de HIF1a inducida por Cox-2 (Naomoto *et al.*, 2007, s. p.).

El factor inducible por hipoxia-1 alfa, puede activarse por otros mecanismos y no únicamente por la hipoxia, que se puede generar en estados de tumoración, sino que también este puede activarse por otras enzimas como la Cox-2 o las proteínas HPA, esta última proteína es capaz de inducir la sobrepresión de Cox-2, la cual se ha relacionado con un mal pronóstico en varios tipos de cáncer. Esto deja abierta la posibilidad de modulación de esta vía para dar un mejor avance farmacológico.

Aunque la hipoxia es un estímulo fuerte y universal que activa HIF-1, se ha informado que un número significativo de otros estímulos hormonales, ambientales e intracelulares inducen la activación de HIF-1, probablemente de una manera específica del tipo de célula. En el presente estudio, demostramos claramente que elevar la concentración de KCl extracelular... podría regular la expresión de HIF-1a y la actividad transcripcional de HIF-1 que conduce a la secreción de VEGF [...]. La inducción de HIF-1 por KCl fue independiente del calcio intracelular (Lan *et al.*, 2007, s. p.).

Nuevamente, se muestra como el HIF-1a puede expresarse por otras vías. En este caso, se muestra como los niveles aumentados cloruro de potasio pueden aumentar la expresión de HIF-1a, la cual aumentará la transcripción de VEGF.

El factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 alfa) está relacionado con la génesis, progresión, invasión, metástasis y pronóstico de algunas neoplasias malignas. Este estudio fue para evaluar la expresión de HIF-1 alfa en el cáncer gástrico y explorar su correlación con las características clínicas del cáncer gástrico [...].

La expresión de HIF-1 alfa se correlaciona con la supervivencia de los pacientes, el estadio del tumor, la profundidad de la invasión y la metástasis a distancia del cáncer gástrico, y puede considerarse un criterio de referencia para evaluar la progresión, la metástasis y el pronóstico del cáncer gástrico (Han *et al.*, 2006, s. p.).

El HIF-1a no solo promueve la síntesis de VEGF, a la vez, es capaz de relacionarse directamente con la invasión, progresión y metástasis del cáncer gástrico. Es por esta razón que puede utilizarse como un criterio de referencia en el momento de evaluar la progresión, metástasis y pronóstico del cáncer gástrico.

HIF-1a se ha mostrado como una molécula clave, que está relacionada con la proliferación y la angiogénesis en diversas neoplasias malignas. Con respecto al tumor gastrointestinal, hay dos reportes que muestran que la expresión de HIF-1a en el tumor del estroma gastrointestinal es una característica de pronóstico adverso. Además, la inhibición de la actividad de HIF-1a perjudica el crecimiento del tumor gástrico, la angiogénesis y la maduración de los vasos *in vitro* [...].

También se ha demostrado que HIF-1a ejerce efectos biológicos a través de interacciones proteína-proteína. En condiciones hipóxicas, se ha demostrado que HIF-1a interactúa con la proteína supresora de tumores p53, que en sí misma es una fuerza de unión al ADN para la pérdida de función de p53. La pérdida de actividad de p53 también promueve la angiogénesis al aumentar la expresión del factor angiogénico VEGF (Sumiyoshi *et al.*, 2006, s. p.).

El HIF-1a demuestra además de sus capacidades antigénicas, tener capacidad de interacción proteína a proteína, ya que en condiciones de hipoxia este puede generar la pérdida de función del p53, lo cual aumentara todavía más la angiogénesis. Como se puede observar en la Figura 1 este mecanismo puede utilizarse como un marcador de severidad. Las personas pacientes que padecen de cáncer gástrico y que tienen positivo el HIF-1a en conjunción con una pérdida de la

funcionabilidad del p53, tienen el peor índice de supervivencia, en comparación con aquellos que tienen cáncer gástrico y tienen ambos marcadores negativos.

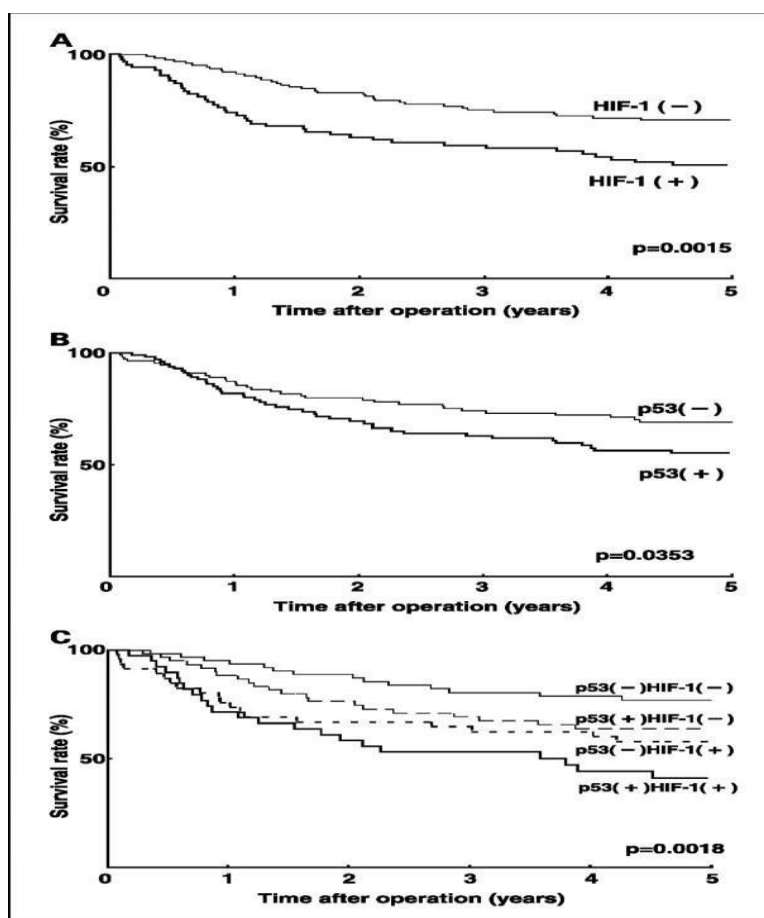


Figura 4

Curvas de supervivencia de pacientes con HIF-1A +, p53+ o ambos. Tomada de (Sumiyoshi et al., 2006)

En muestras de carcinoma gástrico resecaadas quirúrgicamente, la expresión de HIF-1a fue más frecuente en tumores más grandes y profundamente invasivos. Los carcinomas gástricos que tenían un tamaño grande o una invasividad profunda crecían expansivamente y contenían regiones necróticas y ulceraciones profundas dentro del tejido tumoral. En casos típicos, se detectó tinción nuclear de HIF-1a alrededor de los bordes invasores y regiones necróticas, incluidas ulceraciones profundas [...].

Dado que la mayoría de las células tumorales que están alejadas de los vasos sanguíneos están expuestas a una presión de oxígeno y nutrientes reducidos, se induce la expresión de HIF-1a [...]. En modelos de cáncer gástrico humano, la inhibición de la función HIF-1a está asociada con la inhibición del crecimiento del tumor gástrico y la angiogénesis. En el estudio actual, la expresión de HIF-1a en carcinomas gástricos se correlacionó con la expresión de VEGF y aumentó la densidad de microvasos intratumorales (MVD) [...].

Los carcinomas gástricos que expresan HIF-1a pueden seguir creciendo mediante diversas respuestas adaptativas, especialmente la angiogénesis mediada por VEGF, que tiene un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes con carcinoma gástrico (Mizokami *et al.*, 2006, s. p.).

El factor inducible por hipoxia-1alfa se ha visto relacionado con tipos de cáncer bastante agresivo, avanzado o con regiones de lesiones masivas como necrosis o ulceraciones. Esto se presenta principalmente por la velocidad de crecimiento con que cuenta gracias a que el HIF-1 $\alpha$  es capaz de sobreexpresarse y, a la vez, estimula la sobreexpresión de otros marcadores desfavorables como VEGF. Este mecanismo se promueve por el estímulo hipóxico que tiende a formarse en tumores que están lejos de los vasos sanguíneos, los cuales, por mecanismos de adaptación, deben generar angiogénesis para asegurarse un riego sanguíneo adecuado.

En la mayoría de las condiciones, la hipoxia induce la producción de VEGF a través de la regulación al alza de HIF-1. HIF-1a se dimeriza con HIF-1b y luego se une al elemento de respuesta hipóxica de los genes diana, incluido VEGF. Sin embargo, como el regulador más importante de la expresión de VEGF, HIF-1a no solo está controlado por la concentración de oxígeno, sino que también está regulado por varios mecanismos independientes de la hipoxia, incluidos los metales de transición, el óxido nítrico, las especies reactivas de oxígeno, los factores de crecimiento y el estrés mecánico... Sorprendentemente, encontramos que se produjo una regulación positiva concomitante de HIF-1a y VEGF en células GC que sobreexpresan COX-2.

Presumimos que la PGE2 podría desempeñar un papel en este proceso porque la PGE2 es bien conocida por mediar en una amplia gama de efectos de la COX-2.

Nuestro trabajo adicional proporcionó más evidencia que respalda el vínculo entre PGE2, HIF-1a y VEGF al mostrar que HIF-1a y VEGF aumentaron simultáneamente con la estimulación de PGE2 exógena y se revirtieron al bloquear el receptor de PGE2. Además, la producción de VEGF se redujo notablemente en aquellas células tratadas con el inhibidor selectivo de COX-2, NS-398, que inhibe la producción excesiva de PGE2 pero no afecta el nivel fisiológico de PGE2, o con HIF-1a antisentido, que bloquea la producción de proteínas de HIF. -1a, respectivamente (Huang *et al.*, 2005, s. p.).

Uno de los mecanismos que puede regular la expresión del HIF-1a es la vía de la ciclooxigenasa-2, se cree que es así porque al estar la COX-2 elevada también lo está el HIF-1a y el VEGF. Este aumento puede estar dado por la prostaglandina E2 (PGE2), ya que los niveles de HIF-1a y VEGF también estaban aumentados en el momento de estimular exógena por PGE2 y los niveles cayeron cuando se bloquearon estos receptores.

Anteriormente demostramos que 256 nt de la secuencia flanqueante 3' del gen EPO humano (eritropoyetina) funcionaba como un potenciador inducible por hipoxia en las células Hep3B. En este estudio, mostramos que dentro de esta región una secuencia de 50 nt, que comienza 116 nt 3' con respecto al sitio de poliadenilación del gen EPO, es completamente funcional como potenciador inducible por hipoxia. En comparación con la expresión de un gen informador sin potenciador presente, el potenciador inducible por hipoxia aumenta la expresión 2,4 veces en células Hep3B cultivadas en O2 al 20 % y 20 veces en células cultivadas en O2 al 1 % (Greeg y Guang, 1992, s. p.).

Esta investigación habla de los primeros descubrimientos de los factores inducibles por hipoxia, en ese momento se les denominó mejoradores de la hipoxia, puesto a que en condiciones de oxígeno por debajo del 20 % estos tienden a activarse, lo que genera un aumento de la secreción de eritropoyetina. Este fenómeno fue mejor observado en el ámbito renal y hepático, a la vez es la investigación que dio paso al descubrimiento del factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$ , el cual aumenta la angiogénesis en varios tipos de cánceres, lo que incluye el cáncer gástrico.

## Antecedentes internacionales

A continuación, se presentan los antecedentes internacionales de este proyecto.

### **Antecedentes internacionales que se relacionan con *Helicobacter pylori*.**

Variaciones regionales en infección por *Helicobacter pylori*, atrofia gástrica y riesgo de cáncer gástrico: El estudio ENIGMA en Chile. Las variaciones regionales en la incidencia de cáncer gástrico no se explican por la prevalencia de *Helicobacter pylori*, la principal causa de la enfermedad, con varias áreas que presentan una alta prevalencia de *H. pylori*, pero una baja incidencia de cáncer gástrico. Las encuestas de prevalencia de *H. pylori* en todo el mundo (ENIGMA, por sus siglas en inglés) de IARC (centro internacional de investigación sobre el cáncer) tienen como objetivo describir sistemáticamente la prevalencia específica por edad y sexo de la infección por *H. pylori* en todo el mundo y generar hipótesis para explicar las variaciones regionales en el riesgo de cáncer gástrico. Seleccionamos muestras poblacionales en dos zonas con diferente incidencia y mortalidad por cáncer gástrico en Chile: Antofagasta (tasa más baja) y Valdivia (tasa más alta). La seroprevalencia de *H. pylori* y los anticuerpos contra CagA y VacA fueron similares en ambos lugares. Valdivia y el consumo diario de vegetales no verdes fue más común en Antofagasta. Los niveles de pepsinógeno sugestivos de atrofia gástrica fueron significativamente más comunes y ocurrieron a edades más tempranas en Valdivia, el área de mayor riesgo. En un modelo multivariado que combina ambos sitios de estudio, la edad, el consumo de chile y CagA fueron los principales factores de riesgo para la atrofia gástrica. En conclusión, la prevalencia de la infección por *H. pylori* y sus factores de virulencia fue similar en el área de alto y bajo riesgo, pero la atrofia fue más común y ocurrió a edades más tempranas en el área de mayor riesgo. Los factores dietéticos podrían explicar en parte las tasas más altas de atrofia y cáncer gástrico en Valdivia (Herrero *et al.*, 2020, s. p.).

Se seleccionaron muestras poblacionales estratificadas por edad y sexo en Chile en dos áreas con diferente incidencia y mortalidad por cáncer gástrico. Estas son Antofagasta (tasa más baja) y Valdivia (tasa más alta), las personas participantes presentaban una edad de 1 a 69 años y aportaron

química sanguínea anti *Helicobacter pylori* y biomarcadores para atrofia, lo que da como conclusión que la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y sus factores de virulencia fue similar en ambas áreas, pero la atrofia fue más común en Valdivia en lo que puede influir sus factores dietéticos.

Recurrencia de *Helicobacter pylori* después de su erradicación en Latinoamérica: Implicaciones para la prevención del cáncer gástrico. El objetivo es estimar la tasa de recurrencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en América Latina, una región con una prevalencia significativa de *H. pylori* y carga de cáncer gástrico.

La búsqueda bibliográfica arrojó 163 artículos. La información recopilada incluyó: características de los participantes, estrategia de reclutamiento, modalidad de diagnóstico, brazos de tratamiento, seguimiento y tasas de recurrencia. La recurrencia se calculó utilizando tasas de 100 pacientes por año y los datos se combinaron mediante un modelo de efectos aleatorios. Se registraron 432 reinfecciones en 5487 años-persona de seguimiento. El análisis agrupado mostró una tasa de recurrencia de 7,9 casos por 100 años-persona (IC del 95 %: 5,3-10,5). La metarregresión reveló que ni el esquema de antibióticos, un segundo ciclo de antibióticos ni la modalidad de diagnóstico tuvieron un impacto en el riesgo de recurrencia observado. La tasa de recurrencia en el primer año después del tratamiento, predominantemente recrudescimiento, fue de 11,2 (6,1-16,4) por 100 años-paciente. La recurrencia en años posteriores, fue sólo de 6,2 (3,8-8,7). En conclusión, las tasas de recurrencia de *H. pylori* en América Latina son significativas y con variabilidad geográfica, pero son aceptables según la literatura actual para la consideración de ensayos de intervención a gran escala. Se justifica realizar más investigaciones en América Latina para evaluar la eficacia, la rentabilidad y los posibles resultados adversos de los programas de erradicación propuestos (Juan, Robertino, Corey y Douglas, 2017, s. p.).

El objetivo es evaluar la tasa de recurrencia de *Helicobacter pylori* en Latinoamérica, se tomó una muestra de 163 artículos donde los análisis muestran una tasa de recurrencia de 7.9 por cada 100 personas al año y un año después del tratamiento es de 11.2. Esto significa que el esquema

de antibiótico no tuvo un impacto y la tasa de recurrencia es significativa, aunque se necesitan más estudios para evaluar la eficacia y rentabilidad de los programas propuestos.

Efecto inhibitor del 1-tetradecanol sobre la producción de interleucina-8 y factor de crecimiento del endotelio vascular en células epiteliales gástricas inducida por *Helicobacter pylori*. La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) activa mediadores proinflamatorios, incluida la interleucina (IL) 8 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en las células epiteliales gástricas. Se ha purificado 1 tetradecanol (1 TD) a partir de *Dendropanax morbifera* Leveille; sus actividades fisiológicas son poco conocidas. El presente estudio evaluó si 1 TD tiene un efecto sobre la inflamación mediada por *H. pylori* en las células epiteliales gástricas AGS. 1 TD redujo la producción de IL 8 por parte de las células AGS en respuesta a *H. pylori* de manera significativa y dependiente de la dosis, según lo medido por ELISA. El análisis de transferencia Western demostró que 1 TD también suprimió la activación del factor nuclear  $\kappa$ B y dos especies de proteínas quinasas activadas por mitógenos (p38 y quinasa regulada por señal extracelular 1/2), pero no la quinasa terminal c Jun N en células AGS infectadas con *H. pylori*. Como se predijo, la expresión de VEGF y la estabilización del factor  $1\alpha$  inducible por hipoxia inducida por *H. pylori* en células AGS fueron inhibidas por 1 TD. Además, 1 TD inhibía directamente el crecimiento de *H. pylori* de forma dependiente de la dosis, como se investigó midiendo la densidad óptica. Estos hallazgos indicaron que 1 TD puede ser un posible agente preventivo o terapéutico para la inflamación gástrica inducida por *H. pylori* (Kim *et al.*, 2017, s. p.).

Se estudia si el 1 tetradecanol (1 TD) de *Dendropanax morbifera* Leveille, tiene efecto sobre la inflamación mediada por *H. pylori* en las células gástricas. Esto demuestra que el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor inducible por hipoxia  $1\alpha$  se inhiben por 1TD y que este puede ser un agente preventivo o terapéutico para la infección por *H. pylori*.

Resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* y consumo de antibióticos en el entorno centroamericano de bajos recursos. La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública mundial, particularmente en los países de ingresos bajos y medianos (LMIC), donde los antibióticos a menudo se obtienen sin receta

médica. Los patrones de resistencia a los antimicrobianos de *H. pylori* son informativos para la atención al paciente y los programas de prevención del cáncer gástrico, se ha demostrado que se correlacionan con el consumo general de antimicrobianos y pueden guiar los programas de administración de antimicrobianos en los LMIC. Reportamos los patrones de resistencia y uso de antimicrobianos de *H. pylori* para el oeste de Honduras, representativo de las zonas rurales de América Central.

Se cultivó con éxito *H. pylori* de 116 pacientes (56 % hombres, edad media: 54 años), y casi todas las cepas fueron cagA+ y vacAs1m1+ positivas (99 % y 90,4 %, respectivamente). Inesperadamente, se observó una alta resistencia para levofloxacina (20,9 %) y amoxicilina (10,7 %), mientras que metronidazol (67,9 %) y claritromicina (11,2 %) fueron similares a los datos de América Latina. No se observaron asociaciones significativas con la edad, el sexo o la histología, con la excepción de la levofloxacina (28 %, P = 0,01) en aquellos con histología limitada a gastritis no atrófica. El uso total de antimicrobianos en el occidente de Honduras de amoxicilina (17.3 DID) y las quinolonas tuvieron las utilizaciones relativas más altas en comparación con otras naciones representativas. Observamos una resistencia significativa de *H. pylori* a la amoxicilina y la levofloxacina en el contexto de una alta utilización de antimicrobianos en la comunidad. Esto tiene implicaciones en América Central para las pautas de tratamiento de *H. pylori*, así como para los programas de administración de antimicrobianos (Vivian *et al.*, 2019, s. p.).

Con el paso de los años las guías de manejo de algunas enfermedades en el ámbito centroamericano han ido quedando desactualizadas, este es el caso de las guías de manejo existentes en la mayoría de los países centroamericanos con respecto al tratamiento antimicrobiano del *Helicobacter pylori*. El análisis de los resultados en Honduras encontró que existe una alta resistencia a la amoxicilina y levofloxacina, lo que crea la necesidad de reforzar las medidas de tratamiento ante un agente, el cual puede generar cáncer gástrico.

Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en poblaciones de América Latina y el Caribe: revisión sistemática y metaanálisis:

El objetivo es describir la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en América Latina y el Caribe (ALC), a través de una revisión sistemática y metanálisis por grupos de edad y género. Los 22 estudios seleccionados se realizaron en 14 países de ALC e incluyeron a 24.178 personas. La prevalencia de infección por *H. pylori* fue de 57,57% (IC95%:50,43;64,72) para todas las edades; en niños y adolescentes la prevalencia fue 48,36% (IC95%:38,03;58,70) y en adultos 69,26% (IC95%:64,54;76,99). No se observaron diferencias en cuanto al sexo. En conclusión, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en ALC es alta para todos los grupos de edad. Estos datos refuerzan la necesidad de acciones para la prevención y el tratamiento de la infección por *H. pylori* para todos los grupos de edad (María Paula, Max Moura y Marcela de Araújo, 2019, s. p.).

Esta es una investigación de revisión y un metaanálisis, con respecto al tema de prevalencia de la *H. pylori* en Latinoamérica y el Caribe. Esta revisión logra demostrar que esta prevalencia es alta en todos los grupos de edad y busca que se refuercen las modalidades preventivas y terapéuticas en estos países.

Efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en la incidencia de cáncer gástrico: una revisión sistemática y metanálisis.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se considera el factor de riesgo más importante para el cáncer gástrico (CG). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer informó que la erradicación de *H. pylori* podría reducir el riesgo de desarrollar CG. Varios estudios clínicos también han investigado esta relación; sin embargo, sus resultados son inconsistentes debido a los variados criterios de inclusión. Para abordar el efecto de la erradicación de *H. pylori* en la incidencia de GC, realizamos un metanálisis completo con varios análisis de subgrupos para resolver estas inconsistencias.

Los estudios elegibles informaron la incidencia de GC como un resultado, con comparaciones entre los grupos de erradicación de *H. pylori* y de control. Seleccionamos 28 estudios entre 1583 referencias en las bases de datos y 4 estudios mediante búsquedas manuales. El grupo de erradicación de *H. pylori* mostró un riesgo significativamente menor de CG. Los análisis de subgrupos indicaron que el

efecto beneficioso de la erradicación fue mayor en Japón, particularmente entre aquellos con condiciones benignas, aunque ninguno de ellos fue estadísticamente significativo. Sin embargo, la reducción del cáncer gástrico después de la erradicación fue significativamente mayor ( $p = 0,01$ ) en los grupos con seguimiento a largo plazo (5 años o más) en comparación con aquellos con seguimiento más corto (menos de 5 años). En conclusión, los datos del mundo real mostraron que la terapia de erradicación a gran escala se ha realizado principalmente para condiciones benignas en Japón. Dado que los efectos de erradicación en la prevención del cáncer gástrico son posiblemente mayores allí, la incidencia de GC puede disminuir más rápido en Japón de lo esperado a partir de los datos de metanálisis anteriores que se basaron en poblaciones mixtas multinacionales con diferente calidad de detección y progresión de la enfermedad (Kentaro, 2018, s. p.).

Este estudio es una revisión bibliográfica, el cual busca determinar si la erradicación de *Helicobacter pylori* puede o no disminuir la incidencia de cáncer gástrico. Para esta investigación se analizó un total de 34 estudios, los cuales lograron demostrar que la erradicación de *Helicobacter pylori*, incluso en condiciones benignas, logró disminuir la incidencia de cáncer gástrico en las poblaciones estudiadas, en comparación con las poblaciones control. Cabe destacar que, en los seguimientos a corto plazo (<5 años), la disminución de la incidencia fue mucho menor comparada con aquellos a largo plazo ( $\geq 5$  años).

#### **Antecedentes internacionales que se relacionan con el HIF-1 $\alpha$ .**

“Las vías de señalización del factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  y Wnt/ $\beta$ -catenina promueven la invasión de células de cáncer gástrico hipóxico.

El presente estudio tuvo como objetivo examinar la asociación entre el factor inducible por hipoxia (HIF)-1 $\alpha$  y la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina en un ambiente hipóxico. El estudio también tuvo como objetivo explorar los posibles mecanismos subyacentes a la invasión de células de cáncer gástrico hipóxico *in vitro* e *in vivo*. El plásmido pcDNA<sup>TM</sup> 6.2-GW/EmGFP-miR- $\beta$ -catenin se transfectó en células de cáncer gástrico SGC-7901, lo que resultó en células con supresión estable de la expresión de  $\beta$ -catenina. Las características biológicas de los grupos control, liposoma, control negativo, silenciamiento de  $\beta$ -catenina,

hipoxia y silenciamiento de  $\beta$ -catenina por hipoxia se analizaron mediante un ensayo de invasión. Las diferencias en la capacidad invasiva de los grupos control, control negativo y liposomas no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, el grupo de hipoxia demostró una capacidad invasiva significativamente mayor, en comparación con la del grupo de control ( $P < 0,05$ ). En el grupo de silenciamiento de  $\beta$ -catenina por hipoxia, se observó una penetración celular reducida y un comportamiento invasivo disminuido ( $P < 0,05$ ). En los grupos de hipoxia y doble hipoxia (química + física), los niveles de expresión de proteína y ARNm de HIF-1 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenina, uroquinasa-tipo activador del plasminógeno (uPA) y metaloproteínasa de matriz (MMP-7) estaban elevados. En respuesta a la reducción de la expresión de  $\beta$ -catenina, las proteínas HIF-1 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenina, uPA y MMP-7, así como los niveles de expresión de ARNm, se redujeron significativamente en los grupos de reducción de hipoxia  $\beta$ -catenina y reducción de doble hipoxia  $\beta$ -catenina. En un experimento *in vivo*, la tasa de crecimiento de los tumores de xenoinjerto de células hipóxicas y de control fue alta junto con un aumento de los niveles de HIF-1 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenina, uPA y MMP-7 de acuerdo con los análisis de transferencia Western e inmunohistoquímicos, mientras que el crecimiento y los niveles de proteína de los tumores de las células hipóxicas de silenciamiento de  $\beta$ -catenina fueron significativamente más bajas y las de las células de silenciamiento de  $\beta$ -catenina fueron las más bajas. En conclusión, estos resultados sugirieron que la activación de HIF-1 $\alpha$  podía regular la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, y que HIF-1 $\alpha$  podría estar controlada por la vía Wnt/ $\beta$ -catenina. Un posible mecanismo subyacente a la tumorigenicidad de SGC-7901 es la activación de la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina, que activa la expresión de uPA y MMP-7 y contribuye a la invasión mejorada de células cancerosas hipóxicas (Hong Lan, Dang, Guang Rong, Peng Fei y Jun Wen, 2015, s. p.).

El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre el factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) y la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina en un entorno hipóxico, lo que da como resultado que la activación de HIF-1 $\alpha$  fue capaz de regular la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y, a la vez, HIF-1 $\alpha$  puede controlarse por la ruta Wnt/ $\beta$ -catenina.

Factor 1- $\alpha$  inducible por hipoxia en la isquemia gastrointestinal crónica.

La isquemia gastrointestinal crónica (IGC) es el resultado de la disminución de la perfusión de la mucosa. Carece de las características histológicas típicas que dificultan su diagnóstico precoz. El factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) se expresa en condiciones de hipoxia aguda. Investigamos la expresión de HIF-1 $\alpha$  en condiciones isquémicas e inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal (GI) humano. La expresión inmunohistoquímica de HIF-1 $\alpha$  se analizó en 61 pacientes, incluidos pacientes con CGI, gastritis por *Helicobacter pylori*, colitis isquémica (CI), colitis infecciosa y enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y 22 controles. La expresión de HIF-1 $\alpha$  en >10 % de las células se consideró tinción positiva y la expresión <10 % de las células se consideró tinción negativa. En el tracto GI superior, se encontró expresión de HIF-1 $\alpha$  en 5/20 pacientes con CGI, pero no en los controles ( $p = 0,08$ ). La sensibilidad y la especificidad de la expresión de HIF-1 $\alpha$  para el diagnóstico de CGI fueron del 25 y el 84 %, respectivamente. En el tracto GI inferior, HIF-1 $\alpha$  se expresó en todos los pacientes con CI y colitis infecciosa y en la mayoría de los pacientes con EII, así como en 7/12 controles. La sensibilidad y especificidad de HIF-1 $\alpha$  para el diagnóstico de CI fueron 100 y 51%, respectivamente. La expresión de HIF-1 $\alpha$  se observó con mayor frecuencia ( $p = 0,02$ ) en pacientes con signos histológicos de inflamación en el tracto gastrointestinal inferior. HIF-1 $\alpha$  se expresa en tejido isquémico agudo y crónico, pero también en tejido de colon normal y trastornos inflamatorios (Harki *et al.*, 2015, s. p.).

El factor-1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) se expresa en hipoxia aguda, se tomó una muestra de 61 personas, los resultados mostraron que HIF-1  $\alpha$  se expresa en tejido isquémico agudo y crónico, así como en trastornos inflamatorios y en el tejido del colon normal.

La mitofagia alterada activa la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$  y aumenta la agresividad del cáncer en las células de cáncer gástrico bajo hipoxia.

La autofagia mitocondrial (mitofagia) es una forma selectiva de autofagia y un paso fundamental para excluir las mitocondrias dañadas por el estrés, incluida la hipoxia. Este estudio tuvo como objetivo determinar si la integridad de la mitofagia afectó

la producción de especies de oxígeno reactivo mitocondrial (mtROS), la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) -1 $\alpha$  y las características agresivas en células GC bajo hipoxia. En este estudio se investigaron tres líneas celulares de GC, 44As3, 58As9 y MKN45. Se indujo la expresión de HIF-1 $\alpha$  en las tres líneas celulares de GC bajo hipoxia, observándose una mayor expresión en las células 44As3 y 58As9 en comparación con las células MKN45. Las capacidades de supervivencia e invasión celular bajo hipoxia fueron significativamente más fuertes en las células 44As3 y 58As9 que en las células MKN45. Además, mtROS se acumuló de forma dependiente del tiempo en las células 44As3 y 58As9, pero no en las células MKN45. El tratamiento con N-acetil-L-cisteína (NAC) del eliminador de ROS resultó en una fuerte atenuación de la expresión de HIF-1 $\alpha$ , mientras que la eliminación de HIF-1 $\alpha$  aumentó la producción de ROS en las tres líneas celulares de GC bajo hipoxia. Estos resultados sugirieron que la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$  afectó la agresividad del cáncer inducida por hipoxia. La evaluación de la mitofagia mediante la conversión de LC3-I/II, la degradación de SQSTM1/p62 y los marcadores de fluorescencia específicos demostraron que la mitofagia inducida por hipoxia se observó solo en las células MKN45, mientras que el proceso se vio afectado en las otras dos líneas celulares. Por el contrario, el tratamiento con el inhibidor de la autofagia cloroquina aumentó la expresión de HIF-1 $\alpha$ , la generación de mtROS, la supervivencia celular y la invasión en células hipóxicas MKN45. El presente estudio reveló un mecanismo novedoso en el que la integridad de la mitofagia podría determinar la agresividad del cáncer a través de la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$  en células GC en condiciones hipóxicas (Shida *et al.*, 2016, s. p.).

La mitofagia es un proceso fundamental para excluir las mitocondrias dañadas. El objetivo de este estudio es determinar si la mitofagia afecta las especies reactivas del oxígeno mitocondriales (mtROS), la expresión del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) y la agresividad en las células del cáncer gástrico bajo hipoxia. El tratamiento con N-acetil-L-cisteína disminuyó la expresión de HIF-1 $\alpha$ , este a la vez aumentó la producción de ROS, lo que da como resultado la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$ , la cual afectó la agresividad del cáncer inducida por hipoxia. El tratamiento con cloroquina, que es un inhibidor de la autofagia, incrementó la expresión de HIF-1 $\alpha$ , la generación de mtROS, la supervivencia celular y la invasión.

Como resultado se puede determinar la agresividad del cáncer a través de la interacción mtROS/HIF-1 $\alpha$  en las células con condiciones hipóxicas.

La activación inducida de fosfatidilinositol-3-OH quinasa/mTOR aumenta el factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia para promover la pérdida de ciclina D1 y la detención del ciclo celular G0/G1 en células gástricas humanas.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un patógeno gástrico humano que se ha relacionado con el desarrollo de varias patologías gástricas, como gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico. En el epitelio gástrico, la bacteria modifica muchas vías de señalización, dando como resultado respuestas contradictorias que favorecen tanto la proliferación como la apoptosis. De acuerdo con tales observaciones, *H. pylori* activa rutas asociadas con la progresión del ciclo celular y la detención del ciclo celular. La infección por *H. pylori* también induce el factor inducido por hipoxia HIF-1 $\alpha$ , un factor de transcripción conocido por promover la expresión de genes que permiten la adaptación metabólica al entorno hipóxico en los tumores y la angiogénesis. Recientemente, sin embargo, también se describieron funciones para HIF-1 $\alpha$  en la reparación del ADN dañado y la inhibición de la expresión génica. Aquí investigamos las vías de señalización inducidas por *H. pylori* en células gástricas que favorecen la expresión de HIF-1 $\alpha$  y sus consecuencias en las células infectadas. Nuestros resultados revelaron que *H. pylori* promovió la inducción de HIF-1 $\alpha$  dependiente de PI3K/mTOR, la translocación de HIF-1 $\alpha$  al núcleo y la actividad como factor de transcripción, como se demostró mediante un ensayo informador. Sorprendentemente, sin embargo, la transcripción de genes efectores de HIF-1 $\alpha$  conocidos evaluados mediante análisis de qPCR no reveló cambios (LDHA y GAPDH), aumentos estadísticamente insignificantes de SLC2A1 (GLUT-1) o una gran mejora de la transcripción (VEGFA), pero en un HIF-1 $\alpha$  -independiente, según lo cuantificado por análisis de PCR en células con silenciamiento de HIF-1 $\alpha$  mediado por shRNA. En cambio, la eliminación de HIF-1 $\alpha$  facilitó la progresión de G1/S y aumentó la vida media de la proteína ciclina D1, a través de una vía postraduccional. En conjunto, estos hallazgos vinculan la activación de PI3K-mTOR inducida por *H. pylori* con la detención del ciclo celular G0/G1 inducida por HIF-1 $\alpha$  mediante un mecanismo dependiente de la ciclina D1.

Por lo tanto, HIF-1 $\alpha$  se identifica aquí como un mediador entre la supervivencia y la señalización de detención del ciclo celular activada por la infección por *H. pylori* (Canales *et al.*, 2017, s. p.).

En el epitelio gástrico la *H. pylori* modifica varias vías de señalización, lo que da respuestas que favorecen, tanto la proliferación como la apoptosis. La infección por *H. pylori* también induce el factor HIF-1 $\alpha$ , un factor de transcripción conocido por promover la expresión de genes que permiten la adaptación metabólica al entorno hipóxico en tumores y angiogénesis.

El eje hipoxia/IL-1 $\alpha$  promueve la progresión del cáncer gástrico y la resistencia a los medicamentos.

El microambiente de los tumores constituye un nicho único que promueve la metástasis y la resistencia del cáncer. Dos características notables de este microambiente son la hipoxia y la inflamación. La interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), un factor inflamatorio importante, se regula con frecuencia en una variedad de cánceres. Este estudio tuvo como objetivo investigar la expresión de IL-1 $\alpha$  en el cáncer gástrico (CG) y explorar la relación entre IL-1 $\alpha$  y la hipoxia. La reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa se realizó para caracterizar la expresión de IL-1 $\alpha$  en diferentes líneas celulares de GC en condiciones de normoxia o hipoxia. La expresión de IL-1 $\alpha$  se caracterizó en relación con el estadio tumoral y la metástasis en los ganglios linfáticos del GC y la supervivencia de los pacientes. También se evaluó el efecto de la eliminación de IL-1 $\alpha$  en condiciones de normoxia o hipoxia sobre la proliferación celular, la migración y la sensibilidad al cisplatino. Además, la expresión del factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) en células KATO-III se incrementó mediante la expresión ectópica de HIF-1 $\alpha$  o se reguló a la baja a través de la transfección de shHIF-1 $\alpha$ , cuyos efectos sobre la expresión de IL-1 $\alpha$  se evaluaron posteriormente. Hubo una correlación positiva entre la IL-1 $\alpha$ , que aumentó durante la hipoxia, y el estadio del tumor, la metástasis en los ganglios linfáticos y la resistencia al cisplatino en GC. IL-1 $\alpha$  estaba regulada por HIF1 $\alpha$ , y un cambio en la expresión de HIF1 $\alpha$  alteró el efecto promotor de tumores de IL-1 $\alpha$ . El eje IL-1 $\alpha$ /hipoxia puede ser un objetivo valioso para el diagnóstico y tratamiento del CG (Xuan y Wang, 2017, s. p.).

La hipoxia y la inflamación son dos características de un microambiente de los tumores que promueven la metástasis y la resistencia del cáncer. La interleucina-1 $\alpha$  que es un factor inflamatorio se incrementó durante la hipoxia y fue regulada por el factor inducible por hipoxia 1-alfa.

El factor 1 alfa inducible por hipoxia se correlaciona con la infiltración de macrófagos asociados a tumores e influye en la supervivencia de pacientes con cáncer gástrico.

La hipoxia fue una característica común para acelerar la metástasis tumoral al inducir la transición epitelial-mesenquimatoso (EMT) de las células tumorales y la polarización de los macrófagos asociados al tumor (TAM). La asociación y los roles entre hipoxia, EMT y TAM en el comportamiento biológico del cáncer gástrico (CG) por el momento no están claros. Se encontró una alta expresión de HIF-1 $\alpha$  en pacientes con características agresivas, especialmente en pacientes recurrentes. La alta infiltración de TAM y la expresión anormal del marcador EMT también se relacionaron con características agresivas y pronosticaron mal pronóstico en GC. Mientras tanto, existió una correlación significativa entre la expresión de HIF-1 $\alpha$ , la infiltración de TAM y el marcador EMT en los tejidos de GC. El análisis multivariante de Cox reveló que la alta expresión de la infiltración de TAM combinados con HIF-1 $\alpha$  eran factores pronósticos independientes para la tasa de supervivencia específica de la enfermedad.

En conclusión, HIF-1 $\alpha$  es un indicador desfavorable para el pronóstico, puede promover la progresión tumoral a través de la inducción de EMT y el establecimiento de un microambiente inmunosupresor protumoral. Es posible que la investigación adicional sobre los efectos terapéuticos del bloqueo de la hipoxia sea una estrategia potencial para el tratamiento de GC (Zhang *et al.*, 2020, s. p.).

Las personas pacientes con niveles expresados altos de HIF-1 $\alpha$  tenían características agresivas, lo que demuestra que es un indicador desfavorable para el pronóstico. A la vez, puede promover la progresión tumoral a través de la inducción de transición epitelial-mesenquimatoso y el establecimiento de un microambiente inmunosupresor pro tumoral.

La regulación negativa de HIF-1 $\alpha$  inhibe la proliferación, migración e invasión del cáncer gástrico al inhibir la vía PI3K/AKT y la expresión de VEGF:

En vista de la alta incidencia de cáncer gástrico y las funciones del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), nuestro estudio tuvo como objetivo investigar la funcionalidad de HIF-1 $\alpha$  en el cáncer gástrico y explorar los valores diagnósticos y pronósticos de HIF-1 $\alpha$  para esta enfermedad. La expresión de HIF-1 $\alpha$  en tejidos tumorales y tejidos sanos adyacentes, así como en suero recogido de pacientes con cáncer gástrico y controles sanos normales, se detectó mediante qRT-PCR. El análisis de supervivencia se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier. Se establecieron líneas celulares de silenciamiento de ARNip de HIF-1 $\alpha$ . Los efectos del silenciamiento de ARNip de HIF-1 $\alpha$ , así como del activador sc3036 de PI3K sobre la proliferación, migración e invasión de células de cáncer gástrico, se detectaron mediante el ensayo del kit de conteo de células (CCK-8) y el ensayo de invasión y migración de pozo Trans. Los efectos del silenciamiento del ARNip de HIF-1 $\alpha$  sobre AKT y VEGF se detectaron mediante transferencia Western. La expresión de HIF-1 $\alpha$  se reguló significativamente a la baja en los tejidos tumorales que en los tejidos sanos adyacentes en la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico. Los niveles séricos de HIF-1 $\alpha$  también fueron más altos en pacientes con cáncer gástrico que en personas sanas normales. El suero HIF-1 $\alpha$  mostró valores diagnósticos y pronósticos prometedores para el cáncer gástrico. El silenciamiento de HIF-1 $\alpha$  siRNA inhibió la proliferación, migración e invasión de células de cáncer gástrico, mientras que el tratamiento con el activador sc3036 de PI3K redujo esos efectos inhibitorios (Zhang, Xu, Dong y Huang, 2018, s. p.).

En este estudio se pretende investigar la funcionabilidad del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  en el cáncer gástrico; se mostró que los niveles séricos de HIF 1 $\alpha$  fueron más altos en pacientes con cáncer. El suero HIF 1 $\alpha$  mostró valores de diagnóstico y pronósticos prometedores y demostró que el silenciamiento del siARN de HIF-1 $\alpha$  inhibió la proliferación, migración e invasión de células cancerosas gástricas.

La hipoxia promueve la migración y la invasión de células de cáncer gástrico al activar HIF-1 $\alpha$  e inhibir la vía de señalización asociada a NDRG2:

El cáncer gástrico se ha convertido en el cuarto cáncer más frecuente en todo el mundo y el tercer cáncer más común en los países asiáticos. Este estudio tuvo como objetivo discutir los mecanismos invasivos y de migración de las células gástricas. La línea de cáncer gástrico humano, células BGC-823, se trató con hipoxia y se dividió en el grupo Hipoxia-12 h, Hipoxia-24 h, Hipoxia-36 h, Hipoxia-48 h y Hipoxia-72. Mientras tanto, las células BGC-823 en blanco se asignaron como grupo Normal. La expresión de ARNm y proteínas del gen 2 regulado aguas abajo de N-myc (NDRG2), Twist, E-cadherina y factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) se evaluó mediante PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) y Western blot ensayo, respectivamente.

En este estudio también se examinaron la invasión y la migración de células BGC-823. El tratamiento con hipoxia mejoró significativamente la capacidad de invasión y migración de las células BGC-823 en comparación con la del grupo Normal ( $p < 0,05$ ). El tratamiento con hipoxia redujo significativamente la expresión de E-cadherina y NDRG2 en comparación con la del grupo Normal ( $p < 0,05$ ). El tratamiento con hipoxia aumentó significativamente la expresión de Twist y HIF-1 $\alpha$  en comparación con la del grupo Normal ( $p < 0,05$ ). El inhibidor de HIF-1 $\alpha$ , YC-1, suprimió significativamente los efectos del tratamiento con hipoxia sobre la expresión de E-cadherina y Twist ( $p < 0,05$ ). Mientras tanto, el tratamiento con YC-1 también suprimió significativamente los efectos del tratamiento con hipoxia en la expresión de NDRG2 y HIF-1 $\alpha$ .

En conclusión, la hipoxia promovió la migración e invasión de la célula de cáncer gástrico BGC-823 al activar HIF-1 $\alpha$  e inhibir la vía de señalización asociada a NDR (X.-W. Ou, 2018, s. p.).

Como cuarto cáncer más prevalente en el mundo se llevó a cabo este estudio con el objetivo de discutir mecanismos invasivos y de migración de células gástricas. La hipoxia promovió la migración y la invasión de las células de cáncer gástrico activando factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1 $\alpha$ ) e inhibiendo la vía de señalización asociada con NDRG2.

Valor pronóstico de la sobreexpresión del polipéptido del factor 1 alfa inducible por hipoxia y prolil 4-hidroxilasa beta en el cáncer gástrico:

El objetivo es investigar la relación entre el factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), la expresión de prolil 4-hidroxilasa beta (P4HB) y los parámetros clínico-patológicos, así como el valor pronóstico de estos genes para pacientes con cáncer gástrico (CG). La hipoxia es un factor crítico que da forma al microambiente de GC. En informes anteriores, hemos demostrado que P4HB es un objetivo potencial de HIF-1 $\alpha$ . En el presente estudio, se utilizó el análisis interactivo de perfiles de expresión génica (GEPIA) para analizar la relación entre P4HB y los genes asociados a la hipoxia. Para ello, se utilizaron 428 muestras de tejido GC para analizar la expresión de HIF-1 $\alpha$  y P4HB mediante tinción inmunohistoquímica. Las muestras de pacientes se clasificaron como de expresión débil o sobreexpresión tanto en términos de HIF-1 $\alpha$  como de P4HB. Se analizaron las correlaciones entre biomarcadores y factores clinicopatológicos para predecir la supervivencia. P4HB demostró una correlación positiva con los genes asociados a la hipoxia ( $P < 0,05$ ). La sobreexpresión de HIF-1 $\alpha$  y P4HB tiene una correlación significativa con la estadificación TNM ( $\chi^2 = 23,32$ ,  $P = 0,00$ ;  $\chi^2 = 65,64$ ,  $P = 0,00$ ) y metástasis en la cavidad peritoneal ( $\chi^2 = 12,67$ ,  $P = 0,00$ ;  $\chi^2 = 39,29$ ,  $P = 0,00$ ). En el análisis univariante, los pacientes con una tendencia alta en la expresión de HIF-1 $\alpha$  tuvieron una supervivencia libre de enfermedad (DFS: 44,80 meses frente a 22,06 meses) y una supervivencia general (SG: 49,58 meses frente a 39,92 meses) más cortas. La sobreexpresión de P4HB reflejó resultados similares: los pacientes con sobreexpresión de P4HB tuvieron un tiempo de supervivencia más corto que aquellos con expresión débil (DFS: 48,03 meses frente a 29,64 meses, SG: 52,48 meses frente a 36,87 meses). Además, HIF-1 $\alpha$  también es un predictor clinicopatológico de mal pronóstico según el análisis multivariante (DFS, IC del 95 %: 0,52-0,88,  $P < 0,00$ ; SG, IC del 95 %: 0,50-0,85,  $P < 0,00$ ). Sin embargo, P4HB fue significativo en DFS (IC 95 %: 0,58-1,00,  $P < 0,05$ ) pero no en SG (IC 95 %: 0,72-1,23,  $P > 0,05$ ).

La sobreexpresión de HIF-1 $\alpha$  y P4HB se asocia a mal pronóstico en pacientes con CG. Por lo tanto, estos genes pueden ser posibles candidatos a biomarcadores de pronóstico en CG (Zhang *et al.*, 2018, s. p.).

Se analizó un total de 428 muestras de tejido afectado con cáncer gástrico, con el fin de determinar si existe alguna relación en la expresión del factor inducible por hipoxia- alfa (HIF-1 $\alpha$ ) y la expresión de prolil 4-hidroxilasa beta (P4HB). Se logra determinar que la sobreexpresión de HIF-1 $\alpha$  y P4HB se asocia con un mal pronóstico en pacientes con cáncer gástrico.

La correlación entre los niveles de NEDD4L y HIF-1 $\alpha$  como marcador pronóstico de cáncer gástrico.

La proteína NEDD4L (célula precursora neural expresada en el desarrollo regulada negativamente como 4) es un miembro de la familia de ligasas de ubiquitina Nedd4. Aunque los estudios han demostrado que Nedd4L puede actuar como un supresor de tumores en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer gástrico (CG), su importancia clínica y el valor diagnóstico en CG no están bien definidos. HIF-1 $\alpha$  (familia de factores de transcripción del factor inducible por hipoxia) participa activamente en el metabolismo de muchos tumores, aunque aún debe establecerse la relación entre sus niveles de expresión y la importancia clínica en CG. En este estudio, el nivel de ARNm y proteína de HIF-1 $\alpha$  y NEDD4L en 25 tejidos GC recién congelados y tejidos normales emparejados se determinó mediante transferencia Western y PCR cuantitativa (qPCR).

Además, se realizó un ensayo de inmunohistoquímica para medir el nivel de proteína de NEDD4L y HIF-1 $\alpha$  en 124 GC y 25 tejidos de control normales. Observamos que los niveles de ARNm y proteína de NEDD4L disminuyeron significativamente ( $P < 0,001$ ) en los tejidos de GC, mientras que los de HIF-1 $\alpha$  aumentaron ( $P < 0,001$ ), y ambos se asociaron con un mal pronóstico, al igual que en pacientes con menor expresión de NEDD4L y mayor de HIF-1 $\alpha$  ( $P < 0,001$ ). En el análisis de correlación, se reveló una relación significativamente negativa ( $r = 0,288$ ,  $P < 0,01$ ) entre las expresiones NEDD4L y HIF-1 $\alpha$ . El análisis multivariado reveló que la expresión de NEDD4L ( $P < 0,05$ ) y HIF-1 $\alpha$  ( $P < 0,001$ ) fueron predictores independientes del pronóstico de GC. Así, la correlación de los niveles de NEDD4L y HIF-1 $\alpha$  puede actuar como marcador pronóstico de CG (Jiang y otros, 2019, s. p.).

Aun cuando la NEDD4L (por sus siglas en inglés) se conoce por tener un efecto supresor tumoral en muchos tipos de cánceres, su rol incluso no es del todo claro cuando se habla del valor diagnóstico y pronóstico del cáncer gástrico. Es por esta razón que este estudio, junto con la medición de los valores del factor inducible por hipoxia 1-alfa, valora la posibilidad de que estos dos factores se usen como un marcador pronóstico del cáncer gástrico.

La gastrina promueve la angiogénesis al activar la señalización de HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenina/VEGF en el cáncer gástrico.

La angiogénesis se reconoce como un signo de cáncer y facilita la progresión del cáncer y la metástasis. La supresión de la angiogénesis es una estrategia deseable para el tratamiento del cáncer gástrico (CG). En este estudio, mostramos un papel novedoso de la gastrina en la angiogénesis de CG. Observamos que el tratamiento con gastrina 17 (G17) aumentó la proliferación de células AGS y mejoró la formación de tubos durante la normoxia y la hipoxia. El nivel de expresión de VEGF también aumentó con el tratamiento con G17. Los experimentos sobre el mecanismo mostraron que G17 promovió la expresión de HIF-1 $\alpha$ , lo que posteriormente mejoró la localización nuclear de  $\beta$ -catenina y la activación de TCF3 y LEF1 y finalmente dio como resultado la angiogénesis mediante la regulación positiva de VEGF. Un experimento *in vivo* confirmó que G17 mejoraba la proliferación de células CG y la angiogénesis en el tumor resultante. En conclusión, nuestros hallazgos indican que la gastrina promueve la angiogénesis mediante la activación del eje HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenina/VEGF en CG (Tanga, Wang, Liu y Yan, 2019, s. p.).

Entre los distintos aspectos fisiopatológicos del cáncer, la angiogénesis se reconoce como un signo de progresión de cáncer y, a la vez, es un facilitador de su metástasis. En muchas ocasiones la supresión de la angiogénesis es un abordaje terapéutico deseable para el tratamiento del cáncer gástrico. Al estudiar la gastrina en los casos de cáncer gástrico, se demostró que promueve la angiogénesis activando el eje de factor inducible por hipoxia 1-alfa/Beta-catenina/el factor de crecimiento endotelial vascular, lo que cumple un rol hasta ahora desconocido en la fisiopatología del cáncer gástrico.

La crocina inhibe la migración, la invasión y la transición epitelial-mesenquimatosa de las células de cáncer gástrico a través de la señalización de miR-320/KLF5/HIF-1 $\alpha$ .

Las actividades biológicas de la crocina, uno de los principales compuestos bioactivos del azafrán, incluyen efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antidepresivos y anticancerígenos. Se ha demostrado que la crocina desencadena la apoptosis de las células de cáncer gástrico, pero su efecto sobre la metástasis de las células de cáncer gástrico sigue sin estar claro. El factor 5 similar a Krüppel (KLF5) y el factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) son factores de transcripción importantes en el desarrollo del cáncer gástrico. Se analizó la expresión de KLF5 y HIF-1 $\alpha$  en tejidos y células de cáncer gástrico. Después de la exposición a crocina, las células de cáncer gástrico AGS y HGC-27 se evaluaron con respecto a la migración, la invasión y la transición epitelial-mesenquimatosa (EMT), así como la expresión de KLF5, HIF-1 $\alpha$  y microRNA-320 (miR-320). La vía de señalización miR-320/KLF5/HIF-1 $\alpha$  se convirtió en el centro de una mayor investigación del mecanismo de la crocina en la migración, la invasión y la EMT de las células del cáncer gástrico. La expresión de KLF5 y HIF-1 $\alpha$  se elevó en tejidos y células de cáncer gástrico, y la expresión de KLF5 se correlacionó positivamente con el nivel de HIF-1 $\alpha$  en tejidos de cáncer gástrico. La crocina se asoció con una expresión reducida de KLF5 y HIF-1 $\alpha$ , mientras que aumentó la expresión de miR-320. La crocina también inhibió la migración, la invasión y la EMT de las células de cáncer gástrico. La regulación al alza de KLF5 atenuó la función de la crocina y elevó la expresión de HIF-1 $\alpha$ . El ensayo indicador de luciferasa dual demostró que KLF5 era un gen diana de miR-320. La crocina moduló la expresión de KLF5 a través de la elevación de la expresión de miR-320. En conclusión, la crocina inhibe la EMT, la migración y la invasión de las células de cáncer gástrico, y esta actividad está mediada por la señalización de miR-320/KLF5/HIF-1 $\alpha$  (Zhou, Xu, Shang, Lu y Chen, 2019, s. p.).

En la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas, se ha logrado encontrar que la crocina, el cual es un componente bioactivo del azafrán, tiene varios efectos importantes, entre los cuales se puede destacar efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antidepresivos y anticancerosos. Se

logra demostrar que la crocina puede generar una reducción en la expresión del factor inducible por hipoxia  $1\alpha$  (HIF- $\alpha$ ), una reducción en la expresión de factor 5 similar a Krüppel (KLF-5), mientras que aumenta la expresión del microARN-320 (miR-320). Esta disminución da como resultado una inhibición de la transición epitelio-mesenquimal, migración e invasión de las células de cáncer gástrico.

Enfocar a la vía de señalización de HIF- $1\alpha$  para el tratamiento del cáncer gástrico. El cáncer gástrico es una neoplasia maligna común con alta mortalidad y opciones terapéuticas limitadas. El factor inducible por hipoxia- $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ) es la respuesta clave adaptada a la hipoxia tumoral. En condiciones de hipoxia, la señalización de HIF- $1\alpha$  se activa y es responsable de la biología celular asociada con el metabolismo, la inflamación, la homeostasis vascular y la tumor génesis. Se ha observado la activación de la señalización de HIF- $1\alpha$  en una serie de cánceres, incluido el cáncer gástrico. Además, la expresión de HIF- $1\alpha$  puede inducir una variedad de productos de oncogenes. La manipulación farmacológica de HIF- $1\alpha$  puede proporcionar un enfoque terapéutico novedoso para el cáncer gástrico. En esta revisión, resumimos la información reciente sobre HIF- $1\alpha$  en el cáncer gástrico con un enfoque especial en el mecanismo subyacente a los efectos de señalización de HIF- $1\alpha$  sobre la proliferación, apoptosis, angiogénesis, EMT y resistencia a los medicamentos de las células cancerosas, prediciendo así nuevos agentes terapéuticos para mejor manejo de esta malignidad (Li, Jia y Wang, 2019, s. p.).

Una de las grandes problemáticas que tiene el cáncer gástrico es la cantidad limitada de opciones terapéuticas con las que se cuenta. Esto se debe a que el factor inducible por hipoxia  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ) se activa en condiciones de hipoxia, este es el responsable directo de la biología celular asociada con el metabolismo, inflamación, homeostasis vascular y tumor génesis, que pueden influenciar, de manera directa o indirecta, la expresión de una amplia variedad de oncogén. El objetivo de esta investigación es proporcionar información actual y relevante con respecto a la posibilidad de manipulación farmacológica de la vía de señalización del HIF- $1\alpha$  como posible tratamiento de vanguardia.

El HIF1 $\alpha$  activado de las células tumorales promueve el desarrollo de quimiorresistencia mediante el reclutamiento de macrófagos asociados a tumores productores de GDF15 en el cáncer gástrico.

La quimioterapia es el tratamiento preferido para los pacientes con cáncer gástrico (GC) en etapa avanzada, y el desarrollo de quimiorresistencia es un gran desafío para la eficacia del tratamiento de GC. Los tratamientos de quimioagentes antitumorales reclutan más macrófagos asociados a tumores (TAM), que están muy implicados en el desarrollo de quimiorresistencia, pero el mecanismo molecular subyacente no está claro. Aquí, demostramos que el factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF1 $\alpha$ ) en las células GC se activa con el tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) y da como resultado una acumulación mucho mayor de TAM de tipo M2 que protegen las células tumorales de los agentes quimio. Mecánicamente, en las células GC bajo el tratamiento con 5-FU, se acumulan especies reactivas de oxígeno y luego inducen la activación de la señalización HIF1 $\alpha$  para impulsar la expresión del cuadro 1 del grupo de alta movilidad, lo que conduce a una mayor infiltración de macrófagos en el tumor GC. A su vez, los TAM reclutados exhiben un fenotipo de tipo M2 protegido contra tumores y promueven la quimio resistencia de las células GC a través de la producción del factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15) para exacerbar la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos en las células tumorales. El bloqueo de GDF15 usando un anticuerpo o la inhibición de la FAO de las células tumorales mediante etomoxir dio lugar de forma eficaz a la sensibilidad de las células tumorales al 5-FU. Por lo tanto, nuestro estudio demuestra una visión novedosa en la comprensión de la intercomunicación entre las células tumorales y el microambiente inmunitario y proporciona nuevos objetivos terapéuticos para los tratamientos clínicos del cáncer gástrico (Zhang *et al.*, 2020, s. p.).

En una etapa avanzada del cáncer gástrico el tratamiento de elección es la quimioterapia y uno de sus grandes desafíos en la eficacia es la quimiorresistencia, en esta se encuentran implicados los macrófagos asociados con los tumores (TAM). El factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF 1 $\alpha$ ) se activa con el tratamiento de 5-fluorouracilo, lo que da como resultado una acumulación de TAM tipo M2 y estos preservan a las células tumorales de los quimioagentes.

Lisil oxidasa y factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia: biomarcadores de cáncer gástrico. El cáncer gástrico (CG) es una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Estudios recientes sobre microambientes tumorales han demostrado que el metabolismo tumoral ejerce un papel vital en la progresión del cáncer. Se recogieron un total de 80 muestras de tejido y sangre de 140 pacientes ingresados en nuestro hospital. Se realizó tinción inmunohistoquímica para medir la expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  en tumores y tejidos adyacentes recolectados de pacientes con GC. Se utilizó el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) para detectar los niveles de expresión de ARNm de LOX y HIF1 $\alpha$  en pacientes con GC. Además, se aplicó el análisis de factor único para analizar la relación entre LOX, HIF1 $\alpha$  y el pronóstico de CG. La tinción inmunohistoquímica sugirió que los niveles de expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  aumentaron en los tejidos tumorales de pacientes con GC. El análisis de QRT-PCR indicó que la expresión de ARNm de LOX y HIF1 $\alpha$  también estaba regulada positivamente en los tejidos tumorales, lo que estaba de acuerdo con los resultados anteriores. También detectamos la expresión de estos dos genes en muestras de sangre. El nivel de expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  fue mayor en pacientes con CG que en controles sanos. Un análisis adicional mostró que el nivel de expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  estaba relacionado con las características clinicopatológicas de GC. La expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  aumentó con el número de metástasis en los ganglios linfáticos, la profundidad de infiltración más profunda y las etapas posteriores de metástasis en los ganglios tumorales. El análisis de un solo factor mostró que la alta expresión de LOX y HIF1 $\alpha$  condujo a un mal pronóstico de los pacientes con CG. En conclusión, LOX y HIF1 $\alpha$  pueden usarse como biomarcadores pronósticos y predictivos para GC (Han *et al.*, 2019, s. p.).

El objetivo de esta investigación fue ver si se puede o no usar la lisil oxidasa (LOX) y el factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1) como marcador pronóstico para el cáncer gástrico. A través de la investigación se logra evidenciar como se aumentan los niveles de estos dos marcadores en pacientes con cáncer gástrico, este aumento se presenta no solo en el tejido canceroso, sino también en el ámbito de muestras sanguíneas. Estos son dos mucho más elevados que en pacientes de control sanos, a la vez, logra demostrar que los niveles están todavía más

aumentados en dependencia del número de nódulos linfáticos infiltrados, profundidad de la invasión y estadio de la metástasis, concluyendo que estos en efecto pueden usarse como marcador pronóstico y predictivo de cáncer gástrico.

### **Antecedentes internacionales que se relacionan con la asociación entre el HIF-1 $\alpha$ y *Helicobacter pylori*.**

El factor de virulencia de la ureasa de *Helicobacter pylori* es necesario para la inducción del factor 1 $\alpha$  inducido por hipoxia en las células gástricas.

La infección crónica por *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo de cáncer gástrico y la inducción del factor inducido por hipoxia (HIF), que frecuentemente se asocia con el desarrollo y la progresión de varios tipos de cáncer. Recientemente mostramos que la activación de *H. pylori* de la vía PI3K-AKT-mTOR en células gástricas aumentó la expresión de HIF-1 $\alpha$ . Aquí, identificamos el factor de virulencia de *H. pylori* responsable de la inducción de HIF-1 $\alpha$ . Se identificó un mutante de la cepa *H. pylori* 84-183 con capacidad reducida para inducir HIF-1 $\alpha$ . La tinción con azul de Coomassie de extractos de estas bacterias separados por electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) reveló una expresión deficiente de subunidades de ureasa que se correlacionaba con una actividad de ureasa reducida. Este hallazgo se confirmó en la cepa 26695, donde los mutantes de ureasa no pudieron inducir la expresión de HIF-1 $\alpha$ . Cabe destacar que la inducción de HIF-1 $\alpha$  también se observó en presencia del inhibidor de ureasa ácido acetohidroxámico en concentraciones (de 20 mM) que anularon la actividad de la ureasa en los sobrenadantes de cultivos bacterianos, lo que sugiere que la actividad enzimática de la ureasa no es necesaria para la inducción de HIF-1 $\alpha$ . Finalmente, la preincubación de la línea celular AGS de adenocarcinoma gástrico humano con anticuerpos bloqueadores contra el receptor tipo Toll-2 (TLR2), pero no contra TLR4, evitó la inducción de HIF-1 $\alpha$ . En resumen, estos resultados revelan un papel hasta ahora inesperado para la proteína ureasa en la inducción de HIF-1 $\alpha$  a través de la activación de TLR2 después de la infección de células gástricas por *H. pylori* (Manuel Valenzuela *et al.*, 2019, s. p.).

Se ha logrado demostrar que la activación de la vía de señalización P13K-AKT-mTOR de la *Helicobacter pylori*, es parcialmente responsable de la expresión del factor inducible por hipoxia 1-alfa en las células gástricas. Sin embargo, nuevos resultados han demostrado la asociación del factor de virulencia ureasa de la *H. pylori* como un paso necesario para la expresión de HIF-1 $\alpha$  a través de la activación de los receptores tipo toll-2.

La infección por *Helicobacter pylori* promueve la expresión de Aquaporin 3 a través del bucle ROS-HIF-1 $\alpha$ -AQP3-ROS en la mucosa del estómago: un nuevo mecanismo potencial para la patogénesis del cáncer.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el principal carcinógeno estomacal, pero el mecanismo molecular responsable de la patogenia del desarrollo del cáncer mediado por la infección por *H. pylori* aún no está claro. La acuaporina 3 (AQP3), sobreexpresada en el carcinoma gástrico, tiene un papel crucial en la carcinogénesis y progresión gástrica. Sin embargo, los desencadenantes y las regulaciones precisas para la regulación positiva de AQP3 durante los carcinógenos gástricos también siguen siendo desconocidos. Aquí informamos que la carcinogénesis mediada por la infección por *H. pylori* puede depender mecánicamente de la regulación positiva de la expresión de AQP3 a través de la activación de la vía de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el estómago. Los análisis retrospectivos de muestras clínicas de pacientes con carcinoma gástrico y otras etapas diferentes de enfermedades gástricas indicaron que la expresión de AQP3 se asoció positivamente con la progresión de la enfermedad de la mucosa gástrica y *H. pylori*.

estado de infección también. Además, la infección por *H. pylori* aumentó significativamente la expresión de AQP3 y HIF-1 $\alpha$  y aumentó la cantidad de ROS en células epiteliales gástricas humanas AGS y GES-1. El bloqueo de ROS con inhibidores, NAC y DPI, disminuyó notablemente la expresión de AQP3 y HIF-1 $\alpha$  en células AGS y GES-1 simultáneamente. Además, el aumento de AQP3 en las células se debió mecánicamente a la regulación transcripcional por HIF-1 $\alpha$ . Además, la infección por *H. pylori* ejerció la producción de citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y TNF dependiendo del nivel de AQP3. Es importante destacar que estos nuevos hallazgos *in vitro* se investigaron más a fondo *in vivo* en un modelo infeccioso de ratón *H. pylori*. Nuestros estudios actuales identifican el

vínculo mecánico entre la infección por *H. pylori* y la regulación positiva de AQP3 en la patogénesis del carcinoma gástrico, que implica la activación del eje ROS-HIF-1 $\alpha$  y el bucle ROS-HIF-1 $\alpha$ -AQP3-ROS exacerbado (Wen *et al.*, 2018, s. p.).

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el principal carcinógeno del estómago, pero su patogénesis todavía no está clara, la acuaporina 3 tiene un papel crucial en la carcinogénesis, sin embargo, se desconocen los factores desencadenantes. En este estudio se menciona que la carcinogénesis mediada por *H. pylori* puede depender de la regulación pasiva de las acuaporinas 3 por medio de las especies reactivas del oxígeno; en los análisis de las muestras el *H. pylori* aumentó la expresión de factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  y acuaporinas 3, lo que aumenta las especies reactivas del oxígeno. Su bloqueo con inhibidores disminuyó la expresión en las células gástricas.

#### **Antecedentes internacionales que se relacionan con el cáncer.**

Tasa de cáncer de estómago en América Central y del Sur.

Las tasas de mortalidad por cáncer de estómago en América Central y del Sur (CSA) se encuentran entre las más altas del mundo. Obtuvimos datos de incidencia de cáncer a nivel regional y nacional de 48 registros poblacionales (13 países) y muertes por cáncer a nivel nacional de la base de datos de mortalidad de la OMS (18 países). Estimamos las tasas de incidencia y mortalidad (ASMR) estandarizadas por edad de la población mundial por 100 000 y el cambio porcentual anual estimado para describir las tendencias temporales.

Como resultado, el cáncer de estómago se encontraba entre los 5 cánceres más frecuentemente diagnosticados y una de las principales causas de mortalidad por cáncer. Entre los países de la CSA, la incidencia varió en 6 veces y la mortalidad en 5-6 veces. Los hombres tenían tasas hasta 3 veces más altas que las mujeres. De 2003 a 2007, las ASR más altas se dieron en Chile, Costa Rica, Colombia, Ecuador, Brasil y Perú (varones: 19,2-29,1, mujeres: 9,7-15,1). Las ASMR más altas se dieron en hombres chilenos, costarricenses, colombianos y guatemaltecos (17,4-24,6) y en mujeres guatemaltecas, ecuatorianas y peruanas (10,5-17,1). De 1997 a 2008, la incidencia disminuyó un 4% por año en Brasil, Chile y Costa Rica; la mortalidad se redujo en un 3-4% en Costa Rica y Chile. El 60-96% de todos los

casos de cáncer no se especificaron en relación con el subsitio gástrico, pero, entre los especificados, los cánceres que no son de cardias ocurrieron de 2 a 13 veces más frecuentemente que los cánceres de cardias.

En conclusión, la variación de las tasas puede reflejar diferencias en la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y otros factores de riesgo. La alta mortalidad también puede reflejar deficiencias en el acceso a la atención médica. La alta proporción de casos no especificados exige mejorar los procesos de registro de cáncer (Sierra, Cueva, Bravo y Forman, 2016, s. p.).

Las tasas de mortalidad de cáncer gástrico se encuentran entre las más altas en el ámbito mundial en Centroamérica y América del Sur, se estimaron las tasas de incidencia estandarizada por edad (ASR) y mortalidad (ASMR) y se evidenció que los hombres tenían tasas tres veces más altas que las mujeres. En el periodo 2003-2007 se registraron las ASR más elevadas en Chile, Costa Rica, Colombia, Ecuador, Brasil y Perú. La tasa de mortalidad con un incremento significativo fue en los hombres chilenos, costarricenses, colombianos y guatemaltecos y en las mujeres guatemaltecas, ecuatorianas y peruanas. Para el 2008 se redujo la incidencia y la mortalidad un 4 % en Chile y Costa Rica.

### **Antecedentes nacionales**

#### **Antecedentes nacionales que se relacionan con el *Helicobacter pylori*.**

*Helicobacter pylori* en Costa Rica, más de una década de investigaciones En investigaciones realizadas en el Centro de Investigación en Biotecnología (CIB) en agua de consumo humano de Costa Rica, se analizó un total de 112 muestras de agua potable de 20 cantones situados en áreas de baja y alta incidencia de cáncer gástrico del país. Se logró el cultivo exitoso y la identificación molecular de la bacteria *Helicobacter pylori* con el marcador glmM en el 39% de las muestras de áreas de alta incidencia y en el 7.5% de las muestras de áreas de baja incidencia. Además, se analizaron muestras de agua potable (n = 44) de acueductos costarricense con tratamiento de cloración en áreas seleccionadas con alta prevalencia de cáncer gástrico, así como muestras de agua de consumo humano de Panamá (n = 44) de acueductos que suministran agua no tratada para consumo

humano en la provincia de Chiriquí. En el caso de las muestras de Costa Rica, se determinó que el 79.5% de las muestras fue positivo para *H. pylori*; eliminando valores atípicos, la cuantificación de las bacterias se determinó en  $3,6 \times 10^3$  copias/100 mL de agua. Para Panamá, se determinó que el 86% de las muestras fueron positivas para la presencia de *H. pylori* con un valor de  $3.3 \times 10^2$  copias/100 mL agua. La diferencia en los valores entre los acueductos en ambos países reveló una distribución ambiental de las bacterias de interés epidemiológico en cada caso, que puede explicar la diferencia entre las tasas de cáncer gástrico entre ambos países (Montero Campos, 2019, s. p.).

Esta investigación se centra en un análisis epidemiológico de la presencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), no solo en la población humana costarricense, sino también en el agua que se usa para beber diariamente. La investigación logra demostrar que en Costa Rica 79.5 % de la población estudiada tiene infección con *H. pylori* y, a la vez, se logra cuantificar la cantidad de bacterias, lo que da como resultado  $3,6 \times 10^3$  copias/100 ml de agua, mientras que en Panamá las tasas fueron menores, esto puede explicarse de acuerdo con las diferencias ambientales de las bacterias en cada país.

Esta investigación se centra en un análisis epidemiológico de la presencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), no solo en la población humana costarricense, sino también, en el agua que se usa para beber diariamente, la investigación logra demostrar que en Costa Rica 79.5% de la población estudiada tiene infección con *H. pylori*, y a su vez, se logra cuantificar la cantidad de bacterias, dando por resultado  $3,6 \times 10^3$  copias/100 mL de agua, mientras que en Panamá las tasas fueron menores, esto podría explicarse acorde a las diferencias medio-ambientales de las bacterias en cada país.

Caracterización clínica y epidemiológica de la población tamizada en el centro de detección temprana de cáncer gástrico, Costa Rica: período 1996-2015. Su objetivo es describir características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tamizados en el Centro Detección Temprana de Cáncer Gástrico (CDTCG) del Hospital Max Peralta de Cartago. Hubo 33020 pacientes tamizados. La razón de masculinidad fue de 0.58, y la edad promedio global 54 años. El 2,73% fue diagnosticado con cáncer

gástrico. Varios antecedentes y síntomas fueron factores de riesgo: edad mayor de 65 años (OR= 3,33; IC 95%: 1,60-6,91), vómito (OR= 2,48; IC 95%: 1,49-4,13), pérdida de apetito (OR= 2,27; IC 95%: 1,58-3,25) y dolor de estómago (OR= 1,81; IC 95%: 1,27-2,58), así como los antecedentes de fumado (OR= 1,41; IC 95%: 0,93-2,13) y de otro tipo de cáncer (OR= 3,46; IC 95%: 1,75-6,83). Por otro lado, factores protectores fueron el sexo femenino (OR= 0,45; IC 95%: 0,32-0,65), ardor gástrico (OR= 0,56; IC 95%: 0,40-0,80) y antecedente personal de cardiopatía (OR= 0,45; IC 95%: 0,24-0,83). En conclusión los factores asociados al cáncer gástrico de la población atendida por el CDTCG concuerdan, en su mayoría, con lo reportado en la literatura. Tener la certeza de ellos y su magnitud, son fundamentales en la detección temprana y el tamizaje en la atención primaria en salud. Futuras investigaciones respecto a cómo afectan estos factores la sobrevida en los pacientes intervenidos por esta patología quedan pendientes (Meneses *et al.*, 2018, s. p.).

Este es un estudio epidemiológico realizado en Costa Rica, el cual busca caracterizar la clínica nacional para un mejoramiento en la detección temprana del cáncer gástrico, a través del estudio se logra caracterizar aspectos clínicos relevantes. Por ejemplo, un factor de riesgo importante en este estudio fue la edad por encima de 65 años (OR= 3,33; IC 95 %:1,60-6,91) mientras que ser del sexo femenino, parece proveer de un factor protector a padecer este cáncer (OR= 0,45; IC 95 %:0,32-0,65).

*Helicobacter Pylori: Patologías Relacionadas y Conducta Terapéutica* El *Helicobacter pylori* es una bacteria gran negativa, relacionada con gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico, que tiene una distribución mundial. Muchos pacientes son asintomáticos. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos de los últimos 5 años, donde la temática principal, estuviera relacionada con las características del microorganismo para producir enfermedad y con los diferentes tratamientos utilizados. Se realizó una búsqueda de las características de la bacteria, los mecanismos patológicos relacionados con las enfermedades, así como los diferentes tratamientos que se han utilizado para valorar el más eficiente. El principal resultado fue que la *Helicobacter pylori*, produce una ureasa, toxinas y

lipopolisacáridos, que están relacionados con la patogenia de las enfermedades que produce. Se ha usado para su tratamiento la terapia triple y la cuádruple, sin embargo, logra erradicarlo en diferentes porcentajes, a pesar de la resistencia del microorganismo a los antibióticos utilizados y la terapia triple es la más usada, aunque se ha visto que la eficacia es mayor en el tratamiento secuencial que en el triasociado (Martínez y Marín, 2017, s. p.).

Esta investigación recoge datos que se relacionan con las distintas patologías que se desarrollaron por la *Helicobacter pylori* y busca brindar herramientas para un abordaje terapéutico adecuado. Se destaca que la terapia triple, la cual es la que más se utiliza, es un abordaje óptimo, a pesar de no tener tanta eficacia como el tratamiento secuencial.

### **Anatomía del estómago**

El estómago es el órgano encargado de almacenar, mezclar y digerir los alimentos, este tiene una forma dinámica, cambiante acorde a la función que este desempeñando, y varía de persona a persona, clásicamente ha sido descrito como una forma en J, es la porción más dilatada del sistema digestivo, se encuentra entre el esófago y el duodeno, se localiza en el cuadrante superior e izquierdo del abdomen, ocupa parte del epigastrio, región umbilical y hipocondrio izquierdo; posee dos curvaturas, una mayor, que forma el borde convexo, más largo de todo el estómago y una curvatura menor la cual es el borde cóncavo y más corto del estómago y tiene una capacidad de almacenaje entre los 1500 y 2000cc.

Se divide en cuatro regiones anatómicas, la primera es el cardias, se encarga de unir el esófago con el estómago, la siguiente porción, el fundus conformado por la parte del estómago dilatada o con forma de cúpula situada a la izquierda del cardias, el cuerpo que es la porción más grande y se extiende hasta el nivel de la incisura angularis situado en la curvatura menor cerca del píloro y contiene las glándulas fúndicas, y por último esta la porción pilórica subdividida en el antro y el píloro, donde se comunica con el duodeno y está encargada de controlar la evacuación del contenido gástrico a través del orificio pilórico en el duodeno.

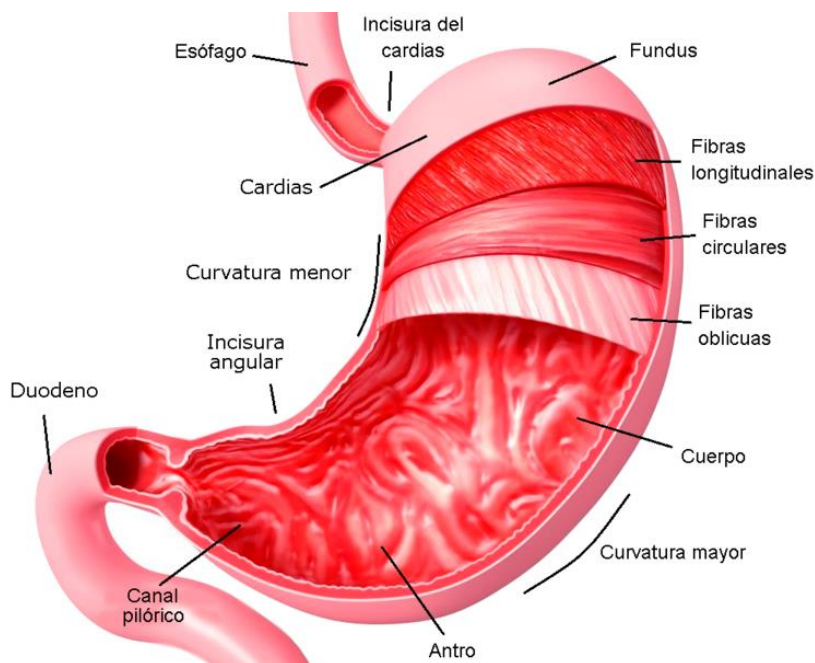
Internamente el estómago contiene pliegues gástricos, los cuales aparecen cuando la mucosa gástrica se contrae. Estos pliegues son más notables hacia la porción

pilórica y a lo largo de la curvatura mayor. Cuando se da la deglución, entre estos pliegues se forman un canal gástrico a lo largo de la curvatura menor.

El estómago posee una amplia red de irrigación que nacen, en su mayoría, a nivel del tronco celiaco, la arteria gástrica izquierda da irrigación a la curvatura menor del estómago; de la arteria esplénica nace una rama gástrica posterior la cual irriga la pared posterior del estómago y el fundus gástrico, a su vez, del hilio esplénico, nace la gastro-epiploica izquierda la cual se encarga de irrigar la curvatura mayor del estómago; y las arterias gástricas cortas, que se encargan de irrigar el fundus gástrico. La arteria gástrica derecha nace de la arteria hepática común, y esta irriga la porción derecha de la curvatura mayor del estómago, a su vez, de la arteria hepática común, nace la arteria gastroduodenal la cual va a dar la rama gastro-epiploica derecha (irriga porción derecha de la curvatura mayor del estómago).

El drenaje venoso está dado por las venas gástricas derecha e izquierda, la cuales transcurren paralelamente a las arterias. Todas ellas desembocan en el sistema porta-hepático venoso.

El estómago se encuentra inervado parasimpáticamente por el tronco vagal anterior y posterior, principalmente por el nervio vago izquierdo y derecho respectivamente. Mientras que su inervación simpática proviene de los segmentos medulares que van desde T6 hasta T9 (Dalley, Agur y Moore, 2019, s. p.).



*Figura 5*

Anatomía del estómago, obtenido de MED2013-6

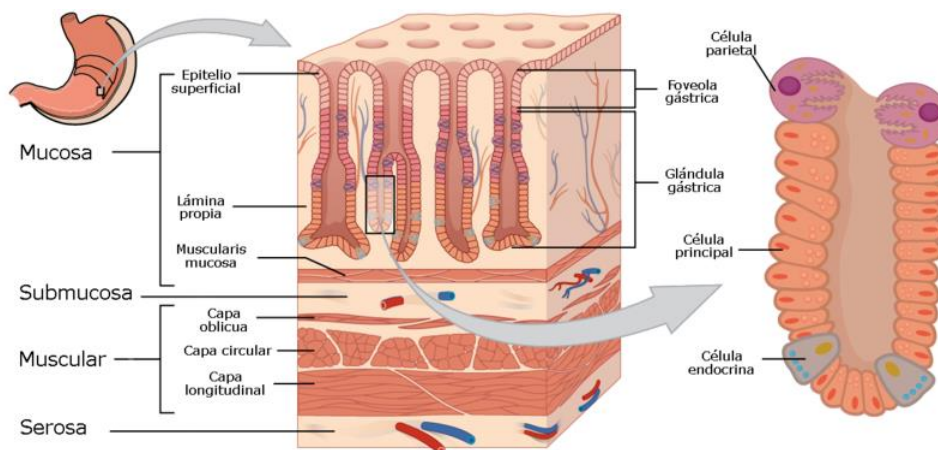
### **Histología del estómago**

Según Johnson (2018):

Histológicamente el estómago está formado por cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular externa y serosa. La capa mucosa está revestida por un epitelio cilíndrico simple mucosecretante que tapiza la superficie interna del estómago y la protege de la abrasión de los alimentos. Se encuentran células parietales que son productoras de ácido clorhídrico (HCl) cuya función es iniciar la digestión y eliminar patógenos y factor intrínseco que se encarga de la absorción de vitamina B12, células principales que segregan pepsinógeno para digerir proteínas, entre otras como células G que secretan gastrina y estimulan las células parietales y las células D, somatostatina que se encargan de inhibir las células parietales.

La submucosa está formada por tejido conectivo denso no modelado, contiene el plexo submucoso constituido por vasos sanguíneos y fibras nerviosas; la capa muscular externa está compuesta por tres capas de músculo liso, una longitudinal externa, una circular media y una interna oblicua, entre las capas musculares se

encuentra el plexo mientérico de Auerbach compuesto por fibras nerviosas que coordinan las contracciones estomacales. Por ultimo y la capa más externa, la serosa formada por mesotelio (s. p.).



*Figura 6*

Histología del estómago, obtenido de College, 2018

### **Fisiología del estómago**

De acuerdo con Johnson (2018):

La motilidad del estómago se va a dividir en dos regiones, la región proximal y la distal, éstas son responsables de las contracciones que conducen a la mezcla y propulsión hacia el duodeno.

La actividad motora de la región proximal es la acomodación del material ingerido, las contracciones son débiles y las presiones son iguales a la presión intraabdominal con cambios de presión tónica superpuestos, estos cambios son principalmente de baja amplitud con una duración aproximada de un minuto; éstas contracciones tónicas dan como resultado la acomodación del contenido gástrico y la impulsa hacia el estómago caudal. El conocimiento sobre la regulación de las contracciones es limitada, tanto la gastrina como la colecistoquinina las disminuyen, sin embargo, solo la colecistoquinina parece ser fisiológico.

El estómago en ayunas se encuentra en su mayoría inactivo, después de comer suceden continuamente contracciones fásicas de intensidad variable, estas comienzan en la parte media del estómago y se mueven hacia la unión

gastroduodenal, a medida que se acercan a la unión aumentan en fuerza y velocidad y cada una tiene una duración entre 2 – 20 segundos y la frecuencia máxima por minuto es de tres contracciones. Las presiones en la región caudal se encuentran cerca de los niveles intraabdominales.

La función de las contracciones en la región caudal es principalmente mezclar e impulsar el contenido gástrico, a medida que el contenido se acerca a la unión gastroduodenal, la onda peristáltica aumenta la velocidad superando el contenido gástrico e impulsando la mayor parte al cuerpo del estómago, esta retroimpulsión provoca una mezcla completa del contenido gástrico y reduce el tamaño de las partículas sólidas. Las células del músculo liso tienen un potencial de membrana que fluctúa rítmicamente, estas se denominan ondas lentas y se componen de un potencial de impulso inicial y un potencial de meseta secundario.

Se ha evidenciado que las ondas lentas inician contracciones significativas de la musculatura cuando el potencial de meseta excede un umbral, cuanto mayor sea la amplitud de meseta mayor será la fuerza de contracción; puede ir acompañado de potenciales de pico que son oscilaciones rápidas superpuestas, y a su vez pueden iniciar contracciones en su mayoría en el músculo del antro caudal (s. p.).

### **Fisiopatología del estómago**

Una infección por *Helicobacter pylori* causa una inflamación crónica de la mucosa gástrica, debido a que esta posee enzimas capaces de interferir con la protección de la mucosa. La infección crónica puede causar atrofia gástrica, úlcera péptica y un mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico.

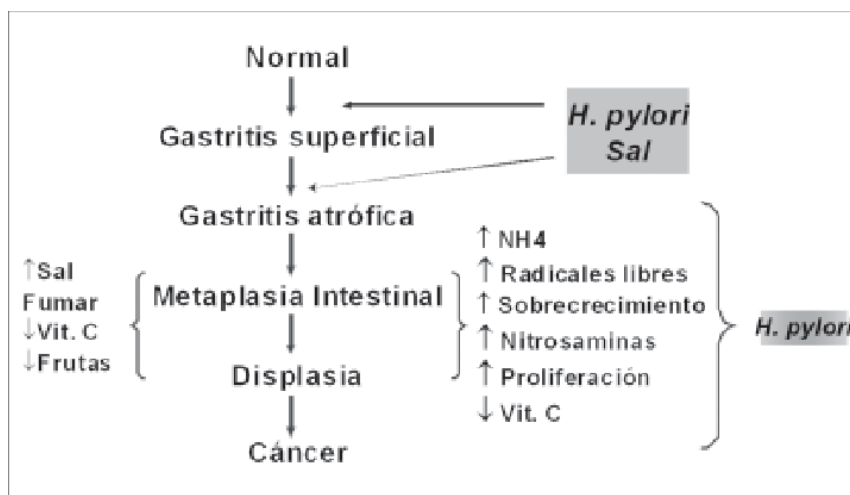


Figura 7

Modelo de Pelayo Correa sobre el desarrollo de cáncer gástrico, obtenido de Correa

### Definición de *Helicobacter pylori*

De acuerdo con Francis, Torres y Cossio (2015):

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), es una bacteria gramnegativa, que pertenece al género *Helicobacter*, tiene forma de bacilo curvo, espiral o fusiforme lo cual permite una gran movilidad, presentan flagelos monopolares únicos o múltiples que les permite atravesar la capa de moco gástrico; son catalasa, oxidasa y ureasa positivo. Se pueden dividir en dos grupos, gástricas que colonizan principalmente el estómago y enterohepáticas que colonizan los intestinos (s. p.).

El *H. pylori* es un parásito obligado, se beneficia de otra especie y no se encuentra en forma libre en la naturaleza, el ser humano es el principal reservorio de este patógeno.

### Patogenia de *H. pylori*.

De acuerdo con Jawetz (2020):

El moco gástrico es relativamente impermeable al ácido y tiene una fuerte capacidad amortiguadora, en el lado del lumen del moco el pH oscila entre 1 y 3, en el lado epitelial el pH es aproximadamente 5-7; el *H. pylori* crece óptimamente a un pH de 6 a 7, este se encuentra cerca de la capa epitelial por su pH e involucra

varios factores para poder superar el ambiente ácido, creando un microambiente alcalino y así protegerse del ambiente acidófilo del estómago [...].

El *Helicobacter pylori* utiliza su actividad ureasa, la actividad de esta a nivel intracelular y en la superficie de la célula permiten una descomposición de la urea en amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) y dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), el  $\text{NH}_3$  se convierte en amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) y es expulsado de la célula bacteriana neutralizando el ácido gástrico creando el microambiente alcalino mencionado (s. p.).

De acuerdo con Barragán Vidal, Gutiérrez-Escobar y Castiblanco Robayo (2014):

Esta bacteria cuenta con más de 30 proteínas de adhesión para facilitar la misma, entre ellas se encuentran la proteína A de unión al antígeno en la sangre (BabA), que se une al receptor Lewis b fucosilado en las células epiteliales gástricas, SabA para la unión a Lewis X, entre otras que no se conoce el receptor específico de la proteína que codifican; estas adhesinas se han relacionado con la presencia de patologías gástricas ya que contribuyen a la inflamación y el daño epitelial (s. p.).

Según Jawetz (2020):

Además el *H. pylori* libera toxinas que producen daño tisular entre las que se pueden mencionar esta la mucinasa, la fosfolipasa, la proteína A activadora de neutrófilos, la proteína de choque térmico 60, la proteína A del gen asociado a la citotoxina (CagA) y la citotoxina A vacuolizante (VacA), ambos son responsables de la inflamación y el daño tisular. La CagA es secretada y luego translocada a las células epiteliales gástricas a través de un sistema de secreción, induce la producción de interleucina 8 (IL-8), lo que lleva a la atracción de neutrófilos interfiriendo con la estructura de las células epiteliales; varios estudios indican que está directamente asociada con gastritis aguda, desarrollo de úlceras gástricas y de cáncer gástrico. La VacA afecta el equilibrio entre la muerte celular y la proliferación, y también actúa como un activador de la inflamación aguda mediada por IL-8 (s. p.).

Jawetz (2020) establece que la infección por: “*H. pylori* es un factor de riesgo independiente conocido para el desarrollo de gastritis atrófica, enfermedad de úlcera gástrica, adenocarcinomas gástricos y linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT)” (s. p.).

### **Manifestaciones clínicas de *H. pylori*.**

La mayoría de las personas con una infección con *H. pylori* son asintomáticas, pero cuando se presenta, los signos y síntomas más comunes en una infección aguda son el dolor abdominal, dispepsia, náuseas, pérdida de apetito y de peso involuntaria. La infección crónica puede provocar atrofia gástrica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico de células B de bajo grado.

### **Diagnóstico de *H. pylori*.**

De acuerdo con Frías Ordoñez y Otero Regino (2017):

Los métodos diagnósticos para *H. pylori* se pueden dividir en métodos invasivos y no invasivos, en las pruebas endoscópicas se puede mencionar la histología que es el Gold standard de diagnóstico con una sensibilidad 95% y especificidad 98% y es el método de elección para detectar lesiones pre malignas; el test rápido de ureasa en el cual la muestra se coloca en un dispositivo que contiene urea y un medidor de pH; y por último el cultivo microbiológico que es muy específico pero insensible dado a la dificultad de aislar el patógeno. En los métodos no endoscópicos se encuentra la serología por ELISA que tiene como desventaja que permanece positiva meses, incluso años luego de un tratamiento exitoso; la prueba de urea de carbono en aliento con un isotopo reactivo de carbono; y la prueba de antígeno fecal que es la estrategia más costo/efectiva para su erradicación (s. p.).

### **Tratamiento de *H. pylori*.**

Según Vicén Pérez, Gallego Uriel, Martín-Arroyo y Aguilar Shea (2020):

La terapia triple clásica es la más recomendada si la resistencia a la claritromicina es menor a 15%, está consiste en omeprazol 20 mg dos veces al día (BID), más amoxicilina 1 gramo BID, más claritromicina 500 mg BID por 14 días, en casos de

pacientes alérgicos se puede sustituir la amoxicilina por metronidazol, si las tasas de resistencia superan el 15%, se recomienda una terapia cuádruple que se basa en subsalicilato de bismuto 524 mg cuatro veces al día (QID), metronidazol 250 mg QID, tetraciclina 500 mg QID y omeprazol 20 mg BID de 10 a 14 días (s. p.).

### **Definición de cáncer gástrico**

Océano Mosby (2005) define al cáncer como: “Neoplasia caracterizada por el crecimiento incontrolado de células anaplásicas que tienden a invadir el tejido circundante y metastizar a puntos distantes del organismo” (p. 195). El cáncer gástrico es un término general con el que se denomina a cualquier tumor que surge de las células de alguna de las capas del estómago, alrededor del 95 % son adenocarcinomas que se originan a partir de las células glandulares en la mucosa gástrica, otros tipos histológicos de menor incidencia son los linfomas, los sarcomas, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), los tumores neuroendocrinos y los melanomas.

### **Etiología de cáncer gástrico.**

De acuerdo con Francisco, Eduardo y Juan (2015):

A pesar de que la etiología de cáncer gástrico es multifactorial, el *Helicobacter pylori* se considera su principal causa, la Organización mundial de la salud (OMS) clasifico a la bacteria *H. pylori* como carcinógeno tipo I, debido a que produce gastritis crónica, atrófica, metaplasia intestinal (s. p.).

Para crear un ambiente pro oncogénico el *H. pylori* necesita un huésped genéticamente susceptible, un ambiente gástrico favorable y una cepa bacteriana virulenta, la mayoría de la población porta los genes cagA y vacA.

### **Cuadro clínico de cáncer gástrico.**

Según Buján Murillo, Bolaños Umaña, Mora Membreño y Bolaños Martínez (2020):

Los primeros síntomas suelen ser similares a los de una úlcera péptica, principalmente un ardor y dolor abdominal, por consiguiente, si las molestias de la úlcera no desaparecen con el tratamiento puede indicar cáncer. El paciente puede presentar plenitud posprandial, anemia por deficiencia de vitamina B12 o

deficiencia de hierro que puede manifestarse como debilidad y cansancio; también puede aparecer náuseas, regurgitación, vómito, hematemesis y melena.

El cáncer gástrico se presenta en estadios tempranos como una enfermedad asintomática, pero a medida que avanza pueden hallarse banderas rojas en la enfermedad como pérdida de peso y anemia (s. p.).

### **Diagnóstico de cáncer gástrico.**

Cárdenas-Martínez, Cárdenas-Dávalos y Játiva-Sánchez (2021):

Para realizar un correcto diagnóstico se necesita una buena y completa historia clínica y examen físico, acompañado de pruebas de laboratorio como una analítica sanguínea para determinar si existe anemia. Una endoscopia es el método de elección ya que permite observar el esófago, estómago e intestino delgado, así como extraer muestras de tejido, también se puede realizar un ultrasonido endoscópico que permite observar la pared del estómago y la diseminación y las menos frecuentes son la tomografía computarizada, resonancia magnética y laparoscopia (s. p.).

### **Tratamiento de cáncer gástrico.**

El único tratamiento eficaz para el cáncer gástrico es la resección, la cual puede ser endoscópica en casos de cáncer incipiente o quirúrgica cuando no se puede llevar a cabo la cirugía el tratamiento alternativo es la quimioterapia o radioterapia.

### **Definición de hipoxia**

La hipoxia se define como una disminución transitoria o permanente de la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) en algún área del organismo y como consecuencia puede generar daño tisular según la capacidad de reperfusión.

### **Definición de factor inducible por hipoxia.**

La respuesta a la hipoxia se regula por el factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1), es un heterodímero formado por dos subunidades, la subunidad alfa ( $\alpha$ ) que es inducible y la beta ( $\beta$ ) constitutiva también conocida como translocador del receptor para aril hidrocarburos. Ambas se

expresan constitutivamente, pero en condiciones de normoxia la subunidad alfa se degrada rápidamente por la ubiquitina que es la proteína reguladora.

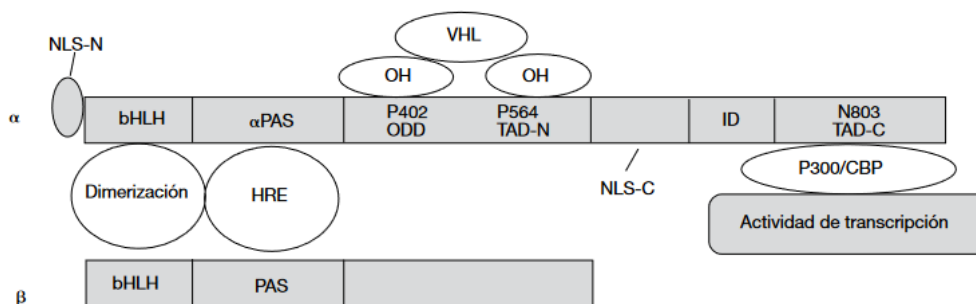
### **Estructura molecular del factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$ .**

De acuerdo con Basain Valdés *et al.* (2017):

El gen de HIF-1 $\alpha$  está localizado en el cromosoma 14q21-24, que contiene 15 exones, en los extremos N-terminal (aminoácidos 1-390), contiene dominios de tipo hélice-lazo-hélice básico (bHLH) y Per-Arnt-Sim (PAS), los cuales son esenciales para la dimerización y la unión al ADN [...].

En el C-terminal contiene dos dominios de transactivación (TADs), aminoácidos 531-575 y 786- 826, que están separados por una secuencia de aminoácidos (575-786) que inhiben la transactivación. Hay dos señales de localización nuclear (NLSs), una en la región C-terminal (aminoácidos 718 – 721), y la N-terminal (aminoácidos 17-33), pero el responsable de la acumulación nuclear es la C-terminal, este tiene como función señalar la translocación del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  para el núcleo, la interacción con el coactivador p300 y la estabilización proteica [...].

En el dominio de la degradación oxígeno-dependiente (ODD) del HIF-1 $\alpha$ , los restos de prolina tiene un significativo impacto en la estabilidad de la proteína en condiciones de normoxia, porque cuando están hidroxiladas posibilitan el reconocimiento por la proteína Von Hippel Lindau (pVHL) y la activación posterior de la vía de degradación de la ubiquitina regulando la actividad de transcripción de genes HIF-1 $\alpha$  por la tensión de oxígeno celular (s. p.).



*Figura 8*

Estructura molecular de HIF-1 $\alpha$ , obtenido de Fraga, Ribeiro y Medeiros, 2009

### **Regulación de la síntesis del HIF-1A.**

De acuerdo con Boticario y Cascales (2010):

La unión de un factor de crecimiento al receptor de tirosina quinasa activa las vías fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). PI3K, a su vez activa la serina/treonina quinasa (ATK) y mTOR. En la vía MAPK, la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), se activa por la quinasa MAP/ERK (MEK). ERK, a su vez, activa MNK. ERK y mTOR fosforilan la p70S6 quinasa (S6K), que fosforila a la proteína ribosómica S6, y a la proteína de unión al factor eucariótico de iniciación de la traducción 4E (elf-4E, (4E-BPI). La unión de 4E-BPI a elf-4b inactiva a la última, al inhibir la traducción dependiente de ARNm. La fosforilación de 4E-BPI previene su unión a elf-4E y estimula su actividad directamente. El efecto de la señalización por el factor de crecimiento se refleja en un incremento en el rimo al cual un subgrupo de ARNm en la célula, incluyendo HIF-1A ARNm, se traduce en proteínas (s. p.).

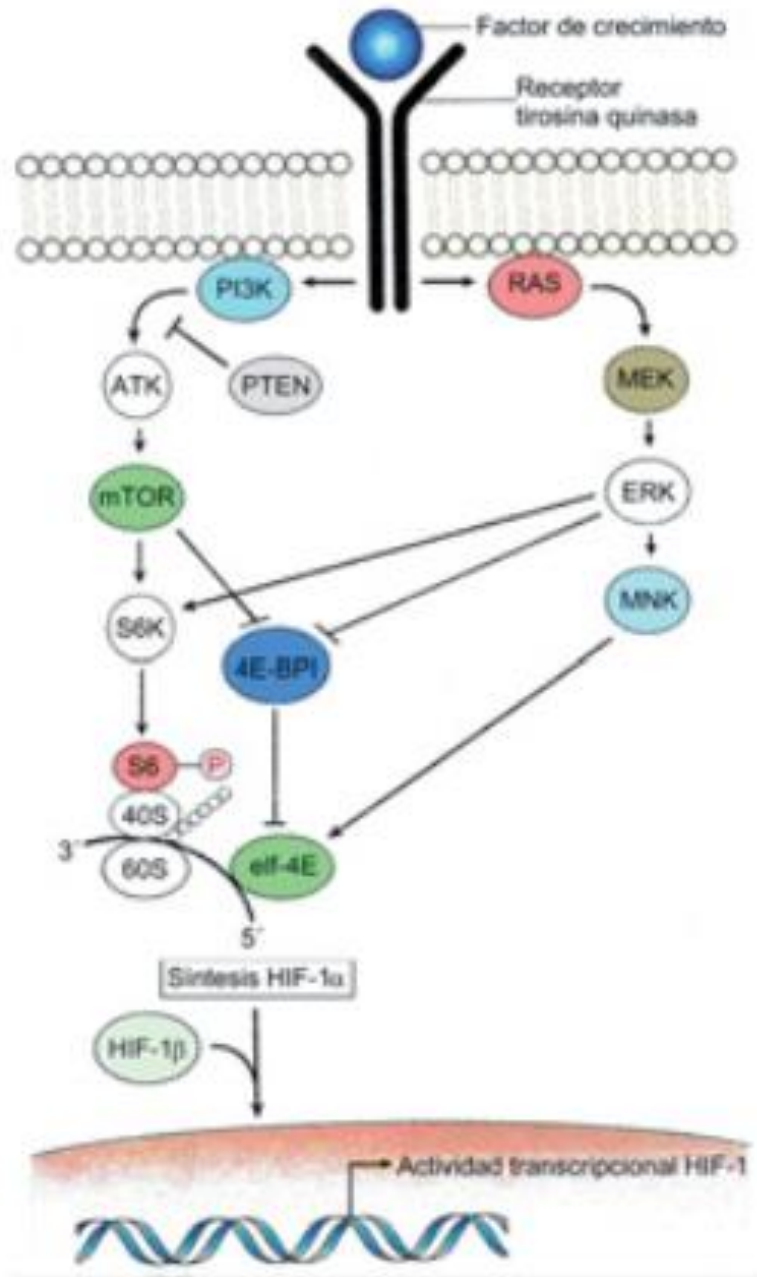


Figura 9

Regulación de la síntesis de la proteína HIF-1 $\alpha$ , obtenido de Boticario y Cascales, 2010

### Funciones del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$ .

De acuerdo con Fraga, Ribeiro y Medeiros (2009):

El factor inducible por hipoxia  $1\alpha$ , tiene un papel principal en los mecanismos fisiológicos homeostáticos y en los etiopatológicos; está implicado en la homeostasis del oxígeno, respuesta a la hipoxia, a la isquemia y el cancer. Debido a que su función es regulada por factores de crecimiento y alteraciones genéticas involucradas en la progresión tumoral, actúa sobre genes diana.

La reoxigenación local provocada por la reutilización de los vasos aberrantes, estimulan cambios súbitos de hipoxia y reoxigenación como consecuencia de la angiogénesis local. El ambiente tumoral se caracteriza por una fluctuación de hipoxia y privación de nutrientes que conlleva a la adaptación genética y epigenética, aumentando la capacidad de invasión y metastización; estas adaptaciones a la hipoxia tornan a los tumores con una mayor resistencia a los tratamientos farmacológicos volviéndose difíciles de tratar.

La hipoxia tumoral genera radicales libres de oxígeno (ROS), aptos para estabilizar el HIF- $1\alpha$  e inducirlo junto al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); una vez constituida la hipoxia hay una respuesta celular para evitar la apoptosis, activando el factor de transcripción HIF- $1\alpha$ , asimismo, generando elementos de respuesta a hipoxia y simultáneamente la activación de oncogenes, aumento de la vascularización con producción de VEGF, aumento del transporte de glucosa (GLUT1) y la actividad de la anhidrasa carbónica (s. p.).

En la revisión bibliográfica Fraga, Ribeiro y Medeiros (2009), mencionan que:

HIF actúa sobre los genes codificadores de la eritropoyetina, transferrina, endotelina-1, sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS), hemooxigenasa 1, factor de crecimiento insulínico-2 (IGF-2), proteína de unión 1, 2 y 3, al factor de crecimiento insulínico (IGFBP 1, 2, 3), transportadores de glucosa (GLUT) y enzimas glucolíticas, promoviendo la adaptación metabólica a la hipoxia (s. p.).

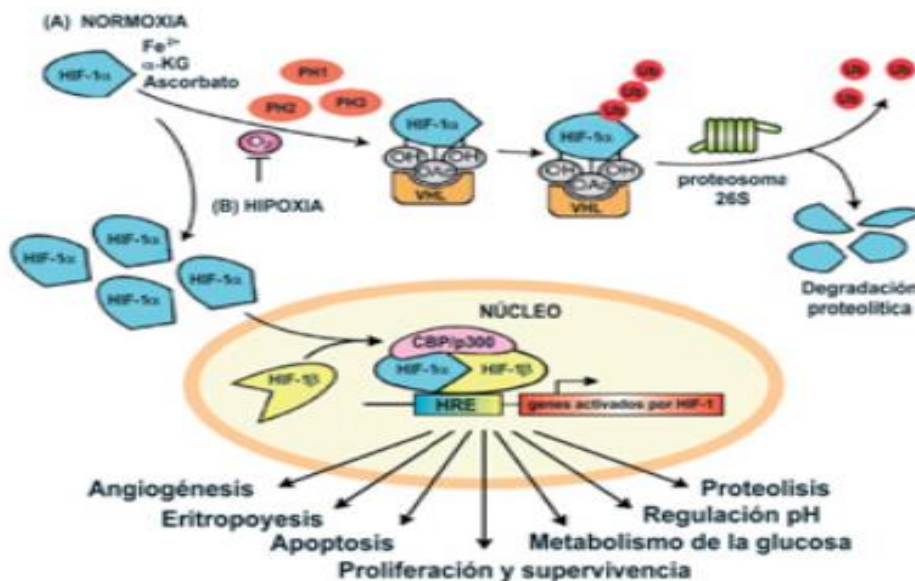


Figura 10

Funciones del HIF-1<sup>α</sup>, obtenido de Boticario y Cascales, 2010

### Asociación del factor inducible por hipoxia y *H. pylori* en el cáncer gástrico.

Existe una posible asociación entre la *H. pylori* y el HIF-1 $\alpha$ , ya que esta bacteria puede generar especies reactivas de oxígeno, estas especies pueden expresar la HIF-1 $\alpha$  todavía en condiciones normales de oxígeno, principalmente, las especies reactivas de oxígeno producidos por el gen A asociado con citotoxina puede producir estabilización de este factor y con esto, su acumulación en células del cáncer gástrico.

Aunado a lo anterior, otro aspecto importante es que la infección por *H. pylori*, hace que las células epiteliales produzcan óxido nítrico. Este óxido nítrico se demuestra que puede interferir en el proceso de degradación del HIF-1 $\alpha$ , lo que hace que este se acumule todavía más.

Todo este acumulado generado de HIF-1 $\alpha$  hace que exista una angiogénesis mayor, lo cual promueve la progresión del cáncer gástrico. A la vez, este factor puede, a través de interacciones proteína-proteína, trastornar la función del p53, lo que da como resultado, una mayor división cancerígena, una mayor vascularización y una menor oposición del huésped al cáncer, lo que da entonces un peor pronóstico.

### Capítulo III. Marco metodológico

#### Elaboración de fuentes de información

La investigación se basó en la búsqueda en diferentes sitios de revisión bibliográfica y entre ellos se encuentra American Association for Cancer Research, Annals of Internal medicine, British Journal of Cancer, Cancer Communications, Carcinomas, Clinical Cancer Research, Dominio de las Ciencias, Elsevier, Gastroenterología por Eduardo Pérez, Gastroenterología por Nahum Méndez-Sánchez, Harrison principios de medicina interna, Journal of Biomedical Science, Journal Digestive Diseases, Journal of Surgical Oncology, Microbiología Médica por Stefan Riedel, Ministerio de Salud de Costa Rica, Molecular Biology Reports, Oncology, Revista Chilena de cirugía, Revista Clínica de Medicina de Familia, Revista de Biología Tropical, Research Gastric Cancer Association, Revista Javeriana, The FEBS Journal, The International Gastric Cancer Association and The Japan, TumorBiology y World Journal of Gastroenterology.

#### Enfoque

El enfoque de la presente investigación se decide por uno cualitativo, definido por Hernández Sampieri (2014) como aquel que se selecciona cuando: “El propósito es examinar la forma en la que los individuos perciben y experimentan los fenómenos que los rodean profundizando en sus puntos de vista, interpretaciones y significados” (p. 358). El total de los artículos que se seleccionó comprende investigaciones científicas, revisiones de documentos o publicaciones de organismos internacionales, nacionales y libros de texto.

#### Diseño de la investigación

El diseño de la investigación se basa en la teoría fundamentada, esta se lleva a cabo mediante la revisión de diferentes fuentes bibliográficas de alto prestigio. Etnográficamente, esta investigación compara la literatura existente en el ámbito nacional e internacional sobre el cáncer gástrico, donde su incidencia es mayor. Además, las publicaciones revisadas no hacen diferenciación de edad, sexo, raza o etnia.

Desde la perspectiva fenomenológica, este trabajo se basa en describir el factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  y la *Helicobacter pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico. Este factor permite la

adaptación metabólica en ausencia de oxígeno, controlando proteínas involucradas en la angiogénesis, glucolisis, invasión, apoptosis y resistencia a fármacos.

La investigación-acción es un enfoque que se utiliza en el presente trabajo, ya que en este se hace una revisión bibliográfica amplia para definir el factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$ , encontrar sus interacciones y definir su funcionabilidad en el desarrollo del cáncer gástrico. Con este trabajo se pretende demostrar su asociación y que, de esta manera, mejore el conocimiento actual con respecto a esta patología.

El enfoque narrativo se presenta en la investigación en tres aspectos importantes. El primero de ellos son las descripciones en el papiro de Smith, del año 1600 a. C., donde describe ocho casos de úlceras, tumores, removidos por cauterio. Posteriormente, en el año 1500 a. C. en el papiro de Ebers se presenta una mejor descripción de las lesiones.

El segundo aspecto para destacar en el enfoque narrativo de esta revisión es el descubrimiento del factor inducible por hipoxia 1- $\alpha$ , el cual fue identificado por *error* cuando Gregg L. Semenza y Guang L. Wang investigaban los aspectos epigenéticos de la eritropoyetina. El tercer aspecto corresponde a las descripciones microbiológicas de la *Helicobacter pylori*, donde a través de su mecanismo de acción esta puede estabilizar el factor, impidiendo su degradación acelerada.

La revisión se centró en artículos que provén datos útiles con respecto a los aspectos fisiopatológicos del cáncer gástrico, aspectos fisiológicos del factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  y aspectos microbiológicos relevantes de la *Helicobacter pylori*. Se utilizaron artículos de los Estados Unidos de Norteamérica, Costa Rica, México, Chile, Perú, China, Japón, Inglaterra y Taiwán.

### **Muestreo cualitativo**

El enfoque cualitativo se basa en un muestreo experto, el cual se sustenta mediante la obtención de artículos de revistas de prestigio, libros e investigaciones, las cuales ayudan a sustentar la teoría, a través de la información obtenida de estos. Debido al enfoque de la investigación, los artículos que se utilizan no separan la población por edad o sexo, por lo tanto, son muestras diversas. El muestreo teórico o conceptual se utiliza en el momento de definir aspectos teóricos con bibliografía tanto nacional como internacional.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

A continuación, se definen los criterios de inclusión y exclusión de este estudio.

### **Criterios de inclusión.**

Los criterios de inclusión son:

- Artículos relevantes sobre el factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$ .
- Bibliografía de importancia de *Helicobacter pylori*.
- Literatura de interés respecto al cáncer gástrico.
- Incidencia del cáncer gástrico en el ámbito nacional.
- Artículos en idiomas español e inglés.
- Países como Estados Unidos de Norteamérica, Costa Rica, México, Chile, Perú, China, Japón, Inglaterra y Taiwán.

### **Criterios de exclusión.**

Los criterios de exclusión son:

- Artículos de importancia del tema de investigación con varios años de antigüedad.
- Artículos en otros idiomas a los mencionados.
- Artículos que hablen sobre otros tipos de cáncer que no sea el cáncer gástrico.
- Artículos sobre el *Helicobacter pylori* que no se relacionen con cáncer gástrico.
- Fue necesario utilizar otros países no mencionados en el título por la poca investigación que se ha dado en el continente americano.

## Unidad de análisis

### Matriz de codificación de investigación con enfoque cualitativo

Cuadro 2

*Matriz de codificación*

<b>Objetivo</b>	<b>Categoría de análisis</b>	<b>Subcategoría</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Ítem</b>
Conocer la implicación del factor inducible por hipoxia alfa en el cáncer gástrico	Averiguar la participación del factor inducible por hipoxia alfa en el cáncer gástrico	Que papel cumple el factor inducible por hipoxia alfa en el cáncer gástrico.	El factor inducible por hipoxia es un factor de transcripción que regula la respuesta celular a la hipoxia y actúa como regulador de la homeostasis del oxígeno	Artículos científicos que se obtienen mediante revisión bibliográfica	A
Describir el mecanismo de <i>Helicobacter pylori</i> en el desarrollo del cáncer gástrico	Descripción del mecanismo por el cual el <i>Helicobacter pylori</i> es una causa de cáncer gástrico	Detallar el mecanismo patológico del <i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i> es una bacteria gramnegativa con forma de bacilo helicoidal que habita en el epitelio gástrico humano.	Artículos científicos que se obtienen mediante revisión bibliográfica	B

<p>Indagar la asociación entre el factor inducible por hipoxia alfa y <i>Helicobacter pylori</i> en el desarrollo del cáncer gástrico</p>	<p>Asociación entre el factor inducible por hipoxia alfa y <i>Helicobacter pylori</i> en el desarrollo de cáncer gástrico</p>	<p>Dar a conocer mediante las fuentes de información la asociación entre el factor inducible por hipoxia alfa y <i>Helicobacter pylori</i> en el desarrollo de cáncer gástrico</p>	<p>El factor inducible por hipoxia es un factor de transcripción que regula la respuesta celular a la hipoxia y actúa como regulador de la homeostasis del oxígeno.</p> <p><i>Helicobacter pylori</i> es una bacteria gramnegativa con forma de bacilo helicoidal que habita en el epitelio gástrico humano.</p> <p>El cáncer es la mutación de los genes celulares que controlan el crecimiento y la mitosis celular</p>	<p>Artículos científicos que se obtienen mediante revisión bibliográfica</p>	<p>C</p>
---	---	--	---	--	----------

## Fuentes

Debido al enfoque cualitativo de la investigación y la tomar en cuenta que la población de revisión son pacientes con cáncer gástrico en donde el factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  estuviera presente, se buscaron los datos correspondientes en:

- American Association for Cancer Research: La Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer (AACR) es la primera y más grande organización de investigación del cáncer dedicada a acelerar la conquista del cáncer. La misión de la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer es prevenir y curar el cáncer mediante investigación, educación, comunicación, colaboración, política científica y promoción y financiamiento para la investigación del cáncer.
- Annals of Internal Medicine: es una revista médico-científica que creó el American College of Physicians (ACP) (Colegio de Médicos Estadounidenses). La cual publica artículos de investigación y revisiones en el área de la medicina interna.
- British Journal of Cancer: La Revista Británica del Cáncer proporciona un foro para que las personas investigadoras comuniquen los resultados de sus trabajos, los cuales tienen relevancia para comprender la etiología del cáncer y para mejorar el tratamiento y la supervivencia del paciente. Es una revista médica profesional de publicación quincenal.
- Cancer Communications: (Comunicaciones sobre el Cáncer) es una revista en línea de acceso abierto revisada por pares que abarca la investigación del cáncer básica, clínica y traslacional. La revista da la bienvenida a presentaciones sobre ensayos clínicos, epidemiología, biología molecular y celular y genética.
- Carcinomas: Carcinomas es una publicación trianual de la División de Educación Médica Continua de Oncosalud. Los artículos publicados en Carcinomas son de naturaleza académica y fueron seleccionados por un comité editorial independiente de Oncosalud.
- Clinical Cancer Research: (Investigación clínica del cáncer) publica estudios innovadores de clínica y traslacional sobre el cáncer que unen el laboratorio y la clínica. La revista está interesada especialmente en ensayos clínicos que evalúen

nuevos tratamientos, acompañados de investigaciones sobre Farmacología y alteraciones moleculares o biomarcadores que predigan la respuesta o resistencia al tratamiento. La revista también da prioridad a los estudios de laboratorio y en animales de nuevos fármacos y agentes dirigidos a moléculas con el potencial de conducir a ensayos clínicos y estudios de mecanismos de oncogénesis dirigibles, progresión del fenotipo maligno y enfermedad metastásica.

- **Dominio de las Ciencias:** es una publicación científico-técnica multidisciplinaria adscrita al Polo de Capacitación, Investigación y Publicación (POCAIP), Ecuador. La Revista publica artículos originales e inéditos, que están sometidos a evaluadores externos, bajo la modalidad doble ciego. Esta revista posee una periodicidad trimestral, aunque puede presentar también números monográficos y especiales, dirigida a especialistas y profesionales, nacionales y extranjeros, de las siguientes áreas de la ciencia, Ciencias de la Salud, Ciencias Sociales y Políticas, Ciencias de la Educación, Ciencias de la Comunicación, Ciencias Técnicas y Aplicadas, Ciencias Naturales, Artes y Letras, Ciencias Económicas y Empresariales, Ciencias Matemáticas, Ciencias de la Computación y Ciencias del Deporte.
- **Elsevier:** Elsevier es una empresa de análisis de información global que asiste a instituciones y profesionales en el progreso de la ciencia, cuidados avanzados en materia de salud, así como mejorar su ejecución para el beneficio de la humanidad. Con publicaciones en el ámbito de la medicina, enfermería, fisioterapia y otras materias de las ciencias de la salud, Elsevier es líder en la comunicación de los grandes avances científicos.
- **Gastroenterología por Eduardo Pérez:** este libro representa un gran esfuerzo de los autores y participantes de cada capítulo y tiene como objetivo proporcionar a la comunidad médica una obra actualizada en las principales patologías del aparato digestivo que pueda consultarse por parte de las personas discentes de pregrado, posgrado, el especialista y subespecialista.
- **Gastroenterología por Nahum Méndez-Sánchez:** El profesor Méndez-Sánchez y colegas han reclutado expertos a través de toda América que proveen la última información en todos los aspectos de la gastroenterología, hepatología y endoscopía.

El resultado es un libro crítico, informativo y con autoridad. El gran alcance de los tópicos y el práctico abordaje del libro de texto muestra información que puede implementarse, de manera inmediata, para mejorar el tratamiento del paciente. Es una valiosa edición para la biblioteca de las personas discentes, médicos generales y especialistas gastroenterólogos.

- **Harrison principios de medicina interna:** es un libro de medicina interna. Se considera uno de los libros con más autoridad en medicina interna y ha sido descrito como el libro más reconocido de toda la medicina.
- **Journal of Biomedical Science:** la revista de ciencia biomédica es una revista de acceso abierto revisada por pares que abarca todos los aspectos fundamentales y moleculares de las ciencias médicas básicas, con énfasis en los estudios moleculares de problemas biomédicos y mecanismos moleculares. La revista cuenta con el apoyo del Ministerio de Ciencia y Tecnología (MOST) de Taiwán, que cubre el costo de la publicación en nombre de los autores al aceptar su artículo.
- **Journal Digestive Diseases:** la Revista de Enfermedades Digestivas es la revista oficial en inglés de la Sociedad China de Gastroenterología. La revista se publica doce veces al año e incluye artículos originales revisados por pares, artículos de revisión y comentarios que se relacionan con la investigación del esófago, estómago, intestino delgado, colon, hígado, vías biliares y páncreas.
- **Journal of Surgical Oncology:** la revista de oncología quirúrgica ofrece artículos originales revisados por pares en el campo de la oncología quirúrgica y ciencias quirúrgicas que se relacionan, incluidos informes sobre estudios experimentales y de laboratorio.
- **Microbiología médica por Stefan Riedel:** proporciona una fuente de información breve, concisa y actualizada de aquellos aspectos de la microbiología médica que son de particular significado para el campo de las infecciones clínicas y la quimioterapia.
- **Ministerio de Salud de Costa Rica:** institución que dirige y conduce a los actores sociales para el desarrollo de acciones que protejan y mejoren el estado de salud físico, mental y social de los habitantes, mediante el ejercicio de la rectoría del

sistema nacional de salud, con enfoque de promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Esto propicia un ambiente humano sano y equilibrado, bajo los principios de equidad, ética, eficiencia, calidad, transparencia y respeto a la diversidad.

- **Molecular Biology Reports:** la revista Informes de Biología Molecular publica artículos de investigación originales y artículos de revisión que demuestran nuevos hallazgos moleculares y celulares tanto en eucariotas (animales, plantas, algas y hongos) como en procariotas (bacterias y arqueas) nuevas técnicas que hacen avanzar el progreso experimental en el campo y presentan trabajos de investigación originales, comunicaciones breves y (mini) revisiones.
- **Oncology:** esta revista trabaja para acelerar la traducción de los resultados experimentales a la clínica y de nuevo al laboratorio para una mayor investigación. El propósito fundamental de este esfuerzo es avanzar en el conocimiento clínicamente relevante del cáncer y mejorar el resultado de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades malignas. La revista publica importantes estudios clínicos de programas de cáncer en todo el mundo, junto con importantes hallazgos de laboratorio traslacionales, minirrevisiones (invitadas y enviadas) y discusiones en profundidad sobre temas controvertidos y en evolución en el campo de la oncología.
- **Revista Chilena de Cirugía:** La Revista de Cirugía es un órgano de difusión del conocimiento y actividad quirúrgica. Su público objetivo son cirujanos, especialistas de otras áreas médicas, médicos generales y alumnos del área de la salud.
- **Revista Clínica de Medicina de Familia:** La Revista Clínica de Medicina de Familia es una revista *open access*, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario o su institución. Los usuarios están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI de *open access*.

- **Revista de Biología Tropical:** es una revista de acceso abierto total de la Universidad de Costa Rica dirigida a personal especializado en los campos de la Biología y la Conservación. Se publica desde 1953. La revista publica artículos científicos en todos los campos de la biología, la conservación y las ciencias biomédicas (de la vida) en los trópicos.
- **Research Gastric Cancer Association:** la Asociación de Investigación del Cáncer gástrico publica estudios significativos que se relacionan con las neoplasias de estómago. La revista acepta artículos originales, informes de casos, comunicaciones breves y notas técnicas, que se revisan por pares por el comité editorial. Además, son bienvenidas las cartas al editor que comenten artículos publicados en la revista o expresen puntos de vista sobre temas que se relacionan con el cáncer gástrico.
- **Revista Javeriana:** desde sus inicios, en el año 1933, la Revista Javeriana ha sido fiel a su objetivo consagrarse a la difusión de la cultura y del pensamiento. Así reza un editorial de 1934, escrito por el Padre Félix Restrepo S. J. primer director y fundador de Revista Javeriana.
- **The FEBS Journal:** es una revista de sociedad multidisciplinaria sin fines de lucro que publica artículos completos de alta calidad y reseñas de expertos relevantes para las ciencias biológicas moleculares, celulares y bioquímicas. La revista es de publicación gratuita y ofrece opciones de acceso abierto.
- **The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association:** Gastric Cáncer (cáncer gástrico), es una revista oficial conjunta de la Asociación Internacional de Cáncer Gástrico y la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico, publica estudios significativos que se relacionan con las neoplasias de estómago. La revista acepta artículos originales, informes de casos, comunicaciones breves y notas técnicas que se revisan por pares por el comité editorial.
- **TumorBiology:** la Revista Biología Tumoral es una revista internacional revisada por pares que ofrece un foro de acceso abierto para la investigación clínica y experimental del cáncer. Esta cubre todos los aspectos de los marcadores tumorales,

los biomarcadores moleculares, el direccionamiento tumoral y los mecanismos de desarrollo y progresión tumoral.

- World Journal of Gastroenterology: es una revista de alta calidad, en línea, de acceso abierto y simple ciego revisada por pares y publicada por Baishideng Publishing Group (BPG). WJG acepta, tanto manuscritos solicitados como no solicitados. Los artículos publicados en WJG son de alta calidad, básicos y clínicos e influyentes de autores académicos establecidos, así como de nuevos investigadores. Matriz de comprobación de datos

Cuadro 3

Fuentes

Documento de consulta	Título	Autor (es)	Año de publicación	Datos para llevar a cabo la referencia	Relación con la investigación
Artículo científico página web PubMed	Regional variations in <i>Helicobacter pylori</i> infection, gastric atrophy and gastric cancer risk: The ENIGMA study in Chile	Herrero. R, Heise. K, Acevedo. J, Cook. P, González. C, Gahona. J, Cortés. R, Collado. L, Beltrán. M. E, Cikutovic. M, González. P, Murillo. R, Leja. M, Megraud. F, Hernández. M.L,	2020	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> en Chile	Información sobre <i>Helicobacter pylori</i> y el cáncer gástrico

		Barbier. S, Park. J. Y., Ferreccio. C, ENIGMA Chile study group			
Artículo científico página web PubMed	Activated HIF1 $\alpha$ of tumor cells promotes chemoresistance development via recruiting GDF15-producing tumor-associated macrophages in gastric cancer	Yu, S. Li. Q. Yu, Y. Cui, Y. Li, W., Liu, T., & Liu, F	2020	Factor inducible por hipoxia en estadios avanzados de cáncer gástrico	Quimiorresistencia por el factor inducible por hipoxia 1 alfa
Artículo científico página web PubMed	Lysyl oxidase and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ : biomarkers of gastric cancer	Han, Y. L., Chen, L., Qin, R., Wang, G. Q., Lin, X. H. y Dai, G. H.	2019	Marcadores pronósticos para el cáncer gástrico, el factor inducible por hipoxia	Factor inducible por hypoxia 1 $\alpha$ como biomarcador de cáncer gástrico
Revista Tecnología En Marcha	<i>Helicobacter pylori</i> en Costa Rica, más de una década de investigaciones	Montero-Campos, V.	2019	Evolución epidemiológica y de tamizaje de <i>Helicobacter</i>	<i>Helicobacter pylori</i> en Costa Rica

				<i>pylori</i>	
Artículo científico página web PubMed	Effect of <i>Helicobacter pylori</i> eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis	Sugano K.	2019	Cáncer gástrico bajo una erradicación de <i>H. pylori</i>	Efecto de la erradicación de <i>H. pylori</i> en el cáncer gástrico
Artículo científico página web PubMed	Targeting HIF-1 $\alpha$ signaling pathway for gastric cancer treatment	Li, H. Jia, Y. y Wang, Y.	2019	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y cáncer gástrico	Factor inducible por hipoxia 1 alfa en el tratamiento del cáncer gástrico
Artículo científico página web PubMed	The <i>Helicobacter pylori</i> Urease Virulence Factor Is Required for the Induction of Hypoxia-Induced Factor-1 $\alpha$ in Gastric Cells	Valenzuela-Valderrama, M. Cerda- Opazo, P. Backert, S. González. M. F. Carrasco-Véliz, N. Jorquera-Cordero, C., Wehinger, S., Canales, J., Bravo, D. y Quest, A.	2019	Factor de virulencia ureasa del <i>H. pylori</i> y el factor inducible por hipoxia	El factor inducible por hipoxia inducido por el factor de virulencia ureasa del <i>H. pylori</i>

<p>Artículo científico página web PubMed</p>	<p>Crocin inhibits the migration, invasión, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR- 320/KLF5/HIF-1<math>\alpha</math> signaling</p>	<p>Zhou, Y., Xu, Q., Shang, J., Lu, L. y Chen, G</p>	<p>2019</p>	<p>Crocina y el factor inducible por hipoxia</p>	<p>Crocina reduce el factor inducible por hipoxia</p>
<p>Artículo científico página web PubMed</p>	<p>Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>Curado, M. P., de Oliveira, M. M. y de Araújo Fagundes. M.</p>	<p>2019</p>	<p>Prevalencia de <i>H. pylori</i> en Latinoamérica y el Caribe</p>	<p>Datos de prevalencia en Latinoamérica y Caribe de <i>H. pylori</i></p>
<p>Artículo científico página web PubMed</p>	<p><i>Helicobacter pylori</i> antimicrobial resistance and antibiotic consumption in the low-resource Central America setting</p>	<p>Ortiz, V., Estevez-Ordonez, D., Montalvan-Sánchez, E. Urrutia-Argueta, S., Israel, D., Krishna, U. S., Romero-Gallo, J., Wilson, K.</p>	<p>2019</p>	<p><i>H. pylori</i> y Centroamérica</p>	<p><i>H. pylori</i> y la resistencia a los antimicrobianos en Centroamérica</p>

		T., Peek, R. M., Dominguez, R., y Morgan. D. R			
Artículo científico página web PubMed	Gastrin promotes angiogenesis by activating HIF- 1 $\alpha$ / $\beta$ -catenin/VEGF signaling in gastric cancer	Tang, E., Wang, Y., Liu, T. y Yan, B.	2019	Gastrina activa el factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$	Angiogénesis promovida por gastrina activando el factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$
Artículo científico página web PubMed	The correlation between NEDD4L and HIF-1 $\alpha$ levels as a gastric cancer prognostic marker	Jiang, X., Zhang, S., Yin, Z., Sheng, Y., Yan, Q., Sun, R., Lu, M., Zhang, Z. y Li, Y.	2019	Factor inducible por hypoxia y NEDD4L como marcadores pronósticos en el cáncer gástrico	Biomarcadores pronósticos en el cáncer gástrico, el factor inducible por hipoxia
Artículo científico página web Scielo	Caracterización clínica y epidemiológica de la población tamizada en el centro de detección temprana de cáncer	Dávila Meneses, Adriana, Quintanilla Retana, Fanny, Castillo Araya,	2018	Cáncer gástrico en Costa Rica	Datos sobre la evolución en el tiempo de tamizaje y manejo del cáncer gástrico en Costa Rica

	gástrico, Costa Rica: periodo 1996-2015	Kricia, Sánchez Ortiz, Laura, Barquero Uriarte, Teresita y Romero Zúñiga. Juan José			
Revista academia científica Proveritate m	<i>Helicobacter Pylori:</i> Patologías Relacionadas y Conducta Terapéutica	Dr. Honorio Pérez Martínez. señor Aarón Montoya Marín	2018	<i>H. pylori</i> y su conducta terapéutica	Datos sobre tratamiento y patologías que se relacionan del <i>H. pylori</i>
Artículo científico página web PubMed	Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha and prolyl 4-hydroxylase beta polypeptide overexpression in gastric cancer	Zhang, J., Wu, Y., Lin, Y. H., Guo, S., Ning, P. F., Zheng, Z. C., Wang, Y. y Zhao	2018	Sobreexpresión del factor inducible por hipoxia 1-alfa en cáncer gástrico	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y proliil 4-hidroxilasa beta asociados con mal pronóstico
Artículo científico página web PubMed	<i>Helicobacter pylori</i> infection promotes Aquaporin 3 expression via the ROS-HIF-1 $\alpha$ -AQP3-ROS loop in stomach mucosa: a potential novel	Wen, J., Wang, Y., Gao, C., Zhang, G., You, Q.,	2018	<i>H. pylori</i> en la patogénesis del cáncer	Carcinogénesis mediada por <i>H. pylori</i> , acuaporinas 3 y Factor inducible por hipoxia

	mechanism for cancer pathogenesis	Zhang, W., Zhang, Z., Wang, S., Peng, G. y Shen, L.			
Artículo científico página web PubMed	Hypoxia promotes migration and invasion of gastric cancer cells by activating HIF-1 $\alpha$ and inhibiting NDRG2 associated signaling pathway	Ou, X. W., Wang, R. X., Kang, M. F. y Shi, J. Q	2018	Cáncer gástrico y factor inducible por hipoxia 1 alfa	Invasión de las células del cáncer gástrico activando factor inducible por hipoxia 1 alfa
Artículo científico página web PubMed	Down-regulation of HIF-1 $\alpha$ inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer by inhibiting PI3K/AKT pathway and VEGF expression	Zhang, J., Xu, J., Dong, Y. y Huang, B.	2018	Factor inducible por hipoxia 1 alfa regulado inhibe la proliferación, del cáncer gástrico	Datos de la regulación del factor inducible por hipoxia 1 alfa en el cáncer gástrico
Artículo científico página web PubMed	Hypoxia-inducible factor-1 alpha Correlates with Tumor-Associated Macrophages Infiltration, Influences	Zhang, W. J., Chen, C., Zhou, Z. H., Gao,	2017	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y cáncer gástrico	Factor inducible por hipoxia 1 alfa como biomarcador de mal pronóstico

	Survival of Gastric Cancer Patients	S. T., Tee, T. J., Yang, L. Q., Xu, Y. Y., Pang, T. H., Xu, X. Y., Sun, Q., Feng, M., Wang, H., Lu, C. L., Wu, G. Z., Wu, S., Guan, W. X. y Xu. G. F			
Artículo científico página web PubMed	Hypoxia/IL-1 $\alpha$ axis promotes gastric cancer progression and drug resistance	Xuan, Y. y Wang. N.	2017	Hipoxia e inflamación en la progresión del cáncer gástrico	Datos sobre la inflamación y la hipoxia en el cáncer gástrico
Artículo científico página web PubMed	Induced Phosphatidylinositol-3-OH Kinase/mTOR Activation Increases Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$ to Promote Loss of Cyclin D1 and G0/G1 Cell Cycle	Canales, J., Valenzuela, M., Bravo, J. Cerda-Opazo, P., Jorquera, C. Toledo, H. Bravo, D. y Quest, A. F	2017	<i>H. pylori</i> y factor inducible por hipoxia 1 alfa	Datos sobre factor inducible por hipoxia 1 alfa

	Arrest in Human Gastric Cells				
Artículo científico página web PubMed	Inhibitory effect of 1-tetradecanol on <i>Helicobacter pylori</i> -induced production of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in gastric epithelial cells	Kim, G., Kim, J. E., Kang, M. J., Jang, A. R., Kim, Y. R., Kim, S., Chang, K. T., Hong, J. J. y Park, J. H.	2017	<i>H. pylori</i> y cáncer gástrico	Datos sobre posible agente preventivo y terapéutico de <i>H. pylori</i>
Artículo científico página web PubMed	<i>Helicobacter pylori</i> recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention	Corral, J. E. Mera. R. Dye, C. W. y Morgan. D. R.	2017	<i>H. pylori</i> en Latinoamérica	Datos de prevalencia de <i>H. pylori</i> en Latinoamérica
Artículo científico página web NCBI	Oxidative Stress Resulting From <i>Helicobacter pylori</i> Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis	Lindsay D. Butcher, Gerco den Hartog, Peter B. Ernst, Sheila E. Crowe	2017	Infección por <i>H. pylori</i>	Como contribuye el <i>H. pylori</i> en la Carcinogenesis gástrica

Artículo científico página web PubMed	Stomach cancer burden in Central and South America	Sierra, M. S., Cueva, P., Bravo, L. E. y Forman, D.	2016	Cáncer gástrico en Centroamérica	Datos sobre incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en Centroamérica
Artículo Científico página web PubMed	Impaired mitophagy activates mtROS/HIF-1 $\alpha$ interplay and increases cancer aggressiveness in gastric cancer cells under hypoxia	Shida, M., Kitajima, Y., Nakamura, J., Yanagihara, K., Baba, K., Wakiyama K. y Noshiro, H.	2016	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y agresividad del cáncer gástrico bajo hipoxia	Factor inducible por hipoxia 1 alfa y la mitofagia en el cáncer gástrico
Artículo científico página web PubMed	Hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$ in chronic gastrointestinal ischemia	Harki, J., Sana, A., van Noord, D., van Diest, P. J., van der Groep, P., Kuipers, E. J., Moons, L. M., Biermann, K. y Tjwa, E.	2015	Factor inducible por hipoxia 1 alfa	Datos sobre la expresión del factor inducible por hipoxia 1 alfa

		T			
--	--	---	--	--	--

## Procedimiento de recolección de datos

El proceso de recolección de datos se lleva a cabo de fuentes de alto prestigio científico y confiabilidad, usando motores de búsqueda conocidos y destacados como AccesMedicina Cochrane Library, EBSCO, Medline, National Library of Medicine (NIH), PubMed, SciELO, todos estos motores de búsqueda permiten obtener las siguientes fuentes, indexadas, de alto prestigio y confiabilidad:

- **American Association for Cancer Research:** la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer (AACR) es la primera y más grande organización de investigación del cáncer dedicada a acelerar la conquista del cáncer. La misión de la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer es prevenir y curar el cáncer mediante investigación, educación, comunicación, colaboración, política científica y promoción y financiamiento para la investigación del cáncer.
- **Annals of Internal Medicine:** es una revista médico-científica que creó el American College of Physicians (ACP) (Colegio de Médicos Estadounidenses). La cual publica artículos de investigación y revisiones en el área de la medicina interna.
- **British Journal of Cancer:** la Revista Británica del Cáncer proporciona un foro para que las personas investigadoras comuniquen los resultados de sus trabajos, los cuales tienen relevancia para comprender la etiología del cáncer y para mejorar el tratamiento y la supervivencia del paciente. Esta es una revista médica profesional de publicación quincenal.
- **Cáncer Communications:** (Comunicaciones sobre el Cáncer) es una revista en línea de acceso abierto revisada por pares que abarca la investigación del cáncer básica, clínica y traslacional. La revista da la bienvenida a presentaciones sobre ensayos clínicos, epidemiología, biología molecular y celular y genética.
- **Carcinos:** Carcinosis es una publicación trianual de la División de Educación Médica Continua de Oncosalud. Los artículos publicados en Carcinosis son de naturaleza académica y los selecciona por un Comité Editorial independiente de Oncosalud.

- **Clinical Cancer Research:** (Investigación Clínica del Cáncer) publica estudios innovadores de clínica y traslacional sobre el cáncer que unen el laboratorio y la clínica. La revista está interesada especialmente en ensayos clínicos que evalúen nuevos tratamientos, acompañados de investigaciones sobre Farmacología y alteraciones moleculares o biomarcadores que predigan la respuesta o resistencia al tratamiento. La revista también da prioridad a los estudios de laboratorio y en animales de nuevos fármacos y agentes dirigidos a moléculas con el potencial de conducir a ensayos clínicos y estudios de mecanismos de oncogénesis dirigibles, progresión del fenotipo maligno y enfermedad metastásica.
- **Dominio de las Ciencias:** es una publicación científico-técnica multidisciplinaria adscrita al Polo de Capacitación, Investigación y Publicación (POCAIP), Ecuador. La Revista publica artículos originales e inéditos que están sometidos a evaluadores externos, bajo la modalidad doble ciego. Además, posee una periodicidad trimestral, aunque puede presentar también números monográficos y especiales. Dirigida a especialistas y profesionales, nacionales y extranjeros, de las siguientes áreas de la ciencia, Ciencias de la Salud, Ciencias Sociales y Políticas, Ciencias de la Educación, Ciencias de la Comunicación, Ciencias Técnicas y Aplicadas, Ciencias Naturales, Artes y Letras, Ciencias Económicas y Empresariales, Ciencias Matemáticas, Ciencias de la Computación y Ciencias del Deporte.
- **Elsevier:** Elsevier es una empresa de análisis de información global que asiste a instituciones y profesionales en el progreso de la ciencia, cuidados avanzados en materia de salud, así como mejorar su ejecución para el beneficio de la humanidad. Con publicaciones en el ámbito de la medicina, enfermería, fisioterapia y otras materias de las ciencias de la salud. Elsevier es líder en la comunicación de los grandes avances científicos.
- **Gastroenterología por Eduardo Pérez:** este libro representa un gran esfuerzo de los autores y participantes de cada capítulo y tiene como objetivo proporcionar a la comunidad médica una obra actualizada en las principales patologías del aparato digestivo que pueda consultarse por parte de las personas discentes de pregrado, posgrado, el especialista y subespecialista.

- Gastroenterología por Nahum Méndez-Sánchez: el profesor Méndez-Sánchez y colegas han reclutado expertos a través de toda América que proveen la última información en todos los aspectos de la gastroenterología, hepatología y endoscopia. El resultado es un libro crítico, informativo y con autoridad. El gran alcance de los tópicos y el práctico abordaje del libro de texto muestra información que puede implementarse, de manera inmediata, para mejorar el tratamiento del paciente. Es una valiosa edición para la biblioteca de las personas discentes, médicos generales y especialistas gastroenterólogos.
- Harrison principios de medicina interna: es un libro de medicina interna. Se considera uno de los libros con más autoridad en medicina interna y ha sido descrito como el libro más reconocido de toda la medicina.
- Journal of Biomedical Science: la Revista de Ciencia Biomédica es una revista de acceso abierto revisada por pares que abarca todos los aspectos fundamentales y moleculares de las ciencias médicas básicas, con énfasis en los estudios moleculares de problemas biomédicos y mecanismos moleculares. La revista cuenta con el apoyo del Ministerio de Ciencia y Tecnología (MOST) de Taiwán, que cubre el costo de la publicación en nombre de los autores al aceptar su artículo.
- Journal Digestive Diseases: la Revista de Enfermedades Digestivas es la revista oficial en inglés de la Sociedad China de Gastroenterología. La revista se publica doce veces al año e incluye artículos originales revisados por pares, artículos de revisión y comentarios que se relacionan con la investigación del esófago, estómago, intestino delgado, colon, hígado, vías biliares y páncreas.
- Journal of Surgical Oncology: la Revista de Oncología Quirúrgica ofrece artículos originales revisados por pares en el campo de la oncología quirúrgica y ciencias quirúrgicas que se relacionan, incluidos informes sobre estudios experimentales y de laboratorio.
- Microbiología Médica por Stefan Riedel: es una fuente de información breve, concisa y actualizada de aquellos aspectos de la microbiología médica que son de particular significado para el campo de las infecciones clínicas y la quimioterapia.

- Ministerio de Salud de Costa Rica: somos la institución que dirige y conduce a los actores sociales para el desarrollo de acciones que protejan y mejoren el estado de salud físico, mental y social de los habitantes, mediante el ejercicio de la rectoría del sistema nacional de salud, con enfoque de promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Esto propicia un ambiente humano sano y equilibrado, bajo los principios de equidad, ética, eficiencia, calidad, transparencia y respeto a la diversidad.
- Molecular Biology Reports: la revista Informes de Biología Molecular publica artículos de investigación originales y artículos de revisión que demuestran nuevos hallazgos moleculares y celulares tanto en eucariotas (animales, plantas, algas y hongos) como en procariotas (bacterias y arqueas) nuevas técnicas que hacen avanzar el progreso experimental en el campo y presentan trabajos de investigación originales, comunicaciones breves y (mini) revisiones.
- Oncology: esta revista trabaja para acelerar la traducción de los resultados experimentales a la clínica y de nuevo al laboratorio para una mayor investigación. El propósito fundamental de este esfuerzo es avanzar en el conocimiento clínicamente relevante del cáncer y mejorar el resultado de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades malignas. La revista publica importantes estudios clínicos de programas de cáncer en todo el mundo, junto con importantes hallazgos de laboratorio traslacionales, minirrevisiones (invitadas y enviadas) y discusiones en profundidad sobre temas controvertidos y en evolución en el campo de la oncología.
- Revista Chilena de Cirugía: la Revista de Cirugía es un órgano de difusión del conocimiento y actividad quirúrgica. Su público objetivo son cirujanos, especialistas de otras áreas médicas, médicos generales y alumnos del área de la salud.
- Revista Clínica de Medicina de Familia: la Revista Clínica de Medicina de Familia es una revista *open access*, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario o su institución. Los usuarios están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos

de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI de *open access*.

- Revista de biología tropical: es una Revista de Acceso Abierto Total de la Universidad de Costa Rica dirigida a personal especializado en los campos de la biología y la conservación, se publica desde 1953. La revista publica artículos científicos en todos los campos de la biología, la conservación y las ciencias biomédicas (de la vida) en los trópicos.
- Research Gastric Cancer Association: la Asociación de Investigación del Cáncer Gástrico publica estudios significativos que se relacionan con las neoplasias de estómago. La revista acepta artículos originales, informes de casos, comunicaciones breves y notas técnicas, que se revisan por pares por el comité editorial. Además, son bienvenidas las cartas al Editor que comenten artículos publicados en la revista o expresen puntos de vista sobre temas que se relacionan con el cáncer gástrico.
- Revista Javeriana: desde sus inicios, en el año 1933, la Revista Javeriana ha sido fiel a su objetivo, consagrarse a la difusión de la cultura y del pensamiento. Así reza un editorial de 1934, escrito por el Padre Félix Restrepo S. J., primer director y fundador de Revista Javeriana.
- The FEBS Journal: es una revista de sociedad multidisciplinaria sin fines de lucro que publica artículos completos de alta calidad y reseñas de expertos relevantes para las ciencias biológicas moleculares, celulares y bioquímicas. La revista es de publicación gratuita y ofrece opciones de acceso abierto.
- The International Gastric Cancer Association and The Japanese Gastric Cancer Association: Gastric Cancer (cáncer gástrico), es una revista oficial conjunta de la Asociación Internacional de Cáncer Gástrico y la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico, publica estudios significativos que se relacionan con las neoplasias de estómago. La revista acepta artículos originales, informes de casos, comunicaciones breves y notas técnicas que se revisan por pares por el comité editorial.
- TumorBiology: la Revista Biología Tumoral es una revista internacional revisada por pares que ofrece un foro de acceso abierto para la investigación clínica y

experimental del cáncer. Esta cubre todos los aspectos de los marcadores tumorales, los biomarcadores moleculares, el direccionamiento tumoral y los mecanismos de desarrollo y progresión tumoral.

- World Journal of Gastroenterology: es una revista de alta calidad, en línea, de acceso abierto y simple ciego revisada por pares y publicada por Baishideng Publishing Group (BPG). WJG acepta tanto manuscritos solicitados como no solicitados. Los artículos publicados en WJG son de alta calidad, básicos y clínicos e influyentes de autores académicos establecidos, así como de nuevos investigadores.

### **Procedimiento de análisis de datos**

Los análisis de datos de esta investigación se desarrollan de una manera cualitativa, la información obtenida no tiene tratos estadísticos ni comparaciones.

## Capítulo IV. Análisis

El estómago es el órgano más dilatado de todo el tubo digestivo, el cual se divide en cuatro regiones anatómicas, la primera es el cardias uniéndose con el esófago, la segunda es el fundus que tiene forma de cúpula y se ubica a la izquierda del cardias, la tercera zona es el cuerpo siendo la porción más grande de esta víscera y contienen las glándulas fúndicas y, por último, la región pilórica que, a la vez, se subdivide entre antro que es el sitio más frecuente de úlceras gástricas malignas principalmente por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y píloro que une el duodeno con el estómago.

Entre las funciones gástricas relevantes se debe recordar que las células parietales producen ácido clorhídrico (HCL) y factor intrínseco, cuya labor es iniciar la digestión eliminar patógenos y absorción de vitamina B12. Por otra parte, las células principales segregan pepsinógeno y lipasa gástrica para digerir proteínas.

El *H. pylori* es capaz de resistir esta secreción ácida antimicrobiana gracias a dos aspectos fundamentales, una es su estructura espiralada o fusiforme, la cual le permite gran movilidad y junto con sus flagelos monopolares le permite atravesar la capa mucosa donde se localiza el pH ideal de crecimiento (6-7 pH). La segunda es su secreción de ureasa, el cual neutraliza el ácido gástrico creando un microambiente alcalino y, a la vez, cuenta con más de 30 proteínas de adhesión que le permite anclarse a esta zona.

La infección con *H. pylori* da como resultado la formación de estrés oxidativo. Este estrés oxidativo es creado por la respuesta del huésped, así como las características propias del *H. pylori* que le permiten sobrevivir a distintos procesos (Lindsay, Hartog, Peter y Sheila). Una vez infectada la persona con *H. pylori* inicia el proceso de eliminación de esta a manos de los neutrófilos y macrófagos principalmente. En la membrana celular de los neutrófilos se encuentra el fosfato de dinucleótido nicotaminada y adenina (NADPH oxidasa [Nox]), el cual cataliza la producción de especies reactivas de oxígeno para la eliminación del *H. pylori*. Nox se activa y recibe un electrón de NADPH, el cual se dona para crear superóxido ( $O_2^-$ ) después este superóxido se convierte en peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ) a través de la superóxido dismutasa. Finalmente, este peróxido de hidrogeno, mediante la enzima mieloperoxidasa, puede ser convertido en ácido hipocloroso, el

cual es más tóxico. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> reacciona con O<sub>2</sub> - para formar radicales hidroxilos (Butcher, Hartog, Ernst y Crowe, 2017).

Este proceso se conoce como estallido oxidativo, en el cual se liberan grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS) y ocurre dentro del neutrófilo, por lo general suele ser suficiente para destruir cualquier bacteria en este (Butcher, Hartog, Ernst y Crowe, 2017). En conjunción los neutrófilos y las células epiteliales de la mucosa gástrica expresan la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), la cual produce óxido nítrico (NO). El NO reacciona con O<sub>2</sub> - y metales para producir peroxinitrito. Generando, de esta manera, grandes cantidades de especies reactivas de nitrógeno (RNS) (Butcher, Hartog, Ernst y Crowe, 2017).

Las distintas cepas de *H. pylori* pueden o no ser carcinógenas en dependencia de sus factores de virulencia. La presencia es de la proteína A del gen asociado con la citotoxina (CagA) y la citotoxina A vacuolizante (VacA) da como resultado un mayor riesgo de carcinogénesis gástrica (Butcher, Hartog, Ernst y Crowe, 2017).

La CagA es la responsable de inflamación a través del aumento de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e IL8, que son marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo, lo que genera atracción de neutrófilos e interfiere directamente con la estructura de células epiteliales. La VacA es capaz de inducir un influjo de Ca<sup>2+</sup> y la generación de ROS que ocasiona la activación del factor nuclear- $\kappa$ B, lo que aumenta la respuesta inmune proinflamatorio, además, es responsable del daño tisular, ya que afecta el equilibrio entre la muerte celular y su proliferación (Butcher, Hartog, Ernst y Crowe, 2017).

La proteína de adhesión BabA es bien conocida y se sabe que las cepas BabA positivas inducen las citocinas IL8 e IL33. Esta respuesta inmune genera una respuesta pro-inflamatoria sin matar a la bacteria (Butcher, Hartog, Ernst y Crowe, 2017).

Estas características proveen al *H. pylori* la capacidad no solo de reclutar neutrófilos, sino que también los activan una vez se reclutan, esta reclutación/activación se lleva a cabo por los factores de virulencia ureasa y factor activador de neutrófilos A (NapA). Esta activación, la cual induce la secreción de las ROS/RNS, genera un estado inflamatorio crónico y constante el *H. pylori* no se ve afectado puesto a que este se encuentra a salvo en el lumen de la capa mucosa (Butcher, Hartog, Ernst y Crowe, 2017).

Además, el *H. pylori* es capaz de protegerse de los macrófagos induciendo su apoptosis, a través de un polisacárido denominado poliamina, el cual suprime iNOS e induce la apoptosis (Butcher, Hartog, Ernst y Crowe, 2017). El estudio que se lleva a cabo por (Hong Lan, Dang, Guang Rong, Peng Fei y Jun Wen, 2015) demuestra como el HIF-1A es responsable por el aumento de la agresividad de las células cancerosas, lo que hace que estas sean más invasivas.

Este mecanismo se conoce como activación de la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina, el cual posteriormente induce la expresión de activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA por sus siglas en inglés) y metaloproteinasa de matriz-7 (MMP-7 por sus siglas en inglés). Estos actúan sobre la matriz extracelular, lo que promueve el desarrollo de cáncer gástrico y mejorando la invasión celular.

El HIF-1 A tiene la capacidad de ser, tanto activador como inhibidor de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina y estas vías tienen una función reguladora recíproca. En condiciones hipóxicas, HIF-1 $\alpha$  puede facilitar el aumento de la expresión de uPA (24) y MMP-7 a través de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, lo cual puede promover la invasividad de las células de cáncer gástrico.

Otro mecanismo por el cual el HIF-1 A es por la activación de la interacción de especies reactivas de oxígeno producidas por las mitocondrias (mtROS)/ HIF-1 $\alpha$ , como se demuestra en la investigación realizada por (Shida *et al.*, 2016) donde demuestra niveles aumentados de HIF-1 A en condiciones hipóxicas. Estas condiciones se investigaron en los cultivos celulares de cáncer gástrico, que se denominan como 44As3 y 58As9. Estas líneas celulares cultivadas mostraron mayor supervivencia e invasividad que la línea celular que contaba con un estado normal de oxígeno denominada MKN45.

Posteriormente, se comparó los niveles de entre las tres líneas celulares GC en condiciones de hipoxia donde se observa una acumulación de ROS intracelular en células 44As3 y 58As9, pero no en células MKN45 bajo hipoxia. Para finalizar los autores proponen que, muy posiblemente, lo que se encuentre afectado es el proceso de la mitofagia. Miden los niveles de marcadores de autofagia donde se demuestra que esta se induce en las células MKN45, pero no en las células 44As3 y 58As9. Para demostrar de manera efectiva estos resultados, las personas investigadoras utilizaron la cloroquina (inhibidor de la autofagia) se observa que el proceso de mitofagia normal se bloqueó en las MKN45 mejorando su supervivencia e invasividad, mientras que no alteran la supervivencia e invasividad de las líneas 44As3 y 58As9.

De esta forma, se demuestra que el aumento del HIF-1 A provocado por condiciones de hipoxia (como las que pueden crearse por el *H. pylori*) permite la acumulación de mtROS, lo cual llevará a un trastorno del proceso de mitofagia, lo que permite mayor supervivencia a las células cancerosas y una mayor capacidad de invasividad.

Otra de las formas en las que el HIF-1 A está relacionado con *H. pylori* en el momento de desarrollar cáncer gástrico está definida por la capacidad de mejorar la supervivencia de las células cancerosas.

Tal cual lo señalan Tanga, Wang, Liu y Yan (2019) en su investigación donde logran demostrar como HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenina/VEGF desempeñan un rol importante en el momento de mejorar la angiogénesis y la supervivencia de las células de cáncer gástrico. HIF-1 $\alpha$  es un regulador importante de la angiogénesis en condiciones hipoxia porque ayuda a regular la expresión de varios genes angiogénicos, lo cual promueve la proliferación de células endoteliales y la formación de vasos sanguíneos.

A la vez, HIF-1 $\alpha$  mejora la transcripción de VEGF al unirse al elemento de respuesta a la hipoxia en el promotor de VEGF, por lo tanto, el circuito de señalización de la angiogénesis permanece activo. Estos análisis sugieren entonces que HIF-1 $\alpha$  funciona como un regulador clave al modular varias vías de señalización y de transcripción de genes en los cánceres humanos. Ya se ha comprobado que la activación de  $\beta$ -catenina puede ser inducida por hipoxia.

Por lo tanto, la investigación llevada a cabo por Tanga, Wang, Liu y Yan (2019) muestra por primera vez que la gastrina promueve la angiogénesis durante la hipoxia al activar la vía HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenina/VEGF en GC. Por lo tanto, se debe recordar que la infección con *H. pilory* genera una reacción inflamatoria sobre el epitelio gástrico disminuye la cantidad de las Células D que sintetizan la somatostatina, inhibidor natural de las células G. Al disminuir la somatostatina se eleva la gastrina.

Según detallan Canales *et al.* (2017) la infección por *H. pylori* se ha asociado con respuestas contradictorias. Se ha observado que la infección con la bacteria activa la señalización proliferativa y antiapoptótica, también se han observado apoptosis y detención del ciclo celular. En este estudio, los autores identifican a HIF-1 $\alpha$  como un enlace molecular entre los efectos proliferativos y antiproliferativos, ya que la activación de fosfoinositol 3-cinasas (PI3K)/mTOR, después de la

infección por *H. pylori*, conduce a un aumento de la expresión HIF-1 $\alpha$  que, a la vez, promueve la detención del ciclo celular G0/G1 en las células gástricas.

La inducción de HIF-1 $\alpha$  mediada por *H. pylori* generalmente se atribuye al estrés oxidativo producido por las bacterias en las células gástricas. En esta investigación, sin embargo, los autores demuestran que la inducción de HIF-1 $\alpha$  se debió a la activación de PI3K/mTOR inducida por *H. pylori*. Ambos mecanismos no son exclusivos, sino que pueden ser complementarios, considerando que el estrés oxidativo activa muchas quinasas, incluida la PI3K.

Los resultados de esta investigación descubren un papel novedoso para HIF-1 $\alpha$  como respuesta a la infección de células gástricas por *H. pylori*. Este sirve para enlazar una respuesta inicial temprana de potencial supervivencia, inhibir la activación de PI3K/mTOR, a las células G1/G0 generaría detención del ciclo después de la infección.

La infección por *H. pylori* desencadena inicialmente la activación de PI3K por mecanismos todavía no definidos. La inhibición de mTOR se representa como una proteína estabilizadora HIF-1 $\alpha$ , que se traslada al núcleo, donde en lugar de promover la transcripción de los genes diana, participa en la desestabilización de la proteína ciclina D1 y, por lo tanto, favorece la detención del ciclo celular G1/S. Por esto, HIF-1 $\alpha$  emerge como un enlace insospechado entre la progresión/proliferación del ciclo celular y la detención/apoptosis del ciclo celular, dos efectos aparentemente contradictorios observados en las células gástricas después de la infección con *H. pylori*.

Otros mecanismos en los que se ha visto implicada la asociación de *H. pilory* y el HIF-1 A es en el desarrollo de resistencia al tratamiento farmacológico, se realizan múltiples investigaciones analizando la causa del desarrollo a la resistencia farmacológica. Se tiene, por ejemplo, a los autores (Xuan y Wang, 2017), los cuales muestran en su investigación que tanto IL1A como HIF-1 A promueven la progresión del cáncer, para comprobar todavía más estos efectos inhiben uno de los marcadores y observan de qué manera afecta al cáncer gástrico bajo hipoxia.

Primero, se observa que la supresión de la expresión de IL1A condujo a una disminución en la proliferación celular, la migración y la resistencia a los medicamentos bajo hipoxia. No obstante, estos efectos de inhibición durarían poco, ya que la expresión ectópica de HIF1 $\pm$  restauró los

efectos protumorales de la hipoxia. Este intrigante hallazgo sugiere que, en condiciones de hipoxia, HIF-1 $\alpha$  solo podía promover la progresión del cáncer y que la expresión de IL1A dependía de HIF-1 $\alpha$ .

Yu *et al.* (2020) demuestran otro mecanismo por el cual se genera resistencia farmacológica. Una vez instaurado el tratamiento con 5-fluorouracilo, la señalización de HIF1 $\alpha$  se activa dramáticamente por la acumulación de ROS y, posteriormente, impulsa la producción de proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1).

El HMGB1 derivado de células tumorales exacerba la infiltración de macrófagos y da lugar a la llegada de macrófagos de tipo M2. A la vez, los macrófagos asociados con tumores (TAM) acumulativos producen factor de crecimiento/diferenciación (GDF15) para promover la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos de las células tumorales y mejorar la quimiorresistencia de las células tumorales gástricas como respuesta al 5-FU.

En particular, HIF1 $\alpha$  también es muy apreciado en la regulación de los comportamientos biológicos, tanto de las células tumorales como de las células inmunitarias infiltradas, incluida la polarización de los TAM. En la investigación actual, los autores encuentran que el HIF1 $\alpha$  activado en células tumorales tratadas con 5-FU aumenta la expresión de HMGB1 que, a la vez, promueve la infiltración de macrófagos *in vitro* e *in vivo*. Asimismo, se sabe que los macrófagos de tipo M2 tienen importantes funciones de soporte tumoral y median la quimiorresistencia a través de la secreción de factores de crecimiento, estableciendo un microambiente inmunosupresor local y regulando el comportamiento biológico de las células tumorales para protegerlas de los efectos citotóxicos de la quimioterapia.

## Capítulo V. Conclusiones

El factor inducible por hipoxia alfa (HIF-1A) se ha visto implicado en el desarrollo de cáncer gástrico a través de varios mecanismos, los cuales pueden resumirse como:

- 1) Mecanismos que mejoran la multiplicación celular y aumentan su invasividad: la vía HIF-1A y Wnt/B-catenina y la vía mtROS/HIF-1<sup>a</sup>.
- 2) Mecanismos que aumentan la supervivencia: HIF-1A/B-catenina/VEGF o la vía fosfatidilinositol-3-OH quinasa/mTOR.
- 3) Mecanismos que mejoran la resistencia farmacológica: como hipoxia/IL-1A o la vía HIF-1A/GDF15.

La *Helicobacter pylori*, por otra parte, tiene una serie de mecanismos por los cuales se ha visto implicada en el desarrollo de cáncer gástrico:

- 1) Creación de un ambiente adecuado para su supervivencia, lo cual logra modulando el pH con una enzima llamada ureasa, la cual convierte la urea en amoníaco.
- 2) Su anatomía espiralada le permite penetrar directamente hacia la mucosa gástrica protegiéndose del pH utilizando la barrera mucosa.
- 3) Posteriormente, utiliza sus proteínas de adhesión para arraigarse a esta zona, lo que aumenta su supervivencia.
- 4) Comienza a reclutar mediadores inflamatorios a través de proteínas como el NapA, los cuales generarán ROS en un intento por destruir la bacteria, la falla constante en este intento de eliminación generará no solo activación del HIF-1A, por un estado de hipoxia crónica, sino que también generan atrofia de la mucosa gástrica, destruyendo las células D, reguladoras de la gastrina. Al estar la gastrina sin inhibición esta se secreta en exceso, lo que genera todavía más lesión epitelial.
- 5) Esta lesión epitelial constante implicará mecanismos adaptares que general una metaplasia intestinal, en un intento de resistir estas lesiones diarias.

- 6) Finalmente, la falla en resistir y solucionar el cuadro infeccioso derivará en una displasia y eventual cáncer gástrico.

El HIF-1A y la *H. pylori* tienen una estrecha asociación, ya que la bacteria puede promover la generación de ROS, iNOS, lo cual lleva a la creación de un estado hipóxico crónico, lo que aumenta la proliferación de HIF-1A y estabilizando la proteína, a través de diversos mecanismos explicados. La sobreexpresión de esta proteína implicará al desarrollo y progresión de cáncer gástrico, así como una mejora en la resistencia al tratamiento farmacológico. Todo esto en conjunto, no solo dificulta su tratamiento, sino que también genera un pronóstico peor de la enfermedad.

## Bibliografía

- ABC Enfermedades. (2020). El tumor de mama se ha convertido en la principal causa de cáncer en todo el mundo. *ABC tu diario español*. [https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-tumor-mama-convertido-principal-causa-cancer-todo-mundo-202012151654\\_noticia.html](https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-tumor-mama-convertido-principal-causa-cancer-todo-mundo-202012151654_noticia.html)
- Adriana, D. M.; Fanny, Q. R.; Kricia, C. A.; Laura, S. O.; Teresita, B. U. y Juan José, R. Z. (2018). *Clinical and Epidemiological Characterization Of The Tamized Population At The Early Detection Center of Gastric Cancer, Costa Rica: Period 1996-2015*. Scielo, 68-81. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-14292018000200068&lng=en&tlng=es](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292018000200068&lng=en&tlng=es).
- Alejandro, G. (2015). Breve evolución histórica del cáncer. *Carcinos*, 5(1), 26-31. [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v5n1\\_2015/pdf/a06v05n1.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v5n1_2015/pdf/a06v05n1.pdf)
- Barragán Vidal, C. E.; Gutiérrez-Escobar, A. J. y Castiblanco Robayo, L. P. (2014). Membrana externa de *Helicobacter pylori* y su papel en la adhesión al epitelio gástrico. *Revista Javeriana*, 44-62. [revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16344](http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16344)
- Basain Valdés, J. M.; Valdés Alonso, M.; Miyar Pieiga, E.; Pérez Martínez, M.; Duany Álvarez, D. y Alfonso Romero, M. (2017). Factor inducible por hipoxia como mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad. *Escuela latinoamericana de medicina // Panorama*, 66-73.
- Boticario Boticario, C. y Cascales Angosto, M. (s. f.). *Hipoxia y cancer*.
- Boticario, B. C. y Cascales, A. M. (2010). Hipoxia y cancer. *Real Academia Nacional de Farmacia*, 379-408. [https://analesranf.com/wp-content/uploads/2010/76\\_03/7603\\_01.pdf](https://analesranf.com/wp-content/uploads/2010/76_03/7603_01.pdf)
- Buján Murillo, S.; Bolaños Umaña, S.; Mora Membreño, K. y Bolaños Martínez, I. (2020). Carcinoma gástrico: revisión. *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, 62-73.
- Butcher, L. D.; Hartog, G. d., Ernst, P. B. y Crowe, S. E. (2017). Oxidative Stress Resulting

- From *Helicobacter pylori* Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis. *Celular And Molecular Gastroenterology And Hepatology*, 316-322.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.02.002>
- Canales, J.; Valenzuela, M.; Bravo, J.; Opazo, P. C.; Joquera, C.; Toledo, H... Quest, A. F. (2017). *Helicobacter pylori* Induced Phosphatidylinositol-3-OH Kinase/mTOR Activation Increases Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  to Promote Loss of Cyclin D1 and G0/G1 Cell Cycle Arrest in Human Gastric Cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 1-15. doi:[doi.org/10.3389/fcimb.2017.00092](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00092)
- Cárdenas-Martínez, C. E.; Cárdenas-Dávalos, J. C. y Játiva-Sánchez, J. J. (2021). Cáncer Gástrico: una revisión bibliográfica. *Dominio de las Ciencias*, 338-354.
- Chen, P.; Guo, H.; Wu, X.; Li, J.; Duan, X.; Ba, Q. y Wang, H. (2020). Epigenetic silencing of microRNA-204 by *Helicobacter pylori* augments the NF- $\kappa$ B signaling pathway in gastric cancer development and progression. *Carcinogenesis*, 430-441.  
doi:[doi.org/10.1093/carcin/bgz143](https://doi.org/10.1093/carcin/bgz143)
- College, O. (2018). *Histología del estómago. Esquema en el que se muestra la estructura microscópica de la pared del estómago y las principales células que la componen*. Wikimedia Commons.  
doi:[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2415\\_Histology\\_of\\_StomachN\\_esp.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2415_Histology_of_StomachN_esp.png)
- Correa, P. (s. f.). *Gastric carcinogenesis*. Scientific Figure on ResearchGate.  
[https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Carcinogenesis-modelo-de-Pelayo-Correa-La-estimulacion-del-sistema-inmune\\_fig2\\_262588709](https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Carcinogenesis-modelo-de-Pelayo-Correa-La-estimulacion-del-sistema-inmune_fig2_262588709)
- D., C., G., B., C., C., F., D., P. F., Y., M. S., I... N.S., T. (2007). Vascular Endothelial Growth Factor, Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha and CD34 Expressions in Early-Stage Gastric Tumors: Relationship with Pathological Factors and Prognostic Impact on Survival. *Oncology*, 111-117. doi:[doi.org/10.1159/000111118](https://doi.org/10.1159/000111118)
- Dalley, A. F.; Agur, A. M. y Moore, K. L. (2019). Abdomen. En A. F. Dalley, A. M. Agur, y K. L. Moore, *Moore Fundamentos de Anatomía con orientación clínica*, 553-558). Wolters

Kluwer.

E.Tanga, Wang, Y.; Liu, T. y Yan., B. (2019). Gastrin promotes angiogenesis by activating HIF-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenin/VEGF signaling in gastric cancer. *Elsevier*, 42-48.

doi:doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.029

Emw. (s. f.). *HIF1A Structure of the HIF1A protein*. Own work.

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Protein\\_HIF1A\\_PDB\\_1h2k.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Protein_HIF1A_PDB_1h2k.png)

Fraga, A.; Ribeiro, R. y Medeiros, R. (2009). Hipoxia tumoral. Papel del factor inducible por hipoxia. *Actas Urológicas Españolas*, 941-951.

[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062009000900003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062009000900003)

Francis, A. J.; Torres, E. y Cossio, S. S. (2015). *Helicobacter pylori y enfermedades asociadas*. McGraw-Hill.

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1475&sectionid=101521913>

Francisco, J., C.; Eduardo, P. T. y Juan, M. A. F. (2015). *Gastroenterología*. McGraw-Hill.

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1475&sectionid=101522158>

Frías Ordoñez, J. S. y Otero Regino, W. (2017). Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por *Helicobacter pylori*: una revisión narrativa. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 246-253.

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292017000300009&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292017000300009&lng=es&tlng=es)

Greeg, L. S. y Guang, L. W. (1992). A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Molecular and Cellular Biology*, 5447-5454.

<https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/mcb.12.12.5447-5454.1992>

Griffiths, E. A.; Pritchard, S. A.; Valentine, H. R.; Whitcelo, N.; Bishop, P. W.; Ebert, M. P... West, I. M. (2006). Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression in the gastric carcinogenesis

- sequence and its prognostic role in gastric and gastro-oesophageal adenocarcinomas. *British Journal of Cancer BJC*, 95-103. doi:doi.org/10.1038/sj.bjc.6603524
- Grupo de Patología Infecciosa. (2018). *Helicobacter pylori*: una bacteria a considerar en pediatría de atención primaria. *Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP)*, 1-14. [https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/revision\\_helicobacter\\_gpi.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/revision_helicobacter_gpi.pdf)
- Han, B.; Xu, R.-H.; Shi, Y.-X.; Li, Y.-H.; Luo, H.-Y.; Wang, F... Cai, M.-Y. (2006). Expression and clinical significance of hypoxia-inducible factor-1alpha in gastric cancer. *PubMed*, 1439-1442.
- Han, Y.-L.; Chen, L.; Qin, R.; Wang, G.-Q.; Lin, X.-H. y Dai., G.-H. (2019). Lysyl oxidase and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ : biomarkers of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 1828-1839. doi:doi.org/10.3748/wjg.v25.i15.1828
- Harki, J.; Sana, A.; Noord, D. V.; Paul, V. D.; Groep, P. V.; Ernst, J. K... Eric, T. T. L. (2015). Hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$  in chronic gastrointestinal ischemia. *Springer Link*, 125-132. doi:doi.org/10.1007/s00428-014-1691-6
- Herrero, R.; Heise, K.; Acevedo, J.; Cook, P.; Gonzalez, C.; Gahona, J... Leja., M. (2020). Regional variations in *Helicobacter pylori* infection, gastric atrophy and gastric cancer risk: The ENIGMA study in Chile. *PLOS ONE*, 1-15. doi:doi.org/10.1371/journal.pone.0237515
- Hong Lan, L.; Dang, L.; Guang Rong, D.; Peng Fei, L. y Jun Wen, Z. (2015). Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways promote the invasion of hypoxic gastric cancer cells. *Spandidos Publication// Molecular Medicine Reports*, 3365-3373. doi:doi.org/10.3892/mmr.2015.3812
- Huang, S.-P.; Wu, M.-S.; Shun, C.-T.; Wang, H.-P.; Hsieh, C.-Y.; Kuo, M.-L. y Lin., J.-T. (2005). Cyclooxygenase-2 increases hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor to promote angiogenesis in gastric carcinoma. *Springer Link*, 229-241. doi:doi.org/10.1007/s11373-004-8177-5

- Jawetz, M. y. (2020). *Microbiologia médica*. McGraw-Hill.
- Jiang, X.; Zhang, S.; Yin, Z.; Sheng, Y.; Yan, Q.; Sun, R... Li, Y. (2019). The correlation between NEDD4L and HIF-1 $\alpha$  levels as a gastric cancer prognostic marker. *International Journal of medical sciences*, 1517-1524. doi:doi.org/10.7150/ijms.34646
- Joseph, J. J. (2020). H. pylori treatment reduced risk for gastric cancer in patients with a family history of gastric cancer. *Annals of internal medicine*, 382-427. doi:doi.org/10.7326/ACPJ202006160-066
- Juan, E. C.; Robertino, M.; Corey, W. D. y Douglas, R. M. (2017). Helicobacter pylori recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention. *World Journal of Gastroenterology*, 184-193. doi:doi.org/10.4251/wjgo.v9.i4.184
- Kentaro, S. (2018). Effect of Helicobacter pylori eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Springer Link*, 435-445. doi:doi.org/10.1007/s10120-018-0876-0
- Kim, G.; Kim, J. E.; Kang, M. J.; Jang, A. R.; Kim, Y. R.; Kim, S... Park, J. H. (2017). Inhibitory effect of 1 tetradecanol on Helicobacter pylori induced production of interleukin 8 and vascular endothelial growth factor in gastric epithelial cells. *Spandidos Publication/ Molecular Medicine Reports*, 9573-9578. doi:doi.org/10.3892/mmr.2017.7793
- Lan, M.; Shi, Y.; Sun, L.; Liu, L.; Guo, X.; Lu, Y... D. F. (2007). KCl Depolarization Increases HIF-1 Transcriptional Activity via the Calcium-Independent Pathway in SGC7901 Gastric Cancer Cells. *Karger*, 173-180. doi:doi.org/10.1159/000103011
- Leonard, R. y Johnson, P. (2018). *Gastrointestinal Physiology*. Elsevier.
- Li, H.; Jia, Y. y Wang, Y. (2019). Targeting HIF-1 $\alpha$  signaling pathway for gastric cancer treatment. *Ingenta connect*, 3-7. doi:doi.org/10.1691/ph.2019.8674
- Ma, J.; Zhang, L.; Ru, G.-Q.; Zhao, Z.-S. y Xu., W.-J. (2007). Upregulation of hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  mRNA is associated with elevated vascular endothelial growth factor expression and excessive angiogenesis and predicts a poor prognosis in gastric

- carcinoma. *NCBI/PMC*, 1680-1686. doi:doi:10.3748/wjg.v13.i11.1680
- Manuel Valenzuela, V.; Paulina Cerda, O.; Steffen, B.; María Fernanda, G.; Nicolás Carrasco, V.; Carla Jorquera, C... Quest, A. F. (2019). The Helicobacter pylori Urease Virulence Factor Is Required for the Induction of Hypoxia-Induced Factor-1 $\alpha$  in Gastric Cells. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*, 1-14. doi:doi.org/10.3390/cancers11060799
- María Paula, C.; Max Moura, d. O. y Marcela de Araújo, F. (2019). Prevalence of Helicobacter pylori infection in Latin America and the Caribbean populations: A *systematic review and meta-analysis*. *ELSEVIER*, 141-148. doi:https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.04.003
- Martínez, D. H. y Marín, A. M. (2017). Helicobacter Pylori: Patologías Relacionadas y Conducta Terapéutica. *Pro Veritatem*, 55-89. doi:doi.org/10.1234/pv.v3i3.39
- MED2013-6. (s. f.). *Estómago. Ilustración que muestra las principales porciones del estómago humano*. Wikimedia Commonsfile. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=69519861>
- Méndez Chacón, E.; Ramírez Mayorga, V.; Malespín Bendaña, W. k., Pérez, G. y Une Clas, A. (2020). *Validación de una prueba serológica para detectar la infección por Helicobacter pylori en Costa Rica*. *Biología Tropical*, 551-562. doi:10.15517/rbt.v68i2.39349
- Meneses, A. D.; Retana, F. Q.; Araya, K. C.; Ortiz, L. S.; Uriarte, T. B. y Zúñiga., J. J. (2018). Caracterización clínica y epidemiológica de la población tamizada en el centro de detección temprana de cáncer gástrico, costa rica: período 1996-2015. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 68-81. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-14292018000200068](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292018000200068)
- Mizokami, K.; Kakeji, Y.; Oda, S.; Irie, K.; Yonemura, T.; Konishi, F. y Maehara., Y. (2006). Clinicopathologic significance of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  overexpression in gastric carcinomas. *Journal of Surgical Oncology*, 149-154. doi:doi.org/10.1002/jso.20568
- Montero Campos, V. (2019). Helicobacter pylori en Costa Rica, más de una década de investigaciones. *Tecnología en marcha*, 94-103. doi:doi.org/10.18845/tm.v32i9.4636

- Naomoto, Y.; Gunduz, M.; Takaoka, M.; Okawa, T.; Gunduz, E.; Nobuhisa, T... Tanaka, N. (2007). Heparanase promotes angiogenesis through Cox-2 and HIF1 $\alpha$ . *Elsevier*, 162-165. doi:doi.org/10.1016/j.mehy.2006.03.055
- Oceano Mosby. (2005). *Diccionario de medicina Océano Mosby*. Océano Grupo Editorial, S. A.
- Rohwer, N.; Lobitz, S.; Daskalow, K.; Jöns, T.; Vieth, M.; Schlag, P. M... Höcker., M. (2009). HIF-1 $\alpha$  determines the metastatic potential of gastric cancer cells. *British Journal of Cáncer BJC*, 772-781. doi:doi.org/10.1038/sj.bjc.6604919
- Shida, M.; Kitajima, Y.; Nakamura, J.; Yanagihara, K.; Baba, K.; Wakiyama, K. y Noshiro, H. (2016). Impaired mitophagy activates mtROS/HIF-1 $\alpha$  interplay and increases cancer aggressiveness in gastric cancer cells under hypoxia. *International Journal of Oncology*, 1379-1390. doi:doi.org/10.3892/ijo.2016.3359
- Sierra, M. S.; Cueva, P.; Bravo, L. E. y Forman., D. (2016). Stomach cancer burden in Central and South America. *Elsevier*, 562-573. doi:doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.008
- Sumiyoshi, Y.; Sumiyoshi, Y.; Egashira, A.; Mizokami, K.; Orita, H. y Maehara, Y. (2006). Overexpression of Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  and p53 Is a Marker for an Unfavorable Prognosis in Gastric Cancer. *American Association For Cancer Research AACR*, 5112-5117. doi:doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2382
- Sun, X.-P.; Dong, X.; Lin, L.; Jiang, X.; Wei, Z.; Zhai, B... Sun., X. (2013). Up-regulation of survivin by AKT and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  contributes to cisplatin resistance in gastric cancer. *The FEBS Journal*, 115-128. doi:doi.org/10.1111/febs.12577
- Vargas, A.; López, M.; Lillo, C. y Vargas, M. J. (2012). El papiro de Edwin Smith y su trascendencia médica y odontológica. *Scielo*, 1357-1362. doi:http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001000020
- Vicén Pérez, M. C.; Gallego Uriel, M. J.; Martín-Arroyo, J. G. y Aguilar Shea, A. L. (2020). Revisión de actualización de pautas de tratamiento de H. pylori. *Revista Clínica de Medicina Familiar*, 101-102. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-)

695X2020000100014&lng=es&tlng=es.

- Vivian, O.; Dagoberto, E.-O.; Eleazar, M.-S.; Samuel, U.-A.; Dawn, I.; Uma, S., K... Douglas, R. M. (2019). Helicobacter pylori antimicrobial resistance and antibiotic consumption in the low-resource Central America setting. *Wiley Online Library*, 1-7. doi: <https://doi.org/10.1111/hel.12595>
- Wen, J.; Wang, Y.; Gao, C.; Zhang, G.; You, Q.; Zhang, W... Shen., G. P. (2018). Helicobacter pylori infection promotes Aquaporin 3 expression via the ROS-HIF-1 $\alpha$ -AQP3-ROS loop in stomach mucosa: a potential novel mechanism for cancer pathogenesis. *Oncogene*, 3549-3561. doi:10.1038/s41388-018-0208-1
- X.-W. Ou, R.-X. W.-F.-Q. (2018). Hypoxia promotes migration and invasion of gastric cancer cells by activating HIF-1 $\alpha$  and inhibiting NDRG2 associated signaling pathway. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, 8237-8242. doi:doi.org/10.26355/eurrev\_201812\_16518
- Xuan, Y. y Wang, Y. N. (2017). Hypoxia/IL-1 $\alpha$  axis promotes gastric cancer progression and drug resistance. *Journal of Digestive Disease*, 511-520. doi:doi.org/10.1111/1751-2980.12496
- Yu, S. Q. L.; Yu, Y.; Cui, Y.; Li, W.; Liu, T. y Liu, F. (2020). Activated HIF1 $\alpha$  of tumor cells promotes chemoresistance development via recruiting GDF15-producing tumor-associated macrophages in gastric cancer . *PubMed*, 1973-1987. doi:doi:10.1007/s00262-020-02598-5
- Zhang, i., Xu, J.; Dong, Y. y Huang, B. (2018). Down-regulation of HIF-1 $\alpha$  inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer by inhibiting PI3K/AKT pathway and VEGF expression. *Bioscience Reports*. doi:doi.org/10.1042/BSR20180741
- Zhang, J.; Wu, Y.; Lin, Y.-H.; Guo, S.; Ning, P.-F.; Zheng, Z.-C... Zhao, Y. (2018). Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha and prolyl 4-hydroxylase beta polypeptide overexpression in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 2381-2391. doi:doi.org/10.3748/wjg.v24.i22.2381

- Zhang, W.-j., Chen, C.; Zhou, Z.-h., Gao, S.-t., Tee, T. J.; Yang, L.-q... Xu, G.-f. (2020). *Hypoxia-inducible factor-1 alpha Correlates with Tumor-Associated Macrophages Infiltration, Influences Survival of Gastric Cancer Patients*. *Journal of Cancer*, 1973-1987. doi:doi.org/10.1007/s00262-020-02598-5
- Zhou, Y.; Xu, Q.; Shang, J.; Lu, L. y Chen., G. (2019). *Crocin inhibits the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR-320/KLF5/HIF-1 $\alpha$  signaling*. 17876-17885. doi:doi.org/10.1002/jcp.28418
- Zhu, C.-l., Huang, Q.; Liu, C.-h., Lin, X.-s. y Xie, F. (2013). Prognostic value of HIF-1 $\alpha$  expression in patients with gastric cancer. *Springer link*, 6055-6062. doi:doi.org/10.1007/s11033-013-2715-z