

La microbiota intestinal y su relación en el cáncer gástrico: Un enfoque en la composición microbiana y terapias dirigidas.

Dra. Michell Estefanía Franco Ortega¹
drafranco1989@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1865-2368>
Magíster en Seguridad y Salud Ocupacional

Dra. Silvia Alexandra Aguabi Cejido
alexa-19-2@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1872-9030>
Magíster en Seguridad y Salud Ocupacional

Dra. Jéssica Azucena Guillén Sellán
jeazgui@hotmail.com
Hospital Universitario de Guayaquil

Dr. Hugo Andrés Peñaloza Ganán
<https://orcid.org/0009-0009-5844-0459>
Clínica Latino

Dra. Olga María Ordóñez Caicedo
mayinazing1996@gmail.com
Ministerio de Salud Pública

RESUMEN:

La microbiota intestinal, también conocida como flora intestinal, es una comunidad diversa de microorganismos que habita en nuestro tracto gastrointestinal. En los últimos años, ha surgido un creciente interés en comprender la relación entre la microbiota intestinal y el cáncer gástrico, una forma de cáncer que afecta el estómago. Varios estudios han demostrado que existe una asociación entre la composición de la microbiota intestinal y el desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento del cáncer gástrico. Se ha observado que ciertos microorganismos pueden estar presentes en mayor o menor cantidad en pacientes con cáncer gástrico en comparación con individuos sanos. Esta alteración en la composición microbiana puede desencadenar respuestas inflamatorias crónicas, promover la carcinogénesis y afectar la eficacia de los tratamientos. También se han explorado terapias dirigidas a modificarla con el objetivo de prevenir o tratar el cáncer gástrico.

Palabras claves: *cáncer gástrico, microbiota intestinal, terapias, carcinogénesis*

¹ Autor Principal

The gut microbiota and its relationship in gastric cancer: A focus on microbial composition and targeted therapies.

Abstract

The intestinal microbiota, also known as intestinal flora, is a diverse community of microorganisms that inhabit our gastrointestinal tract. In recent years, there has been a growing interest in understanding the relationship between the intestinal microbiota and gastric cancer, a form of cancer that affects the stomach. Several studies have shown that there is an association between the composition of the intestinal microbiota and the development, progression, and response to treatment of gastric cancer. It has been observed that certain microorganisms may be present in greater or lesser numbers in patients with gastric cancer compared to healthy individuals. This alteration in the microbial composition can trigger chronic inflammatory responses, promote carcinogenesis and affect the efficacy of treatments. Targeted therapies to modify it have also been explored with the aim of preventing or treating gastric cancer.

Keywords: *gastric cancer, intestinal microbiota, therapies, carcinogenesis*

Artículo recibido 20 mayo 2023

Aceptado para publicación: 20 junio 2023

INTRODUCCIÓN:

El adenocarcinoma gástrico, también conocido como cáncer de estómago, es una de las principales causas de muerte relacionadas con el cáncer en todo el mundo. Aunque se ha progresado en la comprensión de los factores de riesgo y las características genéticas asociadas con esta enfermedad, todavía hay mucho por descubrir sobre los mecanismos subyacentes de su desarrollo. En los últimos años, ha surgido un creciente interés en el rol que cumple la microbiota gástrica en la carcinogénesis gástrica.

La microbiota gástrica es un ecosistema formado por diversos microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal y algunos transitan por el tubo digestivo. Aunque durante mucho tiempo se consideró que el estómago era un ambiente hostil para los microbios debido a su alto contenido de ácido clorhídrico, investigaciones más recientes han demostrado la presencia de una microbiota específica en esta región. Se ha descubierto que esta comunidad microbiana desempeña un papel crucial en la salud y el equilibrio del sistema gastrointestinal, y alteraciones en su composición se han relacionado con una amplia gama de trastornos, incluido el cáncer gástrico.

Varios estudios epidemiológicos han observado una asociación entre la presencia de ciertas bacterias en el estómago y un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico. Entre estas bacterias, *Helicobacter pylori* ha sido identificado como uno de los principales sospechosos. *H. pylori* es una bacteria gramnegativa que infecta el revestimiento del estómago y se ha reconocido como el principal factor de riesgo para el desarrollo de úlceras pépticas y gastritis crónica. Sin embargo, se ha descubierto que esta infección crónica también está asociada con un mayor riesgo de cáncer gástrico.

La presencia de *H. pylori* en el estómago induce una serie de respuestas inflamatorias en el tejido gástrico, que pueden conducir a la formación de lesiones precancerosas, como la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal. Además, se ha sugerido que *H. pylori* puede influir en la respuesta inmunitaria local, promover la proliferación celular descontrolada y alterar los mecanismos de reparación del ADN, lo que aumenta aún más el riesgo de cáncer gástrico.

Además de *H. pylori*, otros microorganismos presentes en la microbiota gástrica, también pueden estar implicados en la carcinogénesis gástrica. Por ejemplo, se ha encontrado una mayor

abundancia de ciertas bacterias, como *Lactobacillus*, en pacientes con cáncer gástrico en comparación con individuos sanos. Estas bacterias pueden producir metabolitos tóxicos, desencadenar respuestas inflamatorias y afectar negativamente la integridad del revestimiento del estómago, contribuyendo así al desarrollo del cáncer.

MÉTODOS

Para la investigación de este artículo se realizó con la finalidad de presentar una investigación sobre el adenocarcinoma gástrico y el rol que tiene la microbiota gástrica, por ende, se han tomado en consideración 32 fuentes bibliográficas, ya sean artículos, libros y páginas web, cuyo contenido es relevante para la investigación, para obtener información más actualizada, se buscaron referencias en dos idiomas; español e inglés.

Entre las revistas elegidas están: BMJ Journal, The Lancet, Scopus, New England Journal of Medicine, Medline, American Journal of Surgery, etc.

DESARROLLO

Epidemiología

El cáncer gástrico es el quinto tumor maligno más frecuente en la población a nivel mundial. Durante el 2018 se reportaron más de un millón de casos nuevos de CG y durante el 2020 existieron 1.089.103 casos de neoplasia gástrica. La tasa de incidencia en ambos sexos constituye entre 13 – 14 casos por cada 100.000 habitantes. (1)

El adenocarcinoma gástrico es la tercera causa de mortalidad asociada al cáncer a nivel global, con aproximadamente 782.685 defunciones registradas, las cuales representan un 8.2%, sin embargo, durante el 2020, la incidencia total de defunciones representó el 6.8%.

Según el Registro Nacional de Tumores, informa que Ecuador tiene una alta tasa de incidencia de CG en relación con otros países, sin embargo, la tasa de supervivencia es muy baja, considerando el tratamiento y la respuesta al mismo en otros países. En el país existe una tasa de incidencia en relación al sexo, los hombres tienen una tasa de 15.9 casos por cada 100.000 habitantes y 10 casos por cada 100.000 mujeres. La tasa de mortalidad por el CG es de 13 casos por cada 100.000 hombres y de 7.4 casos por cada 100.000 mujeres. (2)

En el país, la supervivencia neta a 5 años fue del 19%, lo que se podría considerar como uno de los países con indicadores más bajos a nivel mundial. Caso muy distinto a la realidad de otros países como Japón o Corea, cuyo indicador de supervivencia es de aproximadamente el 60%.

La detección temprana del CG junto con un tratamiento adecuado, se considera que podría aumentar la sobrevida hasta un 90%, exclusivamente en el caso que no exista invasión a la capa muscular, ya que la sobrevida a 5 años es del 20% en estadios avanzados. (3)

Fisiopatología

La fisiopatología completa del desarrollo del cáncer asociado a la microbiota gástrica es un tema complejo por lo que continúa siendo investigada, actualmente se realizan estudios constantes para comprender mejor el rol de la microbiota gástrica y la carcinogénesis. Aunque se han realizado avances significativos en la comprensión de los mecanismos implicados, es importante destacar que esta área de investigación aún está en desarrollo. Dicho aquello, a continuación, se presenta una descripción general de los posibles mecanismos implicados en la relación entre la microbiota gástrica y el cáncer gástrico:

Infección por Helicobacter pylori: La infección crónica por H. pylori ha sido ampliamente reconocida como un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer gástrico. Esta bacteria coloniza la mucosa gástrica y produce diversas enzimas y toxinas que pueden dañar el tejido del estómago. Además, H. pylori induce una respuesta inflamatoria crónica en el revestimiento gástrico, lo que puede contribuir al desarrollo de lesiones precancerosas. (4)

Inflamación crónica: La presencia de bacterias patógenas en la microbiota gástrica puede desencadenar una respuesta inflamatoria crónica en el tejido gástrico. La inflamación crónica puede llevar a la liberación de moléculas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, lo que da lugar a daño en el ADN y alteraciones en la regulación celular. Estos cambios pueden favorecer la proliferación celular descontrolada y la formación de tumores. (5)

Producción de metabolitos tóxicos: Algunas bacterias presentes en la microbiota gástrica pueden producir metabolitos tóxicos, como el ácido acético y el ácido butírico. Estos metabolitos pueden tener efectos nocivos en las células del revestimiento gástrico, alterando la integridad del ADN y promoviendo la proliferación celular anormal.

Disbiosis microbiana: La disbiosis, que es un desequilibrio en la composición de la microbiota gástrica, ha sido asociada con varias enfermedades, incluido el cáncer gástrico. Alteraciones en la diversidad y abundancia de ciertas bacterias pueden afectar la homeostasis del tejido gástrico y contribuir al desarrollo de tumores. Por ejemplo, se ha observado que una mayor abundancia de ciertas bacterias, como *Lactobacillus*, se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico.

Influencia en la respuesta inmunitaria: La microbiota gástrica puede influir en la respuesta inmunitaria local en el estómago. Las interacciones entre las bacterias y las células inmunitarias pueden modular la inflamación y la respuesta inmune adaptativa, lo que a su vez puede influir en la carcinogénesis gástrica. Los mecanismos exactos de esta interacción aún no están completamente comprendidos, pero se cree que la respuesta inmunitaria anormal puede contribuir al desarrollo del cáncer gástrico. (6)

Microbiota gástrica

La microbiota gástrica es la comunidad de bacterias que viven en el estómago. Es una comunidad relativamente pequeña y diversa, en comparación con la microbiota del intestino delgado y el colon. La composición normal de la microbiota gástrica está dominada por *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia* y *Haemophilus*.

La microbiota gástrica juega un papel importante en la salud y el equilibrio del sistema gastrointestinal. Ayuda a proteger el estómago de infecciones y también ayuda a descomponer los alimentos y absorber los nutrientes. La microbiota gástrica también participa en la producción de ácidos grasos de cadena corta, que son importantes para la salud intestinal.

La diversidad microbiana de la microbiota gástrica puede verse afectada por una serie de factores, que incluyen la dieta, los medicamentos y las enfermedades. Por ejemplo, las personas que toman inhibidores de la bomba de protones (IBP) para tratar el reflujo ácido suelen tener una microbiota gástrica menos diversa. (7)

El papel de la microbiota gástrica en la salud y la enfermedad todavía se está estudiando. Sin embargo, está claro que la microbiota gástrica juega un papel importante en el mantenimiento de la salud del sistema gastrointestinal.

Estos son algunos de los beneficios de una microbiota gástrica saludable:

- Protección contra la infección
- Mejora de la digestión y absorción de nutrientes.
- Producción de ácidos grasos de cadena corta
- Modulación del sistema inmunológico.

Existen algunos factores que podrían alterar la microbiota gástrica:

- Uso de antibióticos
- Uso del inhibidor de la bomba de protones (IBP)
- Infección por helicobacter pylori
- Gastritis
- Cáncer gástrico (8)

Adenocarcinoma gástrico

El adenocarcinoma gástrico es difícil de detectar, generalmente cuando es detectado, cursa por una etapa tardía de la enfermedad, por lo que, en términos generales, esta neoplasia es considerada de mal pronóstico. Los factores de riesgo incluyen: antecedentes familiares de cáncer gástrico, en especial el cáncer gástrico difuso hereditario, infección por *Helicobacter Pylori* y anemia perniciosa. Las etapas en la progresión al cáncer están incluidas desde la gastritis crónica, atrofia gástrica (AG), metaplasia intestinal gástrica (MIG) hasta la displasia. Al tener en cuenta los factores de riesgos de cada paciente es muy importante. La endoscopia desempeña un rol importante en la supervivencia de los pacientes porque es un método de detección temprana que sirve identificar los cambios de los tejidos de la mucosa gástrica. (9)

Últimos estudios han revelado que los biomarcadores pueden ayudar en la detección de pacientes con gastritis atrófica crónica, sin embargo, no hay pruebas suficientes para apoyar su uso para el cribado poblacional. La endoscopia de alta calidad con visualización completa de la mucosa es herramienta importante para mejorar la detección temprana. La videoendoscopia en conjunto con el muestreo de biopsia para histopatología es el mejor enfoque para detectar y estratificar con precisión el riesgo de AG y MIG.

Se recomienda que las tomas de biopsias sigan el protocolo de Sidney; en vez de tomar una sola biopsia, se tomarán 5; 2 biopsias en la curvatura mayor, 2 biopsias en la pared anterior y posterior del cuerpo proximal del estómago y 1 biopsia de la curvatura menor al nivel del ángulo.

La Sociedad Británica del comité de endoscopia de Gastroenterología (BSG) acordó crear una directriz para proporcionar declaraciones y recomendaciones sobre la prevalencia, los riesgos, diagnóstico, tratamiento, vigilancia y cribado de gástrico premaligno y lesiones gástricas tempranas malignas. El principal grupo de pacientes son que tienen AG, MIG, displasia epitelial gástrica o adenocarcinoma gástrico temprano, limitado a la mucosa o capas submucosas superficiales.

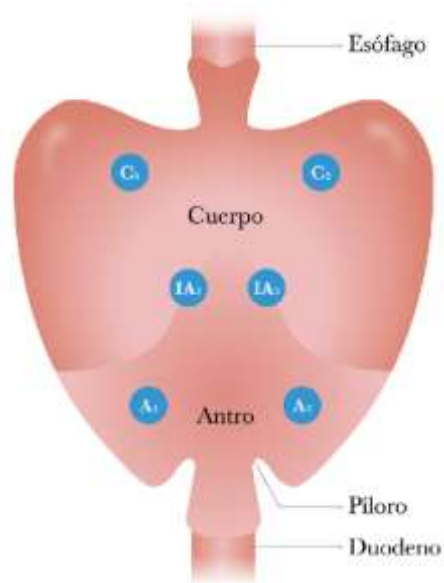
Siguiendo con la Evaluación de las directrices para la investigación y el instrumento de evaluación, con sus siglas en inglés “AGREE II”, la calidad de la evidencia se evaluó según la evaluación de la Calificación de las Recomendaciones, Sistema de Desarrollo y Evaluación (GRADE). Una serie de recomendaciones se proponen para garantizar que haya consistencia de la práctica, de modo que los pacientes con lesiones gástricas premalignas y lesiones gástricas malignas, se proporcionen con la finalidad de un óptimo cuidado de los pacientes. Estas Las recomendaciones se enumeran a continuación:

- Se recomienda la erradicación de *H. pylori* para reducir el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma gástrico en pacientes que tienen AG (nivel de evidencia: alto calidad; Grado de recomendación: alto;
- Sugiere que la erradicación de *H. pylori* puede ser benefactor para reducir el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico en aquellos que ya tienen MIG asociado a *H. pylori*, displasia o cáncer (nivel de comprobación: alta calidad; grado de recomendación: débil.
- No se recomienda el uso de biomarcadores ya que es una herramienta de detección en áreas con baja incidencia de AG como el Reino Unido (nivel de evidencia: baja calidad; grado de recomendación: débil
- Se recomienda que, los pacientes con mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico, incluyendo AG y MGI, debe someterse a un protocolo completo de endoscopia

sistemática del estómago con documentación fotográfica clara de las regiones gástricas y Patología.

- Se indica que la ubicación y extensión de AG y MIG debe estar claramente documentada con evidencia fotográfica. La clasificación endoscópica debe documentarse como gástrica distal (la cual afecta a la región del antro o incisura; bajo riesgo) o gástrico proximal (afectando el cuerpo con o sin el antro y la incisura; alto riesgo). Nivel de comprobación: baja calidad; grado de recomendación: fuerte
- Es muy importante la vigilancia endoscópica cada 3 años, debe ofrecerse a pacientes diagnosticados con AG extenso o MIG, definido como el que afecta al antro y al cuerpo; pruebas nivel: baja calidad; grado de recomendación: fuerte.
- Se recomienda que los pacientes con displasia no visible de bajo grado deben someterse a una segunda endoscopia con imágenes mejoradas y muestreo extenso de biopsia, mediante una endoscopia repetida dentro de 1 año si no hay neoplasia visible. Si persiste la displasia de bajo grado, la endoscopia debe repetirse. Grado de recomendación: Fuerte
- Se recomienda que el AG debe ser resecado en bloque (con la técnica de resección mucosa endoscópica (RME) puede resear escisión para lesiones de ≤ 10 mm de tamaño, pero solo una disección submucosa endoscópica (DSE) podría garantizar la escisión para lesiones >10 mm de tamaño (nivel de comprobación: alto calidad; grado de recomendación: fuerte. (10)

Fig.1 Protocolo Sidney System



Autor: Gonzalo Latorre

Alteraciones en la microbiota gástrica en pacientes con adenocarcinoma gástrico

Las investigaciones actuales han revelado ciertas alteraciones en la microbiota gástrica de pacientes con adenocarcinoma gástrico en comparación con individuos sanos. Aunque los resultados aún son preliminares y se requiere más investigación, se han observado algunas tendencias consistentes. Se presentan algunas de las alteraciones identificadas en la microbiota gástrica de pacientes con adenocarcinoma gástrico:

Disminución de la diversidad microbiana: Se ha observado que la microbiota gástrica de pacientes con adenocarcinoma gástrico tienden a tener una menor diversidad microbiana en comparación con individuos sanos. Esto implica una reducción en la cantidad y variedad de especies bacterianas presentes en el estómago. (11)

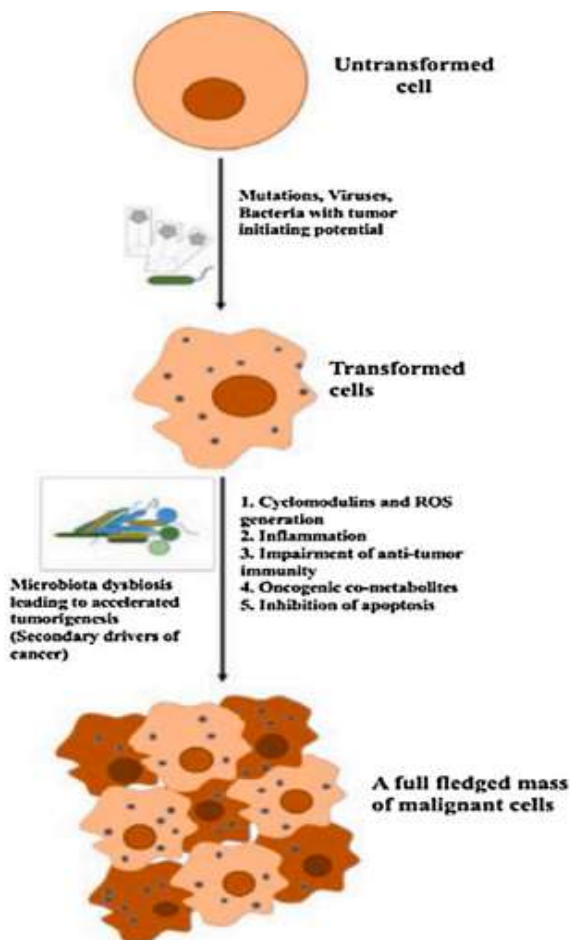
Cambios en la abundancia relativa de ciertas bacterias: Se han identificado diferencias en la composición relativa de bacterias específicas en la microbiota gástrica de pacientes con adenocarcinoma gástrico. Por ejemplo, se ha observado un aumento en la abundancia de bacterias como, *Streptococcus* y *Prevotella*, mientras que se ha encontrado una disminución en la presencia de otras bacterias como *H. pylori*.

Aumento de bacterias patógenas: Se ha observado un mayor predominio de bacterias patógenas en la microbiota gástrica de pacientes con adenocarcinoma gástrico. Esto incluye especies bacterianas asociadas con enfermedades gástricas, como *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Veillonella* sp. y *Fusobacterium* sp.

Desregulación en la producción de metabolitos: Se ha sugerido que las alteraciones en la microbiota gástrica de pacientes con adenocarcinoma gástrico pueden afectar la producción de metabolitos microbianos. Algunas bacterias presentes en la microbiota gástrica pueden producir metabolitos tóxicos, como el ácido acético y el ácido butírico, que podrían contribuir al desarrollo del cáncer gástrico. (12)

Las diferencias observadas pueden depender de factores individuales, como la dieta, el estilo de vida y otros factores de riesgo asociados con el cáncer gástrico.

Fig. 2 Mecanismo básico de la carcinogénesis impulsada por microbios



Autores: Sheetal Kashyap, Soumya Pal, Gourav Chandan

Clasificación molecular del adenocarcinoma gástrico

En los últimos años, gracias a innovadores estudios, se han utilizado métodos moleculares como la secuenciación de próxima generación (NGS), la cual incluye la secuenciación del exoma completo, también la secuenciación del ácido desoxirribonucleico (ADN), el análisis de variación del número de copias, la secuenciación del ácido ribonucleico (ARN), y las matrices de metilación del ADN para clasificar el GC en subtipos moleculares, de esta manera se puede obtener información más detallada del tumor, así mismo, de las características histopatológicas.

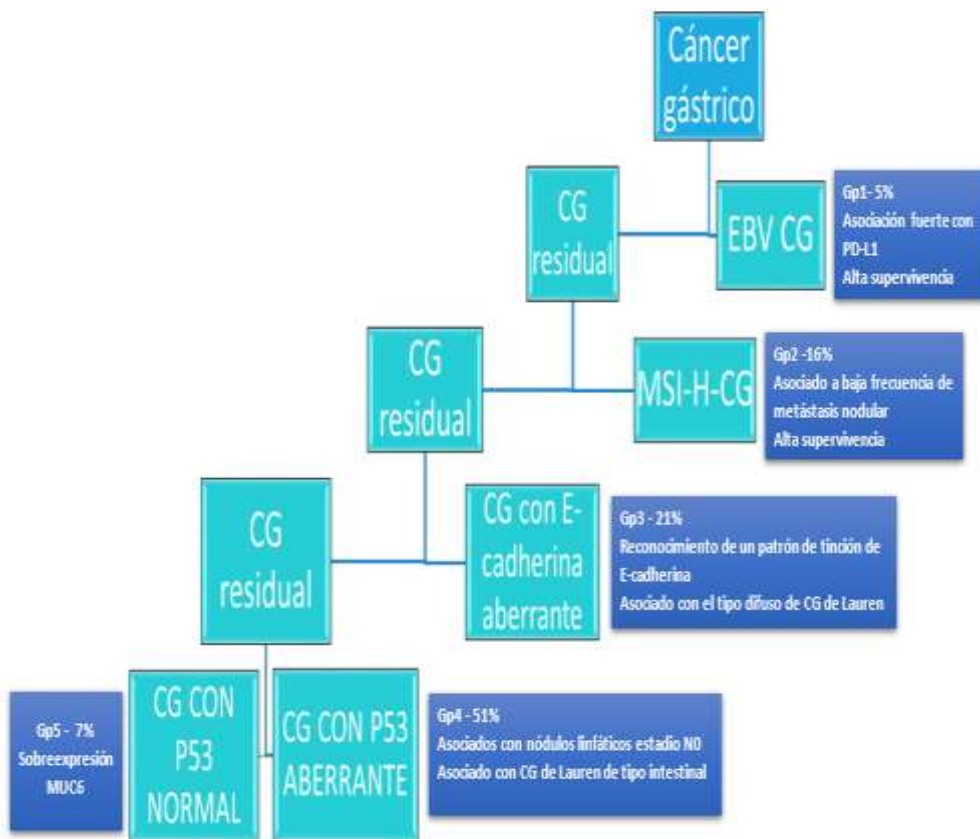
Analizaremos las clasificaciones moleculares actuales del GC incluyendo; los subtipos del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), los subtipos intrínsecos, los subtipos del Asian Cancer Research Group (ACRG), los subtipos Lei y algunas otras clasificaciones adicionales.

Una de las más utilizadas es la clasificación Cancer Genome Atlas (TCGA) (13). La clasificación TCGA divide el adenocarcinoma gástrico en cuatro subtipos moleculares:

Tabla 1: Clasificación TCGA

Epstein Barr (EBV+)	Estos tumores se caracterizan por la presencia del virus Epstein-Barr (EBV). Los tumores positivos para EBV suelen ser más agresivos que otros tipos de adenocarcinoma gástrico.
Inestabilidad de microsatélites (MSI): tumores altos	Tienen una alta tasa de inestabilidad de microsatélites, que es un tipo de inestabilidad genética que puede conducir al crecimiento del tumor. Los tumores con MSI alto generalmente se asocian con un mejor pronóstico que otros tipos de adenocarcinoma gástrico.
Tumores genómicamente estables (GS)	Tienen una baja tasa de inestabilidad genética. Los tumores GS generalmente se asocian con un peor pronóstico que otros tipos de adenocarcinoma gástrico.
Tumores de inestabilidad cromosómica (CIN)	Estos tumores tienen una alta tasa de inestabilidad cromosómica, que es un tipo de inestabilidad genética que puede conducir al crecimiento del tumor. Los tumores CIN generalmente se asocian con un peor pronóstico que otros tipos de adenocarcinoma gástrico.

Fig. 3 Intentos de clasificación pragmática con técnicas en la práctica



Autor: Setia, Namrata, et al. "A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer."

La clasificación de adenocarcinoma gástrico de la OMS de 2019 es una herramienta útil para clasificar esta neoplasia, incluso para predecir el curso de la enfermedad. Sin embargo, esta clasificación se considera reciente, por lo que aún sigue siendo analizada y todavía hay mucho que no sabemos sobre la base molecular del adenocarcinoma gástrico. A medida que se aprenda más sobre la enfermedad, es probable que se actualice la clasificación. (14) (15)

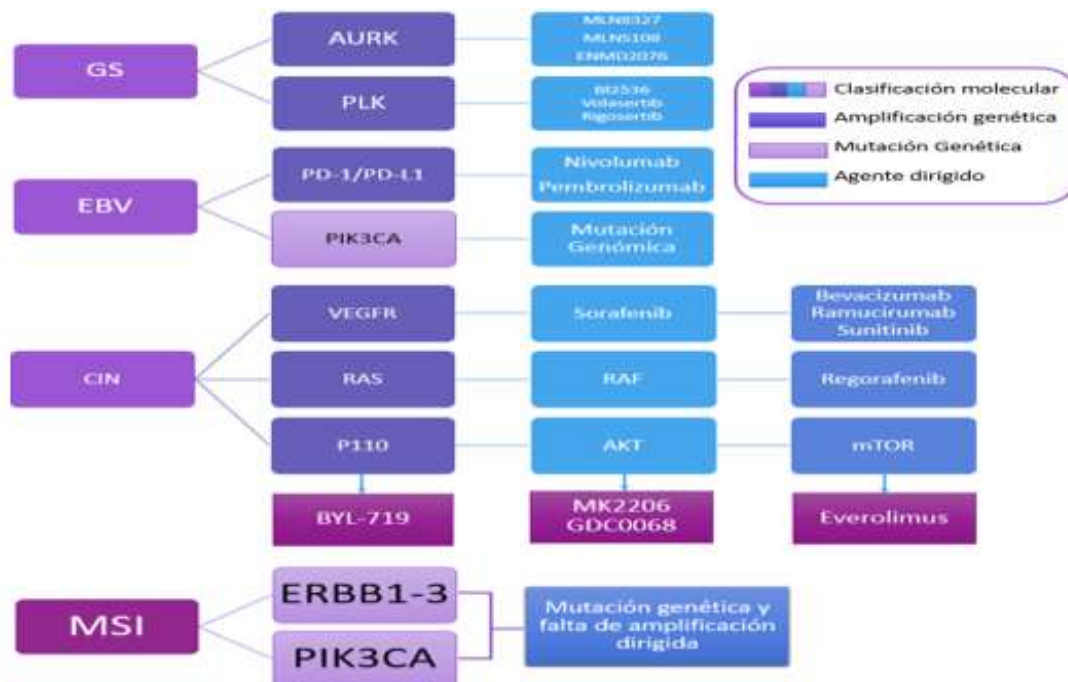
La clasificación de cáncer gástrico de la OMS de 2019 divide el adenocarcinoma gástrico en cinco subtipos histológicos

Tabla 2: Clasificación TCGA

Adenocarcinoma de tipo intestinal	Este es el tipo más común de adenocarcinoma gástrico y representa alrededor del 60% de los casos. Se caracteriza por glándulas bien diferenciadas que se asemejan al epitelio intestinal.
Adenocarcinoma de tipo difuso	Este tipo de CG representa alrededor del 30% de los casos. Se caracteriza por células pobremente diferenciadas que infiltran la pared gástrica en un patrón difuso.
Adenocarcinoma de tipo mixto	Es una combinación de adenocarcinoma de tipo intestinal y de tipo difuso. Representa alrededor del 10% de los casos.
Carcinoma de células en anillo de sello	Se caracteriza por células que contienen grandes vacuolas citoplasmáticas que se asemejan a anillos de sello. Representa alrededor del 5% de los casos.
Otros tipos de CG	Dentro esta categoría incluye tipos raros de adenocarcinoma gástrico, como linfoma gástrico, carcinoma neuroendocrino y sarcoma.

Los subtipos histológicos de adenocarcinoma gástrico tienen diferentes implicaciones clínicas. El adenocarcinoma de tipo intestinal generalmente se asocia con un mejor pronóstico que el adenocarcinoma de tipo difuso. El carcinoma de células en anillo de sello también se asocia con un peor pronóstico que otros tipos de adenocarcinoma gástrico.

Fig. 4 Implicaciones de la clasificación del TCGA para terapias individualizadas



Autor: Chen, Tao, Xiao-Yue Xu, and Ping-Hong Zhou. "Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer." *Chinese journal of cancer*

Helicobacter Pylori

El cáncer puede tener su génesis de la proliferación sin regulación de cualquiera de los diferentes tipos de células en el cuerpo. Los tumores pueden ser benignos o malignos. Un tumor benigno es una masa que no tiene la capacidad de invadir las células vecinas o hacer metástasis, sin embargo, el tumor maligno puede diseminarse a otros tejidos y órganos produciendo metástasis; este último si puede desarrollar cáncer.

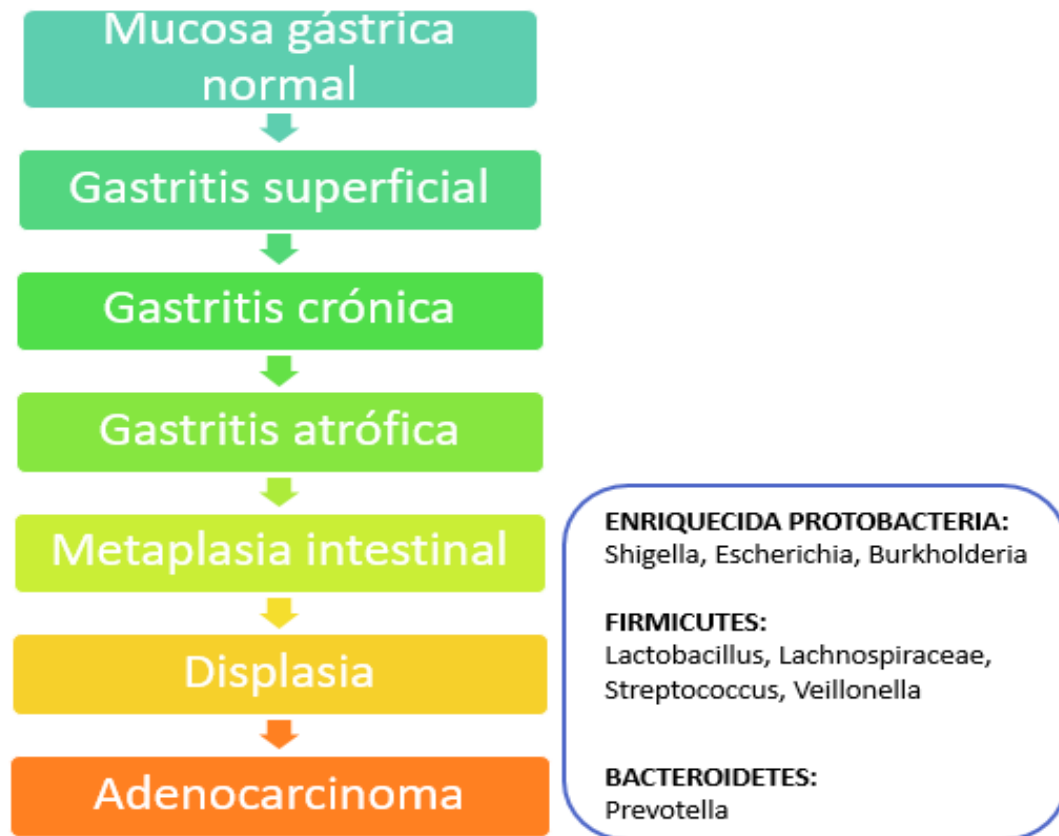
El desarrollo de neoplasias malignas es un proceso de varios pasos, y se ha encontrado que muchos agentes, incluyendo radiación, productos químicos, bacterias y virus pueden producir cáncer. (16)

Se considera que, a nivel mundial, aproximadamente entre el 15% al 20% de los cánceres son causados por virus, pero, diferentes estudios concluyen que algunas bacterias desempeñan un papel muy importante en el desarrollo del cáncer, como, por ejemplo; *Helicobacter pylori*. Esta bacteria gramnegativa, con forma de espiral, móvil y microaerofílica al momento de infectar la mucosa gástrica y si no se mantiene un tratamiento adecuado, puede desarrollar CG.

En Latinoamérica y países en vías de desarrollo la incidencia de *H. pylori* es elevada, puesto que entre el 70% al 90% de individuos cursarán con colonización de esta bacteria, es aún más alarmante la presencia de casos de infección por *H. pylori* en infantes menores de 10 años. En cambio, la incidencia de *H. pylori* en los países desarrollados varía entre un 25% a un 50%. Los CG representan más del 8.2% de las muertes producidas por el cáncer a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha categorizado a la *H. pylori* como un carcinógeno del grupo 1.

La infección por *H. pylori* usualmente ocurre durante la niñez, pero permanece en la microbiota del huésped si no sigue un tratamiento antimicrobiano. El reservorio natural de esta bacteria es el estómago humano, y puede transmitirse de persona a persona por medio de la vía oral o fecal. Ahora se puede identificar a la *H. pylori* mediante una prueba rápida de ureasa, o por medio de exámenes histológicos de muestras de biopsia, también por medio de la prueba reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (17)

Fig. 5 Representación esquemática de los géneros predominantes en diferentes etapas dentro de la carcinogénesis gástrica cascada. Tras la infección por *H. pylori*, la proteobacteria y específicamente *H. pylori* dominan la microbiota gástrica



Autor: Chen, Tao, Xiao-Yue Xu, and Ping-Hong Zhou.

Mecanismos de la *H. Pylori* que inducen al cáncer

La *H. pylori* es una bacteria que contiene flagelos, dichas estructuras permitirán la penetración hacia la mucosa gástrica donde existe una capa de moco que protege a la bacteria del pH bajo que tiene el estómago. Alrededor del 20% de las cepas de *H. pylori* se adhieren a la superficie de las células del epitelio gástrico. Esta bacteria se une al epitelio gástrico por mecanismos adhesión como; la proteína inflamatoria externa A (OipA), la adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo (BabA), lipoproteínas asociadas a la adherencia (AlpA/B) y la adhesina de unión al ácido siálico (SabA). (18)

BabA es una proteína de membrana externa (OMP) que se une al antígeno de Lewis b fucosilado humano (Leb), también se puede adherir a los residuos de fucosa terminal en el grupo sanguíneo O (antígeno H), antígenos A y B que están presentes en la superficie de las células epiteliales

gástricas. Existen estudios en los que sugiere que existe relación de enfermedades gástricas en los individuos con tipo de sangre O. Los factores de virulencia de *H. pylori* que están implicados en el desarrollo del cáncer gástrico, incluyendo el gen A asociado a citotoxinas (CagA), vacuolante citotoxina A (VacA) y proteínas de membrana externa OMP. (19)

La isla de patogenicidad de *H. pylori* cag (cag PAI) es uno de los factores de virulencia que funcionan en el CG. El cag-PAI pesa cerca de 40 kb, su elemento de inserción de ADN contiene 27-31 genes que codifican el gen CagA y otros genes que componen proteínas que forman parte del sistema de secreción Cag tipo IV. (20) El Cag-T4SS libera en las células epiteliales gástricas. CagA puede ser tirosina fosforilada en glutamato-prolina-isoleucina-tirosinalanina dentro de la célula del huésped. CagA fosforilada interactúa con varios dominios, aquellos son: Grb2 (proteína unida al receptor del factor de crecimiento 2), SH2 (para la homología Src 2), Proteínas Crk- (reguladora CT10 de quinasa), SHP2 (SH2 proteína tirosina fosfatasa que contiene dominio) y Csk (quinasa Src c-terminal).

La enzima SH2 se activará por medio de la unión de su propio dominio con CagA fosforilada. A su vez, SHP2 se encontrará activado e inducirá a la activación del Ras (para el virus del sarcoma de rata) junto con la vía de señalización - Erk (son quinasas reguladas por señal extracelular, las cuales se activan por estímulos como factor de crecimiento, activación de integrinas, interacción con proteínas G) que conduce a la respuesta mitogénica. Dentro del núcleo sucederán diversos cambios, el más importante es que ERK se encuentra fosforilado y tiene la capacidad de inducir la transcripción activadora de ELK1 (para la proteína E-26-like 1). (21)

ELK1 activado en conjunto con SRF (factor de respuesta sérica) se une a los elementos de respuesta sérica (SREs) e inducen a la expresión de genes tempranos como; c-Fos (actúan en la transcripción AP-1 que regulan la expresión de genes blanco involucrados en eventos de división y diferenciación celular y c-Jun.

c-Fos y cJun forman la transcripción AP-1 (la proteína activadora-1) factor que induce la expresión de genes tardíos y la proliferación celular. El factor de transcripción AP-1 activa la transcripción de ciclina D. El aumento de la ciclina D-CDK4/6 resulta en fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRB) e induce la liberación de E2F del complejo pRB-E2F. El

complejo activado ciclina-E-CDK2 fosforila la helicasa de mantenimiento minicromosómico (MCM) en el origen de la replicación para iniciar la replicación del ADN. (22)

Después de entrar en la célula del epitelio gástrico, la CagA no fosforilada interactúa con la E-cadherina (cadherina epitelial) en la que resulta en la disociación de E-cadherina y complejo β -catenina y acumulación de β -catenina en citoplasma y núcleo. La β -catenina acotada a α -catenina une las cadherinas a los filamentos de actina en el cruce de adherencia. El complejo β -catenina/Tcf (factor de células T) activa la expresión de los genes que codifican la ciclina D1 y c-Myc que conduce a la proliferación celular anormal. La CagA no fosforilada también interactúa con Grb-2 (proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento) -asociada SOS (Hijo de Sevenless), un factor de intercambio de nucleótidos de guanina, y activa la vía Ras/MEK/ERK que da como resultado la proliferación celular. (23)

Metabolitos bacterianos y carcinogénesis gástrica

La respuesta inmunitaria desempeña un papel crucial en la protección contra enfermedades y la regulación de la homeostasis en el cuerpo humano. La microbiota gástrica, que es la comunidad de microorganismos que reside en el estómago, ha sido reconocida como un factor importante en la modulación de la respuesta inmunitaria local. La interacción entre la microbiota gástrica y el sistema inmunitario puede tener efectos significativos en la carcinogénesis gástrica y el desarrollo del adenocarcinoma, un tipo común de cáncer gástrico.

El estómago es un órgano complejo que alberga una comunidad diversa de bacterias. Estas bacterias, conocidas colectivamente como la microbiota gástrica, juegan un papel importante en la digestión y el sistema inmunológico. Sin embargo, también pueden contribuir al desarrollo del cáncer gástrico.

Los metabolitos bacterianos son los subproductos del metabolismo bacteriano. Estos metabolitos pueden tener efectos diversos en la salud humana y se ha planteado la hipótesis de que ciertos metabolitos bacterianos podrían contribuir al desarrollo del cáncer gástrico, esto quiere decir que pueden tener una serie de efectos sobre el estómago, incluyendo:

- *Inflamación:* Los metabolitos bacterianos pueden desencadenar inflamación en el revestimiento del estómago, lo que puede dañar las células y aumentar el riesgo de cáncer.

- *Inestabilidad genómica:* Los metabolitos bacterianos pueden dañar el ADN, lo que lleva a la inestabilidad genómica y la acumulación de mutaciones que pueden promover el cáncer. (24)
- *Supresión inmune:* Los metabolitos bacterianos pueden suprimir el sistema inmunológico, por lo que es menos capaz de combatir las células cancerosas.

Algunos de los metabolitos bacterianos que se han relacionado con la carcinogénesis gástrica incluyen:

Compuestos N-nitrosos (NOC): Los NOC son un grupo de compuestos que se forman cuando las bacterias convierten nitratos o nitritos en nitrosaminas. Las nitrosaminas son carcinógenos conocidos, y se ha encontrado que están elevadas en los tejidos gástricos de pacientes con cáncer gástrico.

Lactato: El lactato es un subproducto del metabolismo bacteriano que puede dañar las células y promover la inflamación.

Derivados de aminoácidos: Los derivados de aminoácidos, como los derivados del triptófano, también pueden dañar el ADN y promover el cáncer.

Los mecanismos exactos por los cuales los metabolitos bacterianos promueven la carcinogénesis gástrica no se comprenden completamente, pero la investigación está en curso en esta área. Sin embargo, está claro que los metabolitos bacterianos juegan un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad.

Además de los metabolitos bacterianos, otros factores que pueden contribuir a la carcinogénesis gástrica incluyen:

- *Infección por Helicobacter pylori:* H. pylori es una bacteria que se encuentra comúnmente en el estómago. La infección por H. pylori es un factor de riesgo importante para el cáncer gástrico.
- *Dieta:* Una dieta alta en carnes procesadas, sal y alcohol puede aumentar el riesgo de cáncer gástrico.
- *Genética:* Algunas personas son genéticamente más susceptibles al cáncer gástrico que otras.

Algunos estudios han identificado metabolitos específicos producidos por bacterias presentes en la microbiota gástrica que podrían tener un papel en la carcinogénesis gástrica. Por ejemplo, se ha sugerido que ciertos metabolitos derivados del metabolismo del ácido biliar por parte de las bacterias podrían tener efectos carcinogénicos en el estómago. Estos metabolitos podrían causar daño en las células del revestimiento gástrico y promover la formación de tumores. (25)

Además, se ha observado que la presencia de ciertos metabolitos bacterianos en el estómago puede influir en la inflamación y la respuesta inmunitaria local. Estos metabolitos pueden modular la actividad de las células del sistema inmunitario y promover la inflamación crónica, lo que a su vez puede contribuir a la carcinogénesis gástrica.

Biomarcadores microbióticos

Son indicadores biológicos derivados de la microbiota gástrica que se utilizan para detectar, diagnosticar, predecir o monitorizar enfermedades, en este caso, el cáncer gástrico. La búsqueda de biomarcadores microbióticos en la microbiota gástrica tiene como objetivo identificar características microbianas específicas que puedan ayudar en la detección temprana y el pronóstico de esta enfermedad.

Son varios los beneficios del uso de biomarcadores microbióticos:

Detección temprana del cáncer gástrico: La detección temprana del CG es muy importante para mejorar las tasas de supervivencia y el pronóstico de los pacientes. La identificación de biomarcadores microbióticos en la microbiota gástrica puede proporcionar pistas sobre cambios microbianos asociados con el desarrollo temprano del cáncer. Estos biomarcadores podrían detectarse mediante técnicas de secuenciación del ADN microbiano o mediante la medición de metabolitos microbianos específicos. (26)

Perfiles microbianos asociados con el riesgo de cáncer gástrico: Se han realizado investigaciones para identificar perfiles microbianos específicos que pueden estar asociados con un mayor riesgo de cáncer gástrico. Estos estudios comparan la composición de la microbiota gástrica en individuos sanos y pacientes con cáncer gástrico, en busca de diferencias significativas. Si se identifican biomarcadores microbióticos consistentes, podrían utilizarse como herramientas de

detección de alto riesgo o para identificar a las personas que podrían beneficiarse de una vigilancia más estrecha.

Predicción del pronóstico y respuesta al tratamiento: La composición de la microbiota gástrica podría estar relacionada con el pronóstico del cáncer gástrico y la respuesta al tratamiento. Algunos estudios han sugerido que ciertos biomarcadores microbióticos podrían asociarse con una mayor probabilidad de recurrencia, progresión de la enfermedad o respuesta deficiente al tratamiento. La identificación de estos biomarcadores podría ayudar a personalizar las estrategias terapéuticas y mejorar los resultados para los pacientes. (27)

Terapias dirigidas a la microbiota gástrica

La microbiota gástrica es tan compleja que juega un papel muy importante en muchos aspectos de la salud humana, tal es su importancia que se podría considerar como un órgano desde el nacimiento, porque la microbiota está compuesta por células somáticas y germinales. Durante el embarazo, el feto tiene un sistema digestivo estéril cuya colonización inicia al momento del nacimiento por la microbiota vaginal y perianal de la madre. La disbiosis, o un desequilibrio en la composición de la microbiota gástrica, se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer gástrico. (28)

Las estrategias terapéuticas dirigidas a modificar la composición de la microbiota gástrica han cobrado importancia en la prevención y tratamiento del adenocarcinoma gástrico. Muchas de estas estrategias son conocidas, sin embargo, algunas son desconocidas por la población en general:

Prebióticos: Son compuestos no digeribles que promueven el crecimiento y la actividad de ciertas bacterias beneficiosas en el tracto gastrointestinal. Se ha investigado el uso de prebióticos para promover el crecimiento de bacterias benéficas en la microbiota gástrica y reducir la proliferación de bacterias dañinas relacionadas con el adenocarcinoma gástrico. (29)

Probióticos: Son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, pueden conferir beneficios para la salud. Algunos estudios investigan el uso de probióticos específicos para mejorar la composición de la microbiota gástrica y reducir el riesgo de adenocarcinoma gástrico. (30)

Antibióticos selectivos: Algunos estudios exploran el uso de antibióticos selectivos para eliminar bacterias patógenas específicas o reducir la carga total de bacterias en la microbiota gástrica que pueden estar implicadas en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico. (31)

Trasplante de microbiota fecal: Es un procedimiento poco conocido mediante el cual se transfiere la microbiota intestinal de un donante sano al tracto gastrointestinal de un receptor. Aunque principalmente se ha investigado en el contexto del intestino, algunos estudios están explorando su potencial aplicación en el tratamiento de enfermedades gástricas, generalmente cuando no existe una respuesta favorable al tratamiento antibiótico. Los familiares que sean donantes de las deposiciones deben someterse a estudios de sangre y deposiciones, y no presentar antecedentes de patologías similares. (32)

Conclusión:

La presencia de ciertos microorganismos en la microbiota gástrica se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Estos microorganismos pueden interactuar con las células del sistema inmunitario local, desencadenando respuestas inflamatorias crónicas que pueden promover la carcinogénesis. Por ejemplo, la infección crónica por la bacteria *Helicobacter pylori* se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. *H. pylori* puede activar la respuesta inmunitaria, lo que lleva a la inflamación crónica del revestimiento gástrico y, en última instancia, a la formación de tumores.

La microbiota gástrica puede influir en la función de las células inmunitarias presentes en el estómago. Estas células, como los linfocitos, los macrófagos y las células dendríticas, interactúan con los microorganismos y los productos microbianos presentes en la microbiota gástrica. Esta interacción puede afectar la respuesta inmunitaria local y modular la inflamación en el tejido gástrico. Alteraciones en la composición de la microbiota gástrica pueden alterar el equilibrio inmunológico y favorecer un ambiente propicio para el desarrollo del cáncer gástrico.

El uso de probióticos puede ayudar a restablecer la microbiota gástrica, fortalecer las funciones protectoras del revestimiento gástrico y limitar el crecimiento de bacterias dañinas. Los prebióticos, por su parte, estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas en el estómago y

mejoran el equilibrio microbiano. Ambos enfoques pueden contribuir a mantener un ambiente gástrico favorable para prevenir el cáncer gástrico.

En algunos casos, el uso de antibióticos selectivos puede ser necesario para eliminar bacterias patógenas específicas en la microbiota gástrica, lo que puede ayudar a reducir el riesgo de adenocarcinoma gástrico. Sin embargo, es importante considerar cuidadosamente el uso de antibióticos para evitar efectos secundarios y el desarrollo de resistencia bacteriana.

Referencias Bibliográficas

Cancer.net. Cáncer de estómago: Estadísticas. [Online].; 2021 [cited 28 Mayo 2023. Available from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-estomago/estadisticas>.

Acuña S, Peña S. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ESTÓMAGO EN UN CENTRO DE REFERENCIA DEL ECUADOR. Rev. Med. Vozande. 2020;; p. ; 31 (2): 19 - 25.

Attila Csendes MF. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. Revista Chilena de Cirugía. 2017; 69(6): p. 502-507.

Gullo I. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. Pathologica. 2020; 112(3):166-185.

Mirjana Rajilic-Stojanovic ea. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. Aliment Pharmacol Ther. 2020; 51(6):582-602.

Cristina Grávalos AFM. Sociedad Española de Oncología Médica. [Online].; 2022 [cited 2023 mayo 2. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?showall=1&showall=1#:~:text=Epidemiolog%20Da.%20nivelel%20mundial%20el%20cancer%20gastro%20fue,Existe%20una%20amplia%20variacion%20geografica%20en%20su%20presentacion%20n>.

Arvelo Fea. Cáncer y Microbiota. Investigación Clínica. 2019; 62(4).

- Caguazango JC, Pazos AJ. La microbiota según la topografía gástrica en pacientes con bajo y con alto riesgo de cáncer gástrico en Nariño, Colombia. *Biomédica*. 2019; 39(2).
- Kang YK CH. Perioperative FLOT: new standard for gastric cancer? *Lancet*. 2019; 393(10184):1914-1916.
- Matthew Banks ea. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *BMJ Journals*. 2018; 68(9).
- A T. Histopathologic tumor regression grading in patients with gastric carcinoma submitted to neoadjuvant treatment: results of a Delphi survey. *Hum Pathol*. 2019; 84:26-34.
- Boer WB ea. Neoplastic lesions of gastric adenocarcinoma and proximal polyposis syndrome (gapps) are gastric phenotype. *Am J Surg Pathol*. ; 42;1-8.
- Strand M ea. Genetics of gastric cancer. *Surg Clin North Am*. 2017; 97(2):345-370.
- Johnston FM. Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports*. 2019; 21(69).
- WHO. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. [Online].; 2019 [cited 2023. Available from: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4003>.
- Lee HE ea. Histologic and immunohistochemical differences between hereditary and sporadic diffuse gastric carcinoma. *Hum Pathol*. 2018;; p. 74;64-72.
- Yang Wuo ea. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linq, a high-risk area of gastric cancer. *BMJ Journal*. 2019; 69(9).
- Ismael A ea. Interferon- γ receptor-1 gene promoter polymorphisms and susceptibility for brucellosis in Makkah region. *Afr Health Sci*. 2018; 18(4):1157-65.
- Owen KL ea. JAK-STAT signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(12):2002.

- Kay J ea. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. *DNA Repair (Amst)*. 2019; 83:102673.
- Edda Russo ea. The mechanism of immune cells in the development of inflammatory bowel disease (IBD) and colitis-associated colorectal cancer (CAC). *Front Immunol*. 2023; 19:14:1218958.
- Dai Z ZJ. Single-Cell Sequencing-Based Validation of T Cell-Associated Diagnostic Model Genes and Drug Response in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;(23;24(7):6054).
- Alipour M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2020; 52:23–30.
- Vinascp K. Microbial carcinogenesis: Lactic acid bacteria in gastric cancer. 2019; 1872(2).
- Yan Yang ea. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer. *Cell Death & Disease* volume. 2021; 12(1104).
- Sheetal Kashyap ea. Understanding the cross-talk between human microbiota and gastrointestinal cancer for developing potential diagnostic and prognostic biomarkers. *Seminars in Cancer Biology*. 2021; 86(3).
- Shili Liu ea. Intestinal bacteria are potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *Microbial Pathogenesis*. 2021; 151.
- George Pappas-Gogos ea. The Implication of Gastric Microbiome in the Treatment of Gastric Cancer. *Cancers*. 2022; 4(8).
- Chan Yw ea. Effects of probiotics or broccoli supplementation on Helicobacter pylori eradication with standard clarithromycin-based triple therapy. *Korean J Intern Med*. 202; 35(3): 574- 58.
- You Wu ea. Effects of probiotics on gastric microbiota and its precombination with quadruple regimen for Helicobacter pylori eradication. *Journal of Digestive Diseases*. 2022.
- Ji JF YH. Using probiotics as supplementation for Helicobacter pylori antibiotic therapy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3): 1136.

Espinoza Ricardo ea. Trasplante de microbiota fecal: primer caso reportado en Chile y revisión de la literatura. Rev. chil. infectol. 2017.