



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

“La co-infección entre el Virus de Epstein-Barr y la bacteria *Helicobacter pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico”

T E S I S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN BIOLOGÍA
P R E S E N T A

José Ignacio Fontes Lemus

Director: Dr. Ezequiel M. Fuentes Pananá.

Sinodales: Dra. Gloria Karina Chimal Ramírez.

Dr. Leonel Armas López.

Dra. Yadira Ledesma Soto.

Dr. Luis Ignacio Terrazas Valdés.



Ciudad de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mis papás, por todo su amor, comprensión y apoyo. A mi mamá, Carmen, gracias por tu tenacidad, por siempre cuidarme, guiarme y hacerme un hombre de bien. A mi papá, Ignacio, gracias por tu honradez, por esfuerzo y tu apoyo incondicional. Sin ustedes dos, nada de esto hubiera sido posible, los amo con todo mi corazón.

A mis hermanos, Abril y Pedro. Gracias por todo su cariño, por su confianza, por su motivación y por todos los ratos de diversión que me han dado, estoy seguro de que en el mundo no hay par mejores que ustedes, los adoro, changos.

A Gina y Octavio, ustedes han estado conmigo en mis altas y en mis bajas, y no podría estar más feliz de compartir esto con ustedes. Gracias por su amistad, por su bondad y por siempre echarme porras. GPNDCEM. Los llevo siempre en mi corazón.

A mi tutor, el Dr. Ezequiel Fuentes. Gracias por su sabiduría y su paciencia. Gracias por abrirme las puertas de su laboratorio y por siempre estar pendiente de mi crecimiento académico y personal, usted es una de las personas que más admiro y nunca dejaré de aprender de usted. Lo quiero mucho.

A mis sinodales. Dr. Leonel Armas, Dra. Karina Chimal, Dra. Yadira Ledesma y el Dr. Ignacio Terrazas. Gracias por su tiempo, su paciencia y por sus observaciones para mejorar este trabajo.

A mis compañeros del laboratorio. Ceci, Moi, Frida, Angie, Ely, Itha, Axelito, Eve, Yessi, David, Eric, Dhamar, Roy, Ángel, Sr. Miguel. Gracias por recibirme con los brazos abiertos desde el primer día, por su ayuda, por su empatía y por su comprensión, ustedes son el mejor equipo de trabajo que cualquier alumnito de licenciatura puede pedir, gracias por todo. A la Dra. Isabel Tussié y a la Dra. Abigail Morales, por guiarme dentro del laboratorio y siempre procurar lo mejor para mí, aunque no sea su alumno. Al Equipo HP-EBV. Dra. Karina, gracias por todas sus enseñanzas y por siempre estar pendiente de mí, con usted crecí mucho más de lo que me imaginaba, y siempre le voy a estar agradecido por eso. Dra. Diana y Raúl, gracias por su guía y por compartir siempre su sabiduría conmigo, gracias por esta mancuerna tan buena que hacemos, los quiero a todos.

A mis amigos personales de toda la vida. Yuli, Adrix, Karlita, Viris, Manu, Andy, Roberto, Citlali, Luchi, Elis. Yo sé que en algún momento estaremos celebrando en los cumpleaños de todos nuestros hijos, los quiero mucho.

A toda la gente maravillosa que conocí en Iztacala. Frida, Rebe, Brenda, Geraldine, Ángela, Aranzis, Misa, Monse, Nat, Yulka, Itself Q. Ustedes son un gran ejemplo de amistad. Muchas gracias por todos esos momentos dentro y fuera de Iztacala y por todas nuestras anécdotas en campo. Son lo mejor de lo mejor.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme ser parte de su comunidad, y por darme las herramientas necesarias para desarrollarme, personal y académicamente. Gracias a todos los maestros que han estado involucrado en mi formación profesional, en especial al Prof. Vladimir por inspirarme y motivarme a escoger este camino.

Gracias a mi angelito que siempre me cuida desde el cielo. La extraño con todo mi corazón.

“I feel like I've awakened lately
The chains around me are finally breaking
I've been under self-restoration
I'm becoming my own salvation”

Índice

1. Biología del cáncer	1
1.1 Carcinogénesis.....	2
1.2 Estadísticas del cáncer	4
2. Cáncer gástrico.....	5
2.1 Clasificación	6
2.2 Factores de riesgo del cáncer gástrico.....	8
3. <i>Helicobacter pylori</i>	9
3.1 Factor de virulencia CagA	10
3.2 Mecanismos oncogénicos de <i>Helicobacter pylori</i>	12
4. Virus de Epstein-Barr.....	14
4.1 Mecanismos oncogénicos de EBV	21
4.2 Cáncer gástrico asociado a EBV	22
5. Co-infección entre <i>Helicobacter pylori</i> y EBV	23
6. Conclusiones	26
7. Bibliografía.....	27

Índice de figuras

Figura 1. Los <i>hallmarks</i> del cáncer	2
Figura 2. Incidencia estimada de cáncer gástrico en el mundo, tomando en cuenta ambos sexos y todas las edades	6
Figura 3. Representación histológica de la secuencia de Correa en cortes teñidos con hematoxilina-eosina	7
Figura 4. Traslocación de CagA de <i>H. pylori</i> a una célula epitelial mediante el sistema de secreción tipo 4	11
Figura 5. Diferencias en los sitios de fosforilación de CagA	12
Figura 6. Fenotipo colibrí	14
Figura 7. Estructura de la partícula viral de EBV	15
Figura 8. Modelo del centro germinal	17
Figura 9. Sitios anatómicos del estómago.....	22
Figura 10. Expresión de genes virales en CG	23
Figura 11. La co-infección entre EBV y <i>H. pylori</i> induce una inflamación más severa	24
Figura 12. Posible modelo de sinergia entre EBV y <i>H. pylori</i>	27

Índice de tablas

Tabla 1. Mortalidad e incidencia de distintos tipos de cáncer	5
Tabla 2. Diferentes latencias de EBV	18

1. Biología del cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades con características en común, donde algunas células del cuerpo comienzan a dividirse descontroladamente, aumentando su proliferación y en cierto momento pueden adquirir la capacidad de diseminarse a otros órganos (NCI, 2021). Aproximadamente el 85% de los cánceres se originan de células epiteliales y se les conoce como carcinomas, los cánceres de epitelio glandular son conocidos como adenocarcinomas (Pecorino, 2012). Según el tejido de donde se originan existen más de 100 tipos de cáncer con características diferentes, además existen diferencias entre los mecanismos moleculares involucrados en la carcinogénesis y el patrón que siguen para diseminarse a partir del sitio primario (NCI, 2021).

En condiciones normales, los tejidos son capaces de producir y liberar señales promotoras de crecimiento que hacen que las células entren y progresen a través del ciclo celular, asegurando un equilibrio en el número de células y manteniendo así la función y arquitectura normales del tejido, si este equilibrio se pierde puede comenzar el proceso carcinogénico. Hanahan y Weiberg (2000) propusieron seis *hallmarks* del cáncer, que son características que las células adquieren durante la carcinogénesis y el desarrollo tumoral, a saber: mantenimiento de la señalización proliferativa, silenciamiento de los genes supresores del crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, angiogénesis y activación de la invasión y la metástasis. Recientemente, los avances en la comprensión del cáncer permitieron incluir dentro de estas características a la inflamación, inestabilidad genómica, desregulación del metabolismo celular y evasión de la respuesta inmune, destacando la heterogeneidad celular presente en el tumor (Hanahan & Weinberg, 2011). (Figura 1)

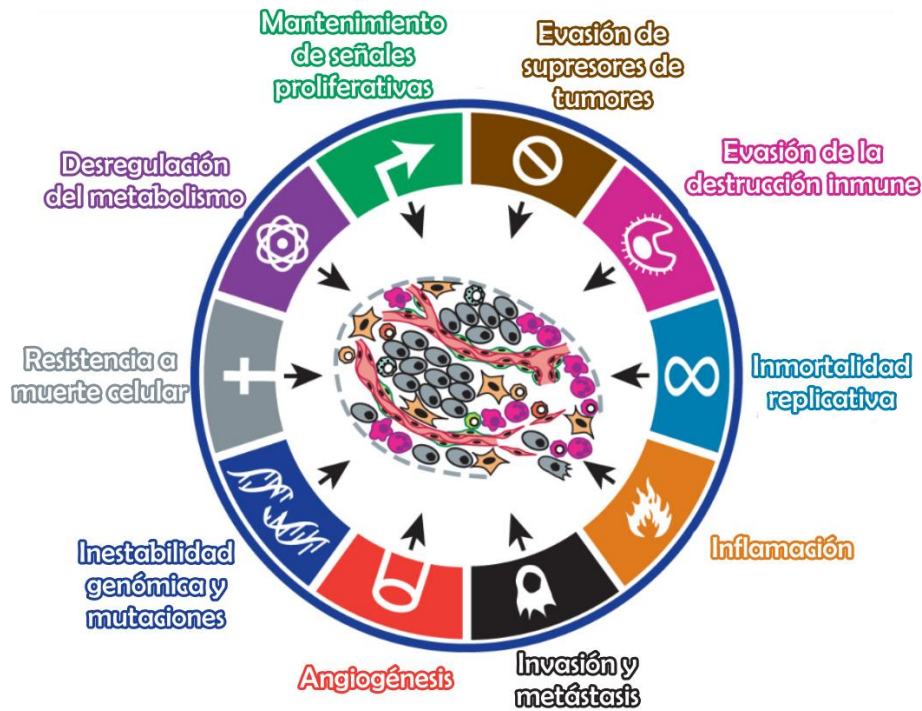


Figura 1. Los *hallmarks* del cáncer. Modificado de Hanahan & Weinberg, 2011.

1.1 Carcinogénesis

El desarrollo de una neoplasia comienza con un escenario complejo que consiste en varios pasos que involucran mutaciones en proto-oncogenes y genes supresores de tumor. Los proto-oncogenes son capaces de transformar células normales en cancerosas a partir de mutaciones que sobre expresen su transcripción o alteren su producto de manera que éste tenga una mayor actividad, un proto-oncogen mutado se conoce como oncogen (Martínez-Jiménez *et al.*, 2020). Por ejemplo, el gen de la Ciclina D1 (CCND1) codifica una de las proteínas involucradas en la regulación de la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, si la expresión de este gen se desregula puede favorecer varios procesos, como el crecimiento anormal, angiogénesis y resistencia a apoptosis, convirtiéndolo en un oncogen (Pappou & Ahuja, 2010). Las mutaciones de oncogenes son dominantes, es decir, es suficiente con que un alelo esté mutado para que tenga efecto (Martínez-Jiménez *et al.*, 2020).

Generalmente, los proto-oncogenes codifican proteínas relacionadas con la estimulación de la división celular y reducción de la muerte celular, en condiciones homeostáticas promueven el desarrollo normal y mantienen el equilibrio en los tejidos y órganos. Sin embargo, la mutación de los oncogenes hace posible que su proteína sea expresada de forma constitutiva en cantidades mayores o que tengan una actividad mayor, ocasionando un aumento en la división celular, supresión de la diferenciación celular y omisión de la muerte celular (Kontomanolis *et al.*, 2020) Por otro lado, los genes supresores de tumores codifican proteínas que tienen un papel en la inhibición de la formación y crecimiento del tumor, por lo que al estar mutados se pierde la capacidad de inhibir el crecimiento tumoral. La mayoría de las mutaciones de los genes supresores de tumores son recesivas, ya que es necesario tener mutados los dos alelos para ver cambios en el fenotipo. (Joyce *et al.*, 2022). Por ejemplo, el Factor Trébol 1 (TFF, por sus siglas en inglés) es una proteína que está involucrada en el mantenimiento y protección contra lesiones en la mucosa y epitelio gástricos, estudios *in vivo* han encontrado que el *knockout* de esta proteína está relacionado con inflamación de la mucosa gástrica, así como cambios histológicos dependientes de la edad, y niveles altos de NF-κB (Sokolova & Naumann, 2017). Las mutaciones en proto-oncogenes o genes supresores de tumores pueden ser puntuales, como las de cambio de sentido, formación de un codón de terminación o de cambio de marco de lectura, o abarcar grandes regiones como amplificaciones/deleciones genéticas y rearrreglos de los cromosomas (Mierke, 2018).

En un ambiente normal ocurren alrededor de 10^{-6} mutaciones espontáneas por gen por división celular, este valor es muy bajo gracias a la eficacia de la replicación y reparación del Ácido Desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) (Lewin *et al.*, 2014). Si tomamos en cuenta que a lo largo de la vida en un humano ocurren alrededor de 10^{16} divisiones, se puede esperar que cada gen haya sufrido alguna mutación en alrededor de 10^{10} ocasiones diferentes. El desarrollo de cáncer requiere un número sustancial de accidentes genéticos y epigenéticos en el linaje que se origina a partir de una sola célula. Una evidencia de esto es la incidencia de cáncer en función de la edad, si una sola mutación fuera suficiente para ocasionar

cáncer la probabilidad de desarrollar cáncer sería independiente a la edad, pero en realidad, la incidencia aumenta en personas mayores, lo que se esperaría si se considera que el cáncer es causado por una acumulación progresiva y aleatoria de mutaciones en un linaje celular (Alberts, 2015).

Como se mencionó anteriormente, las mutaciones espontáneas son eventos muy raros. Sin embargo, el DNA también puede sufrir mutaciones al ser expuesto a agentes carcinógenos, que son aquellas sustancias que pueden aumentar la incidencia de tumores al exponerse a algún organismo. Los agentes carcinógenos pueden ser químicos, físicos o biológicos. Los agentes químicos pueden ser naturales, como las aflatoxinas producidas por hongos, o sintéticos, como el asbesto. Su mecanismo de acción implica la unión covalente al DNA, provocando mutaciones durante su replicación en ciclo celular. Los agentes carcinógenos físicos son las radiaciones ionizantes y ultravioletas. Éstas son capaces de causar rupturas en las cadenas de DNA, o inducir enlaces covalentes estables entre nucleótidos ya sean de la misma o diferentes cadenas, lo que a su vez causa errores durante la replicación. Aproximadamente el 20% del total de los casos de cáncer están ligados a un agente infeccioso, ya sea viral, bacteriano o parasitario. Actualmente se conocen 11 agentes biológicos cancerígenos, 7 de ellos son virus: Virus de la hepatitis B y C, Virus de Epstein-Barr, Virus de Sarcoma de Kaposi, Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Virus del Papiloma Humano de alto riesgo y Virus Linfotrópico de Células T Humanas 1; 3 son parásitos: *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* y *Schistosoma haematobium*; y una bacteria: *Helicobacter pylori*. (IARC, 2012; Boffetta & Islami, 2013)

1.2 Estadísticas del cáncer

Según datos del GLOBOCAN, en 2020 se presentaron casi 19.3 millones de casos nuevos, mientras que hubo alrededor de 10 millones de muertes por cáncer. La Tabla 1 enlista los cánceres más comunes a nivel mundial.

Tabla 1. Mortalidad e incidencia de distintos tipos de cáncer. Modificado de Ferlay *et al.*, 2020.

Tipo de cáncer	Mortalidad (Núm. De decesos)	Porcentaje	Posición	Incidencia (Núm. De casos nuevos)	Porcentaje	Posición
Pulmón	1,796,144	18.0	1	2,206,771	11.4	2
Hígado	830,180	8.3	2	905,677	4.7	6
Estómago	768,793	7.7	3	1,089,103	5.6	5
Mama	684,996	6.9	4	2,261,419	11.7	1
Colon	576,858	5.8	5	1,148,515	6.0	4
Esófago	544,076	5.5	6	604,100	3.1	9
Páncreas	466,003	4.7	7	495,773	2.6	13
Próstata	375,304	3.8	8	1,414,259	7.3	3
Cuello uterino	341,831	3.4	9	604,127	3.1	8
Recto	339,022	3.4	10	732,210	3.8	7
Leucemias	311,594	3.1	11	474,519	2.5	14
Linfomas (No Hodgkin)	259,793	2.6	12	544,352	2.8	12
Resto	2,663,539	26.7	N/A	6,811,964	35.3	N/A
Todos	9,958,133	100	N/A	19,292,789	100	N/A

N/A. No aplica

2. Cáncer gástrico

El cáncer gástrico (CG) ocupa el quinto lugar en incidencia y el cuarto lugar en mortalidad por cáncer a nivel mundial, con más de 1 millón de casos nuevos y poco más de 760 mil muertes al año en todo el mundo. En México ocupa el quinto lugar tanto en incidencia como en mortalidad por cáncer, con casi 9 mil casos nuevos y alrededor de 6700 defunciones al año (Ferlay *et al.*, 2020). La incidencia de CG varía según la región. Las tasas de incidencia y mortalidad son mayores en Asia central y del este y en Latinoamérica, donde existen hasta 30 casos nuevos por cada 100 000 habitantes, mientras que en África y Norteamérica hay entre 3 y 5 casos nuevos por cada 100 000 habitantes.

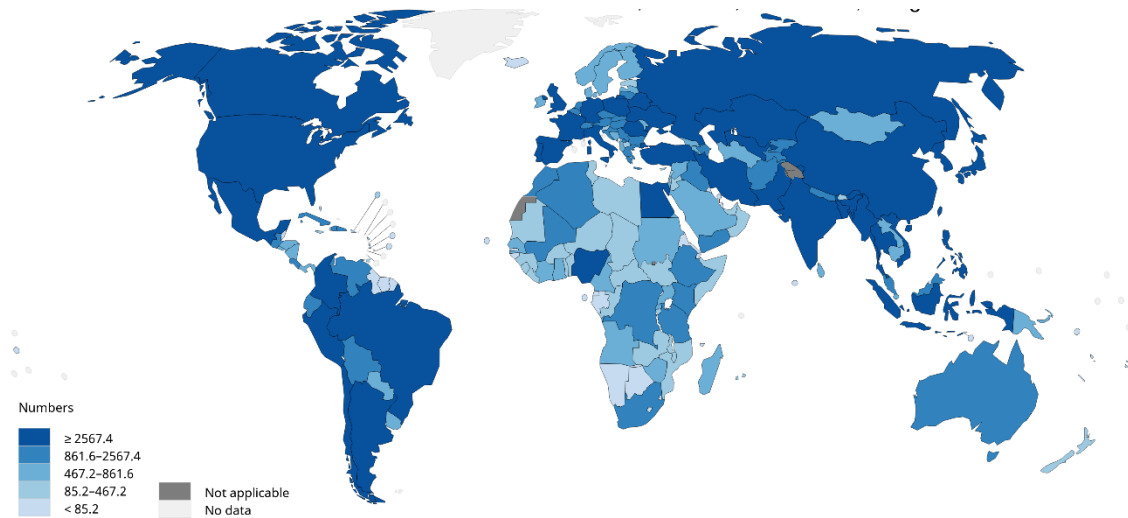


Figura 2. Incidencia estimada de cáncer gástrico en el mundo, tomando en cuenta ambos sexos y todas las edades. Modificado de Ferlay *et al.*, 2020.

La prevalencia del CG ha ido a la baja en los últimos años, debido en parte a la disminución en la infección por *Helicobacter pylori* y a las mejores condiciones de preservación de alimentos, lo que ha reducido el uso de métodos como el ahumado y uso de salmueras (American Cancer Society, 2021).

Es importante resaltar que la supervivencia de los pacientes con CG a 5 años es de aproximadamente el 25% y la mediana de supervivencia general es de menos de un año. Las altas tasas de mortalidad se deben a la escasez de síntomas clínicos específicos en las etapas tempranas del desarrollo de la neoplasia, que va de la mano con un diagnóstico tardío, la ausencia de exámenes de detección y los tratamientos ineficientes (Gastric Group *et al.*, 2013).

2.1 Clasificación

Entre el 90% y 95% de los tumores del estómago son adenocarcinomas, que se desarrollan a partir de las glándulas del revestimiento más interno del estómago. Otros tipos de tumores en el estómago incluyen al linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (Linfoma tipo MALT), los tumores del estroma gastrointestinal, que se originan en las células intersticiales de Cajal; tumores neuroendócrinos gastrointestinales, que son neoplasias derivadas de células neuroendócrinas; linfomas gástricos, entre otros (American Cancer Society, 2021). Debido a su alta

representatividad y con fines prácticos, cuando se habla de CG se hace referencia al adenocarcinoma gástrico.

Existen diferentes clasificaciones de los adenocarcinomas gástricos. Una de las más comunes es la de Lauren, que divide al CG en dos tipos principales: Intestinal y difuso, ambos tipos con diferencias en su patología, epidemiología y etiología. El CG-Intestinal se caracteriza por un engrosamiento de la pared estomacal, con células tumorales que presentan adhesión entre sí, están arregladas en formaciones tubulares o glandulares y están asociadas con metaplasia intestinal (Lauren, 1965). La progresión de este tipo de cáncer es larga y está descrita por la secuencia de Correa, que es un modelo de carcinogénesis que postula que el CG-Intestinal es producto de cambios progresivos en la mucosa gástrica. Las etapas de la secuencia de Correa son: gastritis no atrófica, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y cáncer (Figura 3) (Correa & Piazuolo, 2012). Por otro lado, el CG-Difuso se caracteriza por tener células tumorales que pierden cohesión y pueden infiltrarse al estroma como células individuales o en pequeños grupos, este tipo de cáncer puede ser hereditario o esporádico, además, no presentan una secuencia clara de progresión (Lauren, 1965).

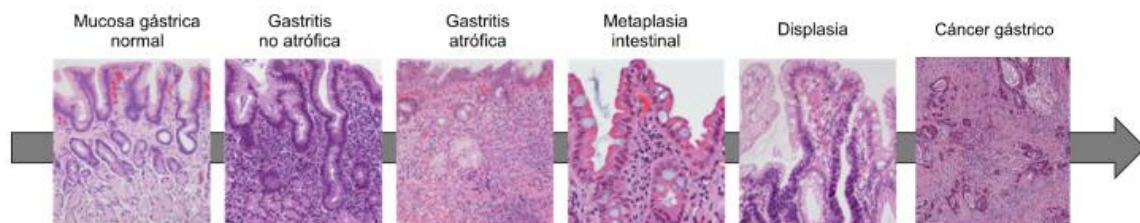


Figura 3. Representación histológica de la secuencia de Correa en cortes teñidos con hematoxilina-eosina. Modificado de Piazuolo y Correa, 2013.

Por otro lado, la OMS reconoce 5 subtipos principales de CG según su histología: adenocarcinoma tubular, papilar, poco cohesivo (que incluye al carcinoma en células en forma de anillo en sello y otros subtipos), mucinoso y mixto. Si bien estas y otras clasificaciones del CG se basan en la histología, la heterogeneidad intratumoral e intertumoral dificulta el agrupamiento de los tumores por su morfología (Bosman *et al.*, 2010)

Con la finalidad de desarrollar una clasificación molecular robusta del CG e identificar vías de señalización y procesos biológicos desregulados en CG que pudieran tener blancos potenciales de tratamiento, el programa “El Atlas del Genoma del Cáncer” (TCGA por sus siglas en inglés) clasificó al CG en 4 subtipos diferentes a partir del uso de 6 herramientas OMICAs: el transcriptoma, el epigenoma, el proteoma, la determinación (por secuenciación de última generación) de mutaciones puntuales, mutaciones grandes y de miRNAs. Los 4 subtipos son: CG asociado al Virus de Epstein-Barr (CGaEBV), CG con inestabilidad cromosomal, CG genómicamente estable y CG con inestabilidad microsatelital. Los tumores con inestabilidad microsatelital representan aproximadamente el 22% del total de CG, muestran altas tasas de mutación, incluyendo mutaciones en genes que codifican proteínas de señalización oncogénicas y fenotipo metilador de las islas CpG. Los tumores genómicamente estables comprenden alrededor del 20% de los casos, están relacionados directamente con el CG-difuso de Lauren, presentan mutaciones en genes que codifican proteínas relacionados con la motilidad y adhesión celular. Los tumores con inestabilidad cromosomal abarcan aproximadamente el 50% de los casos de CG, muestran aneuploidías y amplificaciones de los genes de receptores de tirosinas-cinasas, además de activación de RTK-RAS y mutaciones en TP53. Los tumores del CGaEBV corresponden a aproximadamente el 8% restante, son positivos al Virus de Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés), presentan mutaciones en PIK3CA, fenotipo metilador de las islas CpG y sobre expresión de PD-L1/PD-L2 (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014).

2.2 Factores de riesgo del cáncer gástrico

EL CG es una enfermedad multifactorial por lo que factores propios del hospedero y factores ambientales tienen un rol importante en su etiología (Guggenheim & Shah, 2013).

- Factores propios del hospedero: el riesgo de desarrollar CG aumenta con la edad (Howlander *et al.*, 2021) y es mayor en hombres que en mujeres (Brown & Devesa, 2002). Mutaciones, polimorfismos en genes de respuesta inmune y algunos síndromes hereditarios, como el síndrome de Lynch o síndrome de

poliposis adenomatosa familiar, también elevan la probabilidad de padecer CG, aunque solo el 3% del total de casos de CG están asociados a una condición hereditaria (Oliveira *et al.*, 2015).

- Factores ambientales: las personas que viven en regiones donde el CG es endémico o lugares hacinados con una higiene deficiente que favorece la transmisión oro-fecal de la bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tienen un riesgo mayor. Este endemismo del CG puede estar asociado a factores genéticos tanto de *H. pylori* como del hospedero (Torres *et al.*, 2013). Hábitos como el consumo de tabaco (Ladeiras-Lopes *et al.*, 2008), una dieta alta en sal y baja en frutas y verduras son considerados como factores de riesgo moderados (Zhou *et al.*, 2011). El CG tiene como principal agente etiológico la infección por *H. pylori* (Marshall y Warren, 1983; Kamangar *et al.*, 2011; de Martel *et al.*, 2012); aunque también se ha asociado a la infección por EBV con el 8% de todos los casos debidos a la infección por este virus (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014).

3. Helicobacter pylori

H. pylori es una bacteria Gram negativa, microaerófila, flagelada y con forma de espiral que puede colonizar el epitelio estomacal. Fue descrita por Warren y Marshall en 1983 (Marshall y Warren, 1983). *H. pylori* es adquirido generalmente en la infancia y puede persistir durante toda la vida del hospedero si no hay un tratamiento con antibióticos. Como resultado, la infección por *H. pylori* puede dañar la mucosa gástrica, lo que causa varias enfermedades del tracto superior del sistema digestivo, tales como gastritis crónica, úlcera péptica y eventualmente neoplasias gástricas (Kamangar *et al.*, 2011). Se estima que entre el 45% y 60% de la población global está infectada por *H. pylori*, sin embargo, en un estudio que analizó cohortes de pacientes con afecciones gástricas se encontró que solo el 3% de los pacientes infectados con *H. pylori* desarrolló CG (Uemura, 2001, Hooi *et al.*, 2017; Zamani *et al.*, 2018).

La capacidad de *H. pylori* de tolerar el pH ácido del estómago se da gracias a que puede sintetizar ureasa, una enzima que cataliza la producción de dióxido de carbono y amoníaco a partir de urea. El amoníaco producido es acoplado con los protones presentes en el estómago, produciendo amonio y aumentando el pH (Robinson *et al.*, 2017). El amonio también actúa como agente reductor de la viscosidad del moco gástrico, permitiendo que *H. pylori* tenga una mejor motilidad. Además, sus flagelos le facilitan penetrar la capa de moco hasta alcanzar las células del epitelio con sus adhesinas BabA y SabA, que se unen al antígeno A del grupo sanguíneo y al ácido siálico, respectivamente (Boren *et al.*, 1993; Mahdavi *et al.*, 2002).

Un componente importante de la virulencia de *H. pylori* está dado por la presencia de una isla de patogenicidad cag (cagPAI), que es un locus de 40 kb que contiene ~30 genes que codifican las proteínas que se ensamblan para formar un sistema de secreción tipo IV (T4SS), además de la proteína oncogénica CagA. El T4SS funciona como una jeringa molecular que transloca a CagA al citoplasma de las células epiteliales (Figura 4). Las cepas de *H. pylori* pueden clasificarse en dos grupos según la ausencia o presencia de CagPAI; las cepas cag+, que poseen una copia intacta de CagPAI y las cepas cag-, que no tienen una copia de CagPAI y por lo tanto están poco relacionadas con alguna patología. Existen algunas cepas con una copia incompleta de CagPAI, por lo que no expresan todos los genes de la isla de patogenicidad y su asociación con enfermedad gástrica es similar a las cepas cag- (Nilsson *et al.*, 2003).

3.1 Factor de virulencia CagA

CagA es una proteína de 120-135 kDa codificada al final de la isla de patogenicidad. Posee una región polimórfica en el extremo c-terminal que les da identidad a las diferentes cepas de *H. pylori*. Esta región tiene motivos repetidos de los aminoácidos Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) que son susceptibles a fosforilación en el residuo tirosina por cinasas de la familia Src y Abl (Stein *et al.*, 2000).

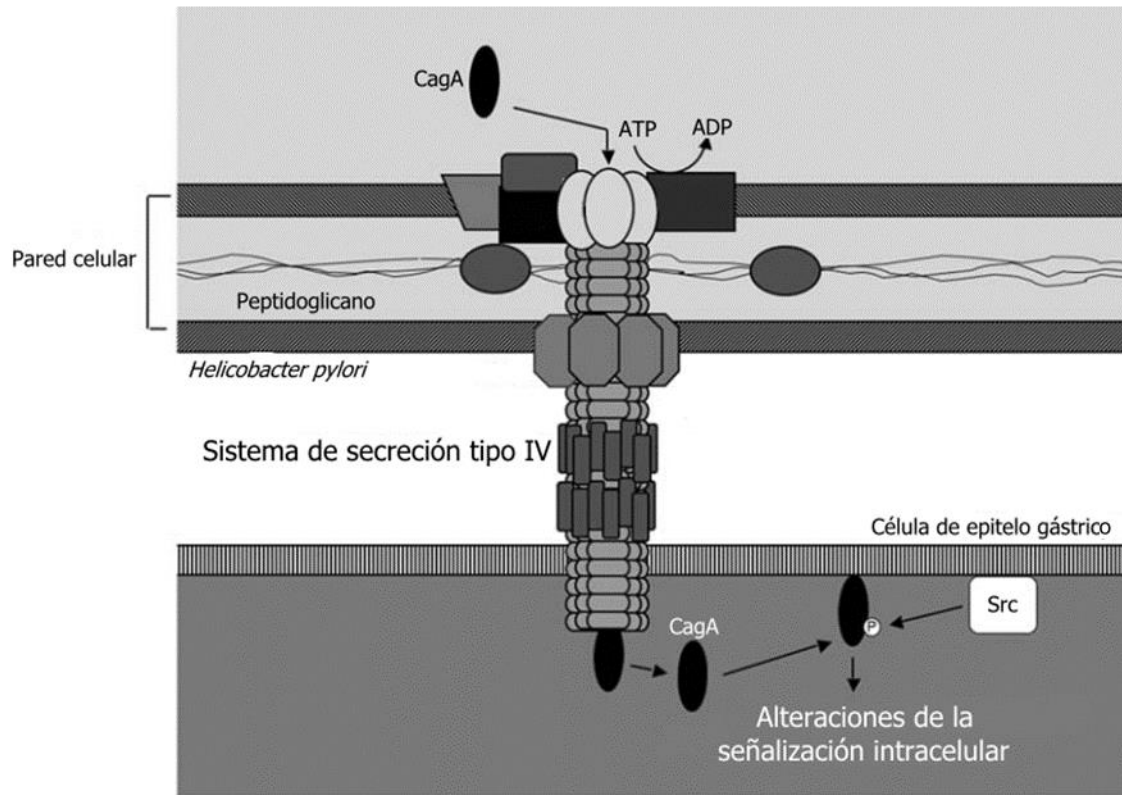


Figura 4. Traslocación de CagA de *H. pylori* a una célula epitelial mediante el sistema de secreción tipo 4. Modificado de Hatakeyama, 2009

Estos motivos EPIYA se pueden repetir hasta cinco veces en la secuencia de la proteína y se pueden encontrar cuatro tipos de EPIYA: A, B, C y D, clasificados según la secuencia de aminoácidos que rodean al motivo (Covacci *et al.*, 1993). Los EPIYA A, B y C se encuentran generalmente en las cepas que circulan en países occidentales, mientras que los EPIYA A, B y D se encuentran en los países orientales (Figura 5). Los EPIYA D son más afines a la unión con la proteína SHP2, por lo que las cepas asiáticas tienen un mayor potencial oncogénico (Higashi *et al.*, 2002).

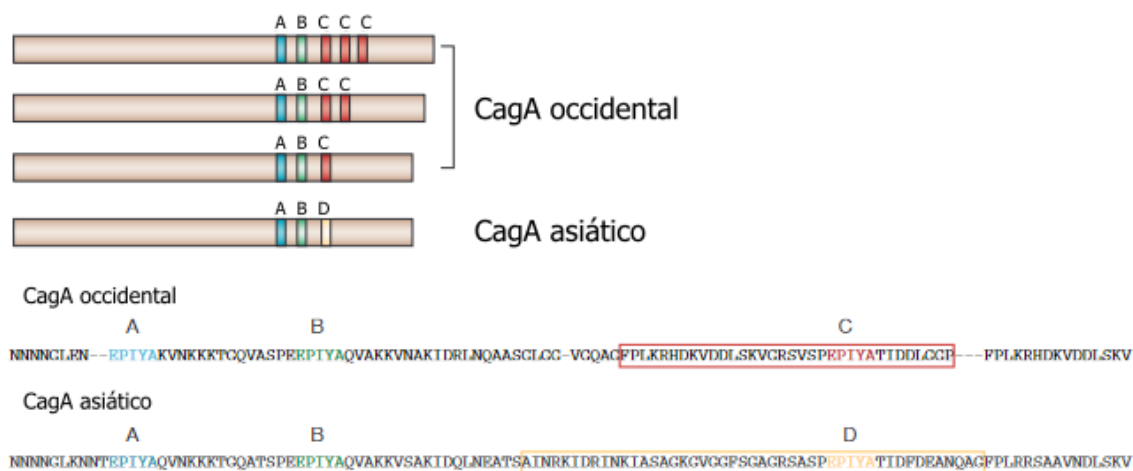


Figura 5. Diferencias en los sitios de fosforilación de CagA. Modificado de Hatakeyama, 2004.

3.2 Mecanismos oncogénicos de *Helicobacter pylori*

CagA no fosforilada puede interactuar con E-cadherina, lo que induce la disrupción de las uniones adherentes en células epiteliales polarizadas. Esta interacción causa la acumulación de β -catenina en el núcleo, lo que aumenta la transcripción de genes involucrados en la carcinogénesis (Murata-Kamiya *et al.*, 2007). β -catenina es regulada por la vía Wnt, que está involucrada en la proliferación y regeneración de células epiteliales, y su activación está asociada con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de colon y gástrico (Chiurillo, 2015).

Una vez que CagA es fosforilada (CagA-P) en los motivos EPIYA, es reconocida por proteínas con dominios SH2 (*SRC Homology 2*) como SHP2, PI3K, CSK, etc. La interacción de CagA-P con SHP2 ocasiona rearrreglos citoplasmáticos y un cambio en la morfología de las células, un fenómeno conocido como fenotipo colibrí (Figura 6) (Segal *et al.*, 1999). En células AGS, el complejo CagA-p-SHP2 puede encender la vía de las MAP cinasas (MAPK), desregulando la polaridad celular y promoviendo una proliferación celular anormal y la progresión del ciclo celular (Hatakeyama, 2004). Recientemente se encontró que la expresión de CagA es regulada por un RNA no codificante bacteriano HPnc4160, de modo que la

disminución de este transcrito aumenta la expresión de CagA, lo que posiblemente favorezca el proceso de oncogénesis (Kinoshita-Daitoku *et al.*, 2021)

Por otro lado, de manera dependiente de CagPAI puede haber una traslocación de peptidoglicano a la célula epitelial, que puede activar a Nod1 que a su vez activa a NF- κ B e induce su traslocación al núcleo, lo que consecuentemente activa al promotor de la interleucina-8 (IL-8) y aumenta su producción y secreción al lumen gástrico (Viala *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2006).

La infección por *H. pylori* es, además, un ejemplo de carcinógeno indirecto, ya que genera una inflamación gástrica crónica que favorece el desarrollo de CG. *H. pylori*, estimula la secreción de IL-8 por el epitelio gástrico, lo que atrae y activa neutrófilos, favoreciendo el establecimiento de un microambiente inflamatorio caracterizado por la infiltración de un gran número de leucocitos y una alta concentración de citocinas pro-inflamatorias, tales como IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-12 y TNF- α . Los neutrófilos reclutados liberan especies reactivas de oxígeno y óxidos de nitrógeno que pueden inducir mutaciones en las células epiteliales gástricas (Kusters *et al.*, 2006; Morales-Sánchez & Fuentes-Pananá, 2014).

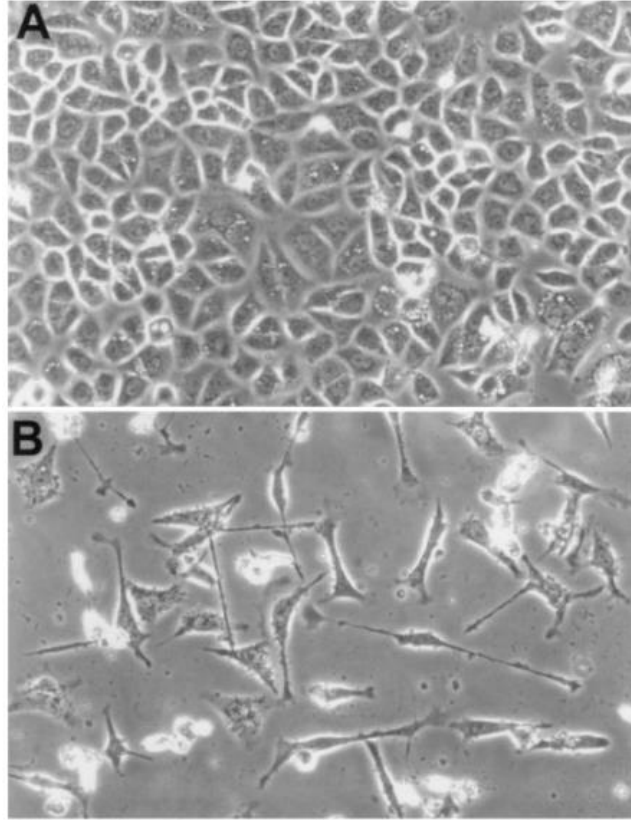


Figura 6. Fenotipo colibrí. A. Células AGS en estado basal. B. Células AGS después de ser infectadas por *H. pylori*. Modificado de Segal *et al.*, 1999

4. Virus de Epstein-Barr

El Virus de Epstein-Barr fue descubierto en 1964 en linfocitos B cultivados de un paciente con linfoma de Burkitt (Epstein *et al.*, 1964). Es considerado como un agente carcinogénico de clase I, según la IARC (1997). Está demostrado que *in vitro* puede transformar linfocitos B. Sin embargo, se estima que más del 90% de la población adulta mundial está infectada por EBV generalmente sin estar asociado a enfermedad (Ok *et al.*, 2015).

EBV pertenece a la familia Herpesviridae, que son virus con un genoma de DNA lineal de doble cadena. Su genoma es de aproximadamente 172 kb y codifica cerca de 100 proteínas distintas. El genoma está contenido en una nucleocápside con 162 capsómeros, y posee una envoltura externa con espigas glicoproteicas y un

tegumento de proteínas entre la nucleocápside y la envoltura externa (Figura 7) (Knipe & Howley, 2013).

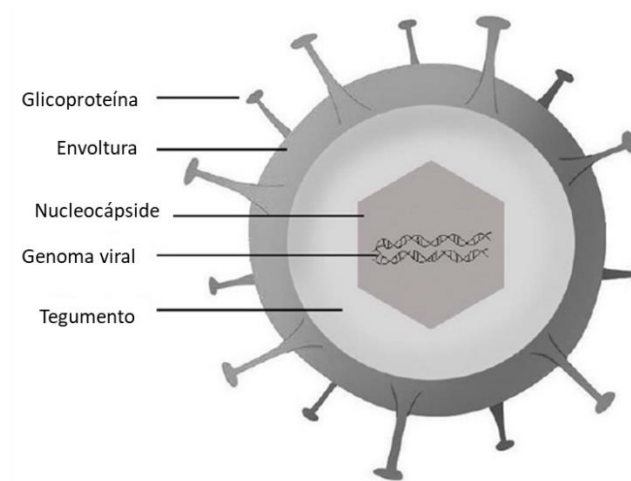


Figura 7. Estructura de la partícula viral de EBV. Modificado de Guan *et al.*, 2019

EBV tiene un ciclo de vida bifásico, alterna entre estadios de infección lítica y latente. El ciclo latente le permite al virus persistir por toda la vida del hospedero, mientras que el ciclo lítico le permite transmitirse a nuevos hospederos. (Knipe & Howley, 2013). El virus se transmite de forma oral y tiene tropismo principalmente por linfocitos B, aunque también puede infectar células epiteliales. La infección primaria ocurre en la infancia y suele ser asintomática, aunque en países desarrollados se ha observado que cuando ocurre en la adolescencia, la infección tardía está asociada a casos de mononucleosis infecciosa (Dunmire *et al.*, 2018).

EBV ha evolucionado de tal manera que sus genes le permiten iniciar, establecer y mantener una infección persistente explotando la maquinaria de diferenciación de los linfocitos B, esto se explica con el modelo del centro germinal. Los viriones de EBV atraviesan el epitelio de la cavidad oral, directamente atravesando las células del epitelio o a través de las uniones estrechas, infectando a los linfocitos B *naïve* circulantes, estos linfocitos infectados se convierten en linfoblastos activados y comienzan a proliferar (Figura 8a). De acuerdo con modelo de centro germinal, los linfoblastos activados se dirigen a las regiones foliculares dentro de los órganos linfoides secundarios donde inicia la reacción de centro germinal (Figura 8b). En el

centro germinal ocurre la diferenciación de los linfocitos B infectados a linfocitos B de memoria. Durante esta etapa, las proteínas virales LMP1 y LMP2 tienen un papel fundamental, ya que proporcionan las señales de activación necesarias. LMP1 es capaz de mimetizar la señal de los linfocitos T *helper*, mientras que LMP2 es capaz de mimetizar las señales del receptor de antígeno (BCR), debido a que tiene los mismos dominios de señalización que las cadenas α y β del BCR. La reacción de centro germinal le permite al virus inducir una diferenciación hacia una célula de memoria de larga vida. En los linfocitos B de memoria el virus apaga toda su maquinaria de expresión proteica permaneciendo oculto a la respuesta inmune, lo cual le permite persistir durante toda la vida del hospedero. Las células de memoria infectadas se pueden dividir ocasionalmente ante estímulos fisiológicos como IL-7 e IL-15, esta proliferación no está mediada por el virus, sino por los mecanismos normales de homeostasis. Cuando esto ocurre, el virus expresa únicamente la proteína EBNA1 que le permite al genoma viral replicarse con el genoma celular y segregar su genoma a ambas células hijas durante la mitosis (Figura 8c). Si un linfocito B infectado transitando por el epitelio oral recibe las señales que inician la diferenciación hacia una célula plasmática, se desencadenará el ciclo lítico productivo (evento conocido como reactivación viral), que resulta en la liberación de partículas virales infectivas (Figura 8d) (Thorley-Lawson, 2015). Algunos factores como la inmunosupresión, las señales del receptor de antígeno, algunos agentes químicos e incluso un proceso de inflamación también pueden reactivar a EBV (Kerr, 2019).

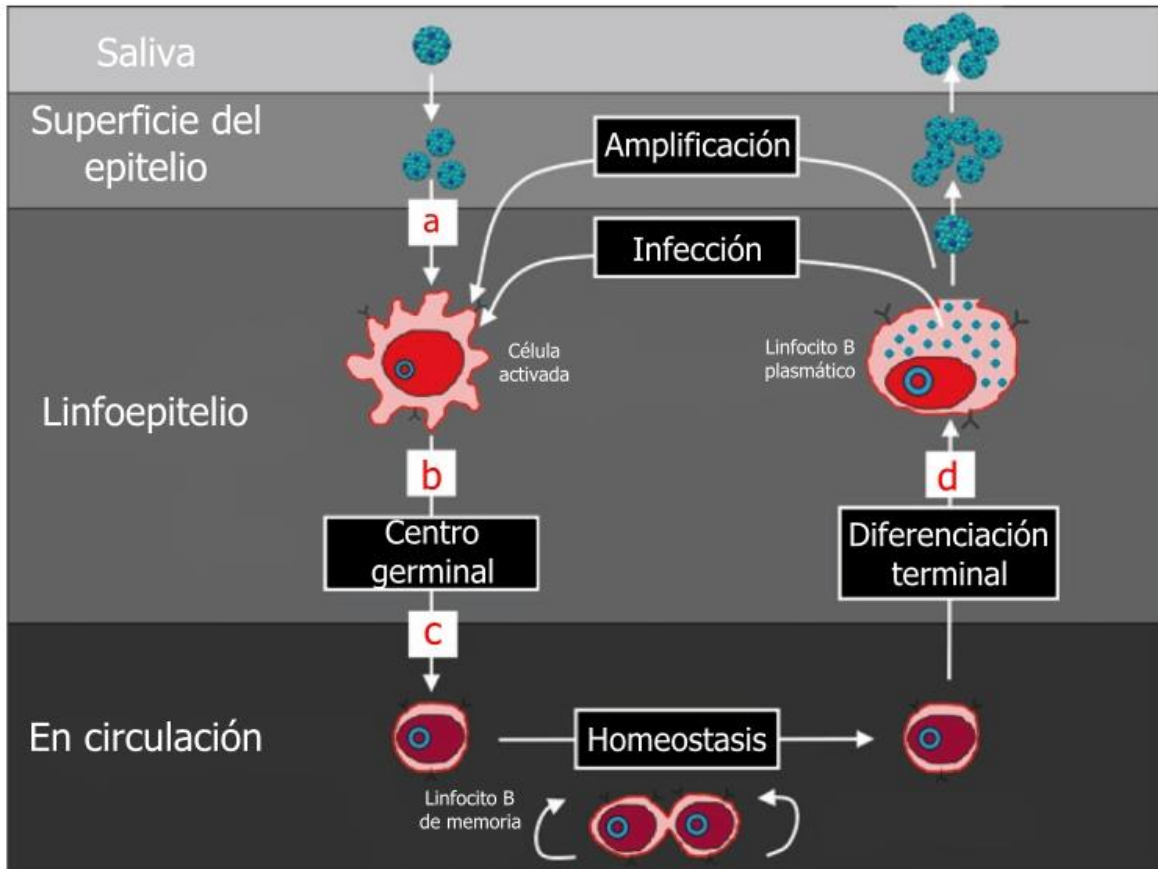


Figura 8. Modelo del centro germinal. a. EBV atraviesa el epitelio de la orofaringe e infecta un linfocito B *naïve*. b: Los linfocitos B activados migran al centro germinal y cambian su programa de transcripción. c: Los linfocitos B infectados se diferencian en linfocitos B de memoria, circulan por la periferia y ocasionalmente se dividen por mecanismos de homeostasis. d: Algunos linfocitos B infectados pueden reactivarse, liberando partículas virales infectivas que pueden aumentar la carga viral en la saliva. Modificado de Thorley-Lawson, 2015.

Durante este proceso de diferenciación de un linfocito B activado a uno de memoria, EBV expresa diferentes conjuntos de genes, cada programa transcripcional considerado como un tipo de latencia diferente (III, II, I y 0). En la latencia III el virus expresa seis antígenos nucleares o EBNA: EBNA-LP (Leader protein), EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3a, -3b y 3c, además de tres proteínas latentes de membrana: LMP1, LMP2A y 2B. La latencia II se caracteriza por la expresión de EBNA-1, LMP1 y LMP2A; la latencia I se caracteriza por la expresión de EBNA-1 y en la latencia 0 no hay expresión de proteínas virales. EBV también expresa varios RNAs no codificantes, los EBER-1 y EBER-2 son expresados en todas las latencias, y hasta

44 micro RNAs (miRNAs) provenientes de dos regiones diferentes BART1 y BHRF1, que son expresados en todas las latencias (Tabla 2) (Knipe & Howley, 2013; Thorley-Lawson, 2015).

La unión de EBV a los linfocitos B es mediada por CD21, también conocido como el receptor de complemento 2 o CR2. CD21 es expresado abundantemente por los linfocitos B y se une a las glicoproteínas gp350/220 del virus. La unión de la glicoproteína gp42 con el antígeno humano leucocitario (HLA) de clase II en la superficie del linfocito B activa la maquinaria de fusión de EBV, que involucra a las glicoproteínas virales de la envoltura gB y gH/gL, posteriormente el virus es internalizado en la célula por endocitosis. Una vez internalizado, el DNA viral migra al núcleo donde forma y se mantiene como un episoma (Thorley-Lawson, 2015; Tsao *et al.*, 2015).

Tabla 2. Diferentes latencias de EBV. (Knipe & Howley, 2013; Thorley-Lawson, 2015; Shannon-Lowe *et al.*, 2017).

Latencia	Genes expresados	Encontrada en	Función propuesta
Latencia III	EBNA-1, -2, -3a, -3c, -LP LMP2A, 2B sncRNAs: EBER-1, -2 miRNAs: BART, BHRF1, otros.	Líneas celulares linfoblastoides	Activa a los linfocitos B <i>naïve</i> para volverlos linfoblastos proliferativos.
Latencia II	EBNA-1 LMP1, 2A sncRNAs: EBER-1, -2 miRNAs: BART, BHRF1, otros.	Linfoma de Hodgkin. Linfoma de células NK/T	Da señales necesarias para que los linfocitos B infectados se diferencien en linfocitos B de memoria
Latencia I	EBNA-1 sncRNAs: EBER-1, -2 miRNAs: BART, BHRF1, otros.	Linfoma de Burkitt	Permite la replicación en linfocitos B de memoria en proliferación.
Latencia 0	Sin expresión de proteínas virales sncRNAs: EBER-1, -2 miRNAs.	Portadores asintomáticos	Permite la persistencia del virus en linfocitos B de memoria sin ser detectado por el sistema inmune.

La infección de epitelio por EBV se ha estudiado bajo condiciones experimentales específicas, como la expresión ectópica de CD21, la transferencia de las partículas virales mediante linfocitos B o a partir de virus acoplado a IgA y se ha encontrado que es hasta 1000 veces menos eficiente que la infección en linfocitos B, lo que dificulta el establecimiento de modelos eficientes y reproducibles de la infección en epitelio y por esta misma razón el ciclo de infección viral se ha descrito principalmente en linfocitos B (Shannon-Lowe *et al.*, 2006; Figueiredo *et al.*, 2017). En la superficie de las células epiteliales están ausentes las proteínas CD21 y HLA clase II, es por esto que los receptores superficiales involucrados en la entrada del virus no están del todo claros, aunque se sabe que las integrinas tienen un papel importante en este proceso, también Neuropilina-1, el Receptor de Efrina A2

(EphA2) y la cadena pesada IIA de la miosina no muscular (NMHC-IIA) (Wang *et al.*, 2015; Xiong *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2018). Se ha propuesto que gH/gL también participan en la unión a integrinas y a EphA2, y en la fusión junto con gB (Molesworth *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2020). BMRF2 es una glicoproteína viral involucrada en la infección de células polarizadas mediante la cara basolateral, esto en un modelo de infección con partículas virales libre de células (Hutt-Fletcher, 2007).

4.1 Regulación del ciclo de vida de EBV

Existen tres tipos de modificaciones epigenéticas que reprimen la expresión viral durante el ciclo latente de EBV: 1.- Modificaciones de las histonas; 2.- La densidad nucleosomal y compactación del DNA; 3.- Metilación del DNA (Tempera & Lieberman, 2014). Los genes líticos virales silenciados y sus promotores están asociados con las marcas H3K27me3 y H3K9me3, que son modificaciones represivas. A diferencia de otros herpesvirus, la marca H3K4me3 está ausente en los genes reprimidos de EBV. El posicionamiento y la densidad de los nucleosomas también están involucrados en el silenciamiento de los genes de EBV, una mayor proporción de regiones promotoras localizadas en los nucleosomas correlaciona con una menor expresión genética. La metilación del DNA también juega un papel importante, las regiones promotoras de genes líticos tempranos reprimidos tienen una metilación CpG muy alta (Tempera & Lieberman, 2014; Hammerschmidt, 2015).

El cambio de ciclo latente a ciclo lítico está mediado por la expresión del factor de transcripción viral BZLF1, también conocido como ZEBRA. Una de las principales funciones de ZEBRA es activar a Rta, codificada por el gen viral BRLF1, después actúan de manera sinérgica activando la transcripción de genes líticos tempranos que codifican proteínas requeridas para la replicación del DNA viral. ZEBRA se une a secuencias promotoras que contienen citosinas metiladas, denominados meZREs. Los meZREs son los únicos motivos de unión a ZEBRA en regiones promotoras de genes esenciales para la replicación de EBV, como la helicasa viral, la DNA polimerasa y algunas proteínas accesorias, por lo que, paradójicamente, la metilación de estos genes es indispensable para su expresión (Hammerschmidt, 2015).

4.1 Mecanismos oncogénicos de EBV

EBV está asociado con diferentes neoplasias, como linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma asociado al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), desordenes linfoproliferativos post-transplante, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células NK/T, cáncer nasofaríngeo y cáncer gástrico (Yin *et al.*, 2019). Se han reconocido a LMP1, LMP2A y EBNA-2/-3c como proteínas de latencia de EBV que participan en el proceso oncogénico (Münz, 2019).

LMP1 es una proteína transmembranal con dominios activos CTAR, que funcionan como sitio de reconocimiento, permitiendo la transducción de señales. LMP1 activa las vías JAK/STAT1, ERK/MAPK, PI3K/Akt y PLC/PKC, además de NF- κ B y JNK/AP-1. Estas vías pueden inhibir la apoptosis y aumentar la proliferación celular y la sobreproducción de metaloproteasas. Particularmente, la activación de STAT y NF- κ B estimulan la expresión de quimiocinas y citocinas importantes para el establecimiento del microambiente inflamatorio (Shair *et al.*, 2008; Morales-Sánchez & Fuentes-Pananá, 2014).

LMP2A es una proteína transmembranal con un dominio ITAM, cuyos residuos de tirosina son fosforilados por cinasas de la familia Src. Los residuos fosforilados del dominio ITAM pueden interactuar con los componentes de la transducción de señales del BCR, mimetizando así la señal del BCR. Estos residuos fosforilados pueden reclutar proteínas con dominios SH2, lo que activa varias vías de señalización. Dentro de las vías activadas se encuentra RAS y de las MAPK, que regulan la proliferación y activación de los linfocitos B. Otra vía que se activa es PI3K/Akt, que tiene un papel en el control de la supervivencia, metabolismo, migración y metástasis (Caldwell *et al.*, 1998; El-Sharkawy *et al.*, 2018). LMP2A no se considera oncogénica en linfocitos B, aunque está relacionada con la activación de vías de señalización involucradas en la oncogénesis, y no está del todo claro si tiene un papel crítico en el ciclo de vida de EBV en células epiteliales (Morales-Sánchez & Fuentes-Pananá, 2017).

4.2 Cáncer gástrico asociado a EBV

Los tumores de CGaEBV tienen características histopatológicas y epidemiológicas diferentes a los otros tipos de CG propuestos por el TCGA. Estos tumores son tanto del cuerpo como del antro del estómago (Figura 9), presentan una hipermetilación del DNA y están altamente infiltrados por células del sistema inmune, adicionalmente sobre expresan PD-L1 y PD-L2 lo cual probablemente ayuda a inhibir una respuesta inmune antitumoral. (Figueiredo *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2020).

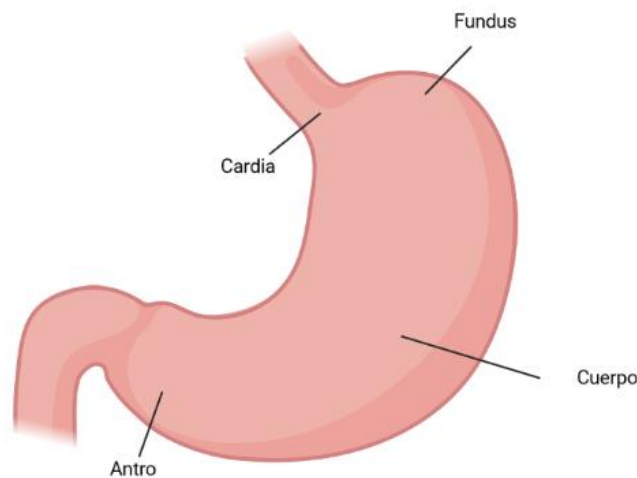


Figura 9. Sitios anatómicos del estómago

En CG la expresión de proteínas virales no corresponde a ninguna de las latencias establecidas en linfocitos B y en el carcinoma nasofaríngeo. En el CGaEBV se expresan preferentemente los EBERs, EBNA1 y los miRNAs de la región BART1, solo en algunos casos ha sido posible detectar la expresión de LMP2A (Figura 10). Otra característica importante de estos tumores es una alta hipermetilación del DNA en genes diferentes a aquellos hipermetilados en el CG con inestabilidad microsatelital. Además, presentan mutaciones en PIK3A y ARID1A y amplificaciones en el loci del cromosoma 9 que contiene los genes JAK2, PD-L1 y PD-L2 (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Figueiredo *et al.*, 2017; Morales-Sánchez & Fuentes-Pananá, 2017; Stanland & Luftig, 2020). Es importante

resaltar que EBV infecta a todas o la mayoría de las células tumorales, pero no infecta al tejido adyacente al tumor, lo que sustenta la participación de EBV en el inicio del proceso oncogénico. Además, el genoma de EBV se encuentra en forma monoclonal en las células tumorales, lo que indica que la infección precede a la transformación (Morales-Sánchez & Fuentes-Pananá, 2017).

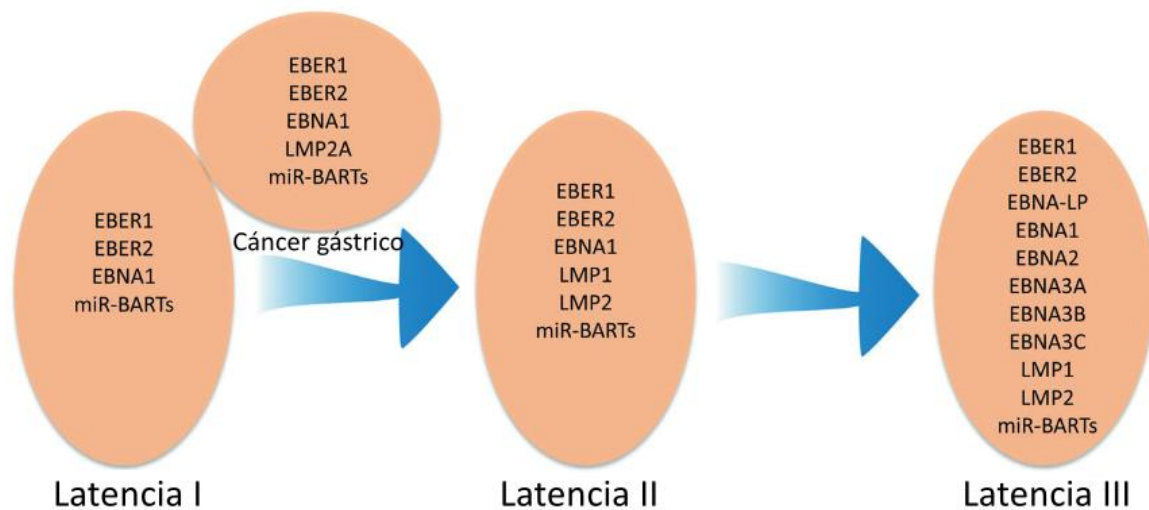


Figura 10. Expresión de genes virales en CG. En el CG, la expresión de genes de EBV no se ajusta a alguna de las latencias ya establecidas, sino que se mantiene en un intermedio entre la latencia I y II. Modificado de Figueiredo et al., 2017

5. Co-infección entre *Helicobacter pylori* y EBV

En 2013, Cárdenas-Mondragón y colaboradores encontraron que las gastritis severas en pacientes pediátricos están asociadas con la co-infección entre *H. pylori* y EBV, mientras que casos de gastritis leve y moderada están relacionadas con la mono-infección de estos patógenos. También analizaron la interacción entre EBV y *H. pylori* CagA+, encontrando que los pacientes con la co-infección EBV/*H. pylori* CagA+ fueron los únicos que desarrollaron gastritis severa, esto al analizar las lesiones gástricas en función del infiltrado de células mononucleares (inflamación) y células polimorfonucleares (actividad). Estos resultados sugieren que EBV está presente desde las primeras lesiones premalignas y que la mono-infección por las

cepas más patógenas de *H. pylori* no es suficiente para causar una gastritis aguda (Figura 11).

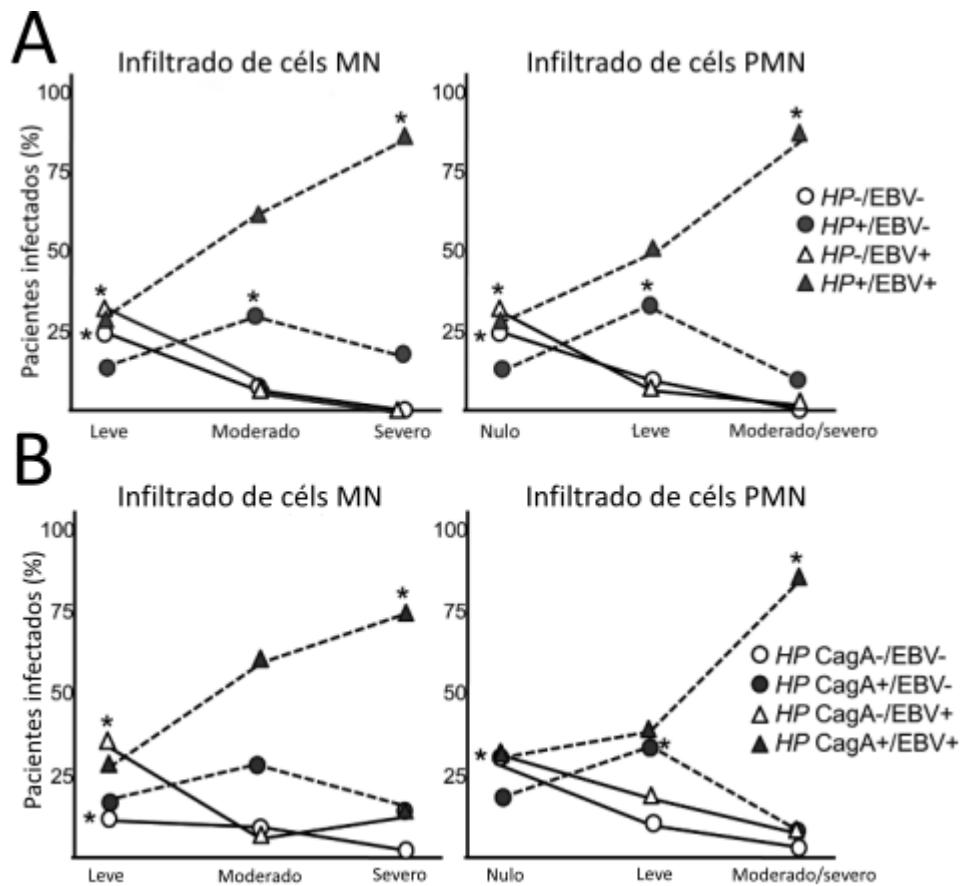


Figura 11. La co-infección entre EBV y *H. pylori* induce una inflamación más severa. A. Proporción de pacientes pediátricos con mono-infección y co-infección de EBV y *H. pylori* clasificados por la severidad de las lesiones gástricas y el infiltrado inflamatorio. B. Proporción de pacientes pediátricos con mono-infección y co-infección de EBV y *H. pylori* cepas *cag+* o *cag-* y clasificados por la severidad de las lesiones gástricas y el infiltrado leucocitario. Modificado de Cárdenas-Mondragón *et al.*, 2013.

De manera similar, algunos otros estudios observacionales han encontrado la presencia de EBV y *H. pylori* en lesiones premalignas y biopsias de CG en cohortes de pacientes latinoamericanos (Martínez-López *et al.*, 2014; Cárdenas-Mondragón *et al.*, 2015; Del Moral-Hernández *et al.*, 2019), sugiriendo que en etapas tempranas hay una cooperación entre ambos patógenos que facilita el desarrollo de CG.

Algunos equipos de trabajo han comenzado a dilucidar los procesos moleculares de esta interacción. Se ha encontrado que en pacientes adultos con CG existe una asociación positiva entre el anticuerpo contra interferón gamma (IFN- γ) y la proteína viral VCA, que es un marcador de reactivación de EBV. Los títulos altos de VCA sugieren que la reactivación viral podría ser importante en el desarrollo de CG. IFN- γ también podría estar involucrado en el desarrollo de CG, sin embargo, no está del todo claro si los niveles altos de IFN- γ en pacientes se dan como una respuesta antiviral o es parte del mecanismo de carcinogénesis. Los autores buscaron una correlación entre los títulos de anticuerpos contra *H. pylori*, CagA y VCA y de algunas citosinas pro-inflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL -10, TNF- α , TGF- β y MCP-1, sin embargo, no encontraron alguna relación, posiblemente por el tamaño relativamente pequeño de la cohorte estudiada (Cárdenas-Mondragón *et al.*, 2017).

Por otro lado, se ha demostrado que la fosfatasa SHP1, que es homóloga de SHP2 y es considerada como un regulador negativo de la proliferación celular, es capaz de formar un complejo con CagA-P y desfosforilarla, disminuyendo los niveles y la actividad de CagA-P. Además, se ha encontrado que EBV induce una hipermetilación en la región promotora de SHP1, lo que disminuye su expresión. Con esto se sugieren dos cosas: SHP1 actúa como antagonista de CagA-P y EBV puede potenciar la actividad de CagA-P (Saju *et al.*, 2016).

Experimentos *in vitro* señalan que la monocloramina, un metabolito del amonio formado por la interacción entre el amonio producido por *H. pylori* y el ácido hipocloroso producido por los neutrófilos como respuesta ante la inflamación crónica, es capaz de reactivar a EBV en linfocitos B y células epiteliales infectadas (Minoura-Etoh *et al.*, 2006).

Recientemente se estableció el primer modelo de co-infección entre EBV y *H. pylori* en células AGS. Dentro del sistema se encontró que la infección por *H. pylori* CagA+ facilita la infección por EBV, y que esta co-infección produce partículas virales infectivas; además, las células co-infectadas tienen una mayor expresión de DNA metil transferasas (DNMTs) en comparación con aquellas que han sido infectadas solo por solo uno de los dos patógenos. Este aumento de expresión de DNMTs lleva

a metilaciones aberrantes en islas CpG de genes relacionados con ciclo celular, reparación del DNA, genes supresores de tumores y apoptosis. (Pandey *et al.*, 2018).

También se ha encontrado que la infección *in vitro* por *H. pylori* en células de epitelio gástrico induce la expresión de los receptores EphA2 y NMHC-IIA y aumenta la eficiencia de infección por EBV, lo que apoya el papel de estas moléculas en la entrada del virus a las células epiteliales y respalda la hipótesis de que *H. pylori* favorece la infección por EBV (Fekadu *et al.*, 2021)

6. Conclusiones

H. pylori y EBV son dos patógenos reconocidos como agentes cancerígenos involucrados en el desarrollo de CG. Este trabajo reúne la información más relevante sobre cada patógeno, así como la evidencia epidemiológica y experimental que sustenta su cooperación en la progresión de CG. La presencia de ambos organismos en lesiones inflamatorias, el aumento de la capacidad de infección por EBV en células epiteliales infectadas previamente por *H. pylori* y el aumento de la reactivación viral en CG son evidencias claras de esta cooperación y permiten elaborar hipótesis sobre esta sinergia (Figura 12). Sin embargo, hace falta esclarecer muchos aspectos, por ejemplo, en qué momento llega EBV al tejido gástrico, cuáles son las señales de quimioatracción para el reclutamiento de linfocitos B EBV+, qué es lo que conduce a la reactivación de EBV y cuáles son los mecanismos oncogénicos específicos subyacentes en la sinergia entre ambos patógenos.

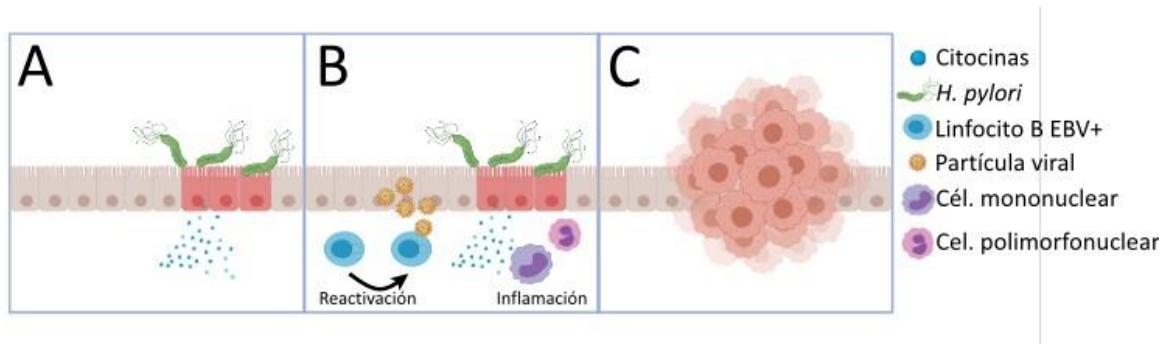


Figura 12. Posible modelo de sinergia entre EBV y *H. pylori*. A. *H. pylori* infecta células del epitelio gástrico, que liberan citocinas pro-inflamatorias como IL-8. B. Hay un reclutamiento de células del sistema inmune, que establecen una inflamación crónica, lo que favorece la llegada de linfocitos B infectados con EBV. Estos podrían reactivarse por el propio microambiente inflamatorio o por acción de productos bacterianos y facilitar así la infección de las células epiteliales. C. Con el paso del tiempo estos eventos promueven la aparición del tumor gástrico.

7. Bibliografía

- Alberts, B. (2015). *Molecular biology of the cell*. Sexta edición. Estados Unidos: Garland Science, Taylor and Francis Group.
- American Cancer Society. (2021). Stomach (Gastric) Cancer Key Statistics. American Cancer Society. Recuperado el 14 de junio de 2021 de <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/key-statistics.html>.
- American Cancer Society. (2021). What Is Stomach Cancer? | Types of Stomach (Gastric) Cancer. American Cancer Society. Recuperado el 17 de junio de 2021 de <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>
- Boffetta, P., & Islami, F. (2013). The contribution of molecular epidemiology to the identification of human carcinogens: Current status and future perspectives. *Annals of Oncology*, 24(4), 901-908. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds543>
- Boren, T., Falk, P., Roth, K., Larson, G., & Normark, S. (1993). Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*, 262(5141), 1892-1895. <https://doi.org/10.1126/science.8018146>
- Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., & Theise, N. D. (2010). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Cuarta edición. Suiza: Organización Mundial de la Salud.

- Brown, L. M., & Devesa, S. S. (2002). Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 11(2), 235-256. [https://doi.org/10.1016/S1055-3207\(02\)00002-9](https://doi.org/10.1016/S1055-3207(02)00002-9)
- Caldwell, R. G., Wilson, J. B., Anderson, S. J., & Longnecker, R. (1998). Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity*, 9(3), 405-411. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80623-8](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80623-8)
- Cárdenas-Mondragón, M. G., Carreón-Talavera, R., Camorlinga-Ponce, M., Gomez-Delgado, A., Torres, J., & Fuentes-Pananá, E. M. (2013). Epstein Barr virus and Helicobacter pylori co-infection are positively associated with severe gastritis in pediatric patients. *PloS One*, 8(4), e62850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062850>
- Cárdenas-Mondragón, M. G., Torres, J., Flores-Luna, L., Camorlinga-Ponce, M., Carreón-Talavera, R., Gomez-Delgado, A., Kasamatsu, E., & Fuentes-Pananá, E. M. (2015). Case-control study of Epstein-Barr virus and Helicobacter pylori serology in Latin American patients with gastric disease. *British Journal of Cancer*, 112(12), 1866-1873. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.175>
- Cárdenas-Mondragón, M. G., Torres, J., Sánchez-Zauco, N., Gómez-Delgado, A., Camorlinga-Ponce, M., Maldonado-Bernal, C., & Fuentes-Pananá, E. M. (2017). Elevated Levels of Interferon- γ Are Associated with High Levels of Epstein-Barr Virus Reactivation in Patients with the Intestinal Type of Gastric Cancer. *Journal of Immunology Research*, 2017, 7069242. <https://doi.org/10.1155/2017/7069242>
- Chen, J., Sathiyamoorthy, K., Zhang, X., Schaller, S., Perez White, B. E., Jardetzky, T. S., & Longnecker, R. (2018). Ephrin receptor A2 is a functional entry receptor for Epstein-Barr virus. *Nature Microbiology*, 3(2), 172-180. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0081-7>
- Chiurillo, M. A. (2015). Role of the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review. *World Journal of Experimental Medicine*, 5(2), 84-102. <https://doi.org/10.5493/wjem.v5.i2.84>
- Correa, P., & Piazuelo, M. B. (2012). The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*, 13(1), 2-9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>

- Covacci, A., Censini, S., Bugnoli, M., Petracca, R., Burroni, D., Macchia, G., Massone, A., Papini, E., Xiang, Z., & Figura, N. (1993). Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*(12), 5791-5795. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.12.5791>
- de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., & Plummer, M. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology*, *13*(6), 607-615. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
- Del Moral-Hernández, O., Castañón-Sánchez, C. A., Reyes-Navarrete, S., Martínez-Carrillo, D. N., Betancourt-Linares, R., Jiménez-Wences, H., de la Peña, S., Román-Román, A., Hernández-Sotelo, D., & Fernández-Tilapa, G. (2019). Multiple infections by EBV, HCMV and *Helicobacter pylori* are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico: An observational study. *Medicine*, *98*(3), e14124. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014124>
- Dunmire, S. K., Verghese, P. S., & Balfour, H. H. (2018). Primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of Clinical Virology*, *102*, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001>
- El-Sharkawy, A., Al Zaidan, L., & Malki, A. (2018). Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies: Roles of Viral Oncoproteins in Carcinogenesis. *Frontiers in Oncology*, *8*, 265. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00265>
- Epstein, M. A., Achong, B. G., & Barr, Y. M. (1964). Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *The Lancet*, *283*(7335), 702-703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91524-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91524-7)
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Recuperado el 28 de mayo de 2021 de <https://gco.iarc.fr/>
- Figueiredo, C., Camargo, M. C., Leite, M., Fuentes-Pananá, E. M., Rabkin, C. S., & Machado, J. C. (2017). Pathogenesis of Gastric Cancer: Genetics and Molecular Classification. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, *400*, 277-304. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_12

- Fekadu, S., Kanehiro, Y., Kartika, A. V., Hamada, K., Sakurai, N., Mizote, T., Akada, J., Yamaoka, Y., Iizasa, H., & Yoshiyama, H. (2021). Gastric epithelial attachment of *Helicobacter pylori* induces EphA2 and NMHC-IIA receptors for Epstein-Barr virus. *Cancer Science*, 00: 1-13 <https://doi.org/10.1111/cas.15121>
- Gastric Group, Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bleiberg H, Burzykowski T, Fuse N, Michiels S, Morita S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Shitara K, Tsuburaya A, Van Cutsem E, Buyse M (2013) Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer* 49 (7):1565-577. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.016
- Guan, Y., Jakimovski, D., Ramanathan, M., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2019). The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: From molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regeneration Research*, 14(3), 373-386. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245462>
- Guggenheim, D. E., & Shah, M. A. (2013). Gastric cancer epidemiology and risk factors: Gastric Cancer, Epidemiology. *Journal of Surgical Oncology*, 107(3), 230-236. <https://doi.org/10.1002/jso.23262>
- Hammerschmidt, W. (2015). The Epigenetic Life Cycle of Epstein–Barr Virus. En C. Münz (Ed.), *Epstein Barr Virus Volume 1* (Vol. 390, pp. 103-117). Estados Unidos: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_6
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100(1), 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hatakeyama, M. (2004). Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nature Reviews Cancer*, 4(9), 688-694. <https://doi.org/10.1038/nrc1433>
- Hatakeyama, M. (2009). *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Journal of Gastroenterology*, 44(4), 239-248. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0014-1>
- Higashi, H., Tsutsumi, R., Fujita, A., Yamazaki, S., Asaka, M., Azuma, T., & Hatakeyama, M. (2002). Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences, 99(22), 14428-14433.
<https://doi.org/10.1073/pnas.222375399>

Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420-429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (2021). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, Recuperado el 24 de julio de https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/

Hutt-Fletcher, L. M. (2007). Epstein-Barr virus entry. *Journal of Virology*, 81(15), 7825-7832. <https://doi.org/10.1128/JVI.00445-07>

IARC. (s. f.). Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. Recuperado el 22 de julio de 2021, de <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Epstein-Barr-Virus-And-Kaposi%E2%80%99s-Sarcoma-Herpesvirus-Human-Herpesvirus-8-1997>

IARC. (2012). A review of human carcinogens. Part B: Biological agents. Recuperado el 13 de junio de 2021, de <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Biological-Agents-2012>.

Kamangar, F., Sheikhattari, P., & Mohebtash, M. (2011). *Helicobacter pylori* and its effects on human health and disease. *Archives of Iranian Medicine*, 14(3), 192-199. <https://doi.org/011143/AIM.0010>

Kerr, J. R. (2019). Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *Journal of Clinical Pathology*, 72(10), 651-658. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205822>

Kim, S.-Y., Lee, Y.-C., Kim, H. K., & Blaser, M. J. (2006). *Helicobacter pylori* CagA transfection of gastric epithelial cells induces interleukin-8. *Cellular Microbiology*, 8(1), 97-106. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00603.x>

- Kinoshita-Daitoku, R., Kiga, K., Miyakoshi, M., Otsubo, R., Ogura, Y., Sanada, T., Bo, Z., Phuoc, T. V., Okano, T., Iida, T., Yokomori, R., Kuroda, E., Hirukawa, S., Tanaka, M., Sood, A., Subsomwong, P., Ashida, H., Binh, T. T., Nguyen, L. T., ... Mimuro, H. (2021). A bacterial small RNA regulates the adaptation of *Helicobacter pylori* to the host environment. *Nature Communications*, *12*(1), 2085. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22317-7>
- Knipe, D. M., & Howley, P. (2013). *Fields Virology*. Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kontomanolis, E. N., Koutras, A., Syllaios, A., Schizas, D., Mastoraki, A., Garmpis, N., Diakosavvas, M., Angelou, K., Tsatsaris, G., Pagkalos, A., Ntounis, T., & Fasoulakis, Z. (2020). Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. *Anticancer Research*, *40*(11), 6009-6015. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14622>
- Kusters, J. G., van Vliet, A. H. M., & Kuipers, E. J. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, *19*(3), 449-490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>
- Ladeiras-Lopes, R., Pereira, A. K., Nogueira, A., Pinheiro-Torres, T., Pinto, I., Santos-Pereira, R., & Lunet, N. (2008). Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes & Control*, *19*(7), 689-701. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9132-y>
- Laurén, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, *64*(1), 31-49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
- Mahdavi, J., Sondén, B., Hurtig, M., Olfat, F. O., Forsberg, L., Roche, N., Angstrom, J., Larsson, T., Teneberg, S., Karlsson, K.-A., Altraja, S., Wadström, T., Kersulyte, D., Berg, D. E., Dubois, A., Petersson, C., Magnusson, K.-E., Norberg, T., Lindh, F., Lundskog, B., Arnqvist, A., Hammarström, L. & Borén, T. (2002). *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science (New York, N.Y.)*, *297*(5581), 573-578. <https://doi.org/10.1126/science.1069076>

- Marshall, R. & Warren, J. (1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet*, 321(8336), 1273-1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92719-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92719-8)
- Martínez-Jiménez, F., Muiños, F., Sentís, I., Deu-Pons, J., Reyes-Salazar, I., Arnedo-Pac, C., Mularoni, L., Pich, O., Bonet, J., Kranas, H., Gonzalez-Perez, A., & Lopez-Bigas, N. (2020). A compendium of mutational cancer driver genes. *Nature Reviews Cancer*, 20(10), 555-572. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0290-x>
- Martínez-López, J. L. E., Torres, J., Camorlinga-Ponce, M., Mantilla, A., Leal, Y. A., & Fuentes-Pananá, E. M. (2014). Evidence of Epstein-Barr virus association with gastric cancer and non-atrophic gastritis. *Viruses*, 6(1), 301-318. <https://doi.org/10.3390/v6010301>
- MIERKE, P. C. T. (2018). *Physics of Cancer, Volume 1: Interplay Between Tumor Biology, Inflammation and Cell Mechanics*. Segunda edición. Estados Unidos: Institute Of Physics Pub.
- Minoura-Etoh, J., Gotoh, K., Sato, R., Ogata, M., Kaku, N., Fujioka, T., & Nishizono, A. (2006). Helicobacter pylori-associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV. *Journal of Medical Microbiology*, 55(Pt 7), 905-911. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46580-0>
- Molesworth, S. J., Lake, C. M., Borza, C. M., Turk, S. M., & Hutt-Fletcher, L. M. (2000). Epstein-Barr virus gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells. *Journal of Virology*, 74(14), 6324-6332. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.14.6324-6332.2000>
- Morales-Sánchez, A., & Fuentes-Pananá, E. M. (2014). Human viruses and cancer. *Viruses*, 6(10), 4047-4079. <https://doi.org/10.3390/v6104047>
- Morales-Sánchez, A., & Fuentes-Pananá, E. M. (2017). Epstein-Barr Virus-associated Gastric Cancer and Potential Mechanisms of Oncogenesis. *Current Cancer Drug Targets*, 17(6), 534-554. <https://doi.org/10.2174/1568009616666160926124923>
- Münz, C. (2019). Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis. *Nature Reviews. Microbiology*, 17(11), 691-700. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0249-7>

- Murata-Kamiya, N., Kurashima, Y., Teishikata, Y., Yamahashi, Y., Saito, Y., Higashi, H., Aburatani, H., Akiyama, T., Peek, R. M., Azuma, T., & Hatakeyama, M. (2007). Helicobacter pylori CagA interacts with E-cadherin and deregulates the β -catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene*, 26(32), 4617-4626. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210251>
- National Cancer Institute (2021). What is Cancer? Recuperado el 12 de noviembre de 2021 de <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- Nilsson, C., Sillén, A., Eriksson, L., Strand, M.-L., Enroth, H., Normark, S., Falk, P., & Engstrand, L. (2003). Correlation between cag pathogenicity island composition and Helicobacter pylori-associated gastroduodenal disease. *Infection and Immunity*, 71(11), 6573-6581. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.11.6573-6581.2003>
- Ok, C. Y., Li, L., & Young, K. H. (2015). EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: From biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Experimental & Molecular Medicine*, 47(1), e132-e132. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.82>
- Oliveira, C., Pinheiro, H., Figueiredo, J., Seruca, R., & Carneiro, F. (2015). Familial gastric cancer: Genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology*, 16(2), e60-e70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71016-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71016-2)
- Pandey, S., Jha, H. C., Shukla, S. K., Shirley, M. K., & Robertson, E. S. (2018). Epigenetic Regulation of Tumor Suppressors by Helicobacter pylori Enhances EBV-Induced Proliferation of Gastric Epithelial Cells. *MBio*, 9(2), e00649-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00649-18>
- Pappou, E. P., & Ahuja, N. (2010). The Role of Oncogenes in Gastrointestinal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Research: GCR, Suppl 1*, S2-S15.
- Pecorino, L. (2012). *Molecular biology of cancer: Mechanisms, targets, and therapeutics*. Tercera edición. Estados Unidos: Oxford University Press.
- Pezzella, F., Tavassoli, M., & Kerr, D. J. (2019). *Oxford Textbook of Cancer Biology*. Estados Unidos: Oxford University Press.
- Piazuelo, M. B., & Correa, P. (2013). Gastric cáncer: Overview. *Colombia Médica*, 44(3), 192-201.

- Robinson, K., Letley, D. P., & Kaneko, K. (2017). The Human Stomach in Health and Disease: Infection Strategies by *Helicobacter pylori*. En N. Tegtmeyer & S. Backert (Eds.), *Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori* (Vol. 400, pp. 1-26). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_1
- Saju, P., Murata-Kamiya, N., Hayashi, T., Senda, Y., Nagase, L., Noda, S., Matsusaka, K., Funata, S., Kunita, A., Urabe, M., Seto, Y., Fukayama, M., Kaneda, A., & Hatakeyama, M. (2016). Host SHP1 phosphatase antagonizes *Helicobacter pylori* CagA and can be downregulated by Epstein-Barr virus. *Nature Microbiology*, *1*, 16026. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.26>
- Shair, K. H. Y., Schnegg, C. I., & Raab-Traub, N. (2008). EBV latent membrane protein 1 effects on plakoglobin, cell growth, and migration. *Cancer Research*, *68*(17), 6997-7005. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1178>
- Shannon-Lowe, C. D., Neuhierl, B., Baldwin, G., Rickinson, A. B., & Delecluse, H.-J. (2006). Resting B cells as a transfer vehicle for Epstein–Barr virus infection of epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(18), 7065-7070. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510512103>
- Shannon-Lowe, C., Rickinson, A. B., & Bell, A. I. (2017). Epstein–Barr virus-associated lymphomas. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *372*(1732), 20160271. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0271>
- Segal, E. D., Cha, J., Lo, J., Falkow, S., & Tompkins, L. S. (1999). Altered states: Involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(25), 14559-14564. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.25.14559>
- Sokolova, O., & Naumann, M. (2017). NF- κ B Signaling in Gastric Cancer. *Toxins*, *9*(4), 119. <https://doi.org/10.3390/toxins9040119>
- Stanland, L. J., & Luftig, M. A. (2020). The Role of EBV-Induced Hypermethylation in Gastric Cancer Tumorigenesis. *Viruses*, *12*(11), E1222. <https://doi.org/10.3390/v12111222>
- Stein, M., Rappuoli, R., & Covacci, A. (2000). Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* CagA antigen after cag-driven host cell translocation.

- Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(3), 1263-1268.
<https://doi.org/10.1073/pnas.97.3.1263>
- Tempera, I., & Lieberman, P. M. (2014). Epigenetic regulation of EBV persistence and oncogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, 26, 22-29.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.01.003>
- The Cancer Genome Atlas Research Network. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 513(7517), 202-209.
<https://doi.org/10.1038/nature13480>
- Thorley-Lawson, D. A. (2015). EBV Persistence—Introducing the Virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 390(Pt 1), 151-209. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_8
- Torres, J., Correa, P., Ferreccio, C., Hernandez-Suarez, G., Herrero, R., Cavazza-Porro, M., Dominguez, R., & Morgan, D. (2013). Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes & Control*, 24(2), 249-256. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0114-8>
- Tsao, S.-W., Tsang, C. M., To, K.-F., & Lo, K.-W. (2015). The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies. *The Journal of Pathology*, 235(2), 323-333.
<https://doi.org/10.1002/path.4448>
- Viala, J., Chaput, C., Boneca, I. G., Cardona, A., Girardin, S. E., Moran, A. P., Athman, R., Mémet, S., Huerre, M. R., Coyle, A. J., DiStefano, P. S., Sansonetti, P. J., Labigne, A., Bertin, J., Philpott, D. J., & Ferrero, R. L. (2004). Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nature Immunology*, 5(11), 1166-1174. <https://doi.org/10.1038/ni1131>
- Wang, H.-B., Zhang, H., Zhang, J.-P., Li, Y., Zhao, B., Feng, G.-K., Du, Y., Xiong, D., Zhong, Q., Liu, W.-L., Du, H., Li, M.-Z., Huang, W.-L., Tsao, S. W., Hutt-Fletcher, L., Zeng, Y.-X., Kieff, E., & Zeng, M.-S. (2015). Neuropilin 1 is an entry factor that promotes EBV infection of nasopharyngeal epithelial cells. *Nature Communications*, 6, 6240. <https://doi.org/10.1038/ncomms7240>
- Xiong, D., Du, Y., Wang, H.-B., Zhao, B., Zhang, H., Li, Y., Hu, L.-J., Cao, J.-Y., Zhong, Q., Liu, W.-L., Li, M.-Z., Zhu, X.-F., Tsao, S. W., Hutt-Fletcher, L. M., Song, E., Zeng, Y.-X., Kieff, E., & Zeng, M.-S. (2015). Nonmuscle myosin heavy chain IIA mediates

- Epstein-Barr virus infection of nasopharyngeal epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(35), 11036-11041. <https://doi.org/10.1073/pnas.1513359112>
- Yin, H., Qu, J., Peng, Q., & Gan, R. (2019). Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. *Medical Microbiology and Immunology*, 208(5), 573-583. <https://doi.org/10.1007/s00430-018-0570-1>
- Zamani, M., Ebrahimitabar, F., Zamani, V., Miller, W. H., Alizadeh-Navaei, R., Shokri-Shirvani, J., & Derakhshan, M. H. (2018). Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(7), 868-876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>
- Zhang, H., Li, Y., Wang, H.-B., Zhang, A., Chen, M.-L., Fang, Z.-X., Dong, X.-D., Li, S.-B., Du, Y., Xiong, D., He, J.-Y., Li, M.-Z., Liu, Y.-M., Zhou, A.-J., Zhong, Q., Zeng, Y.-X., Kieff, E., Zhang, Z., Gewurz, B. E., Zhao, B. & Zeng, M.-S. (2018). Ephrin receptor A2 is an epithelial cell receptor for Epstein-Barr virus entry. *Nature Microbiology*, 3(2), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0080-8>
- Zhao, Y., Zhang, J., Cheng, A. S. L., Yu, J., To, K. F., & Kang, W. (2020). Gastric cancer: Genome damaged by bugs. *Oncogene*, 39(17), 3427-3442. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1241-4>
- Zhou, Y., Zhuang, W., Hu, W., Liu, G., Wu, T., & Wu, X. (2011). Consumption of Large Amounts of Allium Vegetables Reduces Risk for Gastric Cancer in a Meta-analysis. *Gastroenterology*, 141(1), 80-89. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.03.057>