

# La inflamación y su papel en el desarrollo del cáncer gástrico

## (Inflammation and its Role in the Development of Gastric Carcinoma)

Warner Alpizar-Alpizar<sup>1,2\*</sup>, Clas Une<sup>2</sup>, Rafaela Sierra<sup>2</sup>

### Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* produce, en algunos pacientes, inflamación crónica en el estómago, gastritis atrófica y cáncer gástrico. Los mecanismos moleculares que conducen de la infección a la inflamación crónica y al cáncer son desconocidos. La magnitud y el proceso de la inflamación dependen del tipo de cepa de *H. pylori* y de la respuesta del hospedero ante la infección. Esta respuesta inflamatoria está regulada por citoquinas, algunas de las cuales han sido asociadas con cambios en la secreción de ácido en el estómago y con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico y varias lesiones gástricas precancerosas. Sin embargo, la relación entre citoquinas y cáncer gástrico no es del todo clara. Esta revisión se enfoca en los procesos inflamatorios asociados con el desarrollo del cáncer gástrico.

**Descriptor:** Inflamación, citoquinas, interleuquinas, *Helicobacter pylori*, cáncer gástrico

### Abstract

*Helicobacter pylori* infection results, in some patients, in chronic inflammation of the stomach, atrophic gastritis and gastric cancer. The molecular mechanisms that lead from infection to chronic inflammation and gastric cancer are not understood. The degree of inflammation varies and depends on the *H. pylori* strain and the host response against the infection. The inflammatory response is regulated by cytokines, some of which have been associated with acid gastric secretion changes and with increased risk of stomach cancer and some precancerous lesions. Nevertheless, the relationship between cytokines and gastric cancer is not clear yet. This review focuses on the inflammatory processes associated with the development of gastric malignancies.

**Key words:** inflammation, cytokines, interleukins, *Helicobacter pylori*, gastric cancer.

**Recibido:** 25 de febrero de 2008

**Aceptado:** 12 de agosto de 2008

A finales del siglo XIX, el patólogo Rudolf Virchow sugirió la posible asociación entre la inflamación y el desarrollo del cáncer. Sin embargo, no fue sino hasta hace pocas décadas cuando se comenzó a investigar sistemáticamente tal relación.<sup>1</sup> Varios cánceres han sido asociados con infecciones crónicas causadas por virus o bacterias en las cuales la inflamación es uno de los eventos claves.<sup>2,3</sup>

Una de las infecciones crónicas más extendidas mundialmente es la causada por *Helicobacter pylori*.<sup>4</sup> Esta bacteria ha sido considerada por la Agencia Internacional para la Investigación en

<sup>1</sup> Instituto Gade, Departamento de Patología, Hospital Universitario Haukeland, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega

<sup>2</sup> Programa de Investigación en Cáncer, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

**Abreviaturas:**

IFN- $\gamma$ , interferón-gama;  
IL-1 $\beta$ , interleuquina-1 beta;  
IL-2, interleuquina-2; IL-4, interleuquina-4;  
IL-6, interleuquina-6;  
IL-8, interleuquina-8;  
IL-10, interleuquina-10;  
IL-12, interleuquina-12;  
IL-1RA, receptor antagonista de interleuquina-1; INFR2, receptor de interferón-gama;  
TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa.

**Correspondencia a:**

Warner Alpizar Alpizar  
Instituto Gade, Departamento de Patología, Hospital Universitario Haukeland Bergen, Noruega  
awarnercr@yahoo.com /  
warner.alpizar@student.uib.no

Cáncer (IARC/OMS), como un cancerígeno de primera clase, y es uno de los factores de riesgo más importantes de cáncer gástrico.<sup>5,6</sup> La carcinogénesis gástrica inducida por *H. pylori* podría ser un paradigma para entender otros cánceres humanos asociados con agentes infecciosos.

Se presenta una revisión de las investigaciones más relevantes llevadas a cabo a la fecha sobre los procesos inflamatorios asociados con el desarrollo del cáncer gástrico.

### Epidemiología del cáncer gástrico

El cáncer gástrico es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, precedido por el de pulmón.<sup>5</sup> Las tasas de incidencia de cáncer gástrico presentan variaciones muy marcadas entre los países y entre regiones de un mismo país.<sup>5,7,8</sup> Aunque las tasas de incidencia de este tumor han venido disminuyendo en las últimas décadas, la cantidad absoluta de casos de cáncer gástrico va en aumento, debido al envejecimiento de la población.<sup>5</sup>

El cáncer gástrico se clasifica por su histología y su ubicación anatómica.<sup>9</sup> Desde el punto de vista histológico, los subtipos intestinal y difuso son los más frecuentes. Estos tipos de cáncer presentan diferencias importantes en su etiología; el intestinal está más relacionado con factores ambientales, mientras que el de tipo difuso se asocia más con una predisposición genética.<sup>9,10</sup> Anatómicamente, se distingue entre cáncer gástrico de la región proximal del estómago o cardias, y de la región distal de este, y entre ambos también se presentan diferencias etiológicas.<sup>11</sup>

### Patogénesis de la enfermedad

El cáncer gástrico es el resultado final de una serie de eventos precancerosos iniciados por *H. pylori*, sustancias irritantes para la mucosa gástrica y otros factores ambientales que interactúan en diferentes etapas del proceso.<sup>10,12</sup> Esto conduce al desarrollo de gastritis superficial y, posteriormente, gastritis crónica atrófica, que comienza en la región antral y asciende hacia el cuerpo, con la consecuente disminución en la producción de ácido (hipoclorhidria). La hipoclorhidria genera un ambiente más favorable para el crecimiento de *H. pylori* y facilita la colonización del estómago por parte de otras bacterias, con lo cual se produce la acumulación de compuestos carcinogénicos (productos del metabolismo de dichos microorganismos, o de los mecanismos de defensa del hospedero). Lo anterior aumenta la probabilidad de que se generen alteraciones a nivel celular y genómico, que conducen al desarrollo de cáncer gástrico.<sup>12,13</sup>

### *Helicobacter pylori* y su participación en el desarrollo del cáncer gástrico

La mayoría de las personas infectadas por *H. pylori* no presentan síntomas. Sin embargo, quien porta esta bacteria posee un riesgo promedio entre dos y tres veces mayor de desarrollar cáncer gástrico, en comparación con personas no

infectadas.<sup>8,13</sup> Las personas infectadas en edades tempranas tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.<sup>13</sup>

Algunas cepas son consideradas como más agresivas y han sido asociadas con un mayor riesgo de cáncer gástrico. Las cepas mayormente conocidas y mejor caracterizadas son aquellas que presentan los factores de virulencia VacA y CagA.<sup>4,13,14</sup> VacA es una proteína citotóxica, codificada por el gen *vacA*, que induce a formación de vacuolas en células epiteliales que dañan dichas células. Todas las cepas de *H. pylori* producen dicha proteína, pero su expresión varía con base en polimorfismos existentes en sitios específicos de la secuencia del gen.<sup>15,16</sup> Por su parte, las cepas CagA positivas producen una proteína codificada por el gen *cagA*, localizado en una región del genoma bacteriano conocida como la isla de patogenicidad Cag (PAI). Las cepas portadoras de PAI poseen un sistema de secreción tipo IV que funciona como aguja y permite “inyectar” la proteína CagA en el citoplasma de las células epiteliales del estómago. Una vez translocada al citoplasma, CagA es fosforilada y, en ese estado, desencadena una serie de eventos celulares como, por ejemplo, rearrreglos del citoesqueleto celular, inducción de la expresión de citoquinas proinflamatorias, inducción de la proliferación celular y activación de oncogenes entre otros.<sup>17,18</sup> Aunque los genes *vacA* y *cagA* no guardan relación entre sí, a menudo son coexpresados. El riesgo de desarrollar ciertas lesiones gástricas precancerosas y cáncer gástrico es aún mayor en personas infectadas con cepas que coexpresan genotipos específicos de ambos genes.<sup>19,20</sup> Para mayor información respecto a estos y otros factores de virulencia se refiere al lector a Hakateyama<sup>17</sup> y Kusters y cols.<sup>4</sup>

### La respuesta inflamatoria y el desarrollo del cáncer gástrico

El resultado de la infección por *H. pylori* es una inflamación crónica caracterizada por la infiltración de varios tipos de células inflamatorias en la mucosa gástrica; entre ellas están los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T. Dicha respuesta inflamatoria está mediada por un complejo grupo de citoquinas proinflamatorias, quimiotácticas e inmunosupresoras, y moléculas reactivas derivadas de oxígeno y nitrógeno, las cuales son producidas por células inflamatorias y células epiteliales en respuesta a estímulos inducidos por la bacteria.<sup>21-23</sup> Por ser esta una respuesta inflamatoria de tipo celular, resulta ineficaz para la eliminación de la bacteria, por lo que la infección persiste y la inflamación se prolonga durante muchos años.<sup>23</sup> La secreción excesiva y prolongada de los mediadores de inflamación anteriormente mencionados, tiene consecuencias importantes en el contexto de la inflamación y la fisiología gástrica, las cuales podrían traducirse en un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Algunas de las citoquinas que participan como mediadores de la respuesta inflamatoria contra *H. pylori*, han sido asociadas con un mayor riesgo de desarrollar lesiones gástricas precancerosas y cáncer gástrico (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Resumen de algunas de las citoquinas asociadas con el desarrollo de cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas.**

Citoquina	Tipo	Función atribuida en carcinogénesis gástrica
Interleuquina-1beta (IL-1 $\beta$ )	Proinflamatoria	Inhibe la secreción de ácidos gástricos. Polimorfismos IL-1B-511T, -31C y +3954T asociados con mayor riesgo de cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas
Receptor antagonista de Interleuquina-1 (IL-1Ra)	Antiinflamatoria	Polimorfismo IL-1RN2*2 asociado con mayor riesgo de cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas
Factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ )	Proinflamatoria	Inhibe la secreción de ácidos gástricos. Polimorfismos TNFA-308A y -1210CC asociados con un mayor riesgo de cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas
Interleuquina-8 (IL-8)	Quimiotáctica	Niveles de IL-8 hasta 10 veces mayores en cáncer gástrico comparado con mucosa gástrica normal Mayor expresión en cáncer gástrico de tipo difuso Polimorfismo IL8-251*T/*A asociado con un mayor riesgo de cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas
Interleuquina-10 (IL-10)	Antiinflamatoria	Bajos niveles de IL-10 propician una respuesta inflamatoria excesiva. Polimorfismos IL-10-1082A, -819T y -592A asociados con mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas.
Interleuquina-4 (IL-4)	Antiinflamatoria	Polimorfismos IL-4+984AA y +2983GA asociados con menor riesgo de desarrollar cáncer gástrico
Interleuquina-6 (IL-6)	Proinflamatoria	Niveles de IL-6 hasta 10 veces mayores en cáncer gástrico comparado con mucosa gástrica normal
Interferón- gama (INF- $\gamma$ )/ Receptor de Interferón- gama (INFG2)	Proinflamatoria	Polimorfismo INFG2 Ex7-128C asociado con mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico

### Interleuquina-1.

Interleuquina-1 (IL-1) es una citoquina proinflamatoria secretada por varios tipos de células, siendo monocitos y macrófagos sus principales productores.<sup>24</sup> IL-1 comprende tres diferentes proteínas (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-1Ra), todas codificadas por genes diferentes (IL-1A, IL-1B e IL-1RN, respectivamente).<sup>25</sup> Algunos polimorfismos de los genes IL-1B e IL-1RN han sido asociados con mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas, tales como atrofia gástrica, hipoclorhidria y metaplasia intestinal.<sup>26-28</sup> También se ha determinado que el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, así como las lesiones mencionadas, es aún mayor para individuos portadores de ciertos genotipos en dichos polimorfismos, infectados con las cepas *cagA+*, *vacAs1* y *vacAm1* de *H. pylori*.<sup>29,30</sup> Además de su papel en la respuesta inflamatoria inducida por *H. pylori*, IL-1 $\beta$  también inhibe la secreción de ácidos gástricos.<sup>31,32</sup> Por lo tanto, el aumento en la expresión de IL-1 $\beta$ , sumado a la disminución en la expresión del receptor antagonista de IL-1 (IL-1Ra), podría tener importantes consecuencias que incrementarían el riesgo de desarrollar esta neoplasia.

### Factor de necrosis tumoral - alfa

El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citoquina proinflamatoria que actúa como mediador central de la respuesta inmune contra muchas enfermedades infecciosas.<sup>33,34</sup> Sin embargo, la sobreexpresión de esta proteína puede también contribuir al desarrollo de varios tipos de patologías.<sup>33,35</sup>

Algunos polimorfismos del gen TNF-A (codifica para TNF- $\alpha$ ) han sido relacionados con una mayor expresión de dicho gen y con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico y ciertas lesiones gástricas precancerosas.<sup>36-41</sup> De igual manera, individuos infectados con *H. pylori* presentan mayores niveles en sangre de TNF- $\alpha$ , en comparación con personas no infectadas.<sup>42</sup> TNF- $\alpha$  es sobreexpresada en etapas tempranas de la infección por dicha bacteria y esta, a su vez, induce la expresión de otras citoquinas proinflamatorias y quimioquinas, amplificando de esta manera la respuesta del huésped contra la infección,<sup>43</sup> de la misma forma que IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  también actúa como un inhibidor de la secreción de ácido gástrico.<sup>31</sup>

## Interleuquina-8

Interleuquina-8 (IL-8) es una citoquina quimiotáctica, importante en la migración y activación de linfocitos y neutrófilos, lo que amplifica la respuesta inflamatoria.<sup>44,45</sup> Varios estudios han atribuido a IL-8 propiedades angiogénicas, por lo que podría estar también involucrada en promover el crecimiento celular.<sup>46-48</sup> El gen que codifica para IL-8 presenta varios polimorfismos y uno de estos ha sido asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico, gastritis atrófica y úlcera gástrica.<sup>49-52</sup> Experimentos en cáncer gástrico han determinado niveles de expresión hasta 10 veces mayores en comparación con tejido gástrico normal.<sup>22</sup> Lo anterior podría tener repercusiones muy importantes en el contexto de la inflamación y la progresión tumoral, debido a sus propiedades proinflamatorias y proangiogénicas.<sup>2</sup> Mediante análisis de inmunohistoquímica semicuantitativos, un estudio determinó una diferencia significativa en la expresión de IL-8, entre cáncer gástrico de tipo difuso y cáncer gástrico de tipo intestinal.<sup>46</sup> IL-8 es secretada por las células epiteliales al inicio de la infección por *H. pylori*, por lo que un aumento en la expresión de IL-8 amplificaría la respuesta inflamatoria contra dicha bacteria, elevando el riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

## Interleuquina-10

Interleuquina-10 (IL-10) es una citoquina inmunoreguladora que modula la expresión de varias citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ .<sup>53</sup> Algunos polimorfismos localizados en la región 5' del gen IL-10 han sido asociados con cambios en los niveles de expresión de esta proteína.<sup>54,55</sup> Varios estudios han vinculado algunos de estos polimorfismos con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico y lesiones gástricas precancerosas.<sup>40,56,57</sup> De acuerdo con la función de IL-10, una menor expresión de esta proteína podría resultar en un escaso control en la producción de citoquinas proinflamatorias, lo cual se traduciría en una respuesta inflamatoria excesiva y, consecuentemente, esto podría resultar en un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

## Otras citoquinas

Otras citoquinas también han sido relacionadas con aumento en el riesgo de desarrollar lesiones gástricas precancerosas y malignas, por ejemplo: IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y su receptor (INFR2), etc.<sup>22,38,58-61</sup> Estas citoquinas son importantes mediadores de la respuesta inmune ante infecciones y actúan en interacción con otras de las citoquinas, por ejemplo IL-1 $\beta$  o TNF- $\alpha$ , para inducir la respuesta inflamatoria.

## Conclusiones y perspectivas

Aunque varios estudios señalan la participación de algunas citoquinas en el desarrollo del cáncer gástrico, existe controversia debido a los diferentes resultados obtenidos en las investigaciones.<sup>39,40,62-65</sup> Es posible que en algunos grupos étnicos, la participación de las citoquinas en el proceso de esta enfermedad tengan más peso que en otros.<sup>65,66</sup> Una razón que podría explicar esto es la diferencia en la prevalencia de cepas de *H. pylori* más o menos agresivas entre grupos étnicos.<sup>13</sup> Así, en poblaciones con alta prevalencia de cepas más agresivas, el efecto de las citoquinas en el proceso carcinogénico sería “enmascarado” por el efecto de dichas cepas, mientras que en poblaciones con baja prevalencia de cepas virulentas, el efecto de las citoquinas sería más evidente y fácil de determinar. Por lo tanto, el antecedente étnico, el tipo de cepa de *H. pylori* y su prevalencia deben ser considerados al desarrollar futuros estudios.

Pocas investigaciones se han efectuado en Latinoamérica para estudiar la asociación entre citoquinas y cáncer gástrico.<sup>52,60,67-69</sup> Recientemente, un estudio llevado a cabo por este grupo en una población de alto riesgo de Costa Rica, reportó, por primera vez, asociación significativa del polimorfismo IL-1B+3954 con el riesgo de desarrollar esta enfermedad, lo cual fue confirmado después en otras poblaciones.<sup>70,71</sup> Debido a la compleja mezcla étnica propia de las poblaciones latinoamericanas, los estudios en países de alto riesgo de cáncer gástrico en esta región geográfica podrían arrojar nueva luz en cuanto al papel de las citoquinas en el desarrollo del cáncer gástrico.

También son pocas las investigaciones que han estudiado la expresión, cualitativa o cuantitativa, de citoquinas en tejido gástrico.<sup>46,72,73</sup> Con excepción de un estudio para IL-8, se desconocen otras investigaciones sobre la expresión de citoquinas y el subtipo histológico de tumor, su localización anatómica o su estadio, entre otras variables. Es necesario realizar estudios sobre la expresión de dichas proteínas en la carcinogénesis gástrica.

Aunque muchas investigaciones señalan la importancia de la inflamación en el desarrollo del cáncer gástrico, no están claros los mecanismos moleculares y celulares que conducen el proceso. En la Figura 1 se presenta un esquema de cómo la respuesta inflamatoria podría promover el desarrollo del cáncer gástrico.

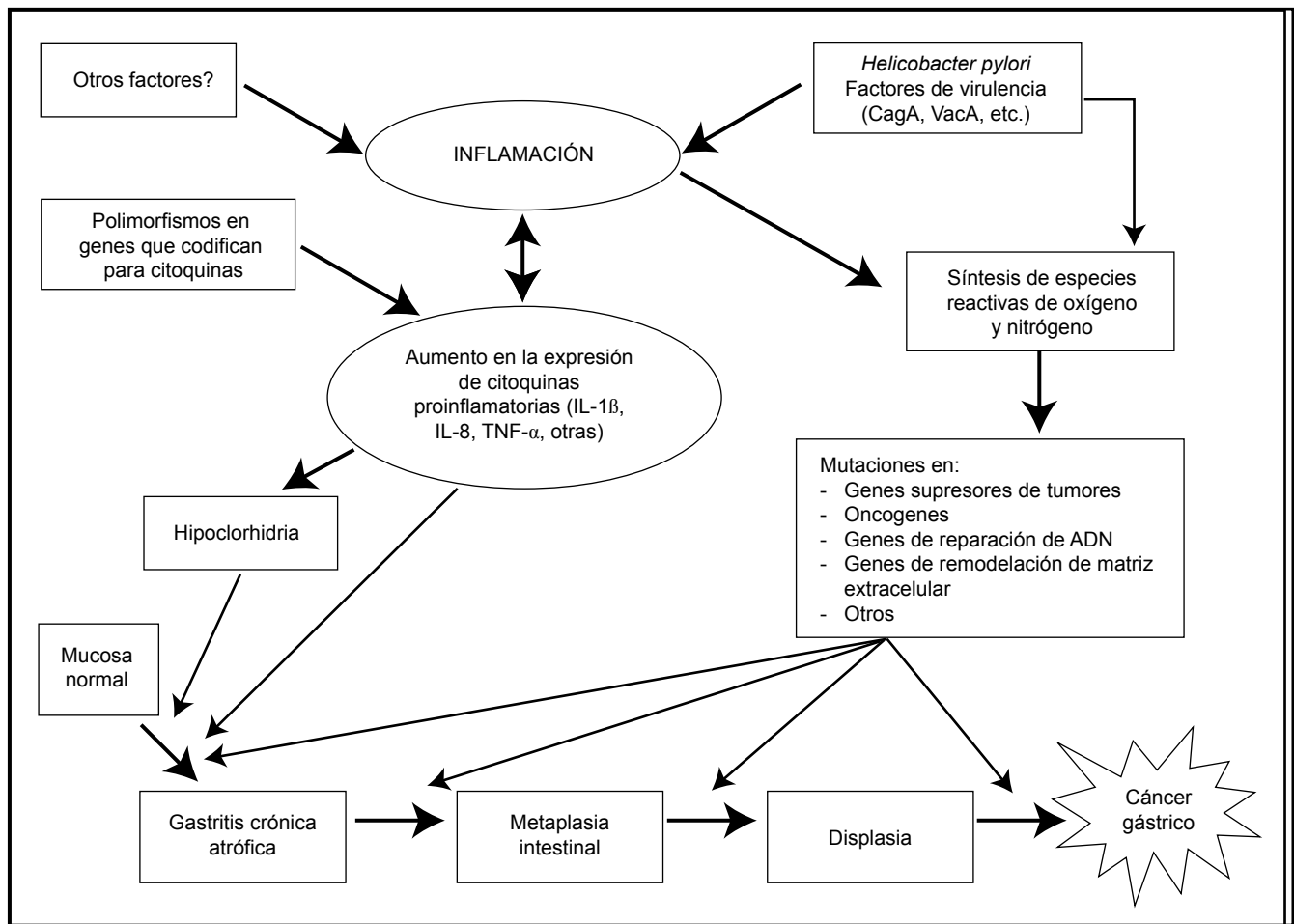


Figura 1. Factores que inducen la respuesta inflamatoria y mecanismos mediante los cuales tal respuesta promueve el desarrollo del cáncer gástrico. La inflamación gástrica es el resultado de la respuesta del organismo ante la infección por *H. pylori* y, posiblemente, otros factores ambientales. Dicha respuesta es controlada por citoquinas y puede ser más o menos severa en función de variantes genéticas individuales (polimorfismos) y del tipo de cepa de *H. pylori*. En presencia de factores que conducen la inflamación, aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias, las cuales actúan intensificando la respuesta inflamatoria e inhibiendo la secreción de ácido en el estómago (hipoclorhidria). Como consecuencia de la inflamación y la infección bacteriana, se produce la síntesis y acumulación de compuestos mutagénicos y, con ello, aumenta la probabilidad de que ocurran alteraciones en el nivel genómico, que propician la aparición de estados premalignos conducentes al desarrollo del cáncer gástrico.

## Referencias

- De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:24-37.
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet* 2001;357:539-545.
- Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med* 2000. 248;171-183.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19:449-490.
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37Suppl 8:S4-66.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-789.
- Sierra R, Parkin DM, Leiva GM. Cancer in Costa Rica. *Cancer Res* 1989; 49:717-724.
- Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54:209-241.
- Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:651-674.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-6740.
- McCull KE. Cancer of the gastric cardia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:687-696.
- Stemmermann GN, Fenoglio-Preiser C. Gastric carcinoma distal to the cardia: a review of the epidemiological pathology of the precursors to a preventable cancer. *Pathology* 2002; 34:494-503.
- Suzuki H, Hibi T, and Marshall BJ. *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42:1-15.
- Prinz C, Schwendy S, and P. Voland P. *H. pylori* and gastric cancer: shifting the global burden. *World J Gastroenterol* 2006; 12:5458-5464.

15. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar E. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2979-2990.
16. Wang HT, Li ZH, Yuan JP, Zhao W, Shi XD, Tong SQ, et al. Effect of *Helicobacter pylori* VacA on gene expression of gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11:109-113.
17. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:688-694.
18. Naumann M. Pathogenicity island-dependent effects of *Helicobacter pylori* on intracellular signal transduction in epithelial cells. *Int J Med Microbiol* 2005; 295:335-341.
19. Zambon CF, Navaglia F, Basso D, Rugge M, Plebani M. *Helicobacter pylori* babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2003; 56:287-291.
20. Figueiredo C, Van Doorn LJ, Nogueira C, Soares JM, Pinho C, Figueira P, et al. *Helicobacter pylori* genotypes are associated with clinical outcome in Portuguese patients and show a high prevalence of infections with multiple strains. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:128-135.
21. El-Omar EM, Chow WH, Rabkin CS. Gastric cancer and *H. pylori*: Host genetics open the way. *Gastroenterology* 2001; 121:1002-1004.
22. Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, Imanishi J, Kashima K, Graham DY. Relation between cytokines and *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Helicobacter* 2001; 6:116-124.
23. Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: Insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 2007; 133:288-308.
24. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87:2095-2147.
25. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 1994; 19:382-384.
26. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KEL, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404:398-402. Corrección en: *Nature* 2001; 412:99.
27. Furuta T, El-Omar E, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H, et al. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002; 123:92-105.
28. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, Carvalho R, Oliveira C, Figueiredo C, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121:823-829.
29. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1680-1687.
30. Rad R, Prinz C, Neu B, Neuhofer M, Zeitner M, Volland P, et al. Synergistic effect of *Helicobacter pylori* virulence factors and interleukin-1 polymorphisms for the development of severe histological changes in the gastric mucosa. *J Infect Dis* 2003; 188:272-281.
31. Beales IL, Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut* 1998; 42:227-234.
32. Takashima M, Furuta T, Hanai H, Sugimura H, Kaneko E, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Gut* 2001; 48: 765-773.
33. Idriss HT, Naismith JH, TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000; 50:184-195.
34. Beutler B. TNF, immunity and inflammatory disease: lessons of the past decade. *J Investig Med* 1995; 43:227-235.
35. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993; 21: S447-463.
36. Higuchi T, Seki N, Kamisono S, Yamada A, Kimura A, Kato H, et al. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene in Japanese. *Tissue Antigens* 1998; 51:605-612.
37. Skoo, T, van't Hoof FM, Kallin B, Jovinge S, Boquist S, Nilsson J, et al. A common functional polymorphism (C-->A substitution at position -863) in the promoter region of the tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene associated with reduced circulating levels of TNF-alpha. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1443-1449.
38. Hou L, El-Omar E, Chen J, Grillo P, Rabkin CS, Baccarelli A, et al. Polymorphisms in Th1-type cell-mediated response genes and risk of gastric cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28:118-123.
39. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, Pharoah P, Carvalho R, Nabais S, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125:364-371.
40. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124:1193-1201.
41. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Belluco C, Falda A, Fogar P, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome. *Cytokine* 2005; 29:141-52.
42. Russo F, Jirillo E, Clemente C, Messa C, Chiloiro M, Riezzo G, et al. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2001; 23:13-24.
43. Genta RM. The immunobiology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Semin Gastrointest Dis* 1997; 8:2-11.
44. Roebuck KA. Regulation of interleukin-8 gene expression. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19:429-438.
45. Matsushima K, Baldwin ET, Mukaida N. Interleukin-8 and MCAF: novel leukocyte recruitment and activating cytokines. *Chem Immunol* 1992; 51:236-265.
46. Eck M, Schmaußer B, Scheller K, Brändlein S, Müller-Hermelink HK. Pleiotropic effects of CXC chemokines in gastric carcinoma: differences in CXCL8 and CXCL1 expression between diffuse and intestinal types of gastric carcinoma. *Clin Exp Immunol* 2003; 134:508-515.
47. Koch AE, Polverini PJ, Kundel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elner VM, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science* 1992; 258:1798-1801.
48. Strieter RM, Kundel SL, Elner VM, Matonyi CL, Koch AE, Polverini PJ, et al. Interleukin-8. A corneal factor that induces neovascularization. *Am J Pathol* 1992; 141:1279-1284.
49. Taguchi A, Ohmiya N, Shirai K, Mabuchi N, Itoh A, Hirooka Y, et al. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2487-2493.
50. Ohyauchi M, Imatani A, Yonechi M, Asano N, Miura A, Iijima K, et al. The polymorphism interleukin 8 -251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population. *Gut* 2005; 54:330-335.
51. Lee WP, Tai DI, Lan KH, Li AFY, Hsu HC, Lin EJ, et al. The -251T allele of the interleukin-8 promoter is associated with increased risk of gastric carcinoma featuring diffuse-type histopathology in Chinese population. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6431-6441.
52. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Mendoza-Ibarra SI, Flores-Gutierrez JP, Maldonado-Garza HJ, Pérez-Pérez G. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Tyr399Ile and interleukin-8-251 polymorphisms in the risk for development of distal gastric cancer. *BMC cancer* 2007; 7:70-75.

53. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:683-765.
54. Crawley E, Kay R, Sillibourne J, Patel P, Hutchinson I, Woo, et al. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1101-1108.
55. Eskdale J, Kube D, Tesch H, Gallagher G, et al. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics* 1997; 46:120-128.
56. Lu W, Pan K, Zhang L, Lin D, Miao X, You W. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis* 2005; 26:631-636.
57. Wu MS, Wu CY, Chen CJ, Lin MT, Shun CT, Lin JT. Interleukin-10 genotypes associate with the risk of gastric carcinoma in Taiwanese Chinese. *Int J Cancer* 2003; 104:617-623.
58. Navaglia F, Basso D, Zambon CF, Pozano E, Caenazzo L, Gallo N, et al. Interleukin 12 gene polymorphisms enhance gastric cancer risk in H. pylori infected individuals. *J Med Genet* 2005; 42:503-510.
59. Seno H, Sato K, Tsuji S, Shiratsuchi T, Harada Y, Hamajima N, et al. Novel interleukin-4 and interleukin-1 receptor antagonist gene variations associated with non-cardia gastric cancer in Japan: comprehensive analysis of 207 polymorphisms of 11 cytokine genes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:729-737.
60. Serrano C, Diaz MI, Valdivia A, Godoy A, Peña A, Rollan A, et al. Relationship between Helicobacter pylori virulence factors and regulatory cytokines as predictors of clinical outcome. *Microbes Infect* 2007; 9:428-434.
61. Togawa S, Joh T, Itoh M, Katsuda N, Ito H, Matsuo K, et al. Interleukin-2 gene polymorphisms associated with increased risk of gastric atrophy from Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2005; 10:172-178.
62. Kamangar F, Cheng C, Abnet CC, Rabkin CS. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk--a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1920-1928.
63. Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura. Association of the interleukin-1 beta genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. *J Gastroenterol* 2001; 36:696-699.
64. Wang P, Xia HHX, Zhang JY, Dai LP, Xu XQ, Wang KJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 120:552-562.
65. Camargo MC, Mera R, Correa P, Peek RM, Fontham ETH, Goodman KJ, et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1674-1687.
66. Zeng ZR, Hu PJ, Hu S, Pang RP, Chen MH, Ng M, et al. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut* 2003; 52:1684-1689.
67. Sicinchi LA, Lopez-Carrillo L, Camargo MC, Correa P, Sierra RA, Henry RR, et al. Gastric cancer risk in a Mexican population: role of Helicobacter pylori CagA positive infection and polymorphisms in interleukin-1 and -10 genes. *Int J Cancer* 2006; 118:649-657.
68. Lobo Gatti L, Rodríguez Burbano R, Pimentel de Assumpcao P, Cardoso Smith M, Marques Payao SL. Interleukin-1beta polymorphisms, Helicobacter pylori infection in individuals from Northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *Clin Exp Med* 2004; 4:93-98.
69. Kato I, Canzian F, Franceschi S, Plummer M, van Doorn LY, Lu Y, et al. Genetic polymorphisms in anti-inflammatory cytokine signaling and the prevalence of gastric precancerous lesions in Venezuela. *Cancer Causes Control* 2006; 17:1183-1191.
70. Alpizar-Alpizar W, Pérez-Pérez GI, Une C, Cuenca P, Sierra R. Association of interleukin-1B and interleukin-1RN polymorphisms with gastric cancer in a high-risk population of Costa Rica. *Clin Exp Med* 2005; 5:169-176.
71. Zhang WH, Wang XL, Zhou J, An LZ, Xie XD. Association of interleukin-1B (IL-1B) gene polymorphisms with risk of gastric cancer in Chinese population. *Cytokine* 2005; 30:378-381.
72. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2002; 123:1793-1803.
73. Rad R, Dosumbekova A, Neu B, Lang R, Bauer S, Saur D, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during Helicobacter pylori infection. *Gut* 2004; 53:1082-1089.