

Resúmenes del IX Simposio Internacional de Infección por *H. pylori* y Cáncer Gástrico y VI Simposio Internacional de Actualización en Patología Oncológica

La Antigua Guatemala, Guatemala. Julio 20, 21 y 22 del año 2022

ACTUALIZACIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO EN GUATEMALA

Dra. Elisa Hernandez-López.

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

elisaherlo@gmail.com

El Cáncer gástrico (CG) es una de las neoplasias del tubo digestivo más frecuentes. En Guatemala representa la tercera causa de morbilidad en ambos sexos. La infección por *H. pylori* sigue siendo uno de los principales factores de riesgo para desarrollar lesiones premalignas las cuales ya se han descrito ampliamente como es gastritis, atrofia, metaplasia gástrica, displasia y finalmente a desarrollar CG. Según datos del proyecto Fodecyt 06-2014, en donde se estudiaron 799 biopsias provenientes de diferentes hospitales de la red nacional, evidencio que cerca del 60 % de la población guatemalteca padece de infección por *H. Pylori* y de estos la edad media se encontraba en 55 años. En este mismo estudio se evidencio que la lesión gástrica premaligna más frecuente fue atrofia (83%) seguida por metaplasia gástrica (15%) y Displasia (2%). No se encontró diferencias significativas entre ambos sexos. De los casos de CG encontrados en este estudio, se evidencio que 61 % de los casos correspondía a CG de tipo Intestinal y 39 % a CG de tipo Difuso. También podemos describir que el tipo macroscópico de CG más frecuente por estudios endoscópicos corresponde al tipo Borrmann III (Ulcerado infiltrante) siendo estadios avanzados cuando se realiza el diagnostico en los pacientes. Los sitios de localización frecuentes corresponden antro gástrico y cuerpo. En Guatemala necesitamos realizar estudios dirigidos a identificar lesiones gástricas premalignas, genotipificación de cepas de *H. pylori* virulentas por técnicas de biología molecular (Cag A, S1, M1) y dar seguimiento a los pacientes que probablemente puedan desarrollar Cáncer Gástrico temprano, por medio de seguimiento endoscópico y realizando técnicas quirúrgicas endoscópicas como la Mucosectomia, para erradicar dichas lesiones y así evitando desarrollar el cáncer que actualmente ya se realizan en otros países.

Palabras clave: Cáncer Gástrico, atrofia, metaplasia Intestinal, displasia, *H. pylori*.

Report of VIII International Symposium of *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Cancer

Luiz Gonzaga Vaz **Coelho**,
Universidade Federal de Minas Gerais,
lcoelho22@gmail.com

Since 2004, led by Dr. Maria Constanza Camargo, (NIH/NCO, USA), the International Symposium of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer (ISHPIGC) has been taking place every two years in Latin American countries, except in 2020, due to the pandemic (Table). The aim of this abstract is to report the VIII ISHPIGC occurred in Belo Horizonte, Brazil, in 12-14 April 2018. The event was held in Mercure Hotel Covention Center, with a local support from the Núcleo Brasileiro para o Estudo do *Helicobacter pylori* e Microbiota. The agenda covered sessions and topics as gastric cancer pathogenesis, mechanisms of *H. pylori* virulence and microbiome, ongoing clinical/epidemiological studies in Latin American populations, *H. pylori* genomics, gastric cancer precursors, *H. pylori* treatment and upper gastrointestinal tract endoscopy. A fruitful breakout session was organized to discuss potential collaborative projects in the region. Some of them have been already implemented like the Survey of *H. pylori* resistance to antibiotics. Other projects have been planned to be further discussed in Antigua (2022).

Fifty-two abstracts were presented as posters and published in the Final Program of the Symposium. The 05 highly selected abstracts coming from Italy, Chile, Costa Rica and Brazil were orally presented. The meeting had 37 speakers coming from 12 different countries and 304 attendees registered during the two days and half of full activities. During the event also occurred a paralel Microbiota Symposium. On the last night of the Symposium, there was a relaxed faculty dinner at the Automóvel Clube de Belo Horizonte.

Keywords: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; International Symposium

Programa para detección y tratamiento de Neoplasias Gástricas tempranas HSFA (Hospital San Francisco de Asís)

Dr. Christian Campos Núñez¹

¹Asociación Costarricense de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva.
drcampos.gastro@gmail.com .

Introducción: En un hospital periférico de Costa Rica se implementa un programa para detección de lesiones neoplásicas tempranas. Abarcando una población de aproximadamente 155 000 habitantes, con incidencia de CA gástrico de 15 y 24 por 100 000 para mujeres y hombres respectivamente.

Entre los recursos se cuenta con dos torres de endoscopia Pentax EPK-i, tres gastroscopios serie Pentax EG-2990i y con sistema para imágenes Zscan-7. Un médico gastroenterólogo (hoy dos), una auxiliar de enfermería y un asistente de pacientes.

Métodos y resultados: Se comienza con la clasificación de las referencias ingresadas. Luego el día de la gastroscopía se brinda educación sobre la importancia del estudio a realizar y la técnica para mejorar la tolerancia al estudio, se administra solución de simeticona con mucolítico previo al estudio.

En la gastroscopía se realiza toma sistematizada de imágenes y se editan las que documentan una lesión sospechosa. Los reportes de biopsia son revisados por el médico gastroenterólogo y se citan en consulta los casos con lesiones tempranas para explicación del resultado y su respectivo abordaje, que generalmente es con resección endoscópica y su posterior seguimiento, a su vez que se guarda un registro propio del servicio con los pacientes con lesiones tempranas (DBG, DAG, CA temprano). Todos los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* se les indica tratamiento de erradicación.

La tasa de complicaciones es menor al 3%. No se ha presentado mortalidad por CA gástrico en esta cohorte.

Sex Hormones in Gastric Carcinogenesis

M. Constanza Camargo

Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, United States;
Tel: +1 (240) 276-7175; Email: camargomc@mail.nih.gov

The well-known male predominance of gastric cancer cannot be fully explained by variations in *Helicobacter pylori* infection, sociodemographic or environmental factors. Previous meta-analyses of menstrual and reproductive factors identified decreased gastric cancer risk among women with a longer time between menarche and menopause or exposure to hormone therapy. These surrogate measures suggest extended exposure to estrogens may protect against gastric cancer. However, few studies have incorporated sex hormone as biomarkers to investigate this association. Our multicenter nested case-control study found no evidence of associations between urinary estrogen levels and gastric cancer risk in Asian postmenopausal women. We found a similar null association with serum estradiol levels in a case-control study of invasive noncardia gastric cancer among Mexican men and women. Notably, we found an inverse association with the adrenal precursor dehydroepiandrosterone (DHEA). This finding is in line with a small nested case-control study of gastric cancer in United States whites. Prediagnostic levels of DHEA were inversely associated with the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinomas combined in the NCI Cohort Consortium. In the UK Biobank, men with higher sex hormone binding globulin (SHBG) concentrations at baseline were at higher gastric cancer risk after ten years of follow-up. Similarly, in a nested case-control study of men within the Linxian Nutrition Intervention Trials, there was no overall associations with sex hormones themselves but higher serum concentrations of SHBG was associated with later risk of gastric cancer. Our understanding of the role of sex hormone in gastric carcinogenesis is still limited. Future studies should consider the effect of estrogen and other sex steroid hormones throughout the lifespan. A better understanding of sex hormone's role on gastric cancer may reveal important insights into gastric cancer etiology, prevention, and treatment.

Key words: DHEA, estrogen, stomach cancer, SHBG

Perfil de citocinas Th1, Th2, Th17 y otras citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) en el plasma de pacientes con cáncer gástrico

Carmen I. Villagrán-Blanco

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

carmendetercero@gmail.com

502-52020366

El cáncer gástrico (CG) es la neoplasia del tubo digestivo más prevalente en el mundo, asociada a factores genéticos y externos, como infección por *Helicobacter pylori*. La patogénesis incluye inflamación crónica mediada por citocinas del microambiente tumoral, detectables sistémicamente. Estudios previos reportan niveles séricos de citocinas y su contribución al diagnóstico de CG. Se analizó el perfil de citocinas de Th1 (IFN γ), Th2 (IL-4 e IL-10), Th17 (Th-17A) las proinflamatorias: IL-1 β , IL-6 y TNF- α , y PDL-1 (como marcador tumoral), en plasma de 70 casos de CG comparándolos con 132 sujetos sanos equiparables en edad y sexo. Los casos provinieron del Hospital Roosevelt e Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala (Incan). Se analizó la base de datos clínicos, patológicos y epidemiológicos. Se midieron los niveles de citocinas utilizando el sistema "MSD MULTI-SPOT Assay System". La edad promedio de los casos fue 59.5 años, (DE 13.0), 51%, eran positivos para IgG anti *H. pylori*, el 71% presentó adenocarcinoma grado III (Borrman), el 55% tipo intestinal (Lauren). Las siete citocinas cuantificadas se encontraron significativamente elevadas ($p < .05$) los casos respecto a sus controles. Los casos de CG tipo difuso presentaron niveles de IFN γ significativamente elevados. Por regresión logística, las citocinas IL-6 e IL-10, están asociadas significativamente a CG ($p < .05$) independientemente del estatus de infección por *H. pylori*. Los niveles de PDL-1 fueron significativamente elevados a mayor grado de CA gástrico. La utilidad del estudio del perfil inmunológico en los pacientes con CG, destacan a IL-6 e IL-10 como posibles moléculas predictoras de CG.

Palabras clave: Tumor gástrico, biomarcadores plasmáticos en cáncer, respuesta inmune en cáncer gástrico, citocinas en cáncer gástrico, diagnóstico de cáncer gástrico.

Plasma levels of suPAR and Pepsinogens and their association with anti-*Helicobacter pylori* antibodies.

Rafael Fernandez-Botran¹, Irmgardt Alicia Wellmann², Clas Une³, Ericka Méndez-Chacón³, Elisa Hernández de Rodas², Bikash Bhandari⁴, Carmen I. Villagrán de Tercero².

¹Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of Louisville, Louisville, KY, USA; ²Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala City, Guatemala; ³Instituto de Investigación en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; ⁴Department of Bioinformatics and Biostatistics, School of Public Health and Information Sciences, University of Louisville, Louisville, KY, USA.

Email: rafael@louisville.edu

Antecedentes: El cáncer gástrico (CG) sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Los marcadores no invasivos que ayuden a identificar a los pacientes en riesgo de CG podrían ayudar a reducir su mortalidad, particularmente en países donde el acceso a instalaciones especializadas y procedimientos invasivos no es fácilmente disponible.

Objetivos: Evaluar los niveles plasmáticos del receptor activador del plasminógeno uroquinasa soluble (suPAR) y pepsinógenos (PG) y su asociación con la presencia de anticuerpos contra *Helicobacter pylori* y CagA en una cohorte de pacientes guatemaltecos con CG y controles.

Métodos: Se realizaron mediciones de suPAR, PGI, PGII y anticuerpos contra *H. pylori* y la toxina Cag-A mediante ELISA en muestras de plasma de 67 pacientes con GC y 136 controles sanos.

Resultados: La seropositividad para CagA se asoció con la presencia de GC. Los niveles de suPAR fueron más altos ($p < 0.001$) y las proporciones de PGI/PGII más bajas ($p < 0.001$) en pacientes con GC en comparación con los controles, y los niveles de suPAR tuvieron una buena precisión (AUC: 0,819) para identificar a los pacientes con GC. Hubo una asociación de seropositividad para *H. pylori* con niveles elevados de PGII y proporciones más bajas de PGI/PGII, particularmente en la población control (sin GC). Los niveles de suPAR no se vieron afectados significativamente por el estado de *H. pylori* o CagA. Las muestras con altos niveles de PD-L1 soluble, un marcador de posibles mecanismos de evasión inmunitaria, también se asociaron con niveles más altos de suPAR.

Conclusiones: estos biomarcadores pueden tener valor como herramientas para ayudar a identificar a los pacientes en riesgo de tener CG, pero también pueden estar influenciados por el estado de seropositividad de *H. pylori* y CagA.

Keywords: CagA, Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, Pepsinogens, suPAR.

Esfuerzos de investigación y prevención del Cáncer Gástrico en América del Norte, Central y del Sur y el Caribe. Caso República Dominicana.

Modesto Cruz^{1,2*}, José Jiménez Abréu^{1,3}, Yoshio Yamaoka^{1,4,5}

¹Instituto de Microbiología y Parasitología (IMPA), Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Santo Domingo, UASD. República Dominicana. 10103. ²Instituto Nacional de investigación en Medicina Molecular e Imágenes Diagnósticas, Torre de Especialidades Médicas, La Esperilla, Santo Domingo, República Dominicana, 10107. ³Centro de Gastroenterología, Ciudad Sanitaria, Dr. Luis E. Aybar, Santo Domingo, República Dominicana. ⁴Department of Environmental and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan. ⁵Department of Medicine, Gastroenterology and Hepatology Section, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. 77030

Email: mcruz30@uasd.edu.do, modesto_cruz@yahoo.com

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria Gram (-) que coloniza la mucosa gástrica conocida por estar implicada en la génesis de diversas patologías como la gastritis crónica y cáncer gástrico considerada un carcinógeno clase I. En República Dominicana, las neoplasias representan la segunda causa de muerte, pero el cáncer gástrico representa solamente el 0,8% de todas las muertes. Los datos estadísticos del Instituto Oncológico "Dr. Heriberto Pieter", reporta una incidencia de cáncer gástrico global de 2.07% en los últimos 20 años. Por lo que presentamos resultados de investigaciones llevadas a cabo por el grupo de estudio de *H. pylori* coordinado por el Instituto de Microbiología y Parasitología, IMPA, Universidad Autónoma de Santo Domingo, el Centro de Gastroenterología, Baylor College of Medicine, y la Universidad OITA. Se han publicado trabajos que abarcan desde las bases moleculares que caracterizan la bacteria hasta su probable asociación con el cáncer gástrico pudiendo concluir que la infección por *H. pylori* es alta en República Dominicana. La existencia de un predominio de inducción por interleucina 8 (IL-8). Una resistencia baja a Claritromicina por lo que es recomendable su uso en el tratamiento de la infección. Las cepas de *H. pylori* en República Dominicana parecen contener una mayor proporción de ascendencia africana en comparación con otras cepas del continente americano. Todos los genes para CagA fueron de tipo occidental que es menos toxico. Por último, se encontró un motivo CM africano en este CagA (África 1 –CM) cuya menor toxicidad podría explicar el "enigma africano".

Palabras claves: CagA, Africa-1-CM, *Helicobacter pylori*, Cáncer gástrico, enigma africano.

The Latin American *Helicobacter pylori* management Registry (*Hp*-LATAM-Reg) and the Latin American survey of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance (*Hp*-RESLA): the multi-country projects sponsored by the new Latin American *Helicobacter*, Microbiota & Gastric Cancer Study Group (LATAM-HMGCSG)

Arnoldo Riquelme. Department of Gastroenterology. Faculty of Medicine.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

email address of the speaker a.riquelme.perez@gmail.com

The Latin America region has an intermediate incidence of gastric cancer (GC) compared to Asian countries. However, the corresponding mortality is high due to lack of screening and limited resources to treat advanced disease. The diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* (*Hp*) is one of the most cost-effective strategies for GC prevention. However, there is no global consensus regarding infection management. In 2020, we launched the *Hp*-LATAM-Reg following the methodology of the European Registry on *Hp* Management, and supported by the Spanish Association of Gastroenterology. The *Hp*-LATAM-Reg aims to collect information on the real clinical practice, including treatments, side effects, and bacterial resistance patterns. So far, there are 8 participating countries: Peru, Mexico, Uruguay, Colombia, Argentina, Costa Rica, Honduras, and Chile.

As a parallel research effort, we are conducting the *Hp*-RESLA in adults, focused on clarithromycin and levofloxacin. This survey will also determine the regional and country-specific prevalence of host (*CYP2C19*) and bacterial genotypes (*CagA* and *VacA*). The molecular testing will use discarded gastric biopsies from urease tests. So far, there are ten participating countries.

The Latin American *Helicobacter*, Microbiota & Gastric Cancer Study Group (LATAM-HMGCSG) was formally launched in Guatemala in July 2022, and is modelled after the European *Helicobacter* and Microbiota Study Group. The LATAM-HMGCSG aims to promote and conduct research that may guide GC control and prevention measures in the region. The LATAM-HMGCSG is nested within the Pan American Organization of Gastroenterology, and includes two (basic/clinical) rotating representatives from each country. Theme experts residing outside of the Latin American will serve as scientific advisors.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Latin America, Registry, Antibiotic resistance, Gastric Cancer, Microbiota.

Epstein-Barr Virus and Gastric Cancer in Latin America

Alejandro H. Corvalan a,b,* Keila Torres a,b Francisco Aguayo c,d

a. Advanced Center for Chronic Diseases, Pontificia Universidad Católica de Chile. b. Department of Hematology-Oncology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile c. Advanced Center for Chronic Diseases, Universidad de Chile. d. Virology Program, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Universidad de Chile. *email: acorvalan@uc.cl, Tel: +56223548289

Epstein-Barr Virus (EBV) is a double-stranded DNA virus discovered in primary tumor cells of patients with Burkitt's Lymphoma by Anthony Epstein, Yvonne Barr, and Bert Achong in 1964. EBV synthesizes oncogenic proteins such as LMP1 and EBNA3A, essential for the transformation of B cells, as well as non-coding RNAs such as EBER1, EBER2, and micro-RNAs (miR-BARTs). The development of *In Situ Hybridization* (ISH) made it possible to identify the presence of the virus in nasopharyngeal carcinoma. In 1992 Darryl Shibata and Lawrence Weiss observed by ISH the expression of EBER1 exclusively in the nucleus of tumor cells from the stomach.

In 2014, The Cancer Genome Atlas (TCGA) classified gastric cancer (GC) into four subtypes, one of which is associated with EBV and represents approximately 10% of GC. This prevalence varies significantly within Latin American countries, from 3.9% in Peru to 16.8% in Chile. These differences are correlated with the exclusively variant BamHI-I/XhoI strain in GC cases from Chile but multiple variants in the case of Peru.

Currently, the interaction between human long non-coding RNA (lncRNA) and viral RNAs such as miR-BARTs is one of the emerging aspects of EBV-associated GC. Our research focuses on the role of the interactions between human lncRNA and miR-BARTs in the regulation of apoptotic proteins.

Keywords: EBV, Gastric cancer, Latin America

Genotoxicity of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinogenesis: impact of the USF1 transcription factor

Eliette Touati

Unit of Helicobacter Pathogenesis, CNRS UMR 6047, Department of Microbiology, Institut Pasteur, Paris, France. Phone: 0033140613785- Email: eliette.touati@pasteur.fr

Introduction: *Helicobacter pylori* (*Hp*) is up to now the only bacterium recognized as a group 1 carcinogen. It is a major risk factor for gastric cancer (GC). *Hp* induces genetic instabilities, essential to promote gastric carcinogenesis. We previously reported the *Hp*-mediated depletion of the transcription factor USF1, which participates to the maintenance of genetic stability. USF1 also binds and stabilizes the tumor suppressor p53. Our recent data define USF1 as a key player in *Hp* oncogenesis. **Methods:** Using complementary approaches including analysis of human samples, the use of *Usf1*^{-/-} and *Usf1*^{+/+} mice and *in vitro* *Hp* infection of gastric epithelial cells (MKN45, AGS), we investigated the *Hp*-mediated mechanisms responsible for USF1 deregulation, their consequences on p53 levels, genetic instability and consequently the impact on the GC process. **Results:** Our results revealed that low USF1 levels in GC patients, are associated with a poor prognosis. Moreover, the absence of USF1 exacerbates and accelerates the severity of *Hp*-induced gastric lesions in mice. *In vitro*, *Hp* infection inhibited USF1 and p53 levels and led to USF1 cellular delocalization as structure-like foci (Fig.1), impairing thereby its transcriptional function. Our results also demonstrate that this USF1 deregulation is dependent of the *Hp* oncogenic protein CagA. **Conclusions:** We report USF1 as a new modulator of gastric carcinogenesis. Its depletion and cellular delocalization are essential events in the oncogenic properties of *H. pylori* infection. These findings are also of clinical relevance, supporting USF1 as a potential marker of gastric cancer susceptibility.

Key words: *Helicobacter pylori* Pathogenesis; Genetic Instability; Tumor suppressor; Oncogenes, Gastric Cancer.