

Ciencias Biomédicas

Artículo original

La carcinogénesis gástrica desde una perspectiva ecológica: el papel de *Helicobacter pylori* asociado con la nueva microbiota

Gastric carcinogenesis from an ecological perspective: the role of *Helicobacter pylori* associated with the new gastric microbiota

Alba Alicia Trespalacios-Rangel

Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C, Colombia

Artículo de posesión como miembro correspondiente de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Resumen

La carcinogénesis gástrica asociada a infección se ha interpretado tradicionalmente como la consecuencia directa de la acción de *Helicobacter pylori*. Sin embargo, la evidencia acumulada indica que este proceso debe entenderse dentro de un marco ecológico más amplio. El estómago alberga una microbiota propia, de baja biomasa pero alta influencia funcional, cuya estructura y actividad dependen del estado fisiológico de la mucosa. En condiciones de eubiosis, este ecosistema mantiene un equilibrio dinámico, pero cuando la infección crónica por *H. pylori* altera la arquitectura epitelial, la secreción ácida y la respuesta inflamatoria, se inicia una reconfiguración del nicho gástrico. La hipoclorhidria progresiva y la remodelación tisular favorecen una sucesión microbiana en la que *H. pylori* deja de predominar y aumenta la presencia de bacterias de origen oral e intestinal. Esta transición es también funcional: la comunidad emergente exhibe capacidades metabólicas, inflamatorias y potencialmente genotóxicas que pueden sostener un microambiente propicio para la transformación maligna. En conjunto, estos hallazgos redefinen la carcinogénesis gástrica como el resultado de la interacción prolongada entre un patógeno iniciador, una microbiota funcionalmente activa diferente a *H. pylori* (microbiota secundaria) y un epitelio sometido a inflamación crónica.

Palabras clave: microbiota gástrica; *Helicobacter pylori*; disbiosis; carcinogénesis gástrica; sucesión microbiana.

Abstract

Infection-associated gastric carcinogenesis has traditionally been viewed as the direct consequence of *Helicobacter pylori* activity. However, accumulating evidence indicates that this process should be understood within a broader ecological framework. The stomach harbors a distinct microbiota of relatively low biomass but significant functional influence, whose structure and metabolic activity depend on the physiological state of the mucosa. In eubiotic conditions, this ecosystem maintains a dynamic balance, but when chronic *H. pylori* infection alters epithelial architecture, acid secretion, and inflammatory responses, a reconfiguration of the gastric niche is initiated. Progressive hypochlorhydria and tissue remodeling favor a microbial succession in which *H. pylori* no longer predominates and bacteria of oral and intestinal origin become more prevalent. This transition is also functional: the emerging community displays metabolic, inflammatory, and potentially genotoxic capacities that can sustain a microenvironment conducive to malignant transformation. Together, these findings redefine gastric carcinogenesis as the outcome of prolonged interactions among an initiating pathogen, a functionally active non-*Helicobacter pylori* microbiota (secondary microbiota), and an epithelium exposed to chronic inflammation.

Key words: Gastric microbiota; *Helicobacter pylori*; dysbiosis; gastric carcinogenesis; microbial succession.

Citación: Trespalacios-Rangel AA. La carcinogénesis gástrica desde una perspectiva ecológica: el papel de *Helicobacter pylori* asociado con la nueva microbiota. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 2026 Sep 21. doi: <https://doi.org/10.18257/raccefyn.3303>

Editor: Elizabeth Castañeda

***Correspondencia:**

Alba Alicia Trespalacios-Rangel;
alba.trespalacios@javeriana.edu.co

Recibido: 30 de septiembre de 2025

Aceptado: 19 de mayo de 2026

Publicado en línea: 21 de septiembre de 2026



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

Introducción

El cáncer gástrico continúa siendo un importante problema de salud pública a nivel global debido a su elevada carga y alta mortalidad, en gran medida asociadas al diagnóstico tardío en etapas avanzadas (Sgamato *et al.*, 2024). En 2022 se estimaron 968.784 casos nuevos y 660.175 muertes en el mundo, lo que lo sitúa entre las principales neoplasias malignas, con una razón entre mortalidad e incidencia cercana a 0,68 (Bray *et al.*, 2024). En Colombia se reportaron 8.938 casos nuevos y 6.901 muertes, lo que lo ubica como la principal causa de mortalidad por cáncer (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2024a), con mayor carga en hombres (Bray *et al.*, 2024; Ilic & Ilic, 2022; Wu *et al.*, 2024).

El cáncer gástrico constituye una entidad heterogénea que agrupa diferentes neoplasias malignas del estómago, entre las cuales el adenocarcinoma representa aproximadamente el 90 % de los casos. Otras entidades menos frecuentes incluyen el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT), estrechamente relacionado con *H. pylori* y con posibilidad de remisión tras su erradicación (Kim *et al.*, 2016; Nakamura & Hojo, 2022). En este contexto, el linfoma gástrico de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) constituye una entidad biológicamente distinta del adenocarcinoma gástrico, aunque comparte con este una estrecha relación etiológica con *H. pylori*. A diferencia del adenocarcinoma, cuya progresión se asocia a la secuencia de inflamación, que se inicia con gastritis crónica y progresa a gastritis atrófica, así como a la metaplasia intestinal y la displasia, el linfoma MALT se desarrolla en el contexto de una estimulación antigénica persistente y una inflamación crónica inducida por *H. pylori*, lo que favorece la proliferación de tejido linfoide adquirido en la mucosa gástrica y la expansión clonal de células B. Esta asociación es particularmente relevante desde el punto de vista clínico, ya que más del 90 % de los casos se relaciona con la infección y una proporción importante puede remitir tras la erradicación bacteriana, lo que refleja una historia natural y una dependencia biológica diferentes a las del adenocarcinoma gástrico (Kim *et al.*, 2016; Nakamura & Matsumoto, 2013; Nakamura & Hojo, 2022).

La infección crónica por *H. pylori* constituye el principal determinante microbiano en la carcinogénesis gástrica y el factor etiológico modificable más importante a nivel global. Se estima que aproximadamente el 89 % de los adenocarcinomas gástricos no cardiales son atribuibles a esta infección (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2014; Yang *et al.*, 2016). No obstante, la relación entre infección y cáncer no es lineal, ya que solo una pequeña proporción de los individuos infectados desarrolla la enfermedad. Este comportamiento refleja una aparente paradoja epidemiológica, en la que una alta prevalencia de infección coexiste con una baja proporción de progresión a cáncer, lo que ha llevado a replantear el papel de *H. pylori* dentro de un marco ecológico más amplio y a reconocer la participación de factores adicionales en la carcinogénesis. En varios estudios epidemiológicos se han reportado riesgos relativos (RR) entre 2 y 6, y razones de probabilidad (*odds ratios*, OR) superiores a 20 (Ford *et al.*, 2025; Parsonnet *et al.*, 1991; Helicobacter and Cancer Collaborative Group, 2001).

En este contexto, la carcinogénesis gástrica debe entenderse como el resultado de una interacción compleja entre virulencia bacteriana, susceptibilidad del huésped, factores ambientales y transformaciones ecológicas del estómago (Thrifty *et al.*, 2023).

Aunque históricamente el estómago se ha considerado un ambiente casi estéril, actualmente se le reconoce como un nicho ecológico dinámico que alberga una microbiota diversa compuesta por bacterias como *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Neisseria* y *Lactobacillus*, las cuales interactúan con *H. pylori* (Verma *et al.*, 2025; Zeng *et al.*, 2024).

La infección por *H. pylori* altera de forma constante el microambiente gástrico, modificando la acidez, la arquitectura glandular y la respuesta inmune. A nivel molecular, factores de virulencia como CagA y VacA inducen la proliferación celular, la inflamación y el daño del ADN (Verma *et al.*, 2025). Estas alteraciones conducen a una sucesión microbiana progresiva, en la que disminuye la abundancia de *H. pylori* y se incrementa la

presencia de otros microorganismos, fenómeno descrito como la trayectoria autodestructiva de *H. pylori* (Assumpção *et al.*, 2019; Zeng *et al.*, 2024). En este escenario, la interacción entre *H. pylori* y la microbiota gástrica secundaria influye tanto en la composición bacteriana como en las funciones metabólicas e inmunológicas (Wu *et al.*, 2025; Soliman *et al.*, 2025).

La microbiota gástrica muestra una notable variabilidad interindividual. Esta variabilidad biológica se articula con patrones epidemiológicos más heterogéneos en la enfermedad gástrica. Desde el punto de vista epidemiológico, el cáncer gástrico presenta una distribución geográfica de marcada heterogeneidad (González *et al.*, 2013). Un ejemplo de esta variabilidad es el denominado “enigma colombiano”, que describe diferencias sustanciales en la incidencia entre regiones geográficamente cercanas, como Túquerres (alto riesgo) y Tumaco (bajo riesgo), con tasas hasta 20 a 25 veces mayores en la primera, a pesar de una prevalencia similar de infección por *H. pylori* (Yang *et al.*, 2016; de Sablet *et al.*, 2011).

Esta discordancia evidencia que la infección por *H. pylori*, aunque necesaria, no es suficiente por sí sola para explicar el desarrollo de la enfermedad. En este contexto, el enigma colombiano se ha atribuido a la interacción compleja entre factores bacterianos, otros propios del huésped y ambientales, incluyendo la variabilidad genética de las cepas de *H. pylori*, la susceptibilidad genética del huésped, las diferencias dietéticas y, más recientemente, la composición de la microbiota gástrica, la cual podría modular la progresión carcinogénica mediante mecanismos inmunológicos y metabólicos (Machlowska *et al.*, 2020; Thrift *et al.*, 2023).

En su conjunto, estos fenómenos respaldan un modelo multifactorial de carcinogénesis gástrica, en el que la interacción entre microorganismos y el microambiente gástrico desempeña un papel determinante. En línea con este modelo, la aplicación de secuenciación metagenómica de escopeta (*shotgun*) ha permitido evidenciar que tanto la composición como la función del microbioma gástrico difieren entre poblaciones de alto y bajo riesgo, incluidas las variaciones en rutas metabólicas, los genes de virulencia y las funciones inmunomoduladoras, lo que sugiere un papel activo del microbioma en la progresión de la carcinogénesis gástrica (Mannion *et al.*, 2023).

De manera complementaria, el denominado “enigma colombiano” evidencia que poblaciones con prevalencias similares de infección por *H. pylori* presentan riesgos marcadamente diferentes de cáncer gástrico, lo que se ha atribuido a la interacción entre la ‘ancestría’ bacteriana y el huésped. En regiones de alto riesgo predominan cepas de origen europeo, asociadas con mayor daño del ADN y lesiones preneoplásicas, mientras que en regiones de bajo riesgo predominan cepas de origen africano (de Sablet *et al.*, 2011).

En este contexto global, las proyecciones indican que la carga continuará en aumento, con estimaciones cercanas a 1,82 millones de casos y 1,29 millones de muertes anuales para 2050 si se mantienen las tendencias actuales, impulsadas principalmente por el envejecimiento poblacional y el crecimiento demográfico (Bray *et al.*, 2024).

En resumen, el cáncer gástrico debe entenderse como una enfermedad multifactorial en la que convergen procesos infecciosos, ecológicos, moleculares y epidemiológicos, y en la que *H. pylori* actúa como iniciador, pero cuya progresión depende de la interacción con la microbiota, el huésped y el entorno (La Placa *et al.*, 2025). El objetivo de esta revisión es integrar la evidencia actual sobre la carcinogénesis gástrica asociada a *H. pylori*, enfocándose en el papel de la microbiota gástrica en el adenocarcinoma gástrico y sus implicaciones en la prevención y el tratamiento.

Incidencia del cáncer gástrico

La incidencia del cáncer gástrico muestra una amplia variabilidad global, atribuida en gran parte a diferencias en la exposición ambiental, los patrones dietéticos y la prevalencia de la infección por *H. pylori*. Los estudios en poblaciones migrantes y el análisis de tendencias temporales respaldan el papel central de estos determinantes en la etiología de la enfermedad (Machlowska *et al.*, 2020).

A nivel global, el cáncer gástrico sigue siendo uno de los más frecuentes: ocupa el quinto lugar por incidencia, con una distribución geográfica marcadamente desigual y una gran concentración de casos en Asia (Bray *et al.*, 2024). En 2022 se estimaron aproximadamente 627.458 casos en hombres y 341.326 en mujeres, lo que corresponde a una razón entre hombre y mujer cercana a 2:1, con un claro predominio masculino a nivel global (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2024b). La distribución es heterogénea, con mayores tasas en Asia Oriental, Europa Oriental y América Latina, en tanto que África y América del Norte presentan incidencias menores, lo que refleja la interacción entre factores ambientales, socioeconómicos, dietéticos, genéticos y microbianos (Llorca *et al.*, 2017; Machlowska *et al.*, 2020; Thrift *et al.*, 2023).

En este contexto, la distribución global de la prevalencia de *H. pylori* guarda paralelismos con la del cáncer gástrico, siendo mayor en países en desarrollo. Sin embargo, existen discrepancias relevantes, pues hay regiones con alta prevalencia de infección que no presentan tasas elevadas de cáncer, lo que sugiere que factores como la variabilidad genética bacteriana, la susceptibilidad del huésped y la composición del microbioma gástrico modulan significativamente el riesgo (Machlowska *et al.*, 2020; Thrift *et al.*, 2023).

Desde el punto de vista histológico, el adenocarcinoma gástrico representa aproximadamente 90 a 95 % de los casos, mientras que los linfomas gástricos, incluido el linfoma MALT, constituyen una proporción mucho menor de la carga global (National Cancer Institute, 2023).

La incidencia también difiere significativamente por sexo y edad. Los hombres presentan tasas más elevadas que las mujeres en prácticamente todas las regiones del mundo, y el riesgo aumenta progresivamente con la edad. Este predominio masculino ha sido atribuido a múltiples factores, entre los cuales se incluyen una mayor exposición a factores de riesgo como el tabaquismo, el consumo de alcohol y las dietas ricas en sal y alimentos procesados; las diferencias hormonales, particularmente el posible efecto protector de los estrógenos en mujeres; las variaciones en la respuesta inmune frente a *H. pylori*, y las diferencias en la microbiota gástrica y en la interacción entre huésped y microorganismo.

Además, existen diferencias por subtipo histológico: el adenocarcinoma de tipo intestinal es más frecuente en hombres y en poblaciones de alto riesgo, mientras que el de tipo difuso presenta una distribución más equilibrada entre sexos e, incluso, tiene mayor frecuencia relativa en mujeres jóvenes, lo que sugiere mecanismos biológicos diferenciados.

En términos etiológicos, la infección por *H. pylori* constituye el principal factor modificable, aunque la incidencia resulta de la interacción entre factores bacterianos, del huésped, ambientales y del microbioma gástrico (Hooi *et al.*, 2017; International Agency for Research on Cancer [IARC], 2014).

Por último, las tendencias globales muestran una disminución en las tasas ajustadas por edad, pero un incremento en el número absoluto de casos, lo que refleja el impacto del envejecimiento poblacional y el crecimiento demográfico (Bray *et al.*, 2024; Liatsos *et al.*, 2022).

Mortalidad y supervivencia

La mortalidad por cáncer gástrico presenta una marcada variabilidad geográfica. La carga de muertes se concentra en Asia, mientras que regiones como el norte de África, América del Norte y Australia presentan tasas considerablemente menores (Ilic & Ilic, 2022; Thrift *et al.*, 2023).

A nivel global, el cáncer gástrico sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer, lo que refleja su elevada letalidad. Al igual que la incidencia, la mortalidad es significativamente mayor en hombres que en mujeres, en concordancia con la mayor carga de enfermedad observada en el sexo masculino (Bray *et al.*, 2024). Esta diferencia por sexo no solo refleja una mayor incidencia en hombres, sino también posibles desigualdades en diversos determinantes, entre los cuales cabe mencionar la exposición acumulada a factores de riesgo; el acceso al diagnóstico temprano; las diferencias biológicas en la progresión tumoral, y la respuesta al tratamiento.

La mortalidad aumenta progresivamente con la edad y está estrechamente relacionada con el diagnóstico en etapas avanzadas y con la agresividad biológica de ciertos subtipos tumorales (**Bray et al.**, 2024). La supervivencia relativa a los cinco años continúa siendo baja en la mayoría de las regiones, situándose entre el 20 y el 30 %. Asia Oriental constituye una excepción, con tasas significativamente mayores, especialmente en Japón y Corea, donde los programas de detección permiten identificar tumores en etapas tempranas. En cuanto a las diferencias por sexo en la supervivencia, algunos estudios sugieren que las mujeres podrían presentar tasas ligeramente mejores en ciertos contextos, posiblemente relacionadas con factores como el diagnóstico en etapas más tempranas, las diferencias hormonales y las variaciones en la biología tumoral.

Sin embargo, estos hallazgos no son completamente consistentes entre regiones y requieren mayor investigación. De forma integral, la supervivencia está determinada por múltiples factores, entre ellos, el estadio en el momento del diagnóstico, la localización tumoral, la edad, el sexo, el estado general del paciente y las características biológicas del tumor y su microambiente, incluidas las interacciones microbianas (**Thrift et al.**, 2023; **Machlowska et al.**, 2020; **Bray et al.**, 2024).

En términos etiológicos, aunque la infección por *H. pylori* es el principal determinante del riesgo de desarrollar cáncer gástrico, su impacto en la mortalidad depende de la progresión de la enfermedad y del acceso oportuno al diagnóstico y el tratamiento (**Thrift et al.**, 2023).

En contraste, el linfoma MALT gástrico presenta un comportamiento clínico distinto, con menor contribución a la mortalidad global y una alta tasa de remisión tras la erradicación de *H. pylori*, lo que evidencia diferencias fundamentales en la historia natural de estas entidades (**Nakamura & Hojo**, 2022).

Por último, las proyecciones sugieren un incremento sostenido en el número de muertes en las próximas décadas, lo que subraya la necesidad de estrategias integradas de prevención, detección temprana y control de factores etiológicos (**Bray et al.**, 2024). La combinación del diagnóstico tardío, la heterogeneidad biológica y el acceso desigual a los servicios de salud mantiene al cáncer gástrico como una neoplasia de elevada mortalidad global.

***Helicobacter pylori* y cáncer gástrico: plausibilidad biológica y evidencia**

El descubrimiento de *H. pylori* en 1982 por Robin Warren y Barry Marshall transformó de manera radical la comprensión de las enfermedades gástricas. Warren había observado desde 1979 bacterias curvas adheridas a la mucosa gástrica, consistentemente asociadas con inflamación. Conjuntamente con Marshall planteó una hipótesis que desafiaba el dogma de la esterilidad del estómago ácido: estas bacterias podrían ser la causa de la gastritis. Tras múltiples intentos fallidos de cultivo, un cultivo olvidado accidentalmente permitió el crecimiento del microorganismo, revelando que se trataba de una bacteria de crecimiento lento y microaerófila (**Marshall et al.**, 1985). Marshall posteriormente se inoculó, desarrolló gastritis aguda y el microorganismo pudo aislarse nuevamente, cumpliendo así con los postulados de Koch para la enfermedad infecciosa gástrica (**Marshall et al.**, 1985). El siguiente hito ocurrió en 1994, cuando la IARC clasificó *H. pylori* como carcinógeno humano clase I, siendo la primera bacteria reconocida con este estatus. La evidencia epidemiológica muestra que la infección crónica, adquirida generalmente en la infancia, incrementa de forma sustancial el riesgo de cáncer gástrico no cardial, con un riesgo atribuible estimado cercano al 75 %. No obstante, la marcada variabilidad geográfica de la enfermedad refleja la interacción entre la bacteria, el huésped y el ambiente (**Ilic & Ilic**, 2022). La evidencia prospectiva más contundente proviene del estudio japonés de Uemura y colaboradores, quienes hicieron el seguimiento a 1.526 pacientes durante aproximadamente ocho años. El cáncer gástrico se desarrolló exclusivamente en individuos infectados, especialmente en aquellos con gastritis atrófica, metaplasia intestinal o gastritis predominante corporal. Además, no se observaron casos nuevos tras la erradicación en el subgrupo tratado, lo que respalda su papel como causa en etapas tempranas de la carcinogénesis (**Uemura et al.**, 2001a; **Uemura et al.**, 2001b).

Debe aclararse que la progresión a cáncer solo ocurre en una minoría de infectados. Este vacío conceptual fue abordado por el modelo coevolutivo huésped-patógeno. Kodaman y colaboradores demostraron en poblaciones colombianas que la discordancia entre la ascendencia genética del huésped y la de *H. pylori* se asociaba con un mayor daño gástrico, un efecto más fuerte que el de genes de virulencia individuales como *cagA*. Estos hallazgos indican que la pérdida de coadaptación evolutiva intensifica la respuesta inflamatoria y acelera la progresión preneoplásica (Kodaman *et al.*, 2014).

Así, *H. pylori* actúa como iniciador biológico de la cascada carcinogénica, pero la progresión depende de los cofactores, entre los cuales los más constantes son el tabaquismo, las dietas con alto contenido de sal y alimentos conservados, la baja ingesta de frutas y verduras, la obesidad, el reflujo gastroesofágico (en cáncer de cardias), la edad avanzada, el sexo masculino, el bajo nivel socioeconómico y factores hereditarios. Estos determinantes modulan la inflamación crónica, el daño mucoso y la evolución de las lesiones preneoplásicas (Polk & Peek, 2010; Ilic & Ilic, 2022).

En su conjunto, las evidencias biológica, epidemiológica, prospectiva y evolutiva convergen en un mismo punto: *H. pylori* es un factor causal clave en muchos casos de cáncer gástrico no cardial, pero su efecto se expresa dentro de un sistema multifactorial donde huésped, ambiente y ecología microbiana determinan el desenlace final.

Diversidad genómica y estructura poblacional de *Helicobacter pylori*

La biología evolutiva de *H. pylori* no se asemeja a la de una bacteria estable y predecible, sino a la de un sistema genético en permanente reorganización. Su genoma es extraordinariamente plástico, lo que origina poblaciones bacterianas altamente heterogéneas: cada huésped puede albergar variantes clonales distintivas e, incluso, distintos grupos étnicos humanos se asocian con linajes bacterianos diferenciados, tal como se discutió previamente en el contexto de la coadaptación (Rasheed *et al.*, 2014; Hanafiah & Lopes, 2020a). Esta diversidad no surge por simple azar, sino por la acción combinada de múltiples fuerzas evolutivas que operan de manera simultánea: profagos integrados que actúan como motores silenciosos de variación (Muñoz *et al.*, 2021); elementos de inserción y secuencias repetitivas móviles que favorecen la inestabilidad estructural, así como sustituciones sinónimas, polimorfismos de inserción-delección, regiones de plasticidad genómica y reordenamientos dentro de islas de patogenicidad que añaden capas adicionales de variación estructural y funcional (Hanafiah & Lopes, 2020a).

A este repertorio se suma un fenómeno clave: la recombinación frecuente entre cepas, capaz de producir reordenamientos cromosómicos extensos y un intercambio genético continuo. Esta dinámica incrementa la diversidad de los aislamientos clínicos y contribuye a la diferenciación de linajes asociados con poblaciones humanas específicas (Dorer *et al.*, 2013). Tomadas en su conjunto, estas características confieren a *H. pylori* una estructura poblacional cercana a la panmixia, con un nivel inusualmente alto de variabilidad del ADN, incluso dentro de cepas individuales (Dorer *et al.*, 2011). Las herramientas modernas de tipificación molecular y la secuenciación del genoma completo han revelado esta arquitectura poblacional con una alta resolución, evidenciando que la diversidad genética no es solo descriptiva, sino funcional, al reflejar procesos continuos de selección y adaptación al microambiente gástrico humano (Md Nesran *et al.*, 2025).

De la adaptación a la patogénesis: el umbral de la plausibilidad biológica

Esta notable capacidad adaptativa, sin embargo, plantea una cuestión central: no todo mecanismo que favorece la persistencia ecológica constituye necesariamente un determinante directo de la enfermedad. La colonización exitosa refleja adaptación, pero no equivale automáticamente a virulencia. Este matiz obliga a distinguir entre los factores implicados principalmente en la supervivencia y aquellos que cumplen criterios de plausibilidad biológica como mediadores de patogénesis. En *H. pylori*, múltiples moléculas como las toxinas, las adhesinas, los sistemas de secreción y las proteínas de superficie contribuyen a la adherencia, la colonización de un ambiente ácido hostil, la modulación de la respuesta inmune, la inflamación crónica y el daño tisular progresivo.

No obstante, las asociaciones epidemiológicas o los efectos observados en sistemas *in vitro* no son suficientes para definir la causalidad e incluso determinantes ampliamente estudiados incrementan el riesgo sin ser por sí solos necesarios ni suficientes para explicar desenlaces complejos como el cáncer gástrico. Así, la patogénesis asociada a *H. pylori* emerge de una interacción multifactorial entre variabilidad bacteriana, susceptibilidad del huésped y contexto ambiental en la que la plausibilidad biológica debe evaluarse con rigor experimental (Hanafiah & Lopes, 2020a; Hanafiah *et al.*, 2020b).

Con este marco, se describen a continuación la estructura, la función y la evidencia biológica de los factores de virulencia más estudiados de *H. pylori*.

Factores de virulencia de *Helicobacter pylori* y relevancia biológica

La capacidad patogénica de *H. pylori* depende de un conjunto de determinantes moleculares que le permiten colonizar la mucosa gástrica, modular la respuesta inmune, inducir inflamación crónica y alterar la fisiología epitelial. Estos factores incluyen sistemas de secreción, toxinas, adhesinas y proteínas de superficie que actúan de manera coordinada. Aunque se asocian con un mayor riesgo de enfermedad, por sí solo ninguno es necesario o suficiente para explicar desenlaces complejos como el cáncer gástrico: el riesgo emerge de la interacción entre estos determinantes bacterianos, el huésped y el microambiente mucoso (Varon *et al.*, 2023).

Isla de patogenicidad *cag* (*cagPAI*) y oncoproteína CagA: traslocación, señalización y variación EPIYA

La *cagPAI* es el factor de virulencia de *H. pylori* más ampliamente estudiado. Es una región cromosómica de ~37 kb que codifica un sistema de secreción tipo IV (*cag*-T4SS), incluido el gen *cagA*. CagA es una proteína efectora de 120 a 140 kDa que efectúa la traslocación a las células del huésped mediante el *cag*-T4SS e interactúa con múltiples vías de señalización asociadas con inflamación y carcinogénesis (Kabamba *et al.*, 2018).

En la diversidad genética de *H. pylori* *cagPAI* representa un punto donde la variabilidad adquiere consecuencias biológicas claras. Las cepas que portan esta región muestran mayor potencial de interactuar activamente con el epitelio gástrico; sin embargo, la presencia de la isla por sí sola no define el riesgo, ya que este depende de la funcionalidad del T4SS y, de manera central, de las características de CagA. Una vez en el citoplasma de la célula epitelial gástrica, CagA se integra a redes de señalización del huésped y su actividad queda modulada por quinasas celulares que regulan su estado de fosforilación y su comportamiento funcional, conectando de forma directa la biología microbiana con la fisiología epitelial (Dorer *et al.*, 2013).

La arquitectura modular de CagA sustenta esta versatilidad. La región N-terminal presenta dominios implicados en interacciones iniciales con componentes celulares, mientras que la región C-terminal es más flexible y contiene módulos funcionales repetidos que facilitan interacciones con múltiples rutas de señalización. Además, diversas variaciones en la región promotora y el número de copias del gen pueden modular la expresión de CagA y, con ello, la magnitud de los efectos biológicos inducidos (Kabamba *et al.*, 2018).

Una vez sucede la traslocación, CagA puede ser fosforilada por quinasas del huésped en residuos de tirosina ubicados en el extremo C-terminal, dentro de regiones repetidas conocidas como motivos EPIYA. Estos motivos se organizan en los segmentos EPIYA-A, -B y -C o -D. Las cepas del este asiático presentan el patrón A-B-D con mayor frecuencia, en tanto que las cepas occidentales muestran el patrón A-B-C, con duplicaciones frecuentes del segmento EPIYA-C. Las variantes que contienen EPIYA-D o múltiples repeticiones EPIYA-C exhiben una mayor actividad intracelular, lo que contribuye a diferencias geográficas en el riesgo oncogénico asociado a la infección (Rodríguez-Gómez *et al.*, 2020).

Además de CagA, componentes estructurales del T4SS como CagL y CagY interactúan con receptores del huésped (incluidas integrinas y receptores inmunes) y modulan la señalización inflamatoria. CagY presenta repeticiones directas extensas susceptibles a recombinación, lo que genera una variación estructural que puede modular dinámicamente la actividad del sistema y contribuir a la evasión inmunitaria (Knorr *et al.*, 2019).

Toxina pleiotrópica VacA, polimorfismos alélicos e inmunomodulación

La VacA es una exotoxina llamada así por su capacidad de inducir vacuolización celular (Cover & Blaser, 1992). A diferencia de CagA, cuyo efecto requiere traslocación intracelular, VacA se secreta y actúa como toxina pleiotrópica que puede interactuar con múltiples receptores, induciendo vacuolización, alteraciones mitocondriales, apoptosis, modificación de rutas de MAP quinasas, inducción o alteración de autofagia e inmunomodulación. Es de particular relevancia su capacidad para inhibir la activación y la proliferación de los linfocitos T, aportando plausibilidad biológica a la persistencia de la infección y el mantenimiento de la inflamación crónica con daño epitelial progresivo (Cover *et al.*, 2005; Cover & Blaser, 1999; Cover & Blaser, 1992).

La estructura de VacA sustenta su diversidad funcional: un dominio N-terminal (~33 kDa) asociado con actividad citotóxica y un dominio C-terminal (~55 kDa) implicado en la unión a receptores. Aunque la mayoría de las cepas portan *vacA*, su actividad varía ampliamente debido a los polimorfismos alélicos. Cuatro regiones variables son especialmente relevantes: señal (s1/s2), intermedia (i1/i2/i3), media (m1/m2) y delección (d1/d2), con combinaciones alélicas que determinan diferencias funcionales marcadas. Variantes como s1/m1 o s1/m2 se asocian con una mayor actividad citotóxica, mientras que s2/m2 suele tener actividad vacuolizante reducida o no tenerla; algunas variantes se han vinculado con un mayor riesgo de cáncer gástrico (Cover *et al.*, 2005). Además, los elementos regulatorios pueden modular niveles de expresión y, por ende, su impacto biológico. Un aspecto clave es que VacA no actúa de manera aislada, sino en interacción con otros factores de virulencia, particularmente CagA. Se ha descrito cómo CagA puede contrarrestar ciertos efectos proapoptóticos de VacA, lo que sugiere una regulación funcional coordinada entre estos factores. Dicha interacción evidencia que la patogénesis de *H. pylori* depende de una red integrada de efectores, más que de la acción independiente de toxinas individuales (Kabamba *et al.*, 2018).

Proteínas de membrana externa (OMP): adhesión, inflamación y cooperación con el T4SS

Las proteínas de membrana externa (OMP) son factores determinantes centrales en la interacción de *H. pylori* con la mucosa gástrica. Aunque el genoma predice numerosas OMP, un grupo se ha determinado como adhesinas, incluidas BabA/B, SabA, AlpA/B, OipA y HopQ, con receptores del huésped conocidos en varios casos. Su importancia va más allá de la adhesión: las cepas más virulentas suelen expresar OMP junto con componentes de la *cagPAI*, lo que sugiere que la adhesión íntima facilita la traslocación eficiente de CagA por el T4SS, potenciando respuestas inflamatorias y daño tisular (Kabamba *et al.*, 2018).

BabA, la OMP mejor estudiada, media la unión a antígenos ABO y Lewis b y se ha asociado con el aumento de citocinas proinflamatorias y potenciación funcional del T4SS; sin embargo, su secuencia, expresión y fenotipos de unión son variables y deben interpretarse considerando varios glicanos del huésped y el contexto poblacional (Königer *et al.*, 2016). HopQ, por su parte, actúa como cofactor del T4SS y participa en interacciones con CEACAM, modulando la señalización (incluida NF- κ B) y la secreción de IL-8 (Yamaoka *et al.*, 2023). OipA ilustra el vínculo entre la interacción de superficie y la señalización proinflamatoria, con efectos descritos sobre rutas asociadas a EGFR, FAK y PI3K/Akt, además de cambios proapoptóticos (Mohammadbeigi *et al.*, 2025).

En conjunto, las OMP no solo anclan a *H. pylori* a su nicho, sino que integran señales mecánicas y bioquímicas que potencian la acción de otros factores de virulencia. La variabilidad genética que afecta su secuencia, expresión y afinidad por receptores contribuye a las diferencias en la colonización, la intensidad inflamatoria y el daño tisular. Así, las adhesinas, los sistemas de secreción y las toxinas conforman una red coordinada que reprograma el microambiente mucoso y contribuye a la heterogeneidad clínica de la infección. Las OMP facilitan la adhesión bacteriana e integran señales estructurales y funcionales que potencian la acción de otros factores de virulencia, configurando un sistema altamente coordinado de interacción entre huésped y patógeno (Yamaoka *et al.*, 2023).

Microbiota y microbioma en el estómago humano: bases ecológicas y conceptuales

Todos los organismos multicelulares viven en estrecha asociación con los microorganismos que los rodean, y los seres humanos no son la excepción. Cada superficie corporal en contacto con el ambiente se encuentra colonizada. El conjunto de estos microorganismos, denominado microbiota, supera en número el de las células humanas, razón por la cual el ser humano se considera un “organismo híbrido”, compuesto por células humanas y microbianas (La Placa *et al.*, 2025; Sekirov *et al.*, 2010). La capacidad genética colectiva de estas comunidades se conoce como microbioma, y su capacidad codificante excede ampliamente la del genoma humano (Ley *et al.*, 2006). Desde el nacimiento, estos microorganismos interactúan con el huésped e influyen en el desarrollo anatómico, fisiológico e inmunológico del individuo (Wizenty *et al.*, 2025).

Durante décadas, el estómago fue considerado un ambiente casi estéril debido a su acidez. Sin embargo, el desarrollo de las técnicas moleculares ha demostrado que alberga una comunidad microbiana propia. Aunque su biomasa es menor que la del colon, su impacto funcional es relevante, ya que el estómago actúa como un filtro ecológico entre la microbiota oral y la intestinal, viéndose sometido a presiones selectivas intensas como el pH ácido, la capa de moco, las mucinas, la peristalsis y la inmunidad de las mucosas (Wang *et al.*, 2021).

La microbiota gástrica varía notablemente entre individuos, pero los estudios de secuenciación identifican de forma recurrente géneros como *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Rothia*, *Haemophilus* y *Lactobacillus*. A nivel de filo, la microbiota gástrica normal está dominada por *Proteobacteria*, *Bacillota* (*Firmicutes*), *Actinomycetota* (*Actinobacteria*), *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*) y *Fusobacteriota* (*Fusobacteria*), tal como fue descrito por Liatsos *et al.* (2022). Debido a las recientes actualizaciones en la nomenclatura bacteriana, se emplean aquí las denominaciones taxonómicas actualmente aceptadas, indicando entre paréntesis los nombres clásicos de uso más extendido (Figura 1).

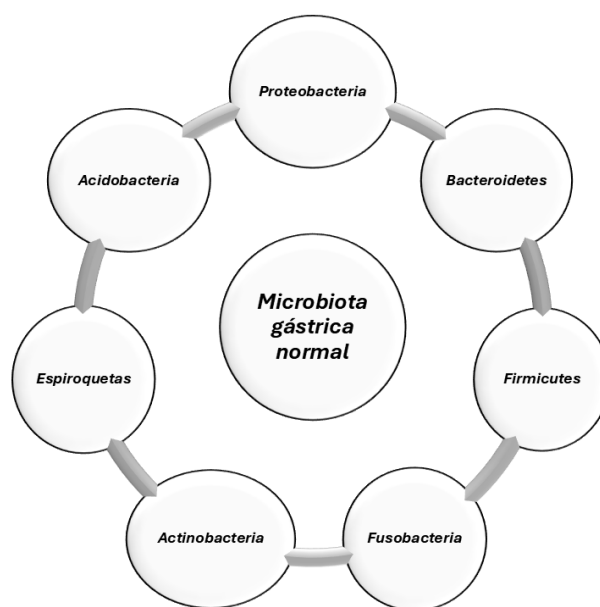


Figura 1. Microbiota gástrica en condiciones de eubiosis (ausencia de *H. pylori*). La microbiota gástrica en individuos sanos no infectados por *H. pylori* está compuesta por una comunidad diversa y equilibrada, dominada por los filos *Proteobacteria*, *Bacillota* (*Firmicutes*), *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*), *Actinomycetota* (*Actinobacteria*) y *Fusobacteriota* (*Fusobacteria*), junto con otros filos menos abundantes, como *Spirochaetota* (*Spirochaetes*) y *Acidobacteriota* (*Acidobacteria*). Esta distribución refleja un estado de eubiosis caracterizado por una alta diversidad microbiana y ausencia de dominancia marcada de un solo grupo bacteriano. Figura elaborada con base en Liatsos *et al.* (2022).

En condiciones de equilibrio, este ecosistema mantiene un estado de eubiosis, caracterizado por la diversidad estructural y la estabilidad funcional. Cuando se altera la composición o el funcionamiento de la comunidad microbiana, se establece una disbiosis, fenómeno asociado con procesos inflamatorios y patológicos (Sekirov *et al.*, 2010; Liatsos *et al.*, 2022). En este marco conceptual, la microbiota gástrica debe entenderse como un sistema ecológico dinámico cuya estructura (microbiota) y potencial funcional (microbioma) dependen del estado fisiológico de la mucosa. En consecuencia, cuando estas condiciones cambian, se desencadenan modificaciones comunitarias que preparan el terreno para transformaciones posteriores del nicho gástrico (La Placa *et al.*, 2025). Así, la disbiosis del microbioma gástrico se ha propuesto como un factor clave en la progresión hacia el cáncer gástrico cuando se registran cambios en la diversidad microbiana y en la abundancia relativa de bacterias con potencial proinflamatorio y carcinogénico (Castaño-Rodríguez *et al.*, 2017).

***H. pylori* como ingeniero del ecosistema gástrico: dominancia, diversidad y disbiosis temprana**

En ecología, un ingeniero ecosistémico es un organismo capaz de modificar su entorno, alterando así la estructura y la dinámica de la comunidad biológica. En la mucosa gástrica humana *H. pylori* encarna de forma paradigmática esta definición (Wang *et al.*, 2021). La colonización por *H. pylori* no representa la simple presencia de un patógeno dentro de un nicho preexistente, sino una reconfiguración activa del ecosistema. Al adherirse al epitelio, interactuar con el moco, modular la respuesta inflamatoria y alterar la fisiología glandular, esta bacteria transforma las condiciones del hábitat compartido con otras especies (Wizenty *et al.*, 2025).

En diversos estudios se ha evidenciado un patrón ecológico consistente: en individuos positivos para *H. pylori*, la diversidad bacteriana gástrica disminuye de forma significativa y la comunidad se ve marcadamente dominada por este microorganismo. En contraste, en estómagos negativos para *H. pylori*, la microbiota suele exhibir una mayor riqueza taxonómica, una distribución más heterogénea de géneros y una competencia más amplia por los nichos de la mucosa (Liatsos *et al.*, 2022). Este comportamiento puede resumirse mediante un principio ecológico sencillo. Cuando *H. pylori* domina, el ecosistema gástrico se asemeja a un monocultivo biológico donde un solo actor impone las reglas de ocupación del nicho. Cuando su dominancia se reduce o está ausente, el sistema recupera características de un ecosistema diverso, con múltiples especies coexistiendo en un equilibrio más complejo (Wizenty *et al.*, 2025).

Esta dominancia, sin embargo, no es estática. La infección crónica modifica progresivamente la arquitectura mucosa, la composición del moco y la fisiología glandular. A medida que cambian estas condiciones, también evoluciona la composición y función de la microbiota asociada. De este modo, la infección por *H. pylori* se convierte en el punto de partida de una transformación comunitaria que puede conducir, con el tiempo, a un ecosistema inflamado y disbiótico (Liatsos *et al.*, 2022).

Reconfiguración del nicho gástrico: hipoclorhidria, sucesión microbiana y disbiosis funcional

Si *H. pylori* actúa como el ingeniero que reconfigura el ecosistema gástrico, el siguiente gran giro ecológico ocurre cuando el propio ambiente comienza a transformarse a consecuencia de esa intervención. La infección crónica sostenida no es un fenómeno neutro. A lo largo de los años, la inflamación persistente, la alteración de las mucinas, el daño epitelial y la pérdida progresiva de células parietales modifican de manera profunda la fisiología del estómago. El resultado más relevante de esta remodelación es la hipoclorhidria (Bautista *et al.*, 2025). Desde la perspectiva microbiana, este cambio representa un evento ecológico mayor. Un desplazamiento en el pH, que inicialmente puede parecer discreto desde el punto de vista clínico, equivale a una transformación radical de las reglas de selección biológica. El estómago deja de ser un ambiente fuertemente restrictivo y se vuelve progresivamente más hospitalario para bacterias que antes solo transitaban de forma pasajera desde la cavidad oral o el intestino (Li *et al.*, 2025).

En este contexto emerge una verdadera sucesión ecológica. A medida que se debilita la barrera ácida y se modifican las propiedades del moco y del epitelio, el paisaje microbiano se reorganiza. La abundancia relativa de *H. pylori*, que fue dominante en etapas de gastritis activa, puede disminuir en estadios avanzados, incluidas las lesiones preneoplásicas y el tejido tumoral. Paralelamente, aumenta la representación de géneros bacterianos de origen oral e intestinal, entre ellos, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Parvimonas*, *Slackia* y *Dialister* (Zhou *et al.*, 2023).

Este desplazamiento no es únicamente estructural, sino también funcional. La comunidad que emerge bajo condiciones de hipoclorhidria y de mucosa alterada posee capacidades metabólicas distintas. En estas condiciones se favorece el crecimiento de bacterias con actividad de nitrato reductasa, lo que puede incrementar la reducción de nitratos a nitritos y conducir, a través de vías metabólicas, a la formación de compuestos N-nitrosos con potencial carcinogénico. En este escenario se ha descrito el enriquecimiento de géneros como *Citrobacter*, *Achromobacter*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Deinococcus*, *Sulfurospirillum* y *Phyllobacterium*, asociados a una mayor representación de enzimas relacionadas con la reducción de nitratos en la microbiota, la cual se vincula al cáncer gástrico (Liatsos *et al.*, 2022).

Además, otras bacterias de esta comunidad secundaria contribuyen a sostener la estimulación inmunológica crónica mediante la activación de receptores de reconocimiento de patrones, alimentando circuitos inflamatorios inicialmente desencadenados por *H. pylori*. La remodelación metabólica local, que incluye cambios en el metabolismo de los aminoácidos y la producción de metabolitos orgánicos, puede modificar el microambiente epitelial, favorecer el estrés oxidativo y alterar las señales de proliferación celular (Peng *et al.*, 2023).

Este escenario funcional no se desarrolla al margen de los factores de virulencia de *H. pylori*. CagA, al alterar la señalización intracelular, la polaridad epitelial y la arquitectura glandular, y VacA, al modular procesos como la autofagia, la permeabilidad de membranas y la supervivencia celular, contribuyen a un deterioro progresivo de la homeostasis mucosa. Las adhesinas BabA, SabA, AlpA y AlpB sostienen la interacción íntima con la mucosa e intensifican la inflamación local. Estas alteraciones estructurales y fisiológicas son las que permiten la instalación estable de una microbiota secundaria, diferente de *Helicobacter pylori*, con capacidades metabólicas procarcinogénicas (Zeng *et al.*, 2024; Sgamato *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2025).

Así, el proceso deja de depender exclusivamente de la presencia del ingeniero inicial, *H. pylori*, pues este abre el escenario, altera la arquitectura tisular y modifica las condiciones fisicoquímicas del nicho. Una vez que el ambiente cambia, nuevos actores ocupan el espacio y sostienen dinámicas biológicas propias. La carcinogénesis gástrica se inscribe entonces en una lógica de sucesión comunitaria, donde infección, fisiología, química microbiana y ecología se entrelazan en un proceso continuo (Correa *et al.*, 2010; Liatsos *et al.*, 2022).

Microbiota distinta de *Helicobacter pylori*, o microbiota secundaria, o asociada a cáncer gástrico: patrones recurrentes y heterogeneidad poblacional

A medida que progresa la secuencia histológica de la gastritis crónica hacia la atrofia, la metaplasia intestinal y el cáncer gástrico, el ecosistema microbiano deja de estar dominado por *H. pylori* y adquiere una configuración disbiótica característica. En tejidos tumorales, *H. pylori* puede estar ausente, o presente con poca abundancia, mientras se observa un excesivo crecimiento bacteriano general y una comunidad microbiana estructuralmente distinta (Liatsos *et al.*, 2022).

Aunque los estudios clínicos muestran cierta heterogeneidad debido a diferencias geográficas, metodológicas y de diseño, se han reportado de manera recurrente varios géneros bacterianos enriquecidos en el cáncer gástrico. Entre ellos se destacan *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Streptococcus*, así como otros taxones de origen oral e intestinal (Liatsos *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2023). Estos cambios suelen acompañarse de una

disminución de las bacterias consideradas comensales dominantes en la mucosa gástrica sana, configurando un patrón disbiótico con expansión de microorganismos potencialmente inflamatorios, o metabólicamente activos. En su conjunto, la evidencia disponible indica que en pacientes positivos para *H. pylori* predomina el filo Proteobacteria, mientras que en individuos negativos se observa una mayor abundancia relativa de Bacillota (Firmicutes). Estos hallazgos evidencian un patrón de disbiosis asociado al estado de infección, cuyos valores cuantitativos se resumen en la **Figura 2** (Liatsos *et al.*, 2022).

Diversos estudios poblacionales ilustran cómo estas variaciones microbianas pueden asociarse con diferencias en cuanto al riesgo de cáncer. En Colombia, pese a prevalencias similares de *H. pylori* en los habitantes de Túquerres (alto riesgo) y de Tumaco (bajo riesgo), se registró una mayor abundancia de *Leptotrichia* y *Veillonella* en la población de mayor riesgo, lo que sugiere que la composición microbiana secundaria podría modular la trayectoria patológica más allá de la infección inicial (Mannion *et al.*, 2023; Liatsos *et al.*, 2022).

A nivel de filo, algunos estudios han descrito incrementos de *Bacillota* (Firmicutes) y de *Proteobacteria* no relacionados con *H. pylori*, así como reducciones de *Bacteroidota* (Bacteroidetes) y *Fusobacteriota* (Fusobacteria). Sin embargo, en otros trabajos se han reportado patrones parcialmente diferentes, lo que sugiere la influencia de factores regionales y del estadio histológico analizado (Zhou *et al.*, 2023). Esta heterogeneidad

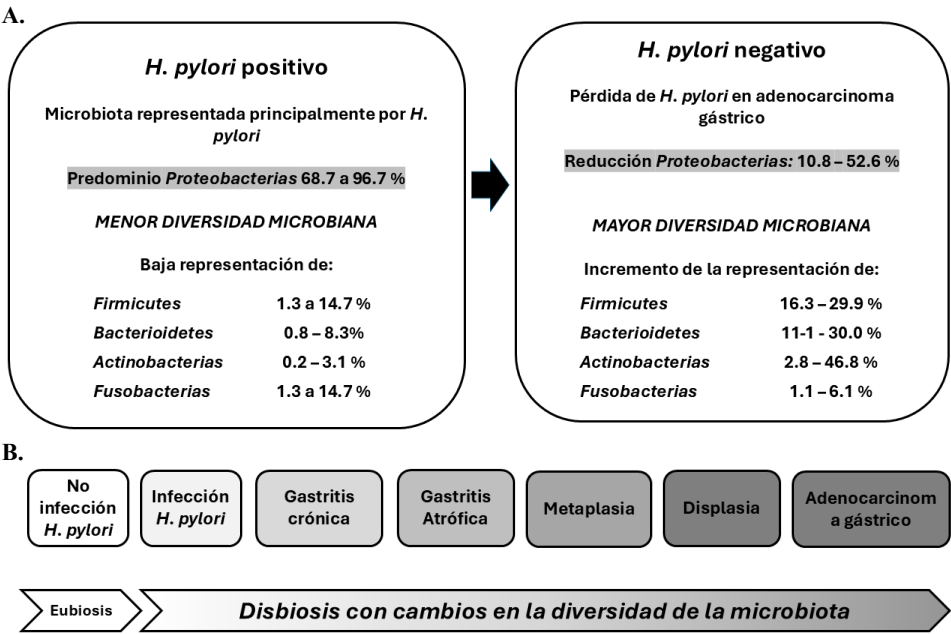


Figura 2. Cambios en la composición de la microbiota gástrica asociados a la infección por *Helicobacter pylori* y su progresión hacia cáncer gástrico. **(A)** En individuos positivos para *H. pylori* sin cáncer gástrico, la microbiota se caracteriza por el predominio de Proteobacteria y una disminución de la diversidad alfa, con escasa representación de otros filos bacterianos. En ausencia de *H. pylori*, se observa un incremento de la diversidad microbiana y una mayor abundancia relativa de Bacillota (Firmicutes), Bacteroidota (Bacteroidetes), Actinomycetota (Actinobacteria) y Fusobacteriota (Fusobacteria). Elaborado con base en Liatsos *et al.* (2022). **(B)** Representación esquemática de la progresión de la carcinogénesis gástrica, desde el estado de eubiosis hasta la disbiosis, en la que la infección por *H. pylori* induce gastritis crónica y desencadena cambios progresivos en la microbiota y en la mucosa gástrica, incluyendo atrofia, metaplasia, displasia y adenocarcinoma. En su conjunto, la transición desde un nicho dominado por *H. pylori* hacia un ecosistema gástrico alterado se asocia con una reconfiguración de la microbiota, caracterizada por el aumento de la diversidad bacteriana y la incorporación de múltiples filos, evidenciando un proceso dinámico de disbiosis con implicaciones en la progresión tumoral. Elaborado con base en Liatsos *et al.* (2022) y Correa *et al.* (2010)

no invalida la tendencia general: la transición hacia el cáncer gástrico se asocia con una reorganización profunda de la microbiota gástrica y con la pérdida de diversidad ecológica (Verma *et al.*, 2025).

Más allá de la estructura comunitaria, tales cambios tienen implicaciones funcionales. Algunas de estas bacterias se correlacionan con perfiles metabolómicos tumorales, incluyendo aumentos de aminoácidos, carbohidratos, glicerosfolípidos y nucleósidos, lo que sugiere una interacción entre el metabolismo microbiano y el metabolismo tumoral (Liatsos *et al.*, 2022). Asimismo, se ha descrito que la abundancia de ciertos géneros, como *Fusobacterium* y *Prevotella*, se asocia con una menor supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico, lo que apunta a un posible papel de la microbiota como moduladora del microambiente tumoral (Zhou *et al.*, 2023).

Es importante destacar que, hasta la fecha, la mayoría de estas bacterias no han sido clasificadas formalmente como carcinógenos. En muchos casos, se consideran marcadores ecológicos de un nicho alterado más que agentes causales independientes, aunque su presencia recurrente y su asociación con funciones metabólicas e inflamatorias relevantes refuerzan la idea de que la carcinogénesis gástrica se desarrolla en el contexto de una comunidad microbiana secundaria funcionalmente activa.

Así, la progresión hacia el cáncer gástrico no puede interpretarse como la consecuencia lineal de un único microorganismo, sino como el resultado de una reorganización en la que comunidades microbianas emergentes contribuyen a mantener señales inflamatorias, metabólicas y genotóxicas en un epitelio previamente alterado por *H. pylori*. Este modelo integrador permite entender la carcinogénesis gástrica como un proceso ecológico en el que *H. pylori* inicia la alteración del nicho, mientras que la microbiota distinta a *H. pylori* amplifica y perpetúa los procesos inflamatorios y tumorales (Liatsos *et al.*, 2022).

Moduladores del ecosistema gástrico: fármacos, inflamación y variación del huésped

Aunque la infección por *H. pylori* constituye el principal factor iniciador de la reconfiguración ecológica gástrica, la composición de la microbiota del estómago también está influida por múltiples variables del huésped y del entorno. Entre ellas se incluyen la edad, los hábitos alimentarios, la etnia, el uso de medicamentos y el grado de inflamación de la mucosa. Estos factores actúan como moduladores del nicho gástrico y pueden alterar de manera independiente la estructura y la función de la comunidad microbiana.

Uno de los moduladores más relevantes es la supresión farmacológica del ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Estos fármacos elevan el pH intragástrico y modifican las presiones selectivas que estructuran el ecosistema. Se han propuesto dos mecanismos principales para explicar su efecto: una posible acción directa sobre bombas de protones bacterianas y fúngicas, y una modificación indirecta del microambiente a través de la alcalinización del pH (Ramadan *et al.*, 2026).

Desde el punto de vista composicional, se ha descrito que los pacientes en tratamiento con IBP presentan una mayor carga bacteriana gástrica que aquellos tratados con antagonistas H₂ o sin tratamiento. En estos individuos, la microbiota gástrica puede mostrar similitudes con comunidades orofaríngeas o fecales. Se ha reportado un incremento significativo de *Streptococcus*, independientemente del estado de *H. pylori*, lo que sugiere que este género puede actuar como marcador de cambios inducidos por la elevación del pH gástrico. No obstante, otros estudios han descrito modificaciones más discretas, lo que indica que el impacto puede variar según el contexto clínico y metodológico (Peng *et al.*, 2023; Correa *et al.*, 2010).

Además, el uso prolongado de IBP puede favorecer la migración de *H. pylori* desde el antro hacia el cuerpo y el fondo gástrico. Por ello se ha propuesto la erradicación de *H. pylori* en pacientes con uso crónico de estos fármacos, con el fin de reducir la inflamación sostenida y el potencial de progresión hacia lesiones preneoplásicas (Seeneevassen *et al.*, 2021; Sanduleanu *et al.*, 2001).

El uso de antibióticos constituye otro modulador relevante. Los tratamientos sistémicos pueden alterar la microbiota gástrica, favoreciendo el crecimiento de géneros como *Enterococcus* y reduciendo otros como *Lactobacillus*, lo que refleja la susceptibilidad del ecosistema a intervenciones farmacológicas que no están dirigidas específicamente al estómago (Yang *et al.*, 2021).

La inflamación de la mucosa también se asocia con cambios composicionales. Se ha descrito un aumento de *Streptococcus* y una reducción de *Prevotella* en pacientes con gastritis atrófica en comparación con individuos sanos. Los pacientes con gastritis atrófica autoinmune presentan una mayor proporción de *Bacillota* (*Firmicutes*) y mayor diversidad microbiana que aquellos con gastritis atrófica asociada a *H. pylori*, lo que podría relacionarse con diferencias en la acidez residual y en los perfiles inmunológicos (Liatsos *et al.*, 2022).

Asimismo, se ha observado una disminución progresiva de la diversidad bacteriana a lo largo de la secuencia histológica que va desde gastritis no atrófica hasta metaplasia intestinal y cáncer gástrico de tipo intestinal. Este patrón refuerza la idea de que la progresión de la enfermedad se acompaña de una simplificación del ecosistema microbiano paralela a la transformación del tejido (Zhou *et al.*, 2023).

En su conjunto, estos moduladores subrayan que la dinámica de la microbiota distinta a *H. pylori* (microbiota secundaria) no depende exclusivamente de la infección por *H. pylori*, sino también del microambiente impuesto por el huésped y por intervenciones farmacológicas que alteran las condiciones ecológicas del nicho. Ello sugiere que la interacción entre *H. pylori* y otros microorganismos componentes de la microbiota (microbiota secundaria) es un factor determinante clave en la historia natural de la infección y en el riesgo de progresión hacia el cáncer gástrico (Zhou *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2025).

Persistencia de *Helicobacter pylori* y mecanismos celulares en la interfase bacteria–huésped

La dinámica entre *H. pylori* y la microbiota gástrica adquiere mayor claridad cuando se analizan datos cuantitativos y modelos experimentales. En la gastritis crónica, *H. pylori* puede alcanzar abundancias relativas medias cercanas al 40 %, con variaciones amplias entre individuos. Sin embargo, en el tejido tumoral su abundancia puede descender a valores entre el 5 y el 10 %, lo que respalda la idea de que el patógeno domina en fases inflamatorias tempranas, pero pierde predominio en el ecosistema tumoral establecido (Zhou *et al.*, 2023).

En estudios basados en la secuenciación de ARN se ha detectado *H. pylori* en individuos clasificados como negativos por métodos convencionales, lo que sugiere que las infecciones de baja carga o los focos residuales pueden persistir y mantener actividad biológica relevante aun cuando la colonización no sea evidente al emplear técnicas diagnósticas estándar (Hanafiah & Lopes, 2020a). Esta persistencia subclínica podría contribuir a mantener un estado inflamatorio basal o facilitar interacciones con la microbiota distinta a *H. pylori* (microbiota secundaria).

El modelo INS-GAS como evidencia experimental clave

Gran parte de la evidencia mecanística que vincula la microbiota a la carcinogénesis gástrica proviene del modelo de ratón de insulina–gastrina, INS-GAS. Estos ratones son modelos transgénicos que sobreexpresan gastrina por acción del promotor de insulina, lo que conduce a hipergastrinemia crónica. Esta condición genera progresivamente inflamación gástrica, atrofia oxíntica, hipoclorhidria, metaplasia y lesiones preneoplásicas, reproduciendo varios aspectos de la patología humana asociada a la infección crónica.

En este modelo se ha demostrado que: - la infección por *H. pylori* acelera la progresión hacia el cáncer gástrico; - los ratones libres de gérmenes desarrollan lesiones más lentamente, lo que indica que la microbiota contribuye activamente al proceso; - incluso comunidades microbianas restringidas, integradas por un número reducido de taxones bacterianos, como *Clostridium* spp., *Lactobacillus murinus* y *Bacteroides* spp., pueden acelerar la progresión neoplásica en presencia de *H. pylori*; - y el uso de antibióticos puede retrasar la tumorigénesis en estos modelos.

Estos hallazgos evidencian que la microbiota distinta a *H. pylori* (microbiota secundaria) no es un elemento pasivo, sino un modulador activo de la velocidad y gravedad de la carcinogénesis gástrica (Hanafiah & Lopes, 2020b; Amalia *et al.*, 2023).

Procesos celulares persistentes que sostienen el daño

A nivel celular, muchas de las interacciones entre bacterias y huésped se han estudiado en la línea AGS, derivada de un adenocarcinoma gástrico humano. En estas células, la citotoxina VacA desempeña un papel central. VacA se une a las proteínas tirosina fosfatasa α y β en la superficie celular, favorece la formación de poros y la internalización bacteriana, e interactúa con la mucolipina 1, interfiriendo con el flujo autofágico. La infección por *H. pylori* durante exposiciones cortas induce autofagia dependiente de VacA, mientras que las exposiciones prolongadas conducen a acumulación de autofagosomas defectuosos. Estas alteraciones vinculan la respuesta autofágica con la supervivencia bacteriana, el estrés celular crónico y la disrupción de mecanismos homeostáticos (Whitmire *et al.*, 2025).

Las interacciones microbianas también modulan estos procesos. *Streptococcus mitis* puede inducir la conversión de *H. pylori* a formas cocoides latentes, mientras que la colonización simultánea con *Streptococcus salivarius* se asocia con una gastritis más grave en modelos animales. El género *Lactobacillus* muestra un comportamiento dependiente de la cepa, pudiendo contribuir a la inflamación o, en otros contextos, antagonizar la colonización de *H. pylori* (Liatsos *et al.*, 2022).

Un elemento adicional es la formación de biopelículas de *H. pylori*, asociada con la resistencia antibiótica, el aumento de bombas de eflujo y la persistencia de la infección. Estas estructuras favorecen la cronicidad, prolongan la interacción con el epitelio y facilitan la integración del patógeno dentro de comunidades microbianas más complejas (Bautista *et al.*, 2025).

Estos hallazgos muestran que la carcinogénesis gástrica no resulta únicamente de una sucesión ecológica, sino de una red de interacciones dinámicas entre un patógeno iniciador, comunidades microbianas secundarias y procesos celulares que incluyen autofagia alterada, inflamación sostenida y mecanismos de persistencia bacteriana.

Interacciones microbianas y modulación de la virulencia de *Helicobacter pylori*

Además de participar en la sucesión ecológica y en la disbiosis funcional del estómago, ciertas especies de la microbiota gástrica pueden influir directamente en la patogenicidad de *H. pylori*. Estas interacciones ilustran que la relación entre los microorganismos en el nicho gástrico no es meramente competitiva, sino que incluye fenómenos de antagonismo, cooperación y modulación de virulencia dependientes del contexto.

El género *Lactobacillus*, ampliamente reconocido por sus propiedades probióticas, ha demostrado su capacidad para atenuar distintos aspectos de la virulencia de *H. pylori* (Xia *et al.*, 2025). Entre los comensales humanos, *L. gasseri* y *L. brevis* pueden reducir la adhesión de *H. pylori* al epitelio gástrico mediante la regulación negativa de la adhesina SabA (de Klerk *et al.*, 2016). Asimismo, *L. gasseri* interfiere con la fosforilación intracelular de CagA y con las alteraciones morfológicas celulares asociadas, además de suprimir la secreción de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos (Gupta *et al.*, 2025; Gebremariam *et al.*, 2019). En modelos murinos, *Ligilactobacillus salivarius* ha demostrado reducir tanto la colonización por *H. pylori* como la intensidad de la gastritis (Li *et al.*, 2025). Otras cepas de *Lactobacillus* también inhiben la motilidad bacteriana y la actividad ureasa de *H. pylori* (de Klerk *et al.*, 2016).

Sin embargo, los efectos de este género no son exclusivamente beneficiosos. La producción de ácido láctico puede generar lactato, un metabolito que ciertas células tumorales pueden utilizar como fuente energética, lo que introduce una posible implicación pro-tumoral en contextos oncológicos (Xia *et al.*, 2025). Además, aunque *Lactobacillus* se emplea con frecuencia con fines terapéuticos, su capacidad de unirse a proteínas de la matriz extracelular facilita la interacción con células del huésped, lo que puede favorecer infecciones oportunistas en individuos inmunocomprometidos. Se han documentado casos

clínicos de abscesos hepáticos y sepsis asociados a cepas probióticas como *L. paracasei* y *L. rhamnosus* (Kochan *et al.*, 2011; Pararajasingam & Uwagwu, 2017; Rossi *et al.*, 2019). Estos hallazgos subrayan la dualidad biológica del género, cuyo impacto depende del contexto ecológico, el estado del huésped y la funcionalidad específica de cada cepa.

Además de *Lactobacillus*, otras bacterias comensales se han vinculado con la modulación de la virulencia de *H. pylori*. *Cutibacterium acnes* (antes *Propionibacterium acnes*), productor de tiopéptidos antimicrobianos, se encontró abundante en extremo en una población infectada por *H. pylori* con bajo riesgo de cáncer gástrico. En modelos murinos INS-GAS libres de gérmenes, la coinfección con *C. acnes* redujo los marcadores proinflamatorios y proliferativos en comparación con la colonización exclusiva de *H. pylori* (Mayslich *et al.*, 2021). Esta especie también puede activar vías proinflamatorias en otros contextos, como NF- κ B y MAPK, y se ha descrito su capacidad para inducir la señalización de interferón de tipo I a través de la vía cGAS–STING en macrófagos humanos, lo que evidencia un comportamiento dependiente del entorno tisular.

Asimismo, se ha observado que *S. mitis* puede inducir *in vitro* una morfología cocoide latente en *H. pylori*, en tanto que *Staphylococcus epidermidis*, comensal cutáneo, se encontró con abundancias diferentes en regiones con bajo riesgo de cáncer gástrico. En los modelos INS-GAS, la coinfección con *S. epidermidis* se asoció con una menor expresión de citocinas proinflamatorias en comparación con la infección por *H. pylori* sola (Shen *et al.*, 2022).

Estas observaciones indican que el efecto de la microbiota sobre *H. pylori* es contextual y puede ser bidireccional. Dependiendo de la especie, la cepa y el estado del nicho gástrico, la microbiota puede atenuar o amplificar la inflamación, modificar la adhesión bacteriana, interferir con la señalización intracelular o influir en la persistencia del patógeno. En estas interacciones se destaca que la patogenicidad de *H. pylori* no es una propiedad aislada del microorganismo, sino el resultado de su integración dentro de un ecosistema microbiano complejo.

Viroma y microbioma en la carcinogénesis gástrica: evidencia, mecanismos y limitaciones

Aunque la evidencia más robusta sobre la vinculación de microorganismos con la carcinogénesis gástrica corresponde al componente bacteriano, el ecosistema gástrico incluye también virus y hongos, cuya participación ha comenzado a explorarse en años recientes.

Viroma gástrico

La relación entre virus y cáncer se conoce desde hace décadas y el principal agente implicado en el estómago es el virus de Epstein–Barr (EBV). El cáncer gástrico asociado a EBV constituye un subtipo molecular definido, caracterizado por rasgos genéticos y epigenéticos distintivos, entre ellos un marcado fenotipo hipermetilador, activación de vías como PI3K–AKT–mTOR y alteraciones en la expresión de genes supresores de tumores. Este subtipo representa aproximadamente una décima parte de los casos de cáncer gástrico a nivel mundial y puede desarrollarse de manera independiente de la infección por *H. pylori* (Díaz-del Arco *et al.*, 2024; Wizenty *et al.*, 2025).

A nivel celular, proteínas virales latentes como la LMP2A pueden activar vías de supervivencia celular y modular la respuesta inflamatoria, mientras que la hipermetilación inducida por EBV puede conducir al silenciamiento epigenético de genes supresores tumorales. Se ha descrito, además, que *H. pylori* puede facilitar la infección epitelial por EBV al inducir la expresión de correceptores celulares y modular vías de señalización compartidas, lo que sugiere posibles interacciones entre ambos agentes en ciertos contextos tisulares (Wizenty *et al.*, 2025).

Microbioma gástrico

El papel de los hongos en la carcinogénesis gástrica es menos claro. Diversas especies fúngicas forman parte de la microbiota gastrointestinal normal, pero su función en el estómago se encuentra poco caracterizada. Algunos estudios han reportado una mayor abundancia de *Candida*, en particular *Candida albicans*, en el tejido tumoral gástrico

en comparación con la mucosa adyacente no tumoral. Esta presencia se ha asociado con una mayor expresión de mediadores proinflamatorios y con una menor supervivencia en algunos análisis, aunque los mecanismos tisulares precisos permanecen sin definir (Wizenty *et al.*, 2025).

A diferencia del componente bacteriano, del cual existen modelos experimentales que demuestran efectos directos sobre la inflamación, el metabolismo y el daño genómico, la evidencia sobre el viroma y el microbioma gástrico es predominantemente asociativa y descriptiva. Los estudios son aún limitados, heterogéneos y metodológicamente diversos, por lo que su papel en la carcinogénesis gástrica se considera emergente y en investigación. La evidencia disponible redefine la carcinogénesis gástrica asociada a infección como un proceso ecológico progresivo más que como la consecuencia lineal de un único patógeno. *H. pylori* actúa como el iniciador que altera la homeostasis mucosa, induce inflamación crónica y remodela el microambiente gástrico. Estas modificaciones abren el nicho a una sucesión microbiana en la que bacterias de origen oral e intestinal, junto con cambios funcionales en la comunidad, aportan capacidades metabólicas, inflamatorias y genotóxicas que pueden sostener y amplificar la transformación maligna, incluso cuando la abundancia relativa de *H. pylori* disminuye. Virus como el EBV y los componentes fúngicos pueden integrarse a este ecosistema alterado, aunque su contribución aún requiere mayor clarificación mecanística. Así, el cáncer gástrico emerge como el resultado de la interacción prolongada entre un patógeno iniciador, una microbiota distinta de *H. pylori* (microbiota secundaria) funcionalmente activa y un epitelio sometido a estrés inflamatorio y reprogramación celular dentro de un ecosistema microbiano dinámico (Wizenty *et al.*, 2025).

Erradicación de *Helicobacter pylori* y prevención del cáncer gástrico: implicaciones clínicas

La erradicación de *H. pylori* constituye la intervención preventiva con mayor impacto comprobado en la incidencia del adenocarcinoma gástrico no cardial. Su efecto debe entenderse en el contexto de la historia natural de la mucosa gástrica, donde la infección persistente, la inflamación crónica y la remodelación del microambiente preceden durante años a la detección endoscópica de la neoplasia (Malfertheiner *et al.*, 2022). Entre la transformación maligna inicial y el diagnóstico clínico transcurre un intervalo prolongado; las estimaciones del crecimiento tumoral temprano indican tiempos de duplicación del orden de meses, lo que implica que, en el momento del diagnóstico, la lesión ha acumulado durante años alteraciones genéticas y epigenéticas que no son reversibles únicamente con la eliminación bacteriana. Por ello, el momento de intervención es determinante: la erradicación temprana tiene mayor potencial preventivo que la realizada cuando la mucosa ya ha alcanzado estados premalignos extensos (Rokkas *et al.*, 2017).

La erradicación reduce de forma consistente la inflamación activa y puede modular el microambiente mucoso; sin embargo, la reversibilidad de las lesiones premalignas es heterogénea. La atrofia puede mostrar regresión parcial cuando es moderada y bajo seguimientos prolongados, pero es improbable revertirla si existe pérdida glandular extensa. La metaplasia intestinal es incluso menos predecible: puede estabilizarse o progresar más lentamente, pero su reversión es limitada (Malfertheiner *et al.*, 2022). Estos hallazgos sustentan la noción de un “punto de no retorno” biológico, más allá del cual la mucosa resulta reprogramada estructuralmente. Así, aunque la erradicación se asocia con la disminución de la incidencia y la mortalidad debidas al cáncer gástrico y reduce el riesgo de cáncer metacrónico tras la resección endoscópica de lesiones tempranas, no elimina completamente el riesgo de la presencia de una atrofia o metaplasia avanzada, una edad más avanzada o un daño mucoso extenso (Malfertheiner *et al.*, 2022; Otero-Regino *et al.*, 2025). Además, algunos tumores superficiales pueden aplanarse tras la erradicación y volverse menos evidentes endoscópicamente, lo que refuerza la necesidad de la vigilancia cuidadosa en pacientes con riesgo residual (Lee *et al.*, 2016). En la práctica clínica, en concordancia con los consensos internacionales y las guías actuales, así como con las

recomendaciones nacionales más recientes, la prevención basada en la erradicación de *H. pylori* debe estructurarse como un ciclo clínico verificable (Malfertheiner *et al.*, 2022; Otero-Regino *et al.*, 2025), orientado a traducirse en las acciones concretas y evaluables en cada paciente que se señalan a continuación.

Diagnóstico de infección activa

Cuando hay indicación de endoscopia, la toma sistemática de biopsias de antro y cuerpo permite confirmar la infección y, de manera crucial, caracterizar el daño mucoso (atrofia, metaplasia intestinal, actividad inflamatoria), información esencial para la estratificación del riesgo y la planificación de vigilancia (Malfertheiner *et al.*, 2022; Otero-Regino *et al.*, 2025).

Tratamiento de erradicación

El diseño del esquema debe anticipar la resistencia antimicrobiana local y privilegiar regímenes con mayor probabilidad de éxito, generalmente esquemas combinados y de duración suficiente. La erradicación está indicada también tras resección endoscópica de cáncer gástrico temprano o adenomas avanzados para reducir el riesgo de cáncer metacrónico. El objetivo no es solo eliminar la bacteria, sino interrumpir el estímulo inflamatorio crónico que alimenta la cascada carcinogénica (Malfertheiner *et al.*, 2022; Otero-Regino *et al.*, 2025).

Confirmación de la erradicación

La verificación de la curación es obligatoria. La infección persistente mantiene la inflamación y el riesgo biológico, por lo tanto, todo tratamiento debe ir seguido de una prueba de control adecuada. Este paso convierte la erradicación en una intervención realmente preventiva y no en un intento terapéutico incompleto (Malfertheiner *et al.*, 2022; Otero-Regino *et al.*, 2025; Ford *et al.*, 2025).

Seguimiento y vigilancia

La erradicación no equivale a la eliminación total del riesgo. Los pacientes con atrofia extensa o metaplasia intestinal requieren vigilancia endoscópica periódica, ajustada al grado y extensión del daño en la mucosa. Cuanto más avanzada es la alteración histológica en el momento de la erradicación, mayor es la probabilidad de riesgo residual (Malfertheiner *et al.*, 2022; Otero-Regino *et al.*, 2025). Un elemento clínico clave es la tolerabilidad, porque la adherencia condiciona el éxito terapéutico. En este contexto, la suplementación con probióticos como coadyuvantes durante la terapia, especialmente con esquemas combinados, se asocia en los metaanálisis con una mejor tolerancia gastrointestinal, en particular menor diarrea y estreñimiento, y con una mejoría modesta en la tasa de erradicación. No obstante, la certeza global de la evidencia fluctúa de baja a muy baja y los efectos dependen de cepas y formulaciones; por ello, los probióticos deben entenderse como una medida complementaria orientada a mejorar la tolerabilidad y la adherencia, más que como un componente esencial del esquema de erradicación de la infección (Malfertheiner *et al.*, 2022; Otero-Regino *et al.*, 2025). Este enfoque integra biología, microbiota y práctica clínica: intervenir de forma temprana, confirmar la curación y vigilar según el daño mucoso como una estrategia real de prevención primaria y secundaria del cáncer gástrico (Malfertheiner *et al.*, 2022; Otero-Regino *et al.*, 2025).

Conceptos a resaltar

H. pylori actúa como el iniciador biológico de la cascada inflamatoria que conduce a lesiones preneoplásicas gástricas al alterar de forma constante la homeostasis mucosa.

La carcinogénesis gástrica es un proceso ecológico progresivo, en el que la infección crónica, la remodelación del nicho mucoso y la sucesión de la microbiota transforman de manera gradual el ecosistema gástrico.

La diversidad genética de *H. pylori* y sus factores de virulencia modulan la intensidad del daño, pero el riesgo final emerge de la interacción entre bacteria, huésped, ambiente y microbiota, más que de un factor determinante aislado.

La progresión hacia el cáncer se asocia con cambios funcionales de la microbiota, incluyendo alteraciones metabólicas e inflamatorias, y no solo con variaciones taxonómicas en su composición.

La erradicación temprana de *H. pylori* es la estrategia preventiva más efectiva, mientras que la erradicación tardía no elimina completamente el riesgo cuando el microambiente mucoso ya ha sido reprogramado.

Conclusión

Las evidencias actuales respaldan un cambio de paradigma en la comprensión del cáncer gástrico, pasando de un modelo centrado en un patógeno único a una visión integradora basada en interacciones ecológicas complejas. *H. pylori* debe considerarse como el iniciador de una cascada de eventos en la que la interacción con la microbiota distinta a *H. pylori* (microbiota secundaria), el huésped y el ambiente conduce a la transformación neoplásica.

Este enfoque no solo mejora la comprensión de los mecanismos subyacentes de la carcinogénesis gástrica, sino que también tiene implicaciones directas en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, consolidando el papel del microbioma como un componente clave en la medicina traslacional del cáncer gástrico.

Referencias

- Amalia, R., Panenggak, N. S. R., Doohan, D., Rezkitha, Y. A. A., Waskito, L. A., Syam, A. F., Lubis, M., Yamaoka, Y., Miftahussurur, M. (2023). A comprehensive evaluation of an animal model for *Helicobacter pylori*-associated stomach cancer: Fact and controversy. *Helicobacter*, 28(1), e12943. <https://doi.org/10.1111/hel.12943>
- Assumpção, P. P. de, Barra, W. F., Ishak, G., Khayat, A. S., Araújo, T. M. T., Coimbra, F. J. F., Demachki, S., Rabenhorst, S. H. B. (2019). Suicide journey of *Helicobacter pylori* through gastric carcinogenesis: The role of non-*Helicobacter pylori* microbiome and potential consequences for clinical practice. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(9), 1591-1597. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03564-5>
- Bautista, J., Maldonado-Noboa, I., Maldonado-Guerrero, D., Reinoso-Quinga, L., Lopez-Cortes, A. (2025). Microbiome influence in gastric cancer progression and therapeutic strategies. *Frontiers in Medicine*, 12, 1681824. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1681824>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Castaño-Rodríguez, N., Goh, K., Fock, K. M., Mitchell, H. M., Kaakoush, N. O. (2017). Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Scientific Reports*, 7(1), 15957. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16289-2>
- Chen, Z., Li, Y., Zhang, X., Wang, H., Zhao, L., Liu, Q., Sun, J., Zhou, Y. (2025). Microbiota and gastric cancer: From molecular mechanisms to therapeutic interventions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1563061. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1563061>
- Correa, P., Piazuelo, M. B., Wilson, K. T. (2010). Pathology of gastric intestinal metaplasia: Clinical implications. *American Journal of Gastroenterology*, 105(3), 493-498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.728>
- Cover, T. L. & Blanke, S. R. (2005). *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nature Reviews Microbiology*, 3(4), 320-332. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1095>
- Cover, T. L. & Blaser, M. J. (1992). Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *The Journal of Biological Chemistry*, 267(15), 10570-10575. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)50054-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)50054-0)
- Cover, T. L. & Blaser, M. J. (1999). *Helicobacter pylori* factors associated with disease. *Gastroenterology*, 117(1), 257-261. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70575-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70575-5)
- de Klerk, N., Maudsdotter, L., Gebregziabher, H., Saroj, S. D., Eriksson, B., Eriksson, O. S., Roos, S., Linden, S., Sjolinder, H., Jonsson, A. (2016). Lactobacilli reduce *Helicobacter pylori* attachment to host gastric epithelial cells by inhibiting adhesion gene expression. *Infection and Immunity*, 84(5), 1526-1535. <https://doi.org/10.1128/IAI.00163-16>

- de Sablet, T., Piazuolo, M. B., Shaffer, C. L., Schneider, B. G., Asim, M., Chaturvedi, R., Bravo, L. E., Sicinski, L. A., Delgado, A. G., Mera, R. M., Israel, D. A., Romero-Gallo, J., Peek, R. M., Jr., Cover, T. L., Correa, P., Wilson, K. T. (2011). Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. *Gut*, 60(9), 1189-1195. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.234468>
- Díaz-del Arco, C., Fernández-Aceñero, M. J., Ortega-Medina, L. (2024). Molecular classifications in gastric cancer: A call for interdisciplinary collaboration. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2649. <https://doi.org/10.3390/ijms25052649>
- Dorer, M. S., Cohen, I. E., Sessler, T. H., Fero, J., Salama, N. R. (2013). Natural competence promotes *Helicobacter pylori* chronic infection. *Infection and Immunity*, 81(1), 209-215. <https://doi.org/10.1128/IAI.01042-12>
- Dorer, M. S., Sessler, T. H., Salama, N. R. (2011). Recombination and DNA repair in *Helicobacter pylori*. *Annual Review of Microbiology*, 65, 329-348. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090110-102931>
- Ford, A. C., Yuan, Y., Park, J. Y., Forman, D., Moayyedi, P. (2025). Eradication therapy to prevent gastric cancer in *Helicobacter pylori*-positive individuals: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Gastroenterology*, 169(2), 261-276. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.12.033>
- Gebremariam, H. G., Qazi, K. R., Somiah, T., Pathak, S. K., Sjolinder, H., Sverremark Ekstrom, E., Jonsson, A. (2019). *Lactobacillus gasseri* suppresses the production of proinflammatory cytokines in *Helicobacter pylori*-infected macrophages by inhibiting the expression of ADAM17. *Frontiers in Immunology*, 10, 2326. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02326>
- González, C. A., Sala, N., Rokkas, T. (2013). Gastric cancer: Epidemiologic aspects. *Helicobacter*, 18(Suppl. 1), 34-38. <https://doi.org/10.1111/hel.12082>
- Gupta, R. K., Somiah, T., Steinlein, A. C., Jonsson, A. (2025). *Lactobacillus gasseri* suppresses the *Helicobacter pylori*-induced hummingbird phenotype by inhibiting CagA phosphorylation and SHP-2 interaction. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(14), 6718. <https://doi.org/10.3390/ijms26146718>
- Hanafiah, A. & Lopes, B. S. (2020a). Genetic diversity and virulence characteristics of *Helicobacter pylori* isolates in different human ethnic groups. *Infection, Genetics and Evolution*, 78, 104135. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.104135>
- Hanafiah, A., Razak, S. A., Neoh, H. M., Zin, N. M., Lopes, B. S. (2020b). The heterogeneous distribution of *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island reflects different pathologies in a multiracial Malaysian population. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 24(6), 545-551. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.10.005>
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group. (2001). Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*, 49(3), 347-353. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.347>
- 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>
- Ilic, M. & Ilic, I. (2022). Epidemiology of stomach cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 28(12), 1187-1203. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2014). Stomach cancer (Chapter 5.4, pp. 383-391). En B. W. Stewart & C. P. Wild (Eds.), *World Cancer Report 2014*. <https://publications.iarc.who.int/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2024a). Colombia fact sheet. Global Cancer Observatory. <https://www.iarc.who.int/country/colombia/>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2024b). World fact sheet. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.who.int/en>
- Kabamba, E. T., Tuan, V. P., Yamaoka, Y. (2018). Genetic populations and virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Infection, Genetics and Evolution*, 60, 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.02.022>
- Kim, J. S., Chung, S. J., Choi, Y. S., Cheon, J. H., Kim, T. I., Kim, W. H., Kim, H. J. (2016). Clinical outcome of eradication therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gut and Liver*, 10(1), 42-49. <https://doi.org/10.5009/gnl14370>

- Knorr, J., Ricci, V., Hatakeyama, M., Backert, S. (2019). Classification of *Helicobacter pylori* virulence factors: Is CagA a toxin or not? *Trends in Microbiology*, 27(9), 731-738. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.04.010>
- Kochan, P., Chmielarczyk, A., Szymaniak, L., Brykczynski, M., Galant, K., Zych, A., Pakosz, K., Giedrys-Kalemba, S., Lenouvel, E. (2011). *Lactobacillus rhamnosus* administration causes sepsis in a cardiosurgical patient—Is the time right to revise probiotic safety guidelines? *Clinical Microbiology and Infection*, 17(10), 1589-1592. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03314.x>
- Kodaman, N., Pazos, A., Schneider, B. G., Piazzuelo, M. B., Mera, R., Sobota, R. S., Sicinschi, L. A., Shaffer, C. L., Romero-Gallo, J., de Sablet, T., Harder, R. H., Bravo, L. E., Peek, R. M., Jr., Wilson, K. T., Cover, T. L., Williams, S. M., Correa, P. (2014). Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(4), 1455-1460. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318093111>
- Königer, V., Holsten, L., Harrison, U., Busch, B., Loell, E., Zhao, Q., Bonsor, D. A., Roth, A., Kengmo-Tchoupa, A., Smith, S. I., Sundberg, E. J., Haas, R. (2016). *Helicobacter pylori* exploits human CEACAMs via HopQ for epithelial cell adhesion and CagA translocation. *Nature Microbiology*, 1, 16188. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.188>
- La Placa, G., Covino, M., Candelli, M., Gasbarrini, A., Franceschi, F., Merra, G. (2025). Relationship between human microbiome and *Helicobacter pylori*. *Microbiology Research*, 16(1), 24. <https://doi.org/10.3390/microbiolres16010024>
- Lee, Y., Chiang, T., Chou, C., Tu, Y., Liao, W., Wu, M., Graham, D. Y. (2016). Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 150(5), 1113-1124.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>
- Ley, R. E., Peterson, D. A., Gordon, J. I. (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 124(4), 837-848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
- Li, J., Liang, L., Ye, J., Miao, Y., Zhao, K., Tian, Y., Li, X., Li, X., Chen, X., Wen, B., He, Y., Chen, B., Qin, L., Wang, Y., Fu, X. (2025). Gastric microbiota transplantation enhanced the eradication of refractory *Helicobacter pylori* infection by modulating the gastric microbiota: A pilot study. *Microbiology Spectrum*, 13(10), e03263-24. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03263-24>
- Liatsos, C., Papaefthymiou, A., Kyriakos, N., Galanopoulos, M., Doulberis, M., Giakoumis, M., Petridou, E., Mavrogiannis, C., Rokkas, T., Kountouras, J. (2022). *Helicobacter pylori*, gastric microbiota and gastric cancer relationship: Unrolling the tangle. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 14(5), 959-972. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i5.959>
- Llorca, L., Pérez-Pérez, G., Urruzuno, P., Martínez, M. J., Iizumi, T., Gao, Z., Sohn, J., Chung, J., Cox, L., Simon-Soro, A., Mira, A., Alarcon, T. (2017). Characterization of the gastric microbiota in a pediatric population according to *Helicobacter pylori* status. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(2), 173-178. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001383>
- Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., Sitarz, R. (2020). Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4012. <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
- Malfertheiner, P., Megraud, F., Rokkas, T., Gisbert, J. P., Liou, J., Schulz, C., Gasbarrini, A., Hunt, R. H., Leja, M., O'Morain, C., Rugge, M., Suerbaum, S., Tilg, H., Sugano, K., El-Omar, E. M., European *Helicobacter* and Microbiota Study Group. (2022). Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*, 71(9). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
- Mannion, A., Sheh, A., Shen, Z., Dzink-Fox, J., Piazzuelo, M. B., Wilson, K. T., Peek, R. M., Fox, J. G., Suerbaum, S. (2023). Shotgun metagenomics of gastric biopsies reveals compositional and functional microbiome shifts in high- and low-gastric-cancer-risk populations from Colombia, South America. *Gut Microbes*, 15(1), 2186677. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2186677>
- Marshall, B. J., Armstrong, J. A., McGeachie, D. B., Glancy, R. J. (1985). Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *The Medical Journal of Australia*, 142(8), 436-439. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1985.tb113443.x>

- Mayslich, C., Grange, P. A., Dupin, N. (2021). *Cutibacterium acnes* as an opportunistic pathogen: An update of its virulence-associated factors. *Microorganisms*, 9(2), 303. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020303>
- Md Nesran, Z. N., Hanafiah, A., Sukri, A., Mohd Fahami, N. A., Raja Ali, R. A., Lopes, B. S. (2025). Transcriptomic and molecular insights into the response of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* to human neutrophil peptide 1 (HNP-1). *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. <https://doi.org/10.1007/s12602-025-10747-4>
- Mohammadbeigi, M., Peymani, A., Bolori, S., Sotoudeh, S., Samimi, R., Bakhtiari, A., Shegefti, S., Bakht, M., Badri, M., Javadi, A., Nikkhahi, F. (2025). Evaluation of *Helicobacter pylori*-derived outer membrane vesicles on the expression of inflammatory cytokines. *Iranian Journal of Microbiology*, 17(6), 966-976. <https://doi.org/10.18502/ijm.v17i6.20365>
- Muñoz, A. B., Trespalcios-Rangel, A. A., Vale, F. F. (2021). An American lineage of *Helicobacter pylori* prophages found in Colombia. *Helicobacter*, 26(2), e12779. <https://doi.org/10.1111/hel.12779>
- Nakamura, S. & Hojo, M. (2022). Diagnosis and treatment for gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 120. <https://doi.org/10.3390/jcm11010120>
- Nakamura, S. & Matsumoto, T. (2013). *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Recent progress in pathogenesis and management. *World Journal of Gastroenterology*, 19(45), 8181-8187. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8181>
- National Cancer Institute. (2023). Gastric cancer. Patient version. <https://www.cancer.gov/types/stomach>
- Otero-Regino, W.A., Trespalcios-Rangel, A.A., Marulanda-Fernández, H., Rojas-Gualdrón, D.F., Aponte-Martín, D.M., Cañadas-Garrido, R.A., Ibarra-Burgos, J.A., Linares-Ramírez, J.D., Concha-Mejía, A., Sabbagh, L.C. (2025). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos: Actualización 2025. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 40(Supl. 4), 3-32. <https://doi.org/10.22516/25007440.1458>
- Pararajasingam, A. & Uwagwu, J. (2017). *Lactobacillus*: The not so friendly bacteria. *BMJ Case Reports*, 2017, bcr-2016-218423. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218423>
- Parsonnet, J., Friedman, G. D., Vandersteen, D. P., Chang, Y., Vogelstein, J. H., Orentreich, N., Sibley, R. K. (1991). *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 325(16), 1127-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJM199110173251603>
- Peng, L., Guo, Y., Gerhard, M., Gao, J., Liu, Z., Mejias-Luque, R., Zhang, L., Vieth, M., Ma, J., Liu, W., Li, Z., Zhou, T., Li, W., You, W., Zhang, Y., Pan, K. (2023). Metabolite alterations and interactions with microbiota in *Helicobacter pylori*-associated gastric lesions. *Microbiology Spectrum*, 11(4), e05347-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.05347-22>
- Polk, D. B. & Peek, R. M., Jr. (2010). *Helicobacter pylori*: Gastric cancer and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 10(6), 403-414. <https://doi.org/10.1038/nrc2857>
- Ramadan, Y. N., Alatawi, M. N., Albalawi, A. S., Hetta, H. F. (2026). Bacterial contributions to cancer development: Mechanisms, dysbiosis, and cross-cancer associations. *Infectious Agents and Cancer*, 21(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13027-025-00722-7>
- Rasheed, F., Campbell, B. J., Alfizah, H., Varro, A., Zahra, R., Yamaoka, Y., Pritchard, D. M. (2014). Analysis of clinical isolates of *Helicobacter pylori* in Pakistan reveals high degrees of pathogenicity and high frequencies of antibiotic resistance. *Helicobacter*, 19(5), 387-399. <https://doi.org/10.1111/hel.12142>
- Rodríguez-Gómez, E. R., Otero-Regino, W., Monterrey, P. A., Trespalcios-Rangel, A. A. (2020). *cagA* gene EPIYA motif genetic characterization from Colombian *Helicobacter pylori* isolates: Standardization of a molecular test for rapid clinical laboratory detection. *Plos One*, 15(1), e0227275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227275>
- Rokkas, T., Rokka, A., Portincasa, P. (2017). A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Annals of Gastroenterology*, 30(4), 414-423. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0144>
- Rossi, F., Amadoro, C., Colavita, G. (2019). Members of the *Lactobacillus* genus complex (LGC) as opportunistic pathogens: A review. *Microorganisms*, 7(5), 126. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7050126>

- Sanduleanu, S., Jonkers, D., De Bruine, A., Hameeteman, W., Stockbrugger, R. W. (2001). Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: Differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 15(3), 379-388. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00888.x>
- Seeneevassen, L., Bessede, E., Megraud, F., Lehours, P., Dubus, P., Varon, C. (2021). Gastric cancer: Advances in carcinogenesis research and new therapeutic strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3418. <https://doi.org/10.3390/ijms22073418>
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(3), 859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
- Sgamato, C., Rocco, A., Compare, D., Priadko, K., Romano, M., Nardone, G. (2024). Exploring the link between *Helicobacter pylori*, gastric microbiota and gastric cancer. *Antibiotics*, 13(6), 484. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13060484>
- Shen, Z., Dzink-Fox, J., Feng, Y., Muthupalani, S., Mannion, A. J., Sheh, A., Whary, M. T., Holcombe, H. R., Piazzuelo, M. B., Bravo, L. E., Josenhans, C., Suerbaum, S., Wilson, K. T., Peek, R. M., Wang, T. C., Fox, J. G. (2022). Gastric non-*Helicobacter pylori* urease-positive *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus salivarius* isolated from humans have contrasting effects on *H. pylori*-associated gastric pathology and host immune responses in a murine model of gastric cancer. *mSphere*, 7(1), e00772-21. <https://doi.org/10.1128/msphere.00772-21>
- Soliman, N. S., Soliman, M. S., Aziz, H. S. A., El-Kholy, A. A. (2025). Exploring compositional and predicted functional alterations of gut microbiota in *Helicobacter pylori* infection. *Scientific Reports*, 15, 37745. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-22788-4>
- Thrift, A. P., Wenker, T. N., El-Serag, H. B. (2023). Global burden of gastric cancer: Epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 20(6), 338-349. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00747-0>
- Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N., Schlemper, R. J. (2001a). *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *The New England Journal of Medicine*, 345(11), 784-789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa001999>
- Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Mashiba, H., Sasaki, N., Taniyama, K. (2001b). Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acid-suppressive treatment in Japan. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(10), 1345-1352. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00834.x>
- Varon, C., Mégraud, F., Herrero, R. (2023). Stomach cancer. En *World Cancer Report Updates*. International Agency for Research on Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606505/>
- Verma, J., Anwar, M. T., Linz, B., Backert, S., Pachathundikandi, S. K. (2025). Gastric microbiota and *Helicobacter pylori*. *Biomedicines*, 13(1), 61. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010061>
- Wang, L., Peng, F., Peng, C., Du, J. (2021). Gut microbiota in tumor microenvironment: A critical regulator in cancer initiation and development as potential targets for Chinese medicine. *The American Journal of Chinese Medicine*, 49(3), 609-626. <https://doi.org/10.1142/S0192415X21500270>
- Whitmire, J. M., Windham, I. H., Makobongo, M. O., Westland, M. D., Tran, S. C., Pinol, J., Hui, Y., Alkarkoushi, R., Pich, O. Q., McGee, D. J., Piazzuelo, M. B., Melton-Celsa, A., Testerman, T. L., Cover, T. L., Merrell, D. S. (2025). A unique *Helicobacter pylori* strain to study gastric cancer development. *Microbiology Spectrum*, 13(1), e02163-24. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02163-24>
- Wizenty, J. & Sigal, M. (2025). *Helicobacter pylori*, microbiota and gastric cancer: Principles of microorganism-driven carcinogenesis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 22, 296-313. <https://doi.org/10.1038/s41575-025-01042-2>
- Wu, L. W., Jang, S. J., Shapiro, C., Fazlollahi, L., Wang, T. C., Ryeom, S. W., Moy, R. H. (2024). Diffuse gastric cancer: Review. *Targeted Oncology*, 19(6), 845-865. <https://doi.org/10.1007/s11523-024-01097-2>
- Wu, X., Zhu, H., Hu, Y., Zhang, L., Huang, L. (2025). Meta-analysis of *Helicobacter pylori* and the gut microbiome interactions and clinical outcomes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1610523. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1610523>
- Xia, C., Zhou, Q., Meng, X., Chen, Z., Wu, S., Li, P., Gu, Q. (2025). Unveiling the mechanism of *Latilactobacillus sakei* LZ217 cell-free supernatant against *Helicobacter pylori* through metabolomics and network pharmacology. *Food Bioscience*, 64, 105925. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.105925>

- Yamaoka, Y., Saruuljavkhlan, B., Alfaray, R. I., Linz, B.** (2023). Pathogenomics of *Helicobacter pylori*. En S. Backert (Ed.), *Helicobacter pylori and gastric cancer* (Vol. 444). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-47331-9_5
- Yang, I., Woltemate, S., Piazuolo, M. B., Bravo, L. E., Yepez, M. C., Romero-Gallo, J., Delgado, A. G., Wilson, K. T., Peek, R. M., Correa, P., Josenhans, C., Fox, J. G., Suerbaum, S.** (2016). Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Scientific Reports*, 6, 18594. <https://doi.org/10.1038/srep18594>
- Yang, Y., Ji, R., Zhao, X., Cao, X., Wang, Q., Jiang, Q., Zhang, Y., Zheng, W., Wu, X., Yang, A.** (2021). Alterations in gastric mucosal microbiota in gastric carcinogenesis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 8, 754959. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.754959>
- Zeng, R., Gou, H., Lau, H. C. H., Yu, J.** (2024). Stomach microbiota in gastric cancer development and clinical implications. *Gut*, 73(12), 2062-2073. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332815>
- Zhou, S., Li, C., Liu, L., Yuan, Q., Miao, J., Wang, H., Ding, C., Guan, W.** (2023) Gastric microbiota: An emerging player in gastric cancer. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1130001. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1130001>