

Patogénesis de la infección por *Helicobacter pylori*

Pathogenesis of infection due to *Helicobacter pylori*

Lic. Lidice González López, Lic. Boris Luis Rodríguez González

Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* afecta a más del 50 % de la población mundial y constituye la causa principal del desarrollo de afecciones como úlceras gástricas y duodenales, y el cáncer gástrico. Aún así, se conoce que la mayoría de las personas infectadas no desarrollan ninguna de estas enfermedades porque la patogénesis inducida por este microorganismo depende de diferentes factores que incluyen características del hospedero, el ambiente en el que se desarrolla y la cepa infectante. En este trabajo se revisó y actualizó el tema de la patogénesis de la infección por *H. pylori* para ampliar el conocimiento de los principales factores que conducen al desarrollo de las afecciones severas y, por tanto, coadyuvar al mejor tratamiento de esta infección en nuestra población, que tiene alta prevalencia de *H. pylori*.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, patogénesis, hospedero, ambiente, virulencia.

ABSTRACT

Infection due to *Helicobacter pylori* affects to more than 50% of world population and it is the leading cause of development of affections like gastric and duodenal ulcers and the gastric cancer. Even so, it is known that most of persons infected don't developed any of these diseases because of the pathogenesis induced by this microorganism depends of different factors including host features, the environment where it is developed and the infectious strain. In present paper the subject on pathogenesis of infection due to *H. pylori* was reviewed and updated to expand the knowledge of the main factors leading to the development of severe affections and

thus, contribute to a better treatment of this infection in our population, due to the high prevalence of *H. pylori*.

Key words: *Helicobacter pylori*, pathogenesis, host, environment, virulence.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*), es una bacteria gramnegativa espirilada y microaerófila que infecta alrededor del 50 % de la población mundial.¹ La colonización persistente del epitelio gástrico por este microorganismo constituye un importante factor de riesgo en la aparición de varias enfermedades gastroduodenales: gastritis crónica no autoinmune, úlcera gástrica, úlcera duodenal, cáncer gástrico y linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT).¹ Por lo antes expuesto, este patógeno fue clasificado como carcinógeno tipo I para el hombre por la Agencia de Investigaciones del Cáncer en 1994.²

Aunque la infección con *H. pylori* promueve la aparición de diferentes enfermedades gastroduodenales, la mayoría de las personas infectadas no presentan síntomas ni desarrollan esas afecciones y la incidencia de dichas enfermedades varía considerablemente entre las diferentes regiones geográficas.³ Hoy se sabe que este fenómeno se debe a que la patogénesis promovida por este microorganismo está determinada por la compleja interacción de factores del hospedero, ambientales y bacterianos.⁴ Los factores de virulencia de la bacteria pueden causar daño a las células epiteliales directamente o estimular la producción de citocinas proinflamatorias, así se produce un proceso de inflamación que también ocasiona lesiones al tejido gástrico. Este hecho depende a su vez de la predisposición genética del hospedero para dar esta respuesta inmune, así como de las condiciones ambientales en las que se desarrolla el paciente infectado. Este trabajo tiene como objetivos revisar y actualizar el tema de los factores que influyen en el desarrollo de las diferentes enfermedades asociadas a esta infección.

Factores del hospedero

Un proceso patogénico clave en la infección por *H. pylori* es la inducción de una respuesta inflamatoria mucosal persistente, dada por la activación e infiltración de células mononucleares y neutrófilos, así como sus productos, en la mucosa gástrica infectada. Además, la estimulación de la transcripción y la síntesis de varias citocinas proinflamatorias (Ej: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y antiinflamatorias (Ej: IL-4 e IL-10) es también un hecho relevante en la patogénesis de la enfermedad. Se plantea que la intensidad de la misma se incrementa con el desbalance entre estos mediadores de la inflamación y, por tanto, el daño severo en el tejido gástrico.^{5,6} De esta forma, se reconoce la existencia de una predisposición genética ante el desarrollo de atrofia gástrica y cáncer, dado fundamentalmente por la presencia de polimorfismos en los genes que codifican para algunas de estas citocinas.⁷

Los principales estudios en este sentido han centrado su atención en la IL-1 β y su receptor IL-1RN, porque además de ser una reconocida citocina proinflamatoria,

constituye un potente inhibidor de la secreción ácida del estómago, proceso precursor de la atrofia y la hipoclorhidria.⁵ La presencia de los alelos IL-1 β -31*C, IL-1 β -511*T e IL-1RN*2 ha sido asociada con un alto incremento en la producción de IL-1 β así como con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, en varias poblaciones del mundo.⁸ En el caso del TNF- α , citocina proinflamatoria, que induce la transcripción de otras citocinas y quimiocinas que amplifican la cascada inflamatoria contra la infección y que también, aunque menos potente que la IL-1 β , disminuye la secreción de ácido gástrico, se reporta que la presencia del alelo TNF-308*A constituye un alto riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, así como que el alelo TNF-238*A parece tener una función protectora en este sentido.⁹ La citocina IL-8, mediador central de la respuesta inflamatoria ante *H. pylori*, también presenta un polimorfismo común de un nucleótido en la región del promotor (IL-8-251*A) que aparece asociado al incremento en la expresión de la IL-8 que, a su vez, se ha relacionado con el riesgo de padecer enfermedades como cáncer de próstata, colorrectal, gástrico y sarcoma de Kaposi.⁶ Recientemente se ha reportado, además, que diferentes polimorfismos en los genes de las citocinas proinflamatorias IL-2 (-330, -384) e IL-6(-174, -572, y -597), así como en las citocinas antiinflamatorias IL-4 (-168, -590, y -33) e IL-10 (-592, -819, -1082) están asociados también con un alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico.^{6,10}

En general, la inflamación mucosal producida por *H. pylori* es mayor en pacientes que presentan alelos que incrementan la producción de citocinas proinflamatorias y alelos que disminuyen la producción de citocinas antiinflamatorias, de lo cual resulta un mayor riesgo de desarrollar cáncer y úlcera gástrica. En contraste, los portadores de alelos que disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias y alelos que aumentan la producción de citocinas antiinflamatorias desarrollan una inflamación más leve y tienen menor tendencia a desarrollar enfermedades premalignas y malignas.⁶

Factores ambientales

Las condiciones ambientales que rodean los individuos infectados con *H. pylori* también se consideran de gran importancia en el desarrollo de la infección y la aparición de las diversas enfermedades. Varios factores de esta índole como: la dieta y la coinfección parasitaria han sido asociados con un incremento en el riesgo de desarrollar afecciones severas en los pacientes infectados.^{11,12}

Se ha demostrado que durante la inflamación producida por *H. pylori*, gran cantidad de radicales libres, que incluyen especies reactivas del oxígeno, son producidos por células del sistema inmune en los tejidos afectados. El exceso de estos compuestos, causa gran daño histológico ya que afecta la estructura de moléculas como el ADN y las proteínas.^{11,13} Las vitaminas antioxidantes (carotenoides, vitamina C y vitamina E) tienen la capacidad de reducir los niveles de radicales libres en estos tejidos ya que previenen la formación de agentes cancerígenos como por ejemplo las nitrosaminas y neutralizan la acción de los que ya se han formado, lo cual a su vez reduce el riesgo de formación de tumores.¹¹ Es por esto, que las dietas bajas en vitaminas antioxidantes y otros micronutrientes presentes en frutas y vegetales frescos se ha reconocido como un importante factor nutricional en el desarrollo de gastritis atrófica.^{11,13} Por el contrario, el excesivo consumo de sales en los alimentos, sobre todo de carnes curadas con sales de nitrógeno, contribuye a la formación de estos agentes cancerígenos, lo cual a su vez potencia el daño al epitelio gástrico producido por *H. pylori*. Así mismo ocurre con el hábito de fumar, varios estudios epidemiológicos indican la asociación positiva del cigarro y las diferentes enfermedades gastrointestinales, por el fuerte daño oxidativo que produce el humo del cigarro al ADN.¹¹

La atrofia gástrica, la metaplasia intestinal y el cáncer gástrico están asociados con una vigorosa respuesta inmune del tipo celular (Th1), que resulta en una inflamación crónica que causa gran daño al epitelio gástrico.¹⁴ Se ha observado que la coinfección de *H. pylori* con determinados helmintos u otros tipos de parásitos, puede balancear esta respuesta hacia el tipo humoral (Th2), efecto que a su vez disminuye el riesgo de aparición de afecciones severas como las mencionadas anteriormente.^{12,15} Varios estudios plantean que este paradigma Th1/Th2, puede constituir una de las mejores explicaciones para las variaciones geográficas en la aparición de cáncer gástrico.^{8,12} Por otra parte, se ha observado además que la coinfección de *Helicobacter felis* con *Toxoplasma gondii* (un potente inductor de respuestas Th1) tiene el efecto contrario al de la infección con helmintos e incrementa la carcinogénesis gástrica, hecho que refuerza la hipótesis planteada.¹⁶

Factores bacterianos

El potencial patogénico de las cepas circulantes de *H. pylori* ha sido considerado desde el inicio de los estudios como un factor decisivo en la evolución de la infección. *H. pylori* posee gran diversidad genética entre aislados clínicos, la presencia de determinados genotipos es considerada como una ventaja selectiva así como una herramienta importante para predecir las diferentes afecciones gástricas. Los principales genes de virulencia de *H. pylori* son generalmente clasificados en 3 categorías: 1. los genes cepa-específicos, como los del islote de patogenicidad *cag* (*cagPAI*) y los localizados en las regiones de plasticidad (Ej: *jhp0947* y *dupA*); 2. los genes de fase variable (Ej: *babA*, *oipA*, *sabA* y *hopZ*) y 3. los genes de estructura variable (Ej: *vacA* y la región hipervariable del gen *cagA*).¹⁷

Los principales estudios de los factores de patogenia de *H. pylori* han centrado su atención fundamentalmente en aquellos que aparecen y se expresan diferencialmente en las cepas más patogénicas. Entre estos, los más estudiados han sido: las proteínas CagA y VacA; las diferentes OMPs que contribuyen a la virulencia; así como recientemente los genes de las zonas de plasticidad.

Proteína codificada por el gen A asociado a la citotoxina (CagA)

La proteína CagA es el primer antígeno de *H. pylori* que fue asociado a enfermedades gástricas y el marcado interés generado por ella se debió inicialmente a su inmunodominancia en pruebas serológicas.¹⁸ El gen que codifica para esta proteína (*cagA*) se ubica en el extremo 3' del islote de patogenicidad (*cagPAI*) el que a su vez contiene alrededor de 32 genes que codifican para un conjunto de proteínas que conforman un sistema de secreción tipo IV (T4SS), que introduce la proteína CagA en el citoplasma de las células epiteliales. No todas las cepas de *H. pylori* poseen esta estructura en su genoma, y las que lo portan son consideradas más virulentas, ya que la integridad de esta estructura genética es esencial para el transporte óptimo de la proteína bacteriana al interior de las células del epitelio gástrico.¹⁹

En el interior de la célula epitelial, la proteína CagA puede ser fosforilada por quinasas celulares de la familia de las SRC-quinasas, en sitios puntuales denominados EPIYA, por la secuencia aminoacídica que poseen.²⁰ Existen variantes de estos motivos según los aminoácidos que los flanquean: EPIYA-A, B, C y D. Las cepas occidentales contienen típicamente los motivos A, B y de 1 a 3 repeticiones del motivo C, mientras que las cepas del Este asiático contienen los motivos A, B y, usualmente, un motivo D.²⁰ Una vez fosforilada, CagA interactúa con determinadas proteínas que poseen dominios específicos de unión a tirosinas fosforiladas como la tirosin-fosfatasa SHP-2.²¹ Este patrón de interacción activa diferentes cascadas de señalización, cuya alteración puede provocar un desarrollo celular anormal, caracterizado por

reordenamiento del citoesqueleto celular, una excesiva proliferación, elongación y motilidad de las células epiteliales, además de promover la apoptosis.²¹

La proteína CagA tiene otros efectos en la célula que son independientes de esta fosforilación. Se ha reportado que la proteína de adhesión celular E-cadherina, el receptor del factor de crecimiento en hepatocitos c-Met, la fosfolipasa PLC- γ , la proteína adaptadora Grb2 y la quinasa Par1, interactúan con CagA en su forma no fosforilada.²² Estas interacciones independientes de la fosforilación inducen principalmente ruptura de las uniones estrechas y las adherentes, pérdida de la polaridad celular y respuestas proinflamatorias y mitogénicas.²²

Numerosos estudios han correlacionado la infección con cepas cagA-positivas con el riesgo de desarrollar úlcera péptica así como cáncer gástrico.²³ En el Consenso III de Maastricht 2005, elaborado por el grupo europeo para el estudio del *H. pylori* y especies relacionadas, se concluyó de forma categórica que existe una estrecha relación entre la infección con *H. pylori* y el cáncer gástrico, y que es un hecho que cepas de *H. pylori* cagA-positivas incrementan aún más este riesgo.²⁴ Estudios *in vitro* han mostrado que la señalización inducida por CagA fosforilada vía SHP-2 es una etapa crucial en la carcinogénesis inducida por *H. pylori*.²¹ Ohnishi y otros²⁵ reportaron en 2008 la primera prueba de que CagA tiene la capacidad de inducir tumores *in vivo*, mediante el empleo de animales transgénicos que expresaban esta proteína. Con este estudio se demostró que, definitivamente, CagA constituye una oncoproteína. Desde entonces se han realizado numerosos estudios en esta dirección. Así fue confirmado en animales transgénicos que la CagA de cepas del Este asiático es más oncogénico que el CagA de cepas occidentales,²⁶ así como que el número de motivos EPIYA-C del CagA de cepas occidentales incrementa el riesgo de desarrollar cáncer gástrico y lesiones premalignas *in vivo* y correlaciona con el grado de fosforilación de CagA y la magnitud de alteraciones celulares *in vitro*.²⁷

Citotoxina vacuolizante (VacA)

La proteína VacA es una de las principales toxinas de *H. pylori* y uno de los factores de virulencia que más se ha visto asociado a la incidencia de enfermedades gástricas severas, en conjunto con CagA y BabA. Al interactuar con las células epiteliales esta toxina induce la formación de vacuolas, con lo cual altera las funciones normales que ocurren en la vía endocítica, ya que facilita la liberación de hidrolasas al medio extracelular, lo que a su vez afecta la integridad del epitelio gástrico y la degradación de ligandos exógenos. La VacA también tiene la capacidad de unirse a la membrana interna de las mitocondrias, de esta manera afecta la polarización de la misma, y promueve la liberación del citocromo c, lo que desencadena la cascada pro-apóptótica de la caspasa III.^{28,29} Por otra parte, al atravesar la barrera epitelial puede interactuar con otros linajes celulares, particularmente del sistema inmune, con lo cual se afectan diversos procesos de la activación de dicho sistema.²⁹

Esta proteína está compuesta por 2 subunidades (p33 y p55) y es codificada por el gen polimórfico vacA presente en todas las cepas de *H. pylori*. La variabilidad del gen vacA entre cepas parece estar limitada fundamentalmente a las regiones N-terminal (s) y media (m).²⁹ El análisis de la presencia de las distintas combinaciones genotípicas de estas regiones con la aparición de las diferentes enfermedades, ha revelado que el genotipo s1m1 causa mayor daño celular que el s1m2, mientras que los genotipos s2m2 y el, raramente encontrado, s2m1 no resultan tóxicos.^{30,31}

Recientemente, se identificó un nuevo sitio polimórfico dentro del gen vacA, designado como región intermedia (i), por la posición que ocupa entre las regiones s y m, de la cual se han descrito las variantes i1 e i2.³² En el estudio anterior se observó

que, al menos en cepas occidentales, aquellas con genotipo s1m1 son exclusivamente i1, mientras que las s2m2 son exclusivamente i2; además, se mostró que las cepas i1 incluían todas las cepas s1m1 así como las s1m2 que poseen una elevada actividad vacuolizante. Por otra parte, se encontró que existía una asociación altamente significativa entre el alelo i1 y el cáncer gástrico en los pacientes estudiados, y que solo este alelo del gen aparecía como marcador independiente de esta enfermedad.³² Similares hallazgos se obtuvieron en estudios más recientes,^{23,33,34} aunque en contraste con estos resultados, en un estudio donde fueron analizadas cepas asiáticas, porque la mayoría eran de genotipo i1, no se demostró asociación alguna entre este alelo y las afecciones más severas.³⁵ Aún así, los resultados sugieren que la tipificación de la región i podría ser suficiente para la identificación de las formas patogénicas de vacA (al menos en cepas occidentales), lo cual podría a su vez ser muy útil en la prevención del cáncer.

Proteínas de membrana externa (OMPs)

La adherencia de *H. pylori* a la mucosa gástrica es considerada de gran importancia en la colonización inicial así como en la persistencia de este patógeno en el estómago humano. El análisis sistemático de los genomas de las cepas secuenciadas de *H. pylori* ha confirmado la existencia de 5 grandes familias de OMPs que comprenden 4 % del genoma de la bacteria.³⁶ Varios miembros de esta familia de proteínas, como: la proteína de adhesión a los antígenos de Lewis B (BabA), la proteína inflamatoria de membrana externa (OipA), la adhesina de unión a ácido siálico (SabA), la lipoproteína asociada a la adherencia (AlpA y AlpB), y HopZ, funcionan como factores de adherencia y median el tropismo de *H. pylori* por el tejido gástrico.³⁶

La adhesina mejor caracterizada de *H. pylori* es BabA, la cual interactúa con la célula epitelial a través de los antígenos de Lewis B fucosilados que forman parte del glicocáliz de la membrana del epitelio gástrico.³⁶ En estudios de pacientes con desórdenes gastroduodenales se ha establecido la correlación de la presencia del alelo patogénico (babA2) con la aparición de úlcera duodenal, cáncer gástrico, lesiones premalignas y metaplasia intestinal.³⁷ En un estudio reciente, Ohno y otros,³⁸ analizaron el efecto de la expresión de BabA durante la infección de *H. pylori* en un modelo animal. Los resultados mostraron que la expresión del gen estaba ausente ya a los 6 meses posinfección y que no existían grandes diferencias en la colonización entre la infección con cepas que expresaban la proteína y cepas que no la expresaban. Sin embargo, en la infección con las cepas que si expresaban la proteína se observaron cambios histológicos e incremento en la infiltración de células inflamatorias, este hecho sugiere que la expresión de babA contribuye al daño mucosal severo. El mecanismo mediante el cual ocurre este proceso es aún desconocido y serán necesarios estudios futuros para investigar cómo funciona el complejo BabA-receptor durante la interacción de *H. pylori* y la mucosa gástrica.

Otra OMP involucrada en los mecanismos de inflamación inducidos por la infección de *H. pylori* es la codificada por el gen oipA. La expresión de oipA está regulada a través de un mecanismo de fase variable que depende del número de repeticiones CT presentes en la región que codifica para el péptido señal.³⁹ Algunos estudios han establecido una correlación significativa entre la presencia del alelo activo de este gen y el desarrollo de úlcera duodenal y cáncer gástrico, así como también con un incremento *in vitro* de los niveles de secreción de IL-8;^{40,41} no obstante, otras investigaciones no han encontrado estas asociaciones.⁴² Los estudios en modelos animales fundamentan la relación entre la proteína y la inflamación,⁴⁰ mientras que por otra parte se indica que OipA también está involucrada en la adherencia⁴³ y en la activación de algunas vías de señalización celular que intervienen en la organización del citoesqueleto y la motilidad celular.⁴⁴ La función de esta proteína no ha sido

elucidada y no se han desarrollado estudios en los últimos tiempos en este sentido, por lo cual, su relación definitiva con la patogénesis aún es un hecho por demostrar.

Zonas de plasticidad

Según estudios comparativos de las cepas cuyos genomas han sido secuenciados, se ha comprobado que cerca de la mitad de los genes cepa-específicos de *H. pylori* se encuentran localizados en regiones denominadas *zonas de plasticidad*.¹⁷ Estudios recientes proponen que estas zonas son elementos transponibles que pueden afectar el fenotipo bacteriano y que influyen en la patogénesis. Se plantea, también, que estas zonas aparecen en las cepas secuenciadas como complejos mosaicos remanentes de transposones, formados por múltiples inserciones y deleciones espontáneas de los complejos. El conocimiento acerca de la función de los genes contenidos en estas zonas es muy incipiente y se plantea que puedan codificar para un conjunto de proteínas que formen parte de sistemas de secreción como el cagPAI.^{17,45}

Entre los genes más estudiados en estas zonas de plasticidad, dada su asociación con la aparición de enfermedades severas se encuentra el llamado gen promotor de la úlcera duodenal (dupA). Lu y otros,⁴⁶ describieron por primera vez, en 2005, este gen como factor de virulencia pues fue encontrado, en cepas de pacientes de Korea, Japón y Colombia, que existía una asociación significativa entre la presencia del gen y la incidencia de úlcera duodenal, además, que la presencia del gen parecía constituir un factor de protección contra la atrofia, la metaplasia intestinal y el adenocarcinoma gástrico. El gen dupA es el primer factor genético de *H. pylori* que aparece asociado a una enfermedad específica, de ahí que sea considerado como un marcador de virulencia enfermedad-específico. Aún así, su importancia en la enfermedad señalada es controversial entre los diferentes estudios llevados a cabo en estos últimos años.⁴⁸⁻⁵¹ Shiota y otros⁴⁷ publicaron, en 2010, un estudio donde, basados en el método de meta-análisis, examinaron la relación entre el gen dupA y la aparición de las diferentes enfermedades gastroduodenales. Aunque en varios de los estudios incluidos no apareció la asociación indicada, el meta-análisis confirmó lo observado en el reporte original de 2005. Se encontró que la presencia del gen se asocia con la úlcera duodenal, especialmente en países asiáticos. La no aparición de asociación en varios de los estudios analizados se asocia fundamentalmente a diferencias en la definición del diagnóstico de las úlceras, el uso de drogas que las causen o las curen y a deficiencias en la detección del gen dupA intacto, hecho reportado previamente en la revisión de Yamaoka y otros,¹⁷ en 2008.

El gen dupA comprende 2 marcos de lectura abiertos (jhp0917 y jhp0918), que en la mayoría de las cepas aparece como uno solo, dada la inserción de 1pb (C o T) lo cual genera un único gen.¹⁷ En algunos estudios, los investigadores emplean solamente un par de oligonucleótidos para la detección de jhp0917 y jhp0918, cuando se recomienda el uso de múltiples pares de oligonucleótidos. Además, en muchos reportes no se considera la presencia de la inserción, lo cual es un criterio fundamental de la presencia del gen intacto. Aún así, también han sido reportadas varias mutaciones que pueden afectar la expresión del gen, por lo que se plantea que en el futuro será mejor detectar la presencia de la proteína por técnicas de inmunoblot.¹⁷ Aunque el estudio de dupA se encuentra aún en una etapa temprana, se ha mostrado que constituye un homólogo del gen virB4, que codifica para un componente del T4SS de *Agrobacterium tumefaciens* y que en la región donde se localiza dupA existen otros homólogos de los genes *vir*. De esta forma se reconoce la posible existencia de otro T4SS similar al cagPAI, el cual ha sido nombrado recientemente tfs3a (si contiene a dupA) y tfs3b (si no lo contiene).⁴⁷ Estas observaciones sugieren que solo las cepas que poseen dupA intacto y formen un T4SS

pueden estar involucradas en la aparición de las enfermedades. De modo que de ahora en adelante detectar la presencia de DupA/dupA no sería suficiente para establecer dicha relación.

Los estudios epidemiológicos aquí revisados indican que la patogénesis de *H. pylori* está definida por un fenómeno multifactorial que depende tanto de las características del hospedero, como del ambiente en el que este se desarrolla, y que además participa la virulencia de la cepa infectante. Hoy en día, las investigaciones centran su atención en aquellos factores que dentro de cada una de estas categorías se han asociado con un incremento en el riesgo de padecer enfermedades más severas. En el caso del hospedero, los polimorfismos en los genes que codifican para las citocinas que intervienen en el proceso de inflamación inducido por la infección, y especialmente los relacionados con la IL-1 β y su receptor IL-1RN son los más reconocidos. En el caso del ambiente, los factores dietarios y la coinfección con determinados parásitos, en especial algunos helmintos que pueden incrementar o contrarrestar el daño a la mucosa gástrica causado por la bacteria, han mostrado una mayor asociación. Finalmente, y de gran importancia también, los atributos patogénicos con el que cuenta la bacteria que ocasiona daño físico directo o indirecto al tejido gástrico, así como en algunos casos cambios epigenéticos serios que conducen a la pérdida de su función, son los más relacionados con la aparición de las enfermedades severas. Entre estos atributos los más relevantes son las citotoxinas CagA y VacA, las adhesinas BabA y OipA, y la proteína de más reciente estudio DupA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Go MF. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection [Review article]. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:3-15.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Sci Publ. 2002;155:1-781.
4. Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori* induced gastro-duodenal diseases. Ann Rev Pathol Mech Dis. 2006;1:6396.
5. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB et al. Increased Risk of Noncardia Gastric Cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology. 2003;124:1193-201.
6. Sugimoto M, Yamaoka Y, Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. World J Gastroenterology. 2010;16(10):1188-200.
7. Kim N, Park YS, Cho S, Lee HS, Choe G, Kim IW, et al. Prevalence and Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in a Korean Population Without Significant Gastroduodenal Disease. Helicobacter. 2008;13(4):245-55.
8. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest. 2007;117(1):60-9.

9. Lu W, Pan K, Zhang L, Lin D, Miao X, You W. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis*. 2005;26(3):631-6.
10. Shanks AM, El-Omar E. *Helicobacter pylori* infection, host genetics and gastric cancer. *J Dig Dis*. 2009;10:15764.
11. Izzotti A, Durando P, Ansaldi F, Gianiorio F, Pulliero A. Interaction between *Helicobacter pylori*, diet, and genetic polymorphisms as related to non-cancer diseases. *Mutation Research*. 2009;667:142-57.
12. Cherian S, Burgner DP, Cook AG, Sanfilippo FM, Forbes DA. Associations Between *Helicobacter pylori* Infection, Co-Morbid Infections, Gastrointestinal Symptoms, and Circulating Cytokines in African Children. *Helicobacter*. 2010;15:88-97.
13. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10:75-83.
14. Bergman MP, Engering A, Smits HH, van Vliet SJ, van Bodegraven AA, Wirth HP, et al. *Helicobacter pylori* modulates the T helper cell 1/T helper cell 2 balance through phase-variable interaction between lipopolysaccharide and DC-SIGN. *J Exp Med*. 2004;200(8):979-90.
15. Whary MT, Sundina N, Bravo LE, Correa P, Quinones F, Caro F, & Fox JG. Intestinal Helminthiasis in Colombian Children Promotes A Th2. Response to *Helicobacter pylori*: Possible Implications for Gastric Carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(6):1464-9.
16. Li H, Stoicov C, Cai X, Wang TC, Houghton J. *Helicobacter* and gastric cancer disease mechanisms: host response and disease susceptibility. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5(6):459.
17. Yamaoka Y. Roles of the plasticity regions of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal pathogenesis. *J Med Microbiol*. 2008;57:545-53.
18. Tummuru MK, Cover TL, Blaser MJ. Mutation of the cytotoxin-associated *cagA* gene does not affect the vacuolating cytotoxin activity of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 1994;62:2609-13.
19. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol*. 2008;10(8):157381.
20. Covacci A, Rappuoli R. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: trojan horses for the host cells. *J Exp Med*. 2000;191:587-92.
21. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science*. 2002;295:683-6.
22. Hatakeyama M. Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Oncogene*. 2008;27:7047-54.

23. Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* Polymorphisms. *Gastroenterology*. 2008;135:91-9.
24. Malfertheiner P MFOMC. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Summary of the Maastricht III 2005 consensus report. *Business Briefing: European Gastroenterology Review*, 2005. pp. 5963.
25. Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, Sawa H, Miura M, Matsui A, et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(3):1003-8.
26. Miura M, Ohnishi N, Tanaka S, Yanagiya K, Hatakeyama M. Differential oncogenic potential of geographically distinct *Helicobacter pylori* CagA isoforms in mice. *Int J Cancer*. 2009;125:2497504.
27. Schneider BG, Peng DF, Camargo MC, Piazuolo MB, Sicinski LA, Mera R, et al. Promoter DNA hypermethylation in gastric biopsies from subjects at high and low risk for gastric cancer. *Int J Cancer*. 2010;127:258897.
28. Willhite DC, Blanke SR. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin enters cells, localizes to the mitochondria, and induces mitochondrial membrane permeability changes correlated to toxin channel activity. *Cell Microbiol*. 2004;6:143-54.
29. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3:32032.
30. Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science*. 2003;301:1099-102.
31. Letley DP, Rhead JL, Twells RJ, Dove B, Atherton JC. Determinants of non-toxicity in the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem*. 2003;278:26734-41.
32. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Hosseini ME, Atherton JC. A new *Helicobacter pylori* Vacuolating Cytotoxin Determinant, the Intermediate Region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology*. 2007;133:926-36.
33. Sugimoto HM, Zali MR, Yamaoka Y. The association of *vacA* genotypes and *Helicobacter pylori* related gastroduodenal diseases in the Middle East. *Eur J Clin Microbiol Infect*. 2009;28:122736.
34. Hussein NR, Mohammadi M, Talebkhan Y, Doraghi M, Letley DP, Muhammad MK, et al. Differences in Virulence Markers between *Helicobacter pylori* Strains from Iraq and those from Iran: Potential of regional differences in *H. pylori*-Associated Disease. *J Clin Microbiol*. 2008;46(5):1774-9.
35. Ogiwara H, Graham D, Yamaoka Y. *vacA* *i*-Region Subtyping. *Gastroenterology*. 2008;134(4):1267-7.
36. Yamaoka Y. Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(27):4265-72.

37. Fujimoto S, Ojo O, Arnqvist A, Wu JY, Odenbreit S, Haas R, et al. *Helicobacter pylori* BabA Expression, Gastric Mucosal Injury, and Clinical Outcome. 2007;5:4958.
38. Ohno T, Vallström A, Rugge M, Ota H, Graham DY, Arnqvist A, Yamaoka Y. Effects of Blood Group Antigen-Binding Adhesin Expression during *Helicobacter pylori* Infection of Mongolian Gerbils. J Infect Dis. 2011;203(5):726-35.
39. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:7533-8.
40. Yamaoka Y, Kikuchi S, El Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori oipA* in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. Gastroenterol. 2002;123:414-24.
41. Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S et al. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. Gut. 2006;55(6):77581.
42. de Jonge R, Pot RG, Loffeld RJ, van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. The functional status of the *Helicobacter pylori* sabB adhesin gene as a putative marker for disease outcome. Helicobacter. 2004;9(2):15864.
43. Dossumbekova A, Prinz C, Mages J, Lang R, Kusters JG, Arnoud HM, et al. *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and Bacterial Pathogenicity: Genetic and Functional Genomic Analysis of *hopH* Gene Polymorphisms. J Infect Dis. 2006;194:1346-55.
44. Fazal HT, Graham DY, Yamaoka Y. OipA plays a role in *Helicobacter pylori*-induced focal adhesion kinase activation and cytoskeletal re-organization. Cel Microbiol. 2008;10(4):100820.
45. Kersulyte D, Lee W, Subramaniam D, Anant S, Herrera P, Cabrera L, et al. *Helicobacter Pylori*'s Plasticity Zones Are Novel Transposable Elements. PLoS one. 2009;4(3):e6859.
46. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol. 2005;128:833-48.
47. Shiota S, Matsunari O, Watada M, Hanada K, Yoshio Yamaoka. Systematic review and meta-analysis: the relationship between the *Helicobacter pylori* *dupA* gene and clinical outcomes. Gut Pathogens. 2010;2(1):13.
48. Douraghi M, Mohammadi M, Oghalaie A, Abdirad A, Mohagheghi M, Hosseini M, et al. *dupA* as a risk determinant in *Helicobacter pylori* infection. J Med Microbiol. 2008;57:554-62.
49. Gomes L, Rocha G, Rocha A, Soares T, Oliveira C, Bittencourt P, Queiroz D. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection with *dupA*-positive strains and gastroduodenal diseases in Brazilian patients. Int J Med Microbiol. 2008;298:223-30.

50. Schmidt H, Andres S, Kaakoush N, Engstrand L, Eriksson L, Goh K, et al. The prevalence of the duodenal ulcer promoting gene (*dupA*) in *Helicobacter pylori* isolates varies by ethnic group and is not universally associated with disease development: a case-control study. Gut Pathog. 2009;1:5.

51. Nguyen L, Uchida T, Tsukamoto Y, Kuroda A, Okimoto T, Kodama M, et al. *Helicobacter pylori dupA* gene is not associated with clinical outcomes in the Japanese population. Clin Microbiol Infect. 2010;16:1264-9.

Recibido: 27 de abril de 2011.

Aprobado: 10 de junio de 2011.

Lic. Lidice González López. Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ave. 25 y 158, Cubanacán, Playa, AP 6412, La Habana, Cuba. boris.rodriquez@cnic.edu.cu