



Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad

Estrella Cervantes-García*

Palabras clave:

Helicobacter pylori, patogénesis, virulencia, ambiente.

Key words:

Helicobacter pylori, pathogenesis, virulence, environment.

* Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:
Dra. Estrella Cervantes-García
Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.
5º Piso del Edificio de Investigación, Cubículo 1.
Tel: 56232134,
Cel. 5521918733
E-mail:
estrellacervantes@yahoo.com

RESUMEN

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa microaerofílica que coloniza el estómago de los humanos. La infección por *H. pylori* afecta a más de 50% de la población mundial y es la causa principal de enfermedades como úlceras gástricas y duodenales, y cáncer gástrico. En México, la erradicación de la infección por *H. pylori* es una prioridad por la elevada seroprevalencia que hay; sin embargo, existe poca información acerca de las tasas de resistencia a antibióticos en aislamientos de *H. pylori* en nuestro país. El incremento en la resistencia a antibióticos constituye un problema mundial que dificulta el tratamiento de las infecciones por esta bacteria. Se conoce que la mayoría de las personas infectadas no presentan síntomas debido a que la patogénesis que desarrolla este microorganismo depende de diferentes factores de virulencia, que incluyen características del hospedero y el ambiente en que se desarrolla. El objetivo de este trabajo fue revisar y actualizar nuestro conocimiento sobre los mecanismos de patogenia y factores de virulencia involucrados en las enfermedades por *H. pylori* que conducen al desarrollo de infecciones severas y, por tanto, ayudar en el tratamiento eficaz para erradicar la infección en nuestra población, que tiene alta prevalencia de *H. pylori*.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a Gram-negative microaerophilic bacteria that inhabits the stomach of humans. *H. pylori* is the causal agent of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in Mexico is a priority due to the elevated seroprevalence; however, there is very little information about antibiotic resistance rates in *H. pylori* isolates in our country. The increased prevalence of antibiotic resistance has become a worldwide problem and makes the treatment of *H. pylori* infection difficult. Infection due to *H. pylori* affects more than 50% of the world population and is the leading cause of development of affections like gastric and duodenal ulcers, and gastric cancer. It is known that most infected people do not develop any of these diseases because the pathogenesis induced by this microorganism depends on different factors, including the host features, the environment where it is developed and the infectious strain. This work reviews and updates our knowledge on the pathogenesis of the infection due to *H. pylori* and the main virulence factors leading to the development of severe affections, and thus, contributes to a better treatment of this infection in our population, which presents a high prevalence of *H. pylori*.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria Gram negativa de forma espiralada o helicoidal, microaerofílica, que presenta de dos a seis flagelos, lo que le da gran movilidad; es considerada una bacteria exigente, ya que requiere de medios suplementados para su crecimiento (figura 1). *H. pylori* posee una gran capacidad para sobrevivir en uno de los ambientes más inhóspitos de nuestro organismo: el estómago, que presenta un medio extremadamente ácido, con un pH inferior a 4. La acidez del estómago es uno de los mecanismos de defensa de nuestro organismo contra las bacterias que son ingeridas con los alimentos. Pocos son los seres vivos que logran sobrevivir en un ambiente tan ácido. No obstante, *H. pylori* presenta factores de patogenicidad que

le permiten adaptarse al medio, produciendo sustancias que neutralizan los ácidos y formando una especie de nube protectora a su alrededor, lo que permite a la bacteria diseminarse dentro del estómago hasta encontrar un sitio para adherirse. Además de esta protección, *H. pylori* logra superar la barrera de moco que el estómago posee para protegerse de la acidez adhiriéndose al moco, área debajo de la mucosa, donde la acidez es menos fuerte. Esta capa es esencial para la protección del estómago, pues impide que el ácido clorhídrico agrede a su mucosa. Uno de los retos de la investigación de *H. pylori* es la identificación de los factores de virulencia predictivos de infección. Se han propuesto varios de ellos, como los genes *cagA*, *vacA* y *babA*, entre otros. Aunque se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad ulcerosa péptica, adenocarcinoma gástrico o

Recibido:
01/04/2016
Aceptado:
12/05/2016



Figura 1. *Helicobacter pylori* y flagelos.

linfoma tipo MALT, ninguno de ellos implica por sí mismo el desarrollo de una enfermedad en concreto. Los factores de virulencia son productos bacterianos o estrategias que contribuyen a la patogenicidad. *H. pylori* origina una fuerte respuesta inmune, humoral y celular en la mucosa gástrica del hospedero, aunque con esto no consigue eliminar la infección; además, produce daños en el epitelio gástrico. Tras la colonización, *H. pylori* libera sustancias tóxicas que estimulan la respuesta inmunológica local, en la que fundamentalmente participan neutrófilos.¹⁻⁴

A pesar de la gran incidencia de infección por *H. pylori* a nivel mundial, no todas las personas infectadas por este patógeno desarrollarán una enfermedad. Al parecer, el resultado de una patología gástrica es la suma de varios factores, como la predisposición genética del hospedero a desarrollar una úlcera o cáncer gástrico, el genotipo de la cepa que se encuentra colonizando la mucosa gástrica y el medio ambiente.⁴⁻⁶

Existen estudios donde han mostrado una variabilidad de cepas de *H. pylori* que son más agresivas y cepas menos dañinas; esto explica, en parte, la ocurrencia de síntomas en pocas personas. Además, no todas las cepas de *H. pylori* presentan los mismos factores de patogenicidad. Los síntomas que se presentan cuando hay infección por *H. pylori* son dolor, quemazón en la parte superior del abdomen, sensación de hinchazón del estómago, saciedad rápida del hambre —por lo general, después de comer—, náuseas, vómitos, heces oscuras y anemia.^{7,8}

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

A pesar de los millones de personas que están colonizadas por *H. pylori*, sólo una pequeña parte están infectadas con *H. pylori* y desarrollan síntomas clínicos. Esto implica una

vía multifactorial¹⁰ en el desarrollo de la enfermedad. *H. pylori* tiene diversos factores que le permiten colonizar el estómago y permanecer por largos periodos de tiempo.^{11,12} La heterogeneidad genética de las cepas resulta en una variación de la composición de los factores de virulencia,⁹ que pueden ser los requeridos para iniciar la colonización del hospedero, los involucrados en la persistencia (evitando la respuesta inmune del hospedero) y los que ocasionan daños al tejido del hospedero.¹⁰

La infección por *H. pylori* se inicia con una gastritis crónica, que puede originar complicaciones como el desarrollo de úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma gástrico; estos dos últimos se desarrollan en una minoría de personas infectadas por la bacteria, y predominan en hospederos adultos (figura 2).^{11,12}

Genoma. El tamaño del genoma de *H. pylori* es pequeño, de 1.6 Mb, y la composición promedio de G + C es de 39%. *H. pylori* es el primer microorganismo al que se le ha determinado la secuencia de nucleótidos del genoma de dos cepas, la cepa de *H. pylori* 26695 —aislada de un paciente inglés con gastritis— y la cepa J99 —aislada de un individuo estadounidense con úlcera duodenal—. ^{13,14} El motivo por el cual se determinó la secuencia del genoma fue comprobar que el contenido genómico de las cepas variaba: el cromosoma de la cepa J99 es más pequeño (con 24,036 pb) que el de la cepa 26695. En el genoma hay 1,495 marcos de lectura abiertos (ORF) en la cepa J99, que representan 91% de su genoma. Ambos genomas tienen dos copias del gen RNAR 16S. Las dos cepas tienen la isla de patogenicidad *cagPAI* completa, flanqueada por los mismos genes cromosomales; el gen de la citotoxina *VacA* presenta diferentes alelos.

Ureasa. La ureasa es la enzima más abundante producida por *H. pylori*; tiene un peso molecular de 550

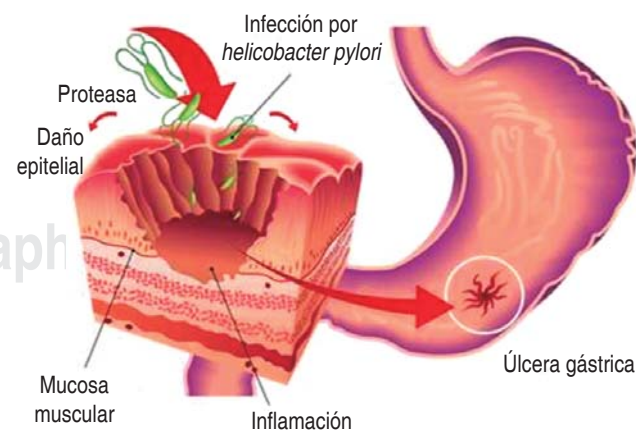


Figura 2. Desarrollo de la infección por *H. pylori*.

kDa y está formada por dos subunidades, UreA y UreB; su actividad depende del pH alrededor de la bacteria. El hábitat natural de *H. pylori* se encuentra por debajo de la capa mucosa, donde el pH se aproxima a la neutralidad (figura 3).¹⁵

El mecanismo que utiliza para protegerse de ese pH ácido durante la colonización se basa en acumular una gran cantidad de ureasa en el citoplasma, en el espacio periplásmico y en la superficie de la bacteria. La ureasa es una metaloenzima que hidroliza la urea presente en el estómago en amonio y dióxido de carbono, necesita de iones de níquel Ni^{2+} para su acción. El amonio producido aumenta el pH, elevándolo hasta 6 o 7 en su entorno y neutralizando el ácido clorhídrico del estómago, lo que ocasiona de manera transitoria aclorhidria, con un pH gástrico neutro; esto le propicia un microambiente que le permite sobrevivir mientras se mueve para llegar al epitelio gástrico (figura 4). La ureasa y el amonio tienen una función importante en la respuesta inmune del hospedero debido a que el amonio actúa de manera quimiotáctica activando los monocitos y linfocitos polimorfonucleares e induciendo la liberación de citosinas, lo que ocasiona una respuesta inflamatoria que contribuye al daño del epitelio gástrico.^{16,17}

La ureasa debe regularse, ya que un aumento excesivo en la alcalinidad debida al NH_4^+ producido mata a la bacteria. La regulación se lleva a cabo mediante un transportador dependiente del pH. El transportador es UreI, el cual permite la entrada de urea, que al alcanzar los niveles de pH 6-7 se inactiva. El NH_4^+ liberado produce una serie de daños que afectan la microcirculación a las células epiteliales superficiales y originan necrosis del tejido profundo; asimismo, colabora en el desarrollo de la gastritis atrófica crónica humana y facilita el incremento de infecciones virales y la carcinogénesis.^{18,19}

Flagelos. La gran movilidad de estas bacterias es fundamental para colonizar la mucosa gástrica, contrarrestando el peristaltismo y penetrando la capa de mucina secretada por las células de la superficie de la mucosa para alcanzar la superficie epitelial y escapar del ácido que la rodea.

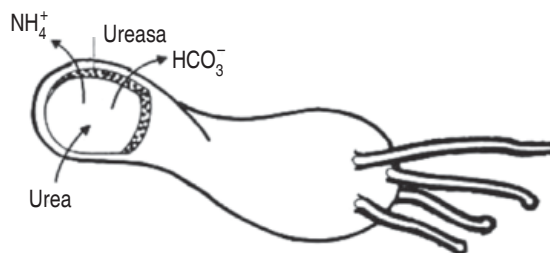


Figura 3. Mecanismos de acción de la ureasa.

H. pylori posee entre dos y seis flagelos. Cada flagelo está compuesto por dos flagelinas, *FlaA* y *FlaB*. *FlaB* se localiza en la base del flagelo; la más abundante, *FlaA*, se encuentra en el exterior. Además, la morfología espiral o helicoidal facilita la movilidad en la viscosidad del moco gástrico, ya que la bacteria produce una proteasa que digiere el moco, lo que facilita su avance.^{1,20,21}

Proteínas de membrana externa (PME). La adherencia de *H. pylori* a la mucosa gástrica es de gran importancia para la colonización inicial, así como para la persistencia de la bacteria en el estómago humano. La adhesión es fundamental, ya que le confiere mecanismos de protección a la bacteria frente a la acidez gástrica, además de minimizar el ser eliminada por el peristaltismo, el vaciado gástrico o el desprendimiento de la capa mucoide por regeneración. El análisis de los genomas de *H. pylori* ha mostrado que aproximadamente 4% codifica PME. Existen cinco grandes familias de PME, como BabA, SabA, lipoproteína asociada a la adherencia AlpA y AlpB, HopZ, Hpa.A, DupA, MAP.²²⁻²⁵

Bab-A (blood antigen binding adhesion). Es la adhesina más estudiada y caracterizada; interactúa con las células epiteliales a través de los antígenos de Lewis B (Le^b) fucosilados de los grupos sanguíneos ABO del humano. Aunque se han identificado tres alelos bab (babA1, babA2, y babB), sólo el gen *babA2* es funcionalmente activo. Las características de unión de las cepas de *H. pylori* sugieren que la proteína BabA está involucrada en la glicosilación de la mucosa del hospedero que le permite a *H. pylori* adaptarse para colonizar y persistir. Algunos estudios han sugerido que BabA2 está asociada con un riesgo mayor de desarrollar enfermedades más

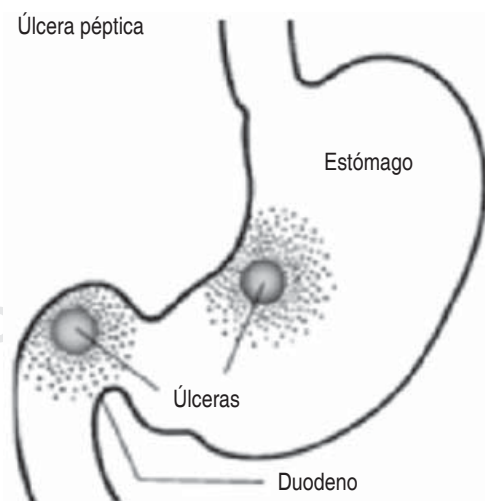


Figura 4. Sitios de ulceración de *H. pylori*.

severas, como úlcera duodenal y adenocarcinoma, cuando se encuentra unida a cagA y vacAs1. BabA unida a los antígenos de Le^b induce el rompimiento de la doble cadena de ADN, aumentando la adherencia y habilitando el contacto del aparato de secreción tipo IV a las células del hospedero, desarrollando una respuesta inflamatoria fuerte.^{26,27} *H. pylori* se une a las células receptoras del hospedero e induce cambios inmediatos mediante señales de transducción, permitiendo la infiltración de células inflamatorias y estableciendo mecanismos para evadir la respuesta inmune y crear una infección persistente.²⁸⁻³⁰

Otros componentes que funcionan como adhesinas son los glicerofosfolípidos, sulfátidos, componentes de la matriz extracelular y secuencias repetidas de N-acetil-lactosamina o de glicoconjugados. Una sola clase de anticuerpos no inhibe por completo la adhesión de la bacteria a las células, por lo que se considera que la adherencia de *H. pylori* se realiza a través de múltiples adhesinas y receptores al mismo tiempo.

Hop-, proteína de membrana externa de *H. pylori*, es la más larga de la familia e incluye la adhesina BabA (HopS), SabA (HopP), OipA (HopH) y HopQ. La adherencia de *H. pylori* a la mucosa gástrica juega un papel importante en el inicio de la colonización y persistencia en la mucosa gástrica por largo tiempo, así como en la intensidad de la respuesta inflamatoria.

HpaA (*Helicobacter pylori* adhesin A). Es una de las principales proteínas de la membrana externa de *H. pylori* y, al igual que otras de ellas, actúa como adhesina. HpaA media la unión a glicoconjugados con ácido siálico presentes en la superficie de las células epiteliales gástricas y en la de los neutrófilos. Está codificada por el gen **HpaA**. Es un antígeno de membrana que es reconocido por los anticuerpos humanos, por lo que puede ser usado en los ensayos serológicos y para el desarrollo de vacunas. Se ha visto que es reconocida por las células presentadoras de antígeno humanas, estimulando la proliferación de los linfocitos T y B.^{31,32}

SabA (*sialic acid binding adhesin*). SabA (segunda adhesina mejor caracterizada), HopP y PME17 se unen a los receptores del ácido siálico de los antígenos de Lewis-syalyl que son expresados en el tejido gástrico inflamado. SabA se asocia con el desarrollo de metaplasia intestinal, atrofia gástrica y cáncer gástrico. Las cepas de *H. pylori* SabA no opsonizadas se unen específicamente a neutrófilos a través de carbohidratos sializados, estimulándolos para inducir la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que causa daño oxidativo en el epitelio gástrico y muestra que SabA es un factor de virulencia importante.³³⁻³⁵

OipA (proteína de membrana externa inflamatoria). Todas las cepas de *H. pylori* poseen el gen *oipA* que co-

difica para esta adhesina, pero sólo algunas la expresan. OipA es una proteína de membrana externa cuya función es la adhesión. OipA fue identificada inicialmente como una proteína de respuesta proinflamatoria. Su expresión está asociada al desarrollo de inflamación gástrica y a una mayor producción de IL-8; 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,²⁹ libera la IL-8 en las células epiteliales gástricas a través de P13K7Akt.³² Además, está asociada a la dinámica de la actina y re-arreglo del citoesqueleto a través de la fosforilación de múltiples señales que interactúan con la vía relacionada a cagPAI.³⁶⁻³⁸

Zonas de plasticidad. Estudios comparativos de los genomas de las cepas de *H. pylori* secuenciadas indican que cerca de la mitad de los genes cepa-específicos están localizados en regiones denominadas «zonas de plasticidad». Los genes más estudiados en estas zonas son el gen asociado al desarrollo de la úlcera duodenal *dupA*. Lu y sus colaboradores describieron este gen como marcador de virulencia en pacientes de Corea, Japón y Colombia, donde observaron que existía una asociación significativa entre la presencia del gen y la incidencia de úlcera duodenal; además, la presencia del gen parecía constituir un factor de protección contra la atrofia, la metaplasia intestinal y el adenocarcinoma gástrico. Su importancia en la enfermedad es controversial, de acuerdo con los diferentes estudios realizados en los últimos años. Shiota y su grupo²⁵ analizaron la relación entre el gen *dupA* y el desarrollo de enfermedades gastroduodenales. Se encontró que la presencia del gen se vincula con la úlcera duodenal, especialmente en países asiáticos. La no aparición de asociación en varios de los estudios analizados se relaciona fundamentalmente con diferencias geográficas, el uso de drogas y deficiencias en la detección del gen *dupA* intacto.

El gen *dupA* contiene dos marcos de lectura abiertos (jhp0917 y jhp0918), que en la mayoría de las cepas aparecen como uno solo dada la inserción de 1pb (C o T), lo cual genera un único gen. Aunque el estudio de este gen se encuentra en una etapa temprana, se ha mostrado que constituye un homólogo del gen *virB4*, 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 sistema de secreción tipo 4, similar al de cagPAI, el cual ha sido nombrado recientemente *tfs3a* (si contiene a *dupA*) y *tfs3b* (si no lo contiene). Estas observaciones sugieren que sólo las cepas que poseen *dupA* intacto y forman un T4SS pueden estar involucradas en la aparición de las enfermedades.^{39,40}

IceA (*induced by contact with epithelium*). Una serie de estudios mostró que *iceA* presenta dos variantes alélicas, *iceA1* e *iceA2*; se ha demostrado que la secuencia *iceA1* muestra una homología con el gen de *Neisseria lactamica* *nlalIR*, el cual codifica para una endonucleasa de restricción específica CTAG. Por otro lado, *iceA2* no manifiesta homología y no se tiene clara su función. Van Doom y sus colegas reportaron que el tipo alélico de *iceA* es independiente de los genes *cagA* y *vacA*, y que la asociación con *iceA1* y úlcera péptica es significativa.⁴¹⁻⁴³

Proteína activadora de neutrófilos (NAP). La proteína NAP está codificada por el gen *napA*; fue identificada primeramente como una proteína que participa en la activación de los neutrófilos. Tiene función de bacterioferritina para captar los iones ferrosos libres intracelulares que pueden dañar el ADN de *H. pylori*; protege a la bacteria del estrés oxidativo. Puede actuar como adhesina cuando se secreta o se expresa en la superficie bacteriana, tiene afinidad por las ceramidas presentes en las membranas plasmáticas celulares y por el grupo antigénico sanguíneo de Lewis. Una de las respuestas primarias a la infección por *H. pylori* es el reclutamiento de neutrófilos y monocitos al sitio de infección. Se conoce que NAP es quimiotáctica para los neutrófilos humanos: permite la translocación de neutrófilos del torrente sanguíneo a la mucosa del estómago infectada. NAP se encuentra en el citosol y es liberada por autólisis; induce la producción de radicales de oxígeno en neutrófilos humanos a través de una cascada de activación de eventos intracelulares que pueden contribuir al daño de la mucosa del estómago, ocasionando la liberación de nutrientes que promueven la supervivencia de *H. pylori*. Es un antígeno importante en la respuesta inmune del hospedero a la infección por *H. pylori* y se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con úlcera péptica.^{37,38}

H. pylori posee, además, una hemaglutinina codificada por el gen *hpA*, que se une a restos de N-acetilneuramín-a-lactosa y a restos de ácido siálico.⁴⁴⁻⁴⁶

Antioxidantes. *H. pylori* es una bacteria microaerófila vulnerable a la toxicidad de O₂. Durante el proceso de colonización, *H. pylori* promueve una fuerte respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos, que generan una cantidad de metabolitos reactivos del oxígeno. *H. pylori* cuenta con mecanismos para la detoxificación de estos metabolitos, así como para la reparación de los daños sufridos, que favorecen su supervivencia en el tejido inflamado. Entre los sistemas enzimáticos de detoxificación de los metabolitos reactivos del oxígeno están la enzima superóxido dismutasa, que cataliza la transformación del superóxido en peróxido de hidrógeno; la catalasa o peroxidasa, que cataliza la descomposición

del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno; las peroxirredoxinas, que catalizan la reducción de peróxido de hidrógeno, peroxinitrito y otros hidroperóxidos orgánicos en alcoholes, y la flavoproteína *MdaB*, una NADPH quinona reductasa que *H. pylori* expresa cuando debe compensar la pérdida de los principales componentes antioxidantes. Además, el sistema tiorredoxina cataliza los procesos de oxidación-reducción, tiol dependientes, de un gran número de enzimas detoxificadoras. La actividad enzimática de la catalasa, la superóxido dismutasa y las peroxirredoxinas está incrementada en las cepas *cagA* positivas.⁴⁷⁻⁴⁹

A veces los sistemas de detoxificación no son suficientes y puede existir oxidación. *H. pylori* cuenta con un mecanismo para reparar el ADN dañado, como las proteínas *RecA*, *UvrABC*, endonucleasa III, *MutS* y *RuvC*.

Fosfolipasas. Las fosfolipasas A2 y C de membrana externa, que actúan como proteasas, tienen un papel fundamental en la patogenia del *H. pylori*, al degradar el complejo lípido-gluco-proteico de la capa de moco que cubre a las células epiteliales gástricas, y que es el que les da continuidad y protección.¹⁹

Lipopolisacárido (LPS). El lipopolisacárido es un factor de virulencia con baja toxicidad comparado con otras bacterias Gram negativas; posee en su antígeno «O» los carbohidratos de Lewis «x» (Le^x), Lewis «y» (Le^y) o ambos, cuyo papel fundamental en la patogénesis es evadir la respuesta inmune durante la colonización del epitelio gástrico, favoreciendo la persistencia bacteriana en el microambiente, equilibrando la acción de inducir la respuesta autoinmune del hospedero contra sus propias células gástricas.

Los niveles de expresión de estos antígenos son diferentes entre las cepas; además, presentan variación de fase, la cual se estimula por el pH ácido del medio y el tipo de antígeno de Lewis que se expresa en la superficie de las células epiteliales o en las células sanguíneas. Estos antígenos participan doblemente en la patogénesis de la bacteria, produciendo un mimetismo molecular que le ayuda a la bacteria a evadir el sistema inmune del hospedero durante la colonización, lo que favorece su permanencia y, por otro lado, provoca una respuesta autoinmune en contra de los antígenos de Lewis que expresan *H. pylori* y las células eucariontes, contribuyendo a un daño directo o indirecto.^{20,50,51} Se ha comprobado cómo la unión de *H. pylori* al receptor gástrico de Lewis promueve una respuesta inmune no específica y el desarrollo de autoanticuerpos frente a las células productoras de ácido, lo que contribuye a la gastritis crónica y la pérdida de células parietales. Además, la adherencia mediada por BabA participa en la distribución de los factores de

virulencia que dañan al tejido del hospedero, pudiendo llevar al desarrollo de úlcera y cáncer gástrico.³⁰

Otras enzimas. *H. pylori* produce otras enzimas que favorecen la virulencia de la bacteria, como mucinasas, lipasas, proteasas, catalasas y dismutasas que protegen a la bacteria de metabolitos tóxicos, secundarios a procesos oxidativos de defensa de los macrófagos y neutrófilos; también produce fosfatasa alcalina y ácida y gammaglutamiltranspeptidasa, así como proteínas de choque térmico como groEL y groEs, de peso molecular 58 y 13 kDa, respectivamente, y que tienen la capacidad de aumentar la actividad de la ureasa.

Citotoxina vacuolizante VacA. Actualmente, se conoce que todas las cepas de *H. pylori* tienen el gen *vacA* que codifica para una toxina conocida como «citotoxina vacuolizante VacA»; es el primero de los factores de virulencia que fue obtenido de sobrenadantes derivados de cultivos; la toxina tiene un peso molecular de aproximadamente 87 KDa, induce la vacuolización, así como múltiples actividades celulares, incluyendo la formación de canales en la membrana, liberación del citocromo C de la mitocondria, el cual induce apoptosis; se une a los receptores de las células de la membrana iniciando una respuesta proinflamatoria. Su actividad vacuolizante sólo se presenta en 50 a 60% de las cepas de *H. pylori*, a pesar de que todas tienen el gen *vacA*. El fenómeno vacuolizante es reversible; dicha actividad no es consecuencia de efectos citotóxicos. El gen *vacA* presenta un mosaicismo genético basado en variaciones alélicas en las regiones medias (alelos *m1* y *m2* y subtipos) y variaciones de señalización (alelos *s1* o *s2* y subtipo).⁵²

Se ha observado que los tipos *s1/m1* son más agresivos y son llamados Tox+; que los tipos *s1/m2* son menos tóxicos que los anteriores, y *s2/m2* no poseen actividad tóxica. No se han identificado homólogos en otras especies de *Helicobacter* o en otras bacterias Gram negativas, lo cual confiere gran importancia en la relación específica entre *H. pylori* y el estómago humano. También, se conoce que las cepas que tienen la región *m1* tienen más actividad que las cepas que tienen la *m2*. Desde que se conoció este hecho, se pudo asociar la presencia de cepas VacA *s1/m1* con las manifestaciones patológicas gástricas más severas, y que las cepas *s2/m2* son las más prevalentes en países desarrollados, en donde las patologías asociadas son menos frecuentes. Se conoce que el gen *vacA* está presente en todas las cepas de *H. pylori*, con un alto polimorfismo, ya que los alelos poseen uno o dos tipos de regiones de señal, *s1* y *s2*, y uno o dos tipos de regiones medias, *m1* y *m2*, lo que da múltiples combinaciones, por lo que los estudios se han centrado en las más virulentas y vacuolizantes, representadas por las cepas *s1/m1*. Esto

ocurre independientemente de que la producción de vacuolas *in vitro* sea un fenómeno casi constante; no así *in vivo*. Se ha demostrado que las cepas que tienen el gen que produce la toxina VacA (principalmente proteólisis), que se adhiere a la membrana celular del epitelio, originan la formación de poros por los que se establece la vacuolización mediante el vaciamiento del contenido celular, la salida de aniones y urea —indispensable sustrato para la acción de la ureasa bacteriana—; la proteína VacA induce la pérdida de las fuertes uniones epiteliales, facilitando la corriente de nutrientes hacia los microambientes de colonización. Existen estudios que sugieren que la proteína ayuda a la persistencia del *H. pylori* por acciones de supresión inmunológica específica, que impiden la maduración de fagosomas en los macrófagos, inhibiendo selectivamente la presentación antigénica de las células T y bloqueando su proliferación; además, controlan la respuesta inmune de tipo adaptativa (Th1) mediada por los mismos linfocitos T cooperadores, que secretan principalmente interferón (IFN) y cuyas funciones principales consisten en estimular las defensas por parte de los fagocitos contra las infecciones, en especial las causadas por microorganismos intracelulares. Con el conocimiento de las variaciones en las señales de secuencias, se ha comprendido la variabilidad de cepas en relación con las zonas geográficas y grupos étnicos. La explicación es que el gen *vacA* tiene una estructura con varias formas posibles de presentación. Cuatro en la secuencia señal, que son *s1a*, *s1b*, *s1c* y *s2*, y tres en la región media, *m1*, *m2a* y *m2b*. De la combinación de éstas, podrían generarse distintos genotipos que podrían tener comportamientos más o menos agresivos. VacA se une a receptores tioproteínas tirosin-fosfatasa (RPTP) y la glicosilación postraslacional de los dominios RPTP puede implicar diferentes respuestas celulares a las cepas *m1 vacA* o *m2 vacA*. Recientemente, se ha descrito una nueva región en el gen *vacA*, que es la región intermedia⁵³ y tiene varias posibles formas de presentación, *i1* e *i2*.⁴⁵ Las cepas con la presentación *i1* son más citotóxicas y se encuentran más asociadas con la estructura alélica *s1m1*, mientras que las cepas *i2* se encuentran más relacionadas con las cepas con la combinación alélica *s2m2*, que suelen presentar un mejor pronóstico. VacA puede llevar a apoptosis de forma independiente a la vacuolización, pues induce la liberación de citocromo C de las mitocondrias a través de la activación de proteínas proapoptóticas Bax y Bak. También puede participar en el proceso de la apoptosis a través de la activación del receptor Fas/CD95 y diversas caspasas, y de la ruptura de la membrana mitocondrial que, al afectar la concentración de ATP celular, altera el ciclo celular. La presencia de *vacA* puede inducir la

expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y provocar el desarrollo de procesos tumorigénicos. El VEGF está implicado en la neoangiogénesis vía el sistema TLR2/TLR9, que se encuentra sobreexpresado en distinto grado en carcinomas humanos dependiendo del tipo de cepa bacteriana, lo que podría explicar, en parte, el distinto potencial patogénico. Además, *vacA* amplifica la respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica, aumentando la expresión de ciclooxigenasa 2 en las células T, neutrófilos y macrófagos, que a su vez pueden activar la producción del VEGF. Aunque no están perfectamente definidos los mecanismos por los que la respuesta inmune inducida por *H. pylori* contribuye a la carcinogénesis gástrica, la sobreexpresión de COX-2 y VEGF, la activación de NF- κ B y el aumento de citocinas proinflamatorias originan alteraciones morfológicas que llevan al desarrollo de gastritis atróficas y metaplasia gastrointestinal. También está implicada en la alteración de las funciones mediadas por integrinas al interactuar con la fibronectina y la modulación de la respuesta inmunitaria de granulocitos, monocitos y células B y T, ya que inhibe la presentación de antígenos y la proliferación de células T. Por otro lado, interrumpe la maduración de los fagosomas en los macrófagos, por lo que la bacteria sobrevive dentro de los mismos.⁵⁴⁻⁵⁶

Isla de patogenicidad *cagPAI*. Este es uno de los factores de virulencia más relevantes para la patogénesis de la bacteria. La isla de patogenicidad es un segmento de 40 kb con un contenido de G+C de 35% —que es menor que el 39% calculado para el genoma total de *H. pylori*—. La isla tiene 27 marcos de lectura abiertos, entre los que se encuentra el gen *cagA*. Los genes de la *cagPAI* no se expresan constitutivamente, sino que responden a señales ambientales. Están regulados por complejos mecanismos que pueden activarse o no, dependiendo de condiciones microambientales como el nivel de oxígeno, la osmolaridad, la fase de crecimiento bacteriano, el pH y la presencia o no de ácidos grasos volátiles de cadena corta. La *cagPAI* codifica un sistema de secreción de proteínas tipo IV que inyecta la proteína CagA y peptidoglicanos en las células epiteliales del hospedero. La translocación de *cagA* depende de la presencia de un canal de urea protón dependiente, *UreI*. Ante un descenso del pH, *cagA* se mueve del centro a la porción periférica del citoplasma. La proteína inyectada interactúa con un número elevado de moléculas de la célula hospedadora. Aun cuando los genes *vacA* y *cagA* no se encuentran juntos en el cromosoma, existe una asociación significativa entre la presencia de *cagA* y *vacA* s1; las cepas *cagPAI* negativas rara vez expresan el genotipo *vacA* s1. Las cepas de *H. pylori* se pueden dividir en dos tipos, las tipo I son

cagA⁺/*vacA*⁺, y las tipo II son *cagA*/*vacA*. Las cepas tipo I son más virulentas que las tipo II, que no tienen la isla de patogenicidad, tienen el genotipo *vacA* s2 y no son citotóxicas. Las cepas tipo II no se encuentran asociadas con patologías gástricas. Las cepas *cagPAI* se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con úlcera péptica y cáncer gástrico.

La expresión de CagA se ha considerado como un marcador de la presencia de la isla y es una de las proteínas más inmunogénicas de *H. pylori*. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que las cepas que tienen el gen que codifica para esta proteína se han aislado de individuos con enfermedades gástricas graves. En forma similar, varios estudios epidemiológicos han demostrado asociación entre la seropositividad de CagA y el cáncer gástrico.⁵⁷⁻⁵⁹

Citotoxina CagA. Codifica la síntesis de la proteína que se conoce como «citotoxina asociada al gen A» (CagA); es el factor de virulencia más estudiado. Se encuentra aproximadamente en 60% de los aislamientos de *H. pylori*. El gen *cagA* se localiza al final de la isla de patogenicidad *cagPAI*. Este gen se utiliza como un marcador de la isla, con lo cual las cepas se dividen en *cagA*⁺ y *cagA*⁻. Las cepas *cagA*⁺ son las más virulentas⁵⁹ y juegan un papel importante en el desarrollo de la gastritis atrófica, la úlcera péptica y el cáncer gástrico.⁵⁶ La producción de esta proteína se potencia por la presencia de un pH ácido y es mediada por un sistema de secreción tipo IV.⁶⁰ La proteína CagA induce la producción de citocinas inflamatorias, como la IL-8, y el reclutamiento de leucocitos. El efecto directo sobre las células gástricas es la reducción de la secreción de ácido.¹³ Además, la unión de *cagA*⁺ en células epiteliales humanas en cultivo induce un alargamiento y un rearrreglo del citoesqueleto.^{27,36} Se ha propuesto que la translocación del gen *cagA* en las células depende de los genes de virulencia del sistema de secreción tipo IV que se encuentra en la isla de patogenicidad *cagPAI*. El blanco molecular de CagA más estudiado es una fosfatasa SHP-2 (*protein tyrosine phosphatase*). En el gen que codifica esta proteína, se han encontrado mutaciones y polimorfismos que están relacionadas con la carcinogénesis gástrica. La activación de SHP-2 por CagA puede contribuir a la proliferación celular excesiva. Además, los cambios que se producen en la expresión génica en las células epiteliales tras la infección por *H. pylori* suelen ser dependientes de este sistema de secreción codificado por la *cagPAI*. CagA puede variar de tamaño entre las distintas cepas de *H. pylori*. Esta variación proviene de la presencia de un número de repeticiones de una secuencia de aminoácidos en el extremo carboxilo-terminal y puede influir en la pato-

genicidad de las distintas cepas CagA⁺ debido a que la variación en el número de sitios de fosforilación implica una distinta efectividad en su unión a SHP-2 y, por tanto, una activación diferente. La secuencia de aminoácidos que se repite es GLU-PRO-ILE-TYR-ALA, denominada «EPIYA». De acuerdo con la secuencia de aminoácidos que flanquea esta secuencia, los EPIYA reciben diferente nomenclatura: EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C y EPIYA-D. Hay estudios en los que se encuentra que la proteína CagA que contiene EPIYA-A y EPIYA-B seguidas por repeticiones de EPIYA-C es más frecuente en cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes occidentales, mientras que el EPIYA-D lo es en cepas aisladas en individuos asiáticos.^{61,62}

Existe una correlación entre la integridad de *cagPAI* y la gravedad de la enfermedad, ya que mutaciones puntuales llevan a la pérdida del sistema de secreción tipo IV, por lo que no se puede translocar la proteína CagA. La proteína CagA translocada aumenta la producción de IL-8. Asimismo, los productos de la *cagPAI* están asociados con un aumento de la producción de otras citosinas, como la IL-1b, TNF- α y el factor nuclear de transcripción NF- κ B. Varios estudios han revelado que *cagPAI* puede presentarse como una única unidad no interrumpida, separándose en dos regiones por una secuencia o un fragmento cromosómico, o bien, presentarse parcialmente. También, se ha visto que la variabilidad de los EPIYA juega un papel importante en la patogénesis producida por *H. pylori*. Las cepas CagA positivas y con número elevado de EPIYA han sido relacionadas con un aumento de gastritis crónica y atrofia.⁶³

CONCLUSIONES

En países en desarrollo como México, las enfermedades gástricas como la gastritis, la úlcera péptica y el cáncer gástrico constituyen un problema de salud pública. Los conocimientos recientes indican que la gran mayoría de estas afecciones son causadas por infecciones por *H. pylori*. En estudios realizados en diversas instituciones de salud en nuestro país, se ha estimado que la prevalencia de la infección por *H. pylori* no es muy diferente entre personas con padecimientos gástricos sintomáticos, en pacientes con gastritis crónica atrófica y aquellos que presentan algún tipo de neoplasia gástrica. Estos resultados sugieren diferentes características de las cepas circulantes en México, con distintos grados de patogenicidad, por lo que sería muy útil contar con la genotipificación de las cepas de *H. pylori* aisladas de individuos infectados que han desarrollado variadas patologías gástricas. Consideramos que deben realizarse pruebas de susceptibilidad antimicrobiana antes de dar tratamiento empírico de

erradicación en pacientes infectados. Este trabajo de revisión nos permite concluir que faltan estudios sobre *H. pylori*, el hospedero y el medio ambiente debido a que la mayoría de las investigaciones sólo se enfocan en la bacteria y no permiten identificar los factores involucrados en el desarrollo del cuadro clínico. Además, en nuestro país se requieren más estudios sobre los diversos tratamientos empleados para su erradicación.

REFERENCIAS

1. Cervantes-García E. *Helicobacter pylori* e infecciones asociadas. Rev Fac Med. 2006; 49: 163-168.
2. Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. Annu Rev Pathol. 2006; 1: 63-96.
3. Scheiber S, Konradt M, Groll C, Scheid P, Hanauer G. The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101 (14): 5024-5029.
4. Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal diseases from molecular epidemiological studies. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 371503.
5. Olberman P, Josenhans C, Moodley Y, Ulr M, Stamer C. A global review of genetic and functional diversity within the gastric niche of a single human host. PLOS Genet. 6:e1001069.
6. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 2006; 19 (3): 449-490.
7. Israel DA, Salama N, Krishna U, Rieger UM, Atherton JC et al. *Helicobacter pylori* genetic diversity within the gastric niche of a single human host. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98 (25): 14625-14630.
8. Suerbaum S, Smith JM, Bapumia K, Morelli G, Smith NH et al. Free recombination within *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95 (21): 12619-12624.
9. Ge Z, Taylor DE. Contributions of genome sequencing to understanding the biology of *Helicobacter pylori*. Annu Rev Microbiol. 1999; 53: 353-87.
10. Dunne C, Dolan B, Clyne M. Factors that mediate colonization of human stomach by *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol. 2014; 20 (19): 5610-5624.
11. Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2012; 17: 9-15.
12. Tomb JF, White O, Kerlanvage AR, Clayton RA, Sutton GG et al. The complete genome sequence of gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature. 1997; 388 (6642): 539-547.
13. Alm RA, Ling CS, Moir DT, King BC, Brown ED, Jiang Q et al. Genomic sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature. 1999; 397 (6715): 176-180.
14. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sacks G. A H⁺ gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. Science. 2000; 287 (5452): 482-485.
15. Cervantes-García E, García-González R. *Helicobacter pylori* y la respuesta inmune. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. 2015; 62 (2): 112-118.
16. Mobley HL. The role of urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. Aliment Pharmacol Ther. 1996; 10: 57-64.
17. Gutierrez O, Gomez M, Castillo Moreno B. La infección gástrica por *Helicobacter pylori* modifica la secreción de ácido. Rev Fac Med UN Col. 2001; 49: 76-80.
18. Bauerfeind P, Garner R, Dunn BE, Mobley HL. Synthesis and activity of *Helicobacter pylori* urease and catalase at low pH. Gut. 1997; 40 (1): 25-30.

19. Geis G, Suerbaum S, Forsthoff B, Leyer H, Opferkuck W. Ultrastructure and biochemical studies of flagellar sheath of *Helicobacter pylori*. J Med Microbiol. 1993; 38: 371-377.
20. Josenhans C, Labigne A, Suerbaum S. Comparative ultrastructural and functional studies of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustela* flagelin subunits FlaA and FlaB are necessary for full motility in *Helicobacter* species. J Bacteriol. 1995; 177 (11): 310-320.
21. Alm R, Bina J, Andrews BM. Comparative genomics of *Helicobacter pylori* analysis of the outer membrane protein families. Infect Immun. 2000; 68 (7): 4155-4168.
22. Cover T. Role of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins in gastroduodenal disease. J Infect Dis. 2006; 194 (10): 1343-1355.
23. Magalhães A, Reis CA. *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells is mediated by glycan receptors. Braz J Med Biol Res. 2010; 43 (7): 611-618.
24. Odenbreit S. Adherence properties of *Helicobacter pylori*: impact in pathogens and adaptation to the host. Int J Med Microbiol. 2005; 295 (5): 317-324.
25. Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori*. J Dig Dis. 2013; 14 (7): 341-349.
26. Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. Gut. 2006; 55: 775-781.
27. Ishijama N, Suzuki M, Ashida H, Ichikawa Y, Kanegae Y, Saito I et al. BabA-mediated adherence is a potentiator of the *Helicobacter pylori* type IV secretion system activity. J Biol Chem. 2011; 286 (28): 25256-25264.
28. Paniagua GL, Monroy E, Rodríguez R, Arroniz S, Rodríguez C et al. Frequency of vacA, cagA and babA2 virulence markers in *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2009; 30: 8-14.
29. Barragan VC, Gutiérrez EJ, Castellano RL. Membrana externa de *Helicobacter pylori* y su papel en la adhesión al epitelio gástrico. UN Med. 2014; 56: 44-62.
30. Nyström J, Svennerholm AM. Oral immunization with HpaA affords therapeutic protective immunity against *Helicobacter pylori* that is reflected by specific mucosal immune responses. Vaccine. 2007; 25: 2591-2598.
31. Asphaloum M, Olaf O, Nordén J, Söndén B et al. SabA is the *Helicobacter pylori* hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans. PLoS Pathog. 2006; 2 (10): e110.
32. Mahanavi J. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. Science. 2002; 297 (5581): 573-578.
33. Yamaoka Y. Increasing evidence of *Helicobacter pylori* SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. J Infect Dev Ctries. 2008; 2 (3): 174-181.
34. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7 (11): 629-641.
35. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2005; 10: 14-20.
36. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97: 7533-7538.
37. Jung SW, Sugimoto M, Shiota S, Graham DY, Yamaoka Y. The intact dupA cluster is more reliable *Helicobacter pylori* virulence marker than DupA alone. Infect Immun. 2012; 80: 381-387.
38. Hussein NR, Argent RH, Marx CK, Patel SR. *Helicobacter pylori* dupA is polymorphic and its active form induces proinflammatory cytokine secretion by mononuclear cells. J Infect Dis. 2010; 202: 261-269.
39. Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Markovska R, Mitov J. Association of iceA and babA genotypes in *Helicobacter pylori* strains with patients and strain characteristics. Antoine Van Leeuwenhoek. 2010; 98 (3): 343-350.
40. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology. 1998; 115 (1): 58-66.
41. Peek RM Jr, Thompson SA, Donahue JP et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, iceA, that is associated with clinical outcome. Proc Assoc Am Physicians. 1998; 110 (6): 531-544.
42. Fu HW. *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein: From molecular pathogenesis to clinical applications. World J Gastroenterol. 2014; 20 (18): 5294-5301.
43. Cappon A, Babolin C, Segat D, Cancian L, Amadei A et al. *Helicobacter pylori* derived neutrophil-activating protein increases the lifespan of monocytes and neutrophils. Cell Microbiol. 2010; 12: 754-764.
44. Long M, Luo J, Li Y, Zeng FY, Li M. Detection and evolution of antibodies against neutrophil-activating proteins of *Helicobacter pylori* in patients with gastric cancer. World J Gastroenterol. 2009; 15 (19): 2381-1388.
45. Olczak AA. Association of *Helicobacter pylori* antioxidant activities with host colonization proficiency. Infect Immun. 2003; 71: 580-583.
46. Wang G, Alamuri P, Maier RJ. The diverse antioxidant system of *Helicobacter pylori*. Mol Microbiol. 2006; 61: 847-860.
47. Stent A, Every AL, Sutton P. *Helicobacter pylori* against oxidative attack. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012; 302 (6): G579-587.
48. Lindén S, Semino-Mora C, Liu H, Rick J, Dubois A. Role of mucin Lewis status in resistance to *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. Helicobacter. 2010; 15: 251-258.
49. Issa S, Moran AP, Ustinov SN, Lin JH, Ligtenberg AJ. O-linked oligosaccharides from salivary agglutinin: *Helicobacter pylori* binding sialyl-Lewis x and Lewis b are terminating moieties on hyperfucosylated oligo-N-acetyllactosamine. Glycobiology. 2010; 20 (8): 1046-1057.
50. Jaff MS. Relation between ABO blood groups and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients. Clin Exp Gastroenterol. 2011; 4: 221-226.
51. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tumuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori* association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. J Biol Chem. 1995; 270 (30): 17771-17777.
52. Rhead JL, Lettley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA et al. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. Gastroenterology. 2007; 133: 926-936.
53. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology. 1997; 112: 92-99.
54. Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, Imanishi J, Kashima K, Graham DY. Relationship of vacA genotypes of *Helicobacter pylori* cagA status cytotoxin production, and clinical outcome. Helicobacter. 1998; 3 (4): 241-253.
55. Cover T, Blanke SR. *Helicobacter pylori* vacA, a paradigm for toxin multifunctionality. Nat Rev Microbiol. 2005; 3: 320-332.
56. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, Crabtree, BE Youree et al. Analysis of the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. Mol Microbiol. 1998; 28 (1): 37-53.
57. Olbermann P, Josenhans C, Moodley Y, Uhr M, Stamer C. A global overview of the genetic and functional diversity in the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. PLoS Genet. 2010; 6 (8): e1001069.

58. Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S. Role of cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori* pathogenesis. FEBS J. 2011; 278 (8): 1190-1202.
59. Figueiredo C, Quint W, Nouhan N, van den Munckhof H, Herbrink P, Schepernisse J et al. Assessment of *Helicobacter pylori* vacA and cagA genotypes and host serological response. J Clin Microbiol. 2001; 39 (4): 1339-1344.
60. Jones KR, Joo YM, Jang S, Yoo YJ, Lee SH, Chung IS, Olsen CH. Polymorphism in CagA EPIYA motif impacts development of gastric cancer. J Clin Microbiol. 2009; 47: 959-968.
61. Panayotopoulou E, Sgouras D, Papadokos K, Kalharopopenlas A. Strategy to characterize the numbers and type of repeating EPYA phosphorylation motifs in carboxyl terminus of CagA protein in *Helicobacter pylori* clinical isolates. J Clin Microbiol. 2006; 45: 4888-4895.
62. Tohidpour A. CagA-mediated pathogenesis of *Helicobacter pylori*. Microb Pathog. 2016; 93: 44-55.
63. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EM, Zeitune JM. Virulence factors of *Helicobacter pylori*: A review. Clin Med Insights Gastroenterol. 2014; 7: 9-17.

www.medigraphic.org.mx