

**Ancestría del hospedero versus de *Helicobacter pylori* como factor de riesgo para el  
cáncer gástrico en Colombia**

**Laura Daniela Martínez Hernández  
Erika Sofia Zuluaga Sastoque**

**Monografía**

**Asesora interna**

**Clara Esperanza Trujillo Gama**

**Química, MSc. Bioquímica**

**Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico**

**Bogotá, Noviembre 2020**

## **Agradecimientos**

Al terminar esta etapa le damos gracias a Dios por permitirnos alcanzar esta meta en nuestra vida, pese a las dificultades que se han presentado en el camino.

Yo Laura Daniela le doy gracias a mi madre, Luz Dora Hernández, por haber acompañado cada uno de mis momentos, por querer que fuera una persona íntegra en todos los ámbitos, de igual manera sus cuidados y paciencia que tenía conmigo; a mi papá Hernando, que a pesar de no estar muy empapado de lo que hacía con su silencio respetaba mis estados de ánimo y trataba de velar por mi bienestar, a mi hermano Johan quien con su particularidad de querer y comprender ha entendido mi lejanía en estos momentos de trabajo arduo y constante.

Yo Erika Sofia le doy gracias a mi madre, Mariluz Sastoque, quien me ha acompañado en cada una de las metas que me he propuesto en la vida, siendo siempre mi amiga incondicional y el motor de mi vida, por sus consejos, paciencia y su apoyo incondicional; a mis hermanas Ana Maria y Valeria quienes siempre han sido esenciales a lo largo de este tiempo, por su calor humano y sus deseos de que todo me salga bien. Muchas gracias a toda mi familia que siempre me han motivado a ser una persona honesta y responsable, igualmente por su apoyo incondicional en cada una de las metas que he cumplido hasta el momento.

A la doctora Esperanza Trujillo quien con sus sabios consejos, paciencia, dedicación y entrega se convirtió en un modelo, una maestra que nos enseñó la importancia de hacer las cosas con dedicación, compromiso y responsabilidad, que además confió en nosotras y nos acompañó en este proceso que a pesar de los altibajos logramos alcanzar nuestros objetivos, dónde estamos seguras que sin la orientación y los llamados de atención no habría sido posible culminar.

También queremos agradecer a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y al Instituto Nacional de Cancerología y los docentes que intervinieron en nuestro proceso académico por la oportunidad que nos brindaron al permitirnos realizar nuestro proyecto de grado en pro de obtener nuestro título de Bacteriólogas y Laboratoristas Clínicas.

<b>Tabla de Contenido</b>	<b>Pág.</b>
1 Resumen	8
2 Introducción	9
3 Problema de investigación	11
4 Objetivos	12
4.1 Objetivo general	12
4.2 Objetivos específicos	12
5 Justificación	13
6 Revisión de antecedentes	14
7 Propuesta de puntos a tratar en el marco teórico	24
8 Aproximación del diseño metodológico	24
8.1 Tipo de investigación	24
8.2 Alcance de la investigación	24
8.3 Población objeto de estudio	25
8.4 Muestra	25
8.5 Variables	25
8.6 Procedimiento	25
9 Marco Teórico	26
9.1 Epidemiología general del cáncer	26
9.2 ¿Qué es el cáncer gástrico?	29
9.2.1 Estados preneoplásicos	32
9.2.1.1 Gastritis no atrófica	32
9.2.1.2 Gastritis atrófica multifocal sin metaplasia	33
9.2.1.3 Metaplasia intestinal de tipo completo	33
9.2.1.4 Metaplasia intestinal de tipo incompleto	33
9.2.1.5 Displasia gástrica	33
10 Helicobacter pylori	33
11 Genoma Bacteriano	34

12 Respuesta inmune generada por Helicobacter pylori	34
13 Helicobacter pylori y el cáncer gástrico	35
14 Factores de virulencia bacterianos	36
14.1 Ureasa	37
14.2 VacA: Citotoxina vacuolizante	38
14.3 Isla de patogenicidad	38
14.4 CagA ( citotoxina asociada al gen A)	39
15 Factores de adherencia	40
15.1 Bab-A	42
15.2 SabA	42
15.3 HpaA	43
15.4 OipA	43
16 Genes Housekeeping	43
17 Recombinación genética de Helicobacter pylori	44
18 Análisis y discusión	45
19 Conclusiones	60
Referencias bibliográficas	62

Tabla No. 1: Clasificaciones para el diagnostico del cancer gastrico	30
Tabla No. 2: Ancestría de <i>Helicobacter pylori</i>	45
Tabla No. 3: <i>Helicobacter pylori</i> y cáncer gástrico	48
Tabla No. 4: <i>Helicobacter pylori</i> en Colombia	49

## **Lista de figuras**

**Pág.**

Figura No. 1: Partes del estómago	31
-----------------------------------	----

Figura No. 2: Esquema de progresión del cáncer gástrico intestinal	32
Figura No. 3: Estructura del gen vacA	39
Figura No. 4: Fragmentos EPIYA	41

<b>Lista de gráficas</b>	<b>Pág.</b>
Gráfica No. 1: Tasas de incidencia, mortalidad y prevalencia en ambos sexos	27
Gráfica No. 2: Tasas de incidencia mundiales de cáncer gástrico en ambos sexos	28

Gráfica No. 3: Incidencia del cáncer gástrico en Colombia en el año 2018, en hombres y mujeres

29

## **Ancestría del hospedero versus filogenia de *Helicobacter pylori* como factor de riesgo para el cáncer gástrico en Colombia**

### **1 Resumen**

El CG es uno de los principales tipos de cáncer en el mundo, ocupa el quinto lugar, con una incidencia del 21% y el 14,4% de mortalidad mundial. El reporte de Colombia informa que el CG corresponde al quinto lugar en incidencia con un 7.3% y una mortalidad del 12% ocupando el primer lugar después del cáncer de seno y próstata.<sup>76</sup> El cual está relacionado con la presencia de *H.p.* en el epitelio gástrico, donde se observa que más del 50% de la población mundial está infectada con esta bacteria, el 20% siendo capaz de desarrollar enfermedades gástricas y el 1% interviniendo en el desarrollo de CG.<sup>5</sup> La relación entre la bacteria y el desarrollo de CG se ha asociado con la ancestría tanto de la bacteria como del ser humano, donde se ha podido evidenciar que la evolución de la bacteria es similar a la migración que ha tenido el ser humano a lo largo de la historia, por ello, se realiza esta revisión en la que se busca conocer el origen filogeográfico de la bacteria, los factores de virulencia que intervienen en el desarrollo de enfermedades gástricas incluido el CG y la ancestría del ser humano, para determinar la asociación existente entre los orígenes de ambas especies y el desarrollo de CG en dos regiones geográficas de Colombia.

## 2 Introducción

El CG es uno de los principales tipos de cáncer en el mundo, ocupa el cuarto lugar en incidencia con 1.033.701 casos diagnosticados después del cáncer de pulmón, seno, colorectal y próstata y el tercero en mortalidad con 782.685 muertes reportadas después del cáncer de pulmón y próstata. A nivel mundial en relación a este cáncer se observa que hay gran variación geográfica, aproximadamente la mitad de los casos ocurren en países en desarrollo mientras que en los países desarrollados la incidencia ha disminuido.<sup>78</sup> Este tipo de cáncer está relacionado con la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* (*H.p.*) que es un bacilo Gram negativo, microaerófilo, posee de 2 a 5 flagelos polares que le permiten un rápido movimiento por el epitelio gástrico. Tiene la capacidad de infectar el estómago de aproximadamente el 50% de la población causando úlceras, gastritis crónicas, adenocarcinomas y linfomas, la forma de transmisión descrita es oro-oral, gastro-oral y feco-oral, adquirido principalmente en la infancia, por contaminación con heces en agua y alimentos.<sup>18,19</sup>

Los estudios evolutivos de *H.p.* son importantes para comprender la interacción huésped-patógeno e identificar los procesos adaptativos y coevolutivos que promueven la aparición de enfermedades gástricas y el desarrollo de CG. Dicha bacteria ha convivido con el hombre desde sus orígenes y es muy común encontrarla dentro del estómago; infectando a más del 50% de la población mundial, el 20% siendo capaz de desarrollar enfermedades gástricas y el 1% interviniendo en el desarrollo de CG.<sup>5</sup>

La alta variabilidad genética entre cepas de *H.p.* está asociada tanto al origen filogeográfico de la bacteria como a la ancestría del ser humano, debido a la evolución de la bacteria a lo largo del tiempo y principalmente cuando se inició la colonización, se empezó a transmitir no solo la información genética entre humanos, sino también entre las diferentes cepas de *H.p.* Según el 46,1% de los estudios, esta es una de las bacterias más antiguas presente en el estómago, que coevoluciona con el ser humano desde su origen y durante las migraciones fuera de África, por lo que presenta una filogenia geográfica y étnicamente definida con cepas específicas para las diferentes áreas.<sup>5</sup> Por tal motivo se han hecho intentos por dilucidar la relación entre esta y el ser humano en el desarrollo de CG. En la presente revisión se analiza una gran variedad de estudios que proporcionan información acerca del origen filogeográfico de la bacteria, los factores de virulencia que intervienen en el desarrollo de enfermedades gástricas incluido el CG y la ancestría del ser humano, en busca de encontrar la

asociación existente entre los orígenes de ambas especies y el desarrollo de CG en dos regiones geográficas de Colombia.

### **3 Problema de investigación**

Desde hace más de 500 años *Helicobacter pylori* (*H.p.*) ha convivido con el hombre, en el tracto gastrointestinal, por esto se han realizado diversos estudios sobre su prevalencia en pacientes que desarrollan cáncer gástrico (CG). Dado estos estudios se han realizado análisis de las diferentes cepas que se pueden encontrar de esta bacteria, con el fin de conocer si todas las personas colonizadas por la bacteria generan CG o si había una diferencia entre las cepas para la generación de dicha enfermedad, evaluando sus factores de virulencia y su ancestría a lo largo del tiempo su huésped. Por este motivo se realiza una revisión bibliográfica con el objetivo de responder nuestra pregunta problema: ¿Qué relación tendrá la ancestría de las cepas de *Helicobacter pylori* en la población colombiana, que presenta lesiones preneoplásicas y cáncer gástrico por esta infección?

## **4 Objetivos**

### **4.1 Objetivo general**

Fundamentar la correlación que existe entre la ancestría de *Helicobacter pylori* proveniente de Europa y África, y la población colombiana con enfermedad gástrica.

### **4.2 Objetivos específicos**

-Analizar la relación que existe entre la bacteria *Helicobacter pylori* y su importancia en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer gástrico.

-Identificar la ancestría de *Helicobacter pylori* y evolución dentro de su huésped.

-Determinar el origen filogeográfico de las cepas de *Helicobacter pylori* halladas en Colombia y su relación con la alta prevalencia de cáncer en algunas zonas del país.

## 5 Justificación

Según Globocan de 2018 el cáncer gástrico (CG), ocupa el quinto lugar, con una incidencia del 21% y el 14,4% de mortalidad mundial. El reporte de Colombia informa que el CG corresponde al quinto lugar en incidencia con un 7.3% y una mortalidad del 12% ocupando el primer lugar después del cáncer de seno y próstata.<sup>76</sup>

La bacteria *Helicobacter pylori* (*H.p.*), se encuentra en aproximadamente en el 80% de la población humana y es el agente etiológico de la gastritis, úlcera péptica y CG.<sup>18,79</sup> La evidencia genética sugiere que *H.p.* se encuentra en el microbioma intestinal humano siendo su comensal más antiguo y más común. Se cree que la bacteria llegó a América antes de la migración de África Oriental hace más de 60.000 años.<sup>22</sup> Datos histológicos, epidemiológicos y experimentales sugieren que la *H.p.* es un agente causal de las enfermedades gástricas.<sup>17,19</sup>

Es importante estudiar los factores del huésped, la bacteria y el ambiente, ya que anteriormente se ha descrito que están involucrados en la patogénesis de la enfermedad, principalmente a causa de la evolución tanto de la bacteria como del humano; es de suma importancia hacer una revisión acerca de la ancestría de *H.p.* y cómo se está comportando en la población colombiana y si esta interacción es un determinante que lleva al desarrollo de CG, para poder brindarle a la comunidad científica un acercamiento a esta problemática y que todos en conjunto incluyendo bacteriólogos y especialistas de otras áreas de salud busquen estrategias para reducir la incidencia del cáncer a causa de esta bacteria. Este trabajo no necesita recursos económicos, ya que se basa en hacer una revisión bibliográfica a través del tiempo.

## 6 Revisión de antecedentes

Characterization of *Helicobacter pylori* factors that control transformation frequency and integration length during inter-strain DNA recombination, por Humbert et al. 32 2011. Su objetivo fue identificar los sistemas de modificación de restricción (RM) como una barrera para la transformación con ADN homólogo. Cultivaron cepas de *H.p.* con el fin de extraer el material genético para poder determinar cuales son los factores encargados de la recombinación homóloga que presenta esta bacteria. Descubrieron múltiples factores que controlan la longitud del ADN integrado durante la transformación. Demostrando que los sistemas de RM tipo II son la principal defensa contra el ADN extraño en *H.p.*, ya que limitan el intercambio genético entre cepas no relacionadas al destruir el ADN extraño y disminuir la longitud del ADN integrado.

DprB Facilitates Inter- and Intragenomic Recombination in *Helicobacter pylori*, por Zhang et al. 33 2012. Determinaron las funciones fisiológicas de DprB mediante análisis genéticos. Demostrando que el producto génico HP0334 (dprB) facilita la transformación y tienen funciones que involucran recombinación intergenómica e intragenómica, crecimiento in vitro, supervivencia después de exposición a UV o fluoroquinolonas y recombinación intragénica natural. Además, la proteína DprB se une a las estructuras de unión de Holliday sintéticas en lugar de al ADN monocatenario o bicatenario. Estos resultados demuestran que el producto dprB desempeña papeles importantes que afectan a la recombinación inter e intragenómica.

Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease, por Kodaman et al.<sup>36</sup> 2013. El objetivo fue examinar la ascendencia humana y patógena en muestras emparejadas para evaluar si su variación genómica afecta la gravedad de las lesiones premalignas con la interacción entre la ascendencia amerindia humana y *H.p.* Para su investigación utilizaron dos poblaciones de Colombia, Tumaco en la costa del Pacífico que es zona de bajo riesgo y Tuquerres, en la Cordillera de los Andes de alto riesgo, para ello secuenciaron las cepas por medio de tipificación de secuencia multilocus (MLST). Concluyeron que las relaciones coevolutivas son determinantes para tener un riesgo de enfermedad gástrica y que la colonización histórica de las Américas continúa influyendo en la salud de las poblaciones modernas.

En la revista latinoamericana de patología clínica y medicina de laboratorio se publicó un artículo en el que estudiaron los mecanismos de patogenicidad de *Helicobacter pylori*, por Cervantes et al.<sup>54</sup> 2016. Su objetivo fue revisar y realizar una actualización sobre el conocimiento de los mecanismos de patogenia y factores de virulencia involucrados en la infección por *H.p.* ya que esta afecta a más de 50% de la población mundial y es la causa principal de enfermedades gástricas y el desarrollo de CG.

Population, epidemiological and functional genetics of gastric cancer candidate genes in Peruvians with predominant Amerindian ancestry. por Zamudio et al.<sup>55</sup> 2016. Su objetivo fue investigar la diversidad de los genes proinflamatorios IL-8, sus receptores y PTGS2 en amerindios; probar si los SNP candidatos en estos genes están asociados con el CG en una población mezclada con alta ascendencia amerindia de Lima, Perú; y para evaluar si un haplotipo derivado del promotor IL-8 RB afecta la expresión génica, debido a que la infección con esta bacteria desencadena una respuesta inflamatoria en el huésped, con una variación entre personas en el perfil de respuesta inmune debido a factores genéticos del huésped.

El artículo publicado en la revista PLOS ONE, Outlining the Ancestry Landscape of Colombian Admixed Populations por Ossa et al.<sup>49</sup> 2016. La ascendencia de la población colombiana está compuesta de un gran número de comunidades nativas bien diferenciadas pertenecientes a diversos grupos lingüísticos. A finales del siglo XV, se inició un proceso de mezcla con la llegada de los europeos, los africanos también pasaron a formar parte de la población colombiana. Por lo tanto, el acervo genético de la población colombiana actual resulta de la mezcla de nativos americanos, europeos y africanos. Considerando la importancia de la subestructura poblacional tanto en genética clínica como forense, buscaron investigar y comparar patrones de ascendencia genética en Colombia mediante el estudio de muestras de poblaciones nativas y no nativas que viven en sus 5 regiones continentales: los Andes, el Caribe, Amazonía, Orinoquía y regiones del Pacífico.

En la revisión sistemática “Coevolución genética Homo sapiens-*Helicobacter pylori* y sus implicaciones en el desarrollo del cáncer gástrico” por Guevara et al.<sup>50</sup> 2016. Realizaron una

revisión basada en una búsqueda en diversas bases de datos sobre la coevolución de *H.p.* y el humano, para poder correlacionar los componentes ancestrales huésped-hospedero y conocer los mecanismos de adaptación que se han involucrado en esta coevolución, con el fin de comprender si la coevolución modula la patogenicidad de la bacteria y el desarrollo de lesiones preneoplásicas y CG.

Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia por Yang et al. <sup>51</sup> 2016. En el desarrollo de CG uno de los factores de riesgo más estudiado es la infección por *H.p.* y se considera que el 89% de los casos de CG no cardias se atribuyen a la infección con esta bacteria. Estudios han demostrado que el riesgo de cáncer puede variar dramáticamente entre las diferentes poblaciones con una prevalencia relativamente similar de infección por *H.p.* Se demostró en un estudio con animales que la microbiota es un factor que influye en la generación de enfermedades preneoplásicas inducidas por la presencia de *H.p.* Recolectaron 20 muestras, a las cuales se les realizó análisis de ADNr, secuencia de *cagA* y se evaluó la microbiota con la que estaba conviviendo *H.p.*

Helicobacter Pylori Infection in Texas Hispanic and Non-Hispanic White Men: Implications for Gastric Cancer Risk Disparities, por Long et al. <sup>69</sup> 2017. La infección crónica por *H.p.* es un importante factor de riesgo de adenocarcinoma gástrico. Esta bacteria afecta desproporcionadamente a los hispanos de EE. UU, en comparación con los blancos no hispanos. Dado que los estudios de infección por *H.p.* en hispanos son pocos, se compararon las tasas de infección en hombres hispanos y no hispanos en el condado de Texas y se examinaron las relaciones con el origen étnico y la obesidad. Lograron evidenciar que los hispanos tenían una prevalencia notablemente más alta de infección (30.3%) que los no hispanos (9.2%)

Estimación del nivel de sub-estructura en 6 poblaciones colombianas mediante el análisis de ancestría con un panel de 46 marcadores indels-aims, por Montoya et al. <sup>57</sup> 2017. Es de gran interés lograr un acercamiento a la estructura genética del país debido a su diversidad étnica y cultural. Para abordar este enfoque, el presente estudio analiza un panel de 46 marcadores informativos de ancestría INDELS-AIMS en un total de 340 individuos de 6 muestras de

población de Colombia, siendo propias de 3 regiones biogeográficas colombianas, y cuentan con su respectiva información genealógica y demográfica. Adicionalmente, se calcularon diferentes parámetros de genética descriptiva, componentes ancestrales y subestructura genética.

Genomic variability of *Helicobacter pylori* isolates of gastric regions from two Colombian populations por Jenuer et al.<sup>58</sup> 2017. Compararon la variabilidad genómica y la colonización múltiple de *H.p* en pacientes con gastritis crónica de dos poblaciones colombianas en riesgo de desarrollar CG: Túquerres-Nariño (Alto riesgo) y Tumaco-Nariño (Riesgo bajo). Se analizaron 409 muestras, las cuales fueron genotipificadas por medio de la técnica de PCR. Obtuvieron genotipos virulentos, el 99% en Túquerres y 94% en Tumaco. En Túquerres donde hay alto riesgo de desarrollar CG hubo mayor probabilidad de colonización múltiple por *H.p*. A partir del análisis de los resultados de la PCR-RAPD se encontró una mayor variabilidad genética en los aislados de *H.p*. en la población de alto riesgo para el desarrollo de CG.

Rapid evolution of distinct *Helicobacter pylori* subpopulations in the Americas, Thorell, et al.<sup>65</sup> 2017. Su objetivo fue identificar la evolución de *H.p*. durante la reciente colonización de las Américas. Descubrimos que las poblaciones bacterianas evolucionan rápidamente y pueden propagarse rápidamente a personas de diferentes etnias. Utilizaron el sistema STRUCTURE para evaluar la estructura de la población dentro de la colección global de los 401 aislamientos. Se comprobó que se han creado a lo largo de la historia nuevas subpoblaciones bacterianas distintas en Colombia a partir de una fuente europea y en Nicaragua y Estados Unidos a partir de fuentes africanas.

In Vivo Analysis of the Viable Microbiota and *Helicobacter pylori* Transcriptome in Gastric Infection and Early Stages of Carcinogenesis, por Thorell et al.<sup>66</sup> 2017. En este estudio, la expresión del gen de *H.p*. se determinó el ARN metatranscriptómico de muestras de biopsia de estómago de individuos con diferentes *H.p*. con diferentes estados de infección y cambios tisulares premalignos, centrándose en el análisis de la expresión génica del corpus, ya que los cambios histológicos en esta zona del estómago están estrechamente asociados con el desarrollo del tipo intestinal de adenocarcinoma gástrico. Los resultados muestran que *H.p*.

domina completamente la microbiota no solo en los individuos infectados, sino también en la mayoría de los individuos clasificados como *H.p.* no infectados.

*Helicobacter pylori* Vacuolating Toxin and Gastric Cancer, por McClain, et al.<sup>67</sup> 2017. El objetivo de esta revisión fue analizar los estudios epidemiológicos que muestran una asociación entre los tipos *alélicos de vacA* específicos y el cáncer gástrico, así como los estudios que han utilizado modelos animales para investigar las actividades de *VacA* relevantes para el CG. Con esta revisión se pudo demostrar que las cepas de *H.p.* que contienen tipos *alélicos vacA* específicos se encuentran asociados a presentar un mayor riesgo de CG, y existen múltiples mecanismos biológicamente plausibles por los cuales *VacA* contribuye a la carcinogénesis gástrica.

Asociación clínica, patológica y microbiológica de *Helicobacter pylori* en biopsias gástricas en el departamento de Caldas-Colombia, González et al.<sup>82</sup> 2018. El objetivo fue establecer la asociación clínica, patológica y microbiológica de *H.p.* en biopsias gástricas en una población del departamento de Caldas (Colombia). Se incluyeron 72 pacientes de la ciudad de Manizales en el segundo periodo del 2015; a quienes se les tomaron dos biopsias del antro y dos del cuerpo del estómago para estudio histopatológico y cultivo microbiológico, con estos datos se realizó un análisis estadístico descriptivo, en donde se encontró que el 47,2% del análisis histológico y el 26,4% por cultivo tenían presencia de *H.p.* con un predominio en el sexo femenino. Lo cual nos indica que esta bacteria esta mas frecuente en el sexo femenino y afectando a los pacientes que llegan con problemas gastricos.

Filogenómica de aislados colombianos de *Helicobacter pylori* por Gutiérrez et al.<sup>79</sup> 2018. Durante la colonización española de América del Sur, esclavos africanos y europeos llegaron al continente con su correspondiente carga de patógenos, incluido *H.p.* Las cepas colombianas se han agrupado con la población Europea y con la subpoblación del oeste de África en estudios de tipificación de secuencias de enfoque múltiple (MLST). Sin embargo, los estudios de ascendencia han revelado la presencia de componentes de la población específicos de *H.p.* en Colombia. El objetivo de este estudio fue realizar un análisis filogenético para describir la evolución de los aislados colombianos de *H.p.*, lo que permitió

evidenciar un proceso de diferenciación genómica, filogenética y poblacional de los aislamientos.

Inclinar la balanza hacia la enfermedad gástrica: ¿un desajuste genómico del patógeno del huésped? por Tavera et al.<sup>75</sup> 2018. En el presente artículo resumieron los factores de riesgo genéticos para el desarrollo de la enfermedad gástrica tanto en *H.p.* como en huéspedes humanos. Sin embargo, la variación genética de uno u otro organismo en forma aislada no explica el riesgo de enfermedad gástrica. Los modelos más prometedores de riesgo de enfermedad gástrica consideran simultáneamente la variación genética tanto del *H.p.* como del huésped humano, bajo un modelo de coevolución. En esta revisión se tienen en cuenta estudios que abordan el importante papel de la genética humana y bacteriana, la ascendencia y sus interacciones en la determinación del riesgo de enfermedad gástrica.

La macroevolución de las especies gástricas de *Helicobacter* revela la mezcla entre especies y el tiempo de divergencia. por Smet et al.<sup>76</sup> 2018. Desde el descubrimiento del patógeno humano *H.p.* se han identificado varias especies de *Helicobacter* en el estómago de mamíferos domésticos y salvajes. Para comprender mejor la historia evolutiva de estas especies ecológicamente similares pero genéticamente distintas, en este estudio analizaron 108 genomas de *Helicobacter* gástricos e incluyeron 54 genomas de *Helicobacter* entero hepáticos para fines de comparación. Un análisis de mezcla apoyó la presencia de una barrera ecológica, evitando el intercambio genético entre las especies de *Helicobacter* gástricas y entero hepáticas.

Se publicó en la revista de gastroenterología de México un análisis de la asociación de los genotipos *cagA*, *vacA* e *IceA* de *H.p.* con la gastritis crónica y folicular en una población colombiana con alto riesgo de cáncer gástrico, por Carlosama et al.<sup>84</sup> 2018. Su objetivo fue establecer la relación entre la gastritis folicular y distintas cepas de *H.p.* Se realizó un estudio analítico con 36 pacientes que presentaban gastritis folicular y 83 con gastritis no atrófica que fueron los controles; y se realizó una PCR para la caracterización de las cepas de *H.p.* Como resultados obtuvieron que el genotipo *CagA+* estuvo presente en el 56.5% de los casos y 58% de los controles. El 82% de los aislamientos presentó la cepa citotóxica *VacA* en los 2

grupos. Las cepas citotóxicas de *Helicobacter* exhiben elevadas frecuencias en la población estudiada. El genotipo iceA1 fue el más frecuente en la gastritis folicular.

Carcinogenic *Helicobacter pylori* strains selectively deregulate the gastric proteome in vivo, which may be associated with the progression of stomach cancer, por Jennifer et al.<sup>94</sup> 2019. El objetivo fue definir los cambios proteómicos gástricos inducidos por *H.p.* que son críticos para el inicio de la cascada carcinogénica gástrica. Recolectaron raspados de células gástricas de jebos infectados y no infectados con *H.p.* para análisis proteómicos cuantitativos usando etiquetas isobáricas para cuantificación relativa y absoluta (iTRAQ). Cuantificaron un total de 2764 proteínas, los cuales indicaron que las cepas cancerígenas de *H.p.* inducen cambios dentro del proteoma gástrico *in vivo* y que las proteínas con potencial oncogénico pueden facilitar la progresión de la carcinogénesis gástrica en humanos.

Estudio comparativo entre *Helicobacter pylori* y la genética humana del huésped en la República Dominicana. por Ono et al.<sup>85</sup> 2019. El objetivo de este artículo fue examinar tanto el ADN de *H.p.* como el ADN mitocondrial del huésped y el ADN del cromosoma Y, obtenidos de un total de 119 pacientes en la República Dominicana, donde la demografía humana consta de varios ancestros. El ADN extraído de *H.p.* cultivado se analizó por tipificación de secuencia de locus múltiples. El ADN mitocondrial y el ADN del cromosoma Y, se evaluaron mediante análisis de haplogrupos. Las características genéticas de *H.p.* ADNmt y haplogrupos Y, reflejan la historia de la migración colonial y el comercio de esclavos en la República Dominicana.

*Helicobacter pylori* and cytokine gene variants as predictors of premalignant gastric lesions. por Negovan et al.<sup>85</sup> 2019. La importancia de la interacción entre *H.p.* el principal factor de riesgo y los factores genéticos relacionados con el huésped se han estudiado intensamente en los últimos años. La predisposición genética para el CG no hereditario es difícil de evaluar, ya que ni la prevalencia real de lesiones gástricas premalignas en varias poblaciones ni los factores de riesgo ambientales para la progresión del cáncer están claramente definidos. Para el cáncer de tipo intestinal, es crucial identificar los factores que modulan la progresión de la inflamación hacia el cáncer para desarrollar estrategias preventivas.

Within-host evolution of *Helicobacter pylori* shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps por Ailloud et al. <sup>99</sup> 2019. *H.p.* muestra una amplia diversidad genética. Si bien se ha descrito que *H.p.* evoluciona durante la infección, la dinámica de la población dentro del entorno gástrico no se ha investigado exhaustivamente. Los análisis filogenéticos sugieren una evolución específica de la ubicación y la migración bacteriana entre regiones gástricas. La migración es significativamente más frecuente entre el cuerpo y el fondo que con el antro, lo que sugiere que las diferencias fisiológicas entre las distintas ubicaciones del estómago contribuyen a la división espacial de las poblaciones de *H.p.* Las asociaciones entre los polimorfismos y los nichos estomacales sugieren que la quimiotaxis, las funciones reguladoras y las proteínas de la membrana externa contribuyen a la adaptación específica a la mucosa antral y oxíntica. Además, mostraron que los antibióticos pueden inducir graves cuellos de botella en la población y probablemente desempeñar un papel en la configuración de la estructura de la población de *H.p.*

The correlation between micromas and *Helicobacter pylori* in gastric cancer por Dastmalchi et al.<sup>87</sup> 2019. Investigaciones recientes han evaluado la función reguladora de los microARN (miARN) en la patogénesis de *H.p.* y las enfermedades relacionadas con *H.p.* especialmente CG. El presente estudio revisó la correlación entre miRNAs y *H.p.* en enfermedades gastrointestinales. Además, la revisión actual destacó el papel del patógeno de *H.p.* relacionado con factores de virulencia en la desregulación de varios miRNAs, especialmente los miRNAs oncogénicos (miRs) y sus vías moleculares asociadas. Entre los estudios relacionados, algunos se han centrado en los efectos de la infección por *H.p.* en las redes reguladoras de miR, mientras que otros han destacado los efectos de las alteraciones en el nivel de expresión de miR en enfermedades relacionadas con *H.p.* La conectividad entre miRNAs y *H.p.* está regulada por varias vías moleculares.

Evolutionary mechanism leading to the multi-cagA genotype in *Helicobacter pylori*, por Hanfu su et al.<sup>102</sup> en el 2019. El artículo tiene como objetivo analizar la patogénesis de *H.p.* y su coevolución con el huésped humano. Realizaron un estudio filogenético basado en la inversión cromosómica y la tipificación molecular del segmento cagA de *H.p.* la técnica de PCR. Concluyeron que las cepas que tenían mayor cantidad de copias de cagA tenían más potencial de virulencia e indujeron un mayor alargamiento celular y mayor expresión de IL-8. Por otro lado, se determinó que las cepas más prevalentes se originaron en dos poblaciones

ancestrales distintas: el noreste de África y Asia Central. Permitió un acercamiento a la principal teoría, de que las cepas de *H.p.* que tienen un *cagA* positivo se encuentran mayormente relacionadas con la generación de CG por el desencadenamiento de la respuesta inmune en el hospedero.

Molecular evolution of the VacA p55 binding domain of *Helicobacter pylori* in mestizos from a high gastric cancer region of Colombia por Gutiérrez et al.<sup>100</sup> 2019. Determinaron los polimorfismos genéticos y las desviaciones en el modelo neutral de evolución molecular en el dominio p55 de 101 aislados de *H.p.* en la parte andina de Colombia la cual tiene un alto índice de presentar CG y tener una gran variedad de mestizaje. Se puede resaltar la gran variedad de VacA que se pudo mutar hace más de 500 años por la gran época de colonización que se vivió en Colombia y lo que lleva a la conclusión, que dependiendo la cepa podemos desarrollar cáncer gástrico.

Estructura del sistema de secreción *Helicobacter pylori* Cag tipo IV por Chung et al,<sup>103</sup> 2019. En esta investigación se habla de los sistemas de secreción bacteriana tipo IV (T4SS) que son máquinas moleculares que pueden mediar la transferencia interbacteriana de ADN a través de la conjugación y el suministro de moléculas efectoras a las células huésped. *H.p.* Cag T4SS transloca CagA, una oncoproteína bacteriana, en células gástricas, lo que contribuye al CG. Describen que es importante su estudio debido a que es uno de los sistemas de secreción más grande e importante de las bacterias.

Comparative study between *Helicobacter pylori* and host human genetics in the Dominican Republic, por Ono et al.<sup>95</sup> 2019. Su estudio quiso observar la relación entre la filogeografía de *H.p.* y su huésped humano. Examinaron el ADN de *H.p.* como el ADN mitocondrial del huésped y el ADN del cromosoma Y. Las cepas de *H.p.* se dividieron en 2 poblaciones; 68 cepas con grupo africano (hpAfrica1) y 51 cepas con grupo europeo (hpEurope). Estos resultados apoyaron la hipótesis de que la infección de madre a hijo es predominante en la infección por *H.p.*

*Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity, por Ansari et al.<sup>98</sup> 2019. El objetivo de esta revisión fue comprender mejor los factores de

virulencia bacteriana y su papel como mecanismo patógeno. Los factores de virulencia que le permiten la colonización bacteriana BabA, SabA, OipA y HopQ, y los factores de virulencia necesarios para la patogenicidad gástrica incluyen las proteínas efectoras como CagA, VacA, HtrA y las vesículas de la membrana externa. Donde se resaltan las cepas con genotipo s1 / m1 exhibe una alta actividad de vacuolización y el genotipo s1 / m2 tiene una actividad intermedia, por ello las cepas s1/m1 son altamente oncogénicas.

The microbiota according to gastric topography in patients with low and high risk of gastric cancer in Nariño, Colombia, por Caguazango et al.<sup>96</sup> 2019. El objetivo fue identificar y comparar la microbiota del antro y del cuerpo del estómago en individuos de dos poblaciones: una con alto riesgo y otra con bajo riesgo de CG en Nariño, Colombia. Realizaron biopsias del cuerpo y el antro gástrico de pacientes con gastritis no atrófica o con gastritis atrófica y metaplasia. Se observó que *H.p.* fue más abundante en las biopsias del antro y del cuerpo en los individuos con gastritis no atrófica (>50 %), y en los individuos con gastritis no atrófica correspondió al 20 % con una mayor diversidad metagenómica. La infección por *H.p.* asociada con la microbiota gástrica está relacionada con su localización en el estómago, el tipo de lesión y el mayor o menor riesgo de CG, lo que sugiere su importancia en la enfermedad gástrica.

## **7 Propuesta de puntos a tratar en el marco teórico**

Para el desarrollo de la revisión bibliográfica se clasificará la información en tres ítems, los cuales nos permitirán conocer la interacción entre la *Helicobacter pylori* y el ser humano a lo largo de los años y los determinantes para el desarrollo del cáncer gástrico.

- Ancestría de *Helicobacter pylori*
- Coevolución de *Helicobacter pylori* - Homo sapiens
- *Helicobacter pylori* como factor para el desarrollo del cáncer gástrico

## **8 Aproximación del diseño metodológico**

### **8.1 Tipo de investigación**

El presente trabajo se va a desarrollar en base a una investigación cualitativa el cual propone evaluar, ponderar e interpretar información obtenida en este caso a través de la revisión bibliográfica.

### **8.2 Alcance de la investigación**

Esta será una investigación explicativa debido a que la infección desarrollada por *H.p.* es un factor de riesgo que genera la proliferación del CG, también exploratoria ya que se llevará a cabo la revisión bibliográfica en busca de los factores de virulencia asociados a la proliferación del cáncer, en donde intervienen las genes *cagA* y *vacA*, además de otros factores que convergen en la regulación de la proliferación celular. Por este motivo se utilizara el método descriptivo, el cual nos ayudará a establecer la relación que existe entre la ancestría de la bacteria y el ser humano para el desarrollo de CG, teniendo en cuenta la ancestría de *H.p.* en la población colombiana y su alta tasa de mutación para llegar a alterar la proliferación y morfología de las células epiteliales gástricas, lo cual conlleva a apariciones neoplásicas.

### **8.3 Población objeto de estudio**

Nuestra población de estudio son artículos científicos que se encuentra dividida en dos, la primera es, información sobre la ancestría de la bacteria *H.p.* y la segunda son los artículos sobre el huésped y su interrelación con la bacteria

## 8.4 Muestra

Se realizará un análisis de ciento ochenta referencias bibliográficas para conocer la ancestría de *H.p.* y la ancestría del ser humano en la población del interior y de la costa colombiana

## 8.5 Variables

**Independientes:** Infección por *Helicobacter pylori*, variaciones filogenéticas de *Helicobacter pylori*, tipo de cepa de *Helicobacter pylori* y cambios evolutivos en el ser humano.

**Dependientes:** Generación de gastritis, pre neoplasias, neoplasia y cancer gastrico

## 8.6 Procedimiento

Análisis de ciento ochenta referencias bibliográficas, utilizando bases de datos como Pubmed, NCBI y Scielo. Se tuvo en cuenta palabras de búsqueda como, ancestría de *Helicobacter pylori*, cáncer gástrico, ancestría del ser humano, factores de patogenicidad y cáncer gástrico en Colombia. Para poder determinar cual o cuales son los factores que están determinando la generación de cambios neoplásicos en las células gástricas en la población colombiana.

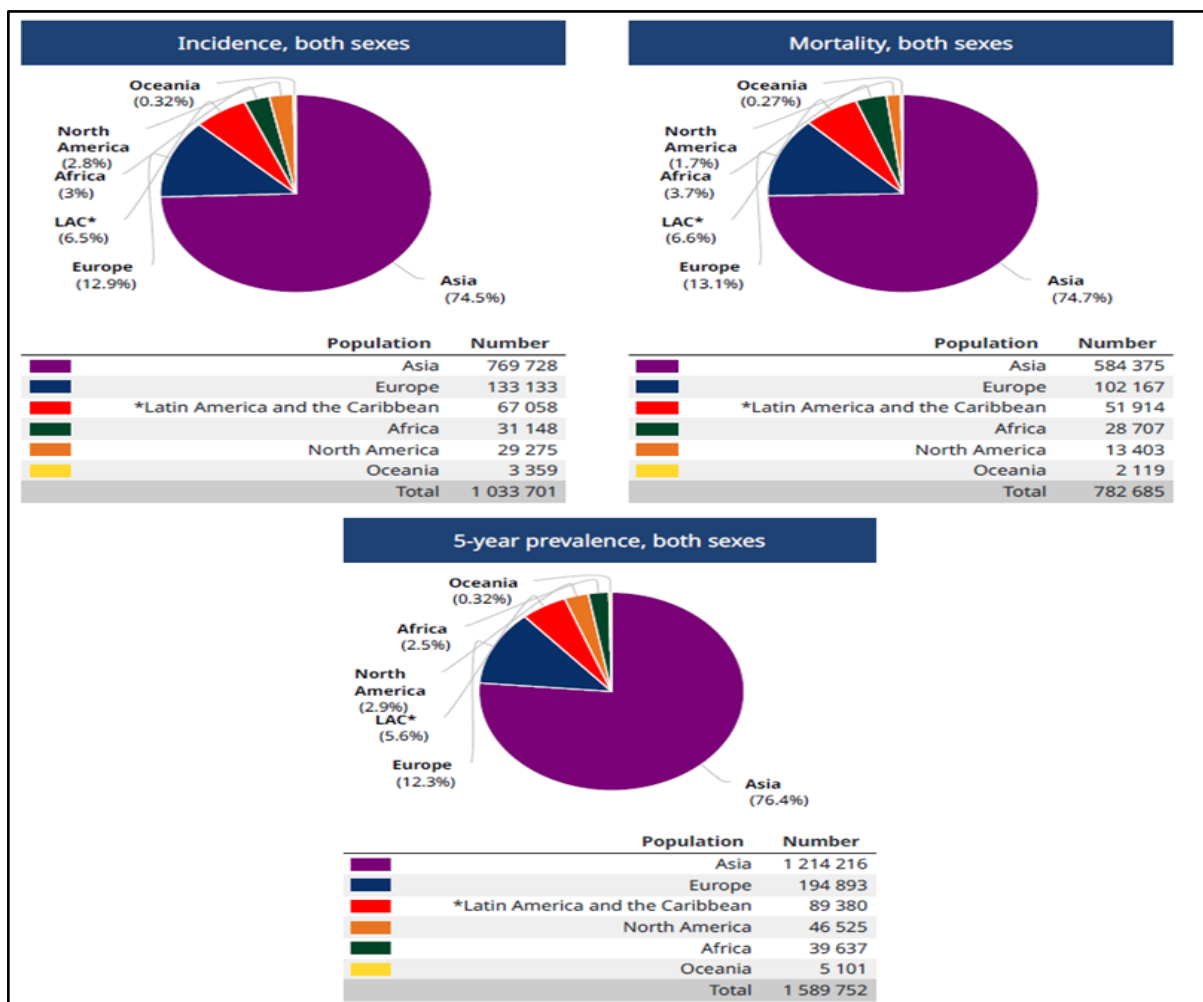
## 9 Marco Teórico

### 9.1 Epidemiología general del cáncer

El creciente desarrollo de cáncer se debe a varios factores, entre ellos el crecimiento de la población y el envejecimiento, así como el cambio en el desarrollo social y económico donde se observa una serie de cánceres relacionados con la pobreza y las infecciones, que se producen debido al estilo de vida con respecto a los países industrializados.<sup>2</sup> El informe que se presentó en Ginebra (Suiza) muestra que cerca de la mitad de los casos nuevos y más de la mitad de las muertes por cáncer en 2018 se daría en Asia, en parte porque esta región tiene casi el 60% de la población mundial, mientras que Europa, que solo tiene el 9% de la población mundial, representa el 23,4% de los casos globales de cáncer y el 20,3% de las muertes por cáncer; el continente americano, con el 13,3% de la población mundial,

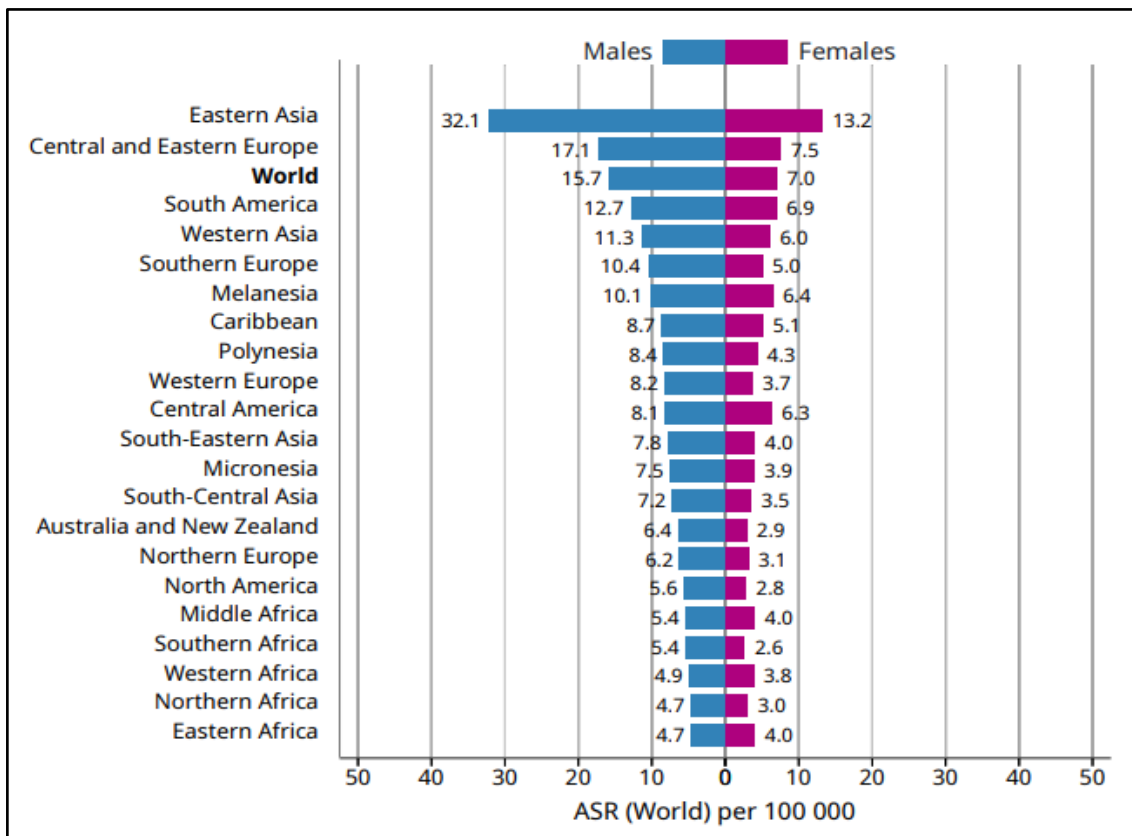
representan el 21% de incidencia y el 14,4% de mortalidad mundial. A diferencia de otras regiones del mundo, las proporciones de muertes por cáncer en Asia y en África (57,3% y 7,3%, respectivamente) son más altas que las proporciones de los casos incidentes (48,4% y 5,8%, respectivamente), porque estos territorios tienen una mayor frecuencia de algunos tipos de cáncer asociados con un mal pronóstico y tasas de mortalidad más altas, además del difícil y limitado acceso al diagnóstico y tratamiento oportunos en muchos países. Para muchos cánceres, las tasas de incidencia general en los países, con un índice de desarrollo alto o muy alto son generalmente 2-3 veces más altas que en los países con índice de desarrollo bajo o medio. Sin embargo, las diferencias en las tasas de mortalidad entre estas dos categorías de países son menores, por un lado porque los países de menor índice de desarrollo tienen una mayor frecuencia de ciertos tipos de cáncer asociados con una peor supervivencia y, por otro lado, porque tienen acceso a un diagnóstico oportuno y el tratamiento es menos común.<sup>78</sup>

Según Globocan 2018 el CG es uno de los principales tipos de cáncer en el mundo, ocupa el cuarto lugar en incidencia con 1.033.701 casos diagnosticados después del cáncer de pulmón, seno, colorectal y próstata y el tercero en mortalidad con 782.685 muertes reportadas después del cáncer de pulmón y próstata. A nivel mundial en relación a este cáncer se observa que hay gran variación geográfica, aproximadamente la mitad de los casos ocurren en países en desarrollo mientras que en los países desarrollados la incidencia ha disminuido. China y Estados Unidos presentan las tasas más altas (23.7%, 11.8% respectivamente). La mortalidad ocupa el tercer lugar, prevaleciendo en Asia, Europa, América Latina, África, Norte de América y Oceanía, (Gráfica 1B). Por otro lado vemos que la prevalencia del CG en lugares más afectados como Asia es de 76.4% y la incidencia que se presentó en este mismo país fue de 74.5%, lo cual nos da una afirmación que este tipo de cáncer se encuentra más frecuente en esta población que otros tipos de cánceres (Gráfica 1 A y C). En cuanto al sexo el CG es más prevalente en los hombres, según Globocan 2018, la probabilidad de que los hombres sean diagnosticados por esta enfermedad es de 2.2 veces más que en las mujeres, con más incidencia en Asia Oriental, (Gráfica 2).<sup>78</sup>



**Gráfica No. 1: Tasas de incidencia, mortalidad y prevalencia en ambos sexos**

World Health Organization [Internet]. EE.UU: International Agency For Research On Cancer (Globocan); 2018 [Citado 21 de abril 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-factsheets.pdf><sup>71</sup>

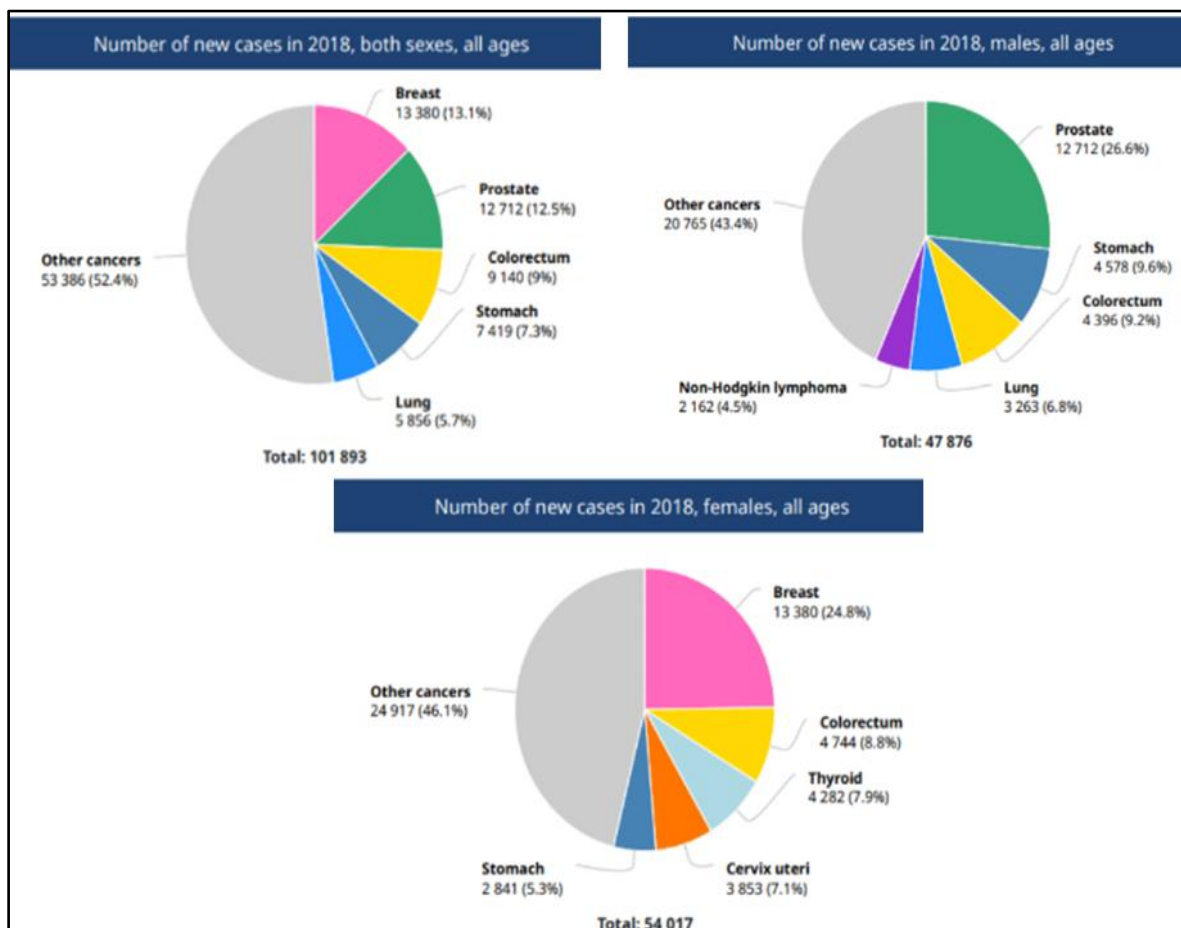


**Gráfica No. 2: Tasas de incidencia mundiales de cáncer gástrico en ambos sexos**

World Health Organization [Internet]. EE.UU: International Agency For Research On Cancer (Globocan); 2018 [Citado 21 de abril 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-factsheets.pdf><sup>71</sup>

Según Globocan 2018, la incidencia de CG muestra que es mayor en el sexo masculino, en Asia Oriental con una incidencia muy alta ( 32.1%) le sigue Europa Oriental, Central y Sur América que ocupa el tercer lugar. En cuanto a las mujeres la incidencia es baja (13.2 %) comparada con la de los hombres en Asia Oriental y si se analizan los otros lugares la incidencia de las mujeres es aproximadamente la mitad del valor en los hombres (Gráfica 2).

Colombia ocupa el quinto lugar en incidencia por CG tanto para hombres como para mujeres, en el cual anualmente se registran 101.893 casos con una población registrada en el año 2018 de 49.464.687 total de habitantes en ese año, en donde se observa una incidencia para los hombres de 9,6% ocupando el segundo lugar, mientras que en las mujeres ocupa el quinto lugar con una incidencia menor de 5,6%, mostrando que la incidencia es mayor en hombres que en mujeres (Gráfica 3). Respecto a la mortalidad el Instituto Nacional de Cancerología presenta en el Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia publicado en 2017 que en el periodo correspondiente a 2007-2013 los departamentos con el mayor número de muertes por CG fueron Bogotá D.C, Antioquia, Valle del Cauca y Cundinamarca.<sup>78</sup>



**Gráfica No. 3: Incidencia del cáncer gástrico en Colombia en el año 2018, en hombres y mujeres.** World Health Organization [Internet]. EE.UU: International Agency For Research On Cancer (Globocan); 2018 [Citado 21 de abril 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf><sup>71</sup>

## 9.2 ¿Qué es el cáncer gástrico?

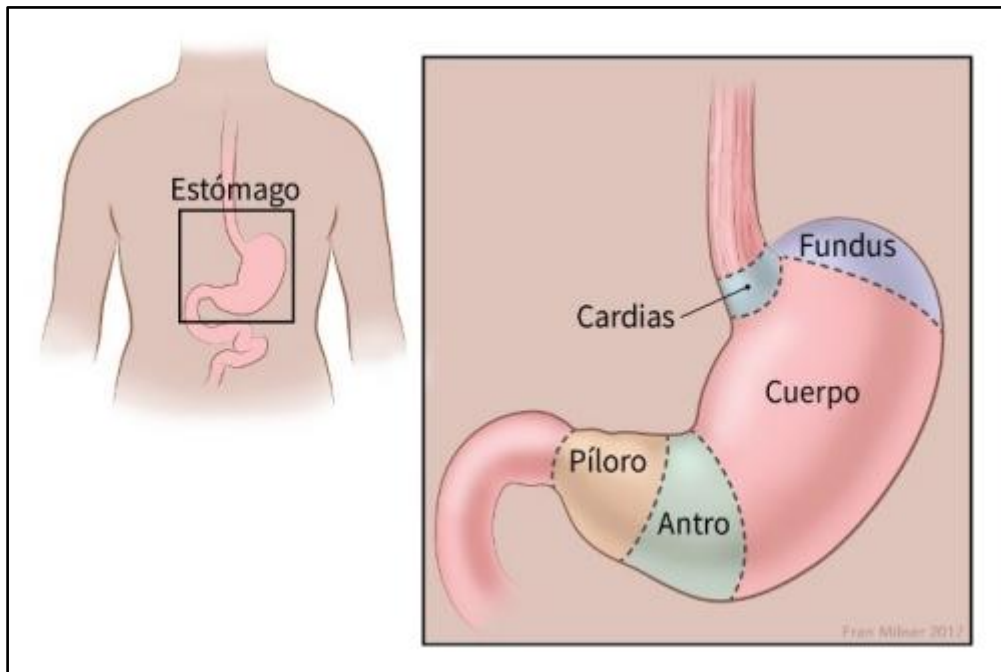
El cáncer es generado por una anomalía en el ADN, donde se observa un crecimiento celular descontrolado que causa una obstrucción y formación de tumores en el tejido.<sup>13,31,70</sup> El CG, es el cuarto cáncer más común de muerte a nivel mundial.

El CG principalmente inicia con un adenocarcinoma o también conocido como CG temprano, que es la afectación de las células encargadas de mantener la mucosidad gástrica, la cual puede ir avanzando hasta el cardias que es la parte superior del estómago.<sup>30,70</sup> Aproximadamente el 95% de los casos de CG corresponden a adenocarcinomas y el 5% restante se asocia con: linfomas, sarcomas y tumores carcinoides. Por la alta probabilidad que

tiene el CG de formar metástasis, una vez el paciente es diagnosticado, muchas veces no puede recibir un tratamiento de erradicación, por ello, se han realizado diferentes propuestas, de cómo se debe clasificar y abordar el CG para que el paciente pueda tener un diagnóstico oportuno, un pronóstico de vida mucho más largo y una calidad de vida mejor. En la tabla 1, se observa la comparación entre cuatro propuestas, la más utilizada actualmente es la de Lauren.<sup>30,31</sup>

<p><b>Asociación Internacional de Cáncer Gástrico</b></p>	<p><b>Tipo I:</b> tumores en el esófago distal</p> <p><b>Tipo II:</b> en el cardias</p> <p><b>Tipo III:</b> en el estómago distal al cardias</p>
<p><b>Sociedad Endoscópica Japonesa</b></p>	<p><b>Tipo I:</b> para el tumor con crecimiento sobresaliente</p> <p><b>Tipo II:</b> con crecimiento superficial</p> <p><b>Tipo III:</b> con crecimiento excavador</p> <p><b>Tipo IV:</b> para crecimiento infiltrante con diseminación</p>
<p><b>Borrmann</b></p>	<p><b>Tipo I:</b> para crecimiento polipoide</p> <p><b>Tipo II:</b> para crecimiento funginado</p> <p><b>Tipo III:</b> para crecimiento ulcerante</p> <p><b>Tipo IV:</b> para crecimiento infiltrante con diseminación lateral</p>
<p><b>Lauren</b></p>	<p>Tipo intestinal y el adenocarcinoma de tipo difuso</p> <p>Tipo indeterminado</p>

**Tabla No. 1: Clasificaciones para el diagnóstico del cáncer gástrico**



**Figura No. 1: partes del estómago**

American Cancer Society [Internet]. 2017. [Citado 26 junio 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago/acerca/que-es-el-cancer-de-estomago.html><sup>68</sup>

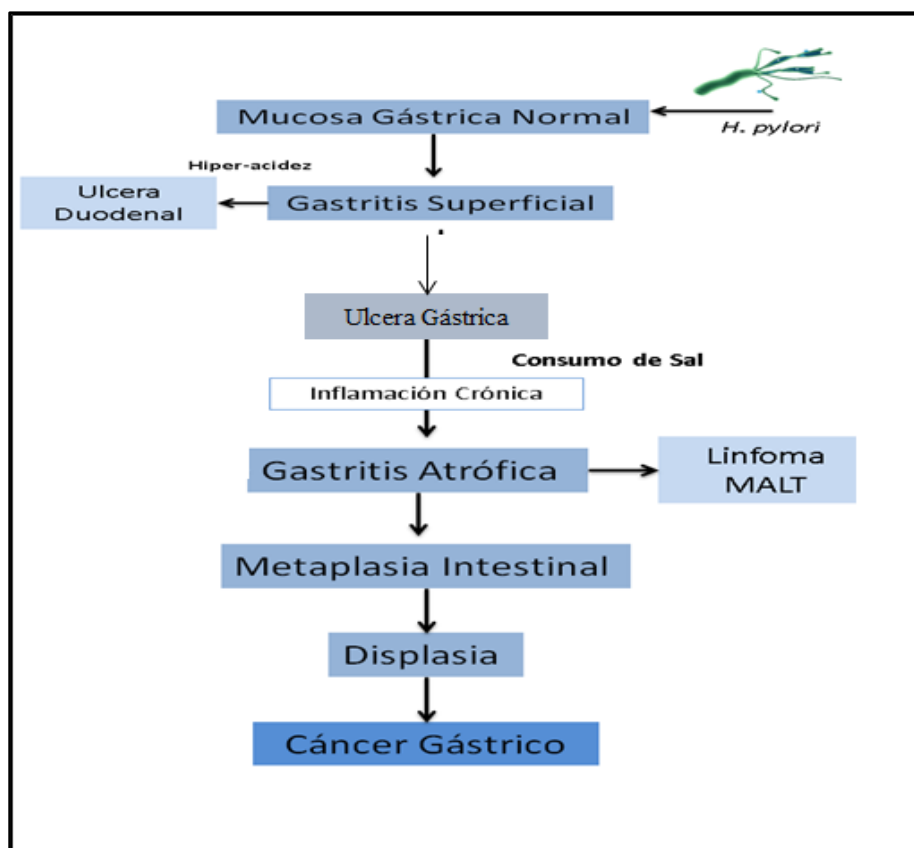
Se ha encontrado una relación del cáncer tipo intestinal con la presencia de *H.p.* principalmente en personas mayores, en hombres y en zonas de alto riesgo. Este tipo de cáncer involucra la zona distal del estómago, lo caracteriza su propagación rápida y una infiltración linfocítica en el estroma, en donde inicia la infección por *H.p.* en cambio el tipo difuso está asociado a factores genéticos. Se genera en la zona proximal del estómago, es predominante en la población occidental, en personas jóvenes y en zona de bajo riesgo. La prevalencia de presentar CG de estos tipos es de aproximadamente 54% para el tipo intestinal, 32% para el tipo difuso y 15% para el tipo indeterminado.<sup>30,91</sup>

La prevalencia general de *H.p.* a nivel mundial en países en desarrollo es de 76% y 55% en países desarrollados.<sup>13</sup> Se ha notificado con un riesgo del 77% de presentar CG intestinal, en el estómago distal. *H.p.* permanece en la luz gástrica y la interacción con el epitelio provoca un proceso inflamatorio que puede ser agudo o crónico, el cual genera la acumulación de células inflamatorias, que pueden migrar a la mucosa gástrica y llegar hasta el cuerpo gástrico.<sup>35</sup>

En estudios de epidemiología realizados en Colombia, se ha podido detectar la relación que hay entre la prevalencia de CG y la presencia de *H.p.* y se ha tenido en cuenta la ancestría de

la bacteria, ya que ha sido asociada a intervenir en el desarrollo de CG en la población. En estos estudios se ha concluido que los habitantes de Túquerres en la zona de los Andes colombianos, tienen un riesgo 25 veces mayor de presentar CG que los habitantes de la zona costera de Tumaco, encontrando una relación con la ancestría, así que las cepas con ascendencia europea que son las presentes en la zona Andina son más frecuentes en la producción de CG que las de ascendencia Africana que se encuentran comúnmente en la zona costera del país.<sup>51</sup>

La progresión de células malignas junto con la infección de *H.p.* y la transición de mucosa normal a gastritis superficial crónica progresa a gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente a adenocarcinoma gástrico (Modelo de carcinogénesis gástrica de Correa, (Figura 2)



**Figura No. 2:** Esquema de progresión del cáncer gástrico intestinal ( tomado y modificado de Correa)

## **9.2.1 Estados preneoplásicos:**

### **9.2.1.1 Gastritis no atrófica:**

Es la inflamación persistente difusa de la mucosa gástrica donde se observan linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, eosinófilos y mastocitos. Estos agregados producen una inflamación activa y se conoce como gastritis crónica activa ya que no hay pérdida de glándulas recibe el nombre de gastritis no atrófica.<sup>26</sup>

### **9.2.1.2 Gastritis atrófica multifocal sin metaplasia:**

Se genera una inflamación crónica con pérdida de las glándulas gástricas y reemplazo de las células epiteliales por células metaplásicas entre la unión del cuerpo y del antro. Esta metaplasia puede ser pseudo pilórica, pancreática o intestinal. Esta gastritis atrófica multifocal tiene una prevalencia en la población del 90% y suele ser producida frecuentemente por *H.p.* y la respuesta inflamatoria que esta genera<sup>10,12</sup>.

### **9.2.1.3 Metaplasia intestinal de tipo completo:**

Es la más frecuente en la población, se caracteriza por presentar islas de células de enterocitos con borde absorptivo y células de Paneth. Conocida también como tipo I o de tipo intestino delgado. Se describe como la presencia de células caliciformes secretoras de sialomucina y células absorptivas no secretoras.<sup>10,12,16</sup>

### **9.2.1.4 Metaplasia intestinal de tipo incompleto:**

Conocida como tipo II, tipo III o de intestino grueso, en esta etapa se observa pérdida de borde de cepillo y pocas células absorptivas, de Paneth, células columnares secretoras de sialomucina ácida y neutra, células caliciformes secretoras principalmente de sialomucina y ocasionalmente sulfomucina. Células columnares secretoras principalmente de sulfomucina y células caliciformes secretoras de sialomucina.<sup>12,16</sup>

### **9.2.1.5 Displasia gástrica :**

Se localiza en el fondo y cuerpo gástrico, tiene mayor riesgo de generarse CG y es el penúltimo estadio de la carcinogénesis gástrica, presentan aglomeraciones de glándulas alargadas con criptas irregulares que forman estructuras tubulares con lúmenes irregulares, el núcleo del epitelio displásico también es alargado e irregular, hipercromático y carece de

polaridad. No hay formación de células de Paneth ni estratificación de células epiteliales, lo que se genera es la proliferación celular anormal y alteración de la morfología celular independiente del grado de inflamación, esta lesión suele afectar todo el grosor de la mucosa.<sup>17, 72</sup>

## 10 *Helicobacter pylori*

La *H.p.* es una bacteria gram negativa de forma espiralada y tiene de 3-6 flagelos, mide entre 2 a 4 µm de largo y de 0,5 a 1 µm de ancho que infecta a más de la mitad de la población humana, es microaerofílica y de crecimiento lento, sus colonias son pequeñas, brillantes y traslúcidas, La bacteria es ureasa, catalasa y oxidasa positiva y puede catabolizar glucosa, pero no otro tipo de azúcares.<sup>79</sup>

La bacteria infecta el estómago humano de más de la mitad de la población, sin embargo la minoría (menos del 1%) desarrolla CG<sup>2,30,79</sup>. La infección causa úlceras, gastritis crónicas, adenocarcinomas y linfomas. La *H.p.* se puede adquirir de manera oro-oral, gastro-oral y feco-oral, adquirido principalmente en la infancia, por contaminación de heces en agua y alimentos y por transmisión especialmente de forma vertical por la madre al niño porque le da besos, prueba sus alimentos o le da bocados y también otros miembros de la familia la pueden adquirir. Esta se adquiere a edad temprana en la niñez y permanece durante el resto de la vida adulta si no se trata.

## 11 Genoma Bacteriano

El primer genoma de *H.p.* se reportó en 1977, en un aislamiento de un paciente con gastritis crónica, la cual fue tomada como cepa de referencia denominada 26695.<sup>79</sup> Consiste en un cromosoma circular de un tamaño de 1.667.867 pares de bases (pb) y alrededor de 1.500 genes. Se han identificado en el genoma de *H.p.* varios genes asociados a la patogenicidad como, *vacA*, *cagA* e *iceA*, de los cuales se hará mención a los dos primeros por ser los más utilizados como marcadores de diversidad genética entre poblaciones y cómo los genes que producen mayor virulencia<sup>22,42</sup>. El motivo por el cual se determinó la secuencia del genoma fue para 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.<sup>2,22,47</sup>

El genoma de la *H.p.* tiene alta diversidad alélica y cientos de pares de base son secuenciados, ya que nos permiten conocer las migraciones humanas a lo largo de la historia, ya que su recombinación y adaptación a lo largo de la historia ha permitido poderla relacionar con los antepasados, por conservación de los genes housekeeping.<sup>10</sup> Su diversidad alélica es el resultado de la alta tasa de mutación, alta frecuencia de recombinación entre cepas que infectan a un mismo individuo durante un periodo muy largo y la habilidad de la bacteria de integrar pequeñas piezas de ADN exógeno en su cromosoma<sup>4</sup>. También su ligamiento parcial permite su conservación y reconocimiento de con qué cepas a estado en contacto.<sup>10</sup>

## **12 Respuesta inmune generada por *Helicobacter pylori***

La persistencia de esta bacteria de por vida sugiere que la respuesta inmune del huésped no logra eliminar la infección y esto está relacionado con la expresión de factores de virulencia y con una variedad de patrones moleculares asociados a patógenos que evitan la estimulación de sus receptores de reconocimiento de patrones afines (PRR). El lipopolisacárido de *H.p.* está tetraacetilado, lo que lo convierte en un ligando pobre para el receptor TLR4 y no existe interacción con TLR5 debido a que estos solo se expresan cuando hay una lisis celular y si esto no ocurre no hay liberación de la flagelina y por consiguiente esta no es reconocida por este receptor, evadiendo así un paso de la respuesta inmune.

Se ha descrito que el antígeno O de los LPS de *H.p.* puede expresar determinantes del grupo sanguíneo Lewis que imitan receptores del huésped y facilitan el escape inmunológico por parte del microorganismo<sup>11,60</sup>. También se han descrito otros mecanismos en los cuales *H.p.* comienza la secreción de urea, para poder mantenerse viva en las condiciones ácidas del estómago, se dirige a sus células blanco, las células epiteliales gástricas y se une a ellas por medio de adhesinas (SabA, BabA/B, AlpA/B, HopZ, OMP), provocando daño celular y es allí cuando comienza la segregación de proteínas de membrana que le permiten la adherencia y la penetración al epitelio gástrico, con la intervención de su flagelo, que actúa como un sacacorchos, le ayuda a penetrar la capa viscosa de la mucosa. Una vez unida a la membrana, utiliza el sistema de secreción tipo 4 (T4SS), para inyectar CagA, y activar la respuesta inmune en las células epiteliales, causando el reclutamiento de macrófagos, monocitos y linfocitos<sup>11</sup>. En la entrada a la célula huésped CagA es fosforilada en la tirosina de los

motivos EPIYA, por los miembros de la familia de las quinasas SRC, el blanco CagA fosforilado interactúa con números receptores intracelulares para causar alteraciones en la señalización celular y morfología.<sup>25,29</sup>

Los mecanismos moleculares de la respuesta inmune local iniciada por *H.p.* son complejos, pero se cree que las citocinas producidas por células inmunes amplifican la inflamación, esto conlleva a activar la cascada de citocinas pro-inflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Se ha observado que en la mayoría de los pacientes no se induce IL-4 en la mucosa gástrica, por lo tanto se deduce que la respuesta a la infección con *H.p.* es una respuesta Th1. La interacción y el desequilibrio del pH ácido provocan la infección persistente de *H.p.*, como si llegara a un equilibrio entre el huésped y el hospedero.<sup>52,60,62,63,79</sup> Genera una inflamación crónica de la mucosa gástrica, dado por sus factores de virulencia, antecedentes genéticos y factores ambientales. Los factores de virulencia de *H.p.* facilitan la colonización (ureasa, flagelos y catalasa) e inducen inflamación (OipA, NapA, DupA, IceA, VacA y CagA) de la mucosa gástrica. Estudios han demostrado que las cepas positivas para Cag A, son la principal causa de inflamación gástrica, porque induce la expresión de IL-8, que es la encargada del reclutamiento de neutrófilos en tejido epitelial y promueve la angiogénesis en estas mismas células. Por ello se ha considerado que las cepas positivas son las encargadas de la generación de CG.<sup>64</sup>

### ***13 Helicobacter pylori y el cáncer gástrico***

Desde el descubrimiento de la *H.p.* en el año 1983 por Marshall y Warren, en ese entonces conocida como *Campylobacter*, se ha asociado con el desarrollo de úlcera péptica, adenocarcinoma, linfoma tipo MALT y CG, con una prevalencia del 50 al 80%, en CG, encontrándose en nivel socioeconómico bajo, con una prevalencia de 80%.<sup>18,19,41</sup> Aunque la prevalencia de la infección por *H.p.* es elevada, se reporta que entre el 10% y el 20% de los casos desarrollan síntomas de la infección, mientras que el 17% de los infectados desarrolla úlcera gástrica, el 4% cursan con complicaciones de la úlcera y solo 1% desarrolla CG.<sup>19</sup> Su descubrimiento fue inusual y sorprendente debido a su presencia en el estómago, porque no se conocía la existencia de algún microorganismo que pudiera sobrevivir en condiciones tan extremas de acidez y que esté a su vez se consideraba un medio bactericida. La presencia de esta bacteria se vio reflejada en el desarrollo de patologías gastrointestinales, que daban inicio con la aparición de gastritis crónica y si no tenía un correcto tratamiento se podría desarrollar CG, debido al daño que produce el microorganismo en las células epiteliales, gracias al cambio del pH y el proceso inflamatorio que se genera.<sup>27</sup>

En los análisis y estudios de coevolución, se ha descrito que la *H.p.* ha tenido una constante evolución a la par con el ser humano desde hace más de 100 millones de años y es una bacteria que está presente en más del 50% de la población <sup>19</sup>, adquirido principalmente durante la infancia y que es más prevalente en lugares con déficit alimentario e higiénico, dado que su contagio es oral-oral u oral-fecal y se da principalmente mediante transmisión vertical <sup>18,19</sup>. También ya que en lugares donde hay más prevalencia de *H.p.* hay una baja tasa de presentar CG, por ello a lo largo del tiempo se ha venido analizando la relación genética huésped-hospedero; lo cual ha marcado un camino importante en conocer la filogenia de *H.p.* con la ancestría del ser humano <sup>49</sup>.

Los datos epidemiológicos sobre la prevalencia del CG arrojaron que es la segunda causa de muerte a nivel mundial y presenta una prevalencia frente al sexo masculino, por ello en 1994 la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (WHO) clasificaron a *H.p.* como carcinógeno tipo 1 <sup>18, 19,41,49</sup>

## **14 Factores de virulencia bacterianos**

En los análisis de *H.p.* se ha tenido en cuenta que factores de virulencia son los encargados de permitir la supervivencia de la bacteria en el estómago, dado por su condición de acidez, además le permiten al bacilo colonizar y dañar las células epiteliales gástricas y se acepta su participación en la causalidad. Se identificaron varios genes encargados de codificar varias proteínas que están encargadas de la adhesión y colonización, las que producen el cambio del medio ácido de la mucosa gástrica y conociendo su morfología la importancia de sus flagelos que le permiten el movimiento en la mucosa gástrica aunque no se considera en sí un factor de virulencia. Entre las proteínas más destacadas en virulencia están CagA, VacA; y las proteínas de adherencia AlpA y AlpB, HopZ, Hpa.A, DupA, MAP. <sup>19</sup>

### **14.1 Ureasa**

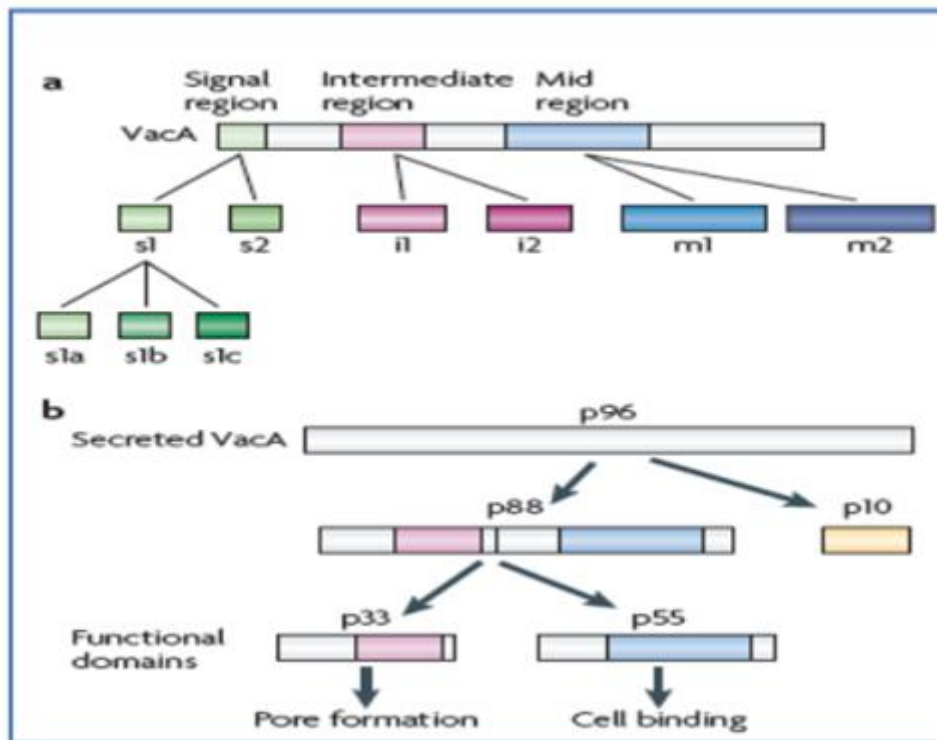
La ureasa es la enzima encargada de la supervivencia de *H.p.* en el medio ácido, ya que cataliza la hidrólisis de la urea para la generación de amonio y carbamato, y este a su vez se descompone en amonio y ácido carbónico encargados de la neutralización del microambiente ácido de las glándulas gástricas produciendo un aumento en el pH, estado que le confiere protección y favorece su supervivencia y crecimiento en el estómago. El hidróxido de amonio generado está asociado al daño del epitelio gástrico, ya que desdobra el moco haciéndolo más fluido y permitiendo que la *H.p.* pueda desplazarse fácilmente durante su colonización. Esta

enzima se localiza en el citosol de la bacteria y está compuesta por siete genes denominados ureA a ureG.<sup>2</sup> Los cuales son activados cuando se encuentra en un pH bajo. 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 <sup>47</sup>, gracias al transportador ureI, que es el encargado de que entre la urea, que al alcanzar los pHs de 6-7 se inactiva para que la bacteria pueda sobrevivir, porque altas concentraciones de alcalinidad, también son perjudiciales para la supervivencia de la *H.p.* <sup>2,47</sup>.

#### **14.2 VacA: Citotoxina vacuolizante**

Todas las cepas de *H.p.* tienen el gen *vacA* que codifica la proteína VacA que es una citotoxina de 88 KDa encargada de la vacuolización <sup>2</sup>, en las células epiteliales gástricas, así como la formación canales en la membrana, la liberación de citocromo C de la mitocondria, el cual lleva a apoptosis <sup>47</sup>, esto con el fin que se dé la apoptosis celular por el estrés oxidativo y así la supervivencia de la bacteria. Está conformada por dos subunidades p33 y p55, el primero de ellos forma un canal para el transporte de cloruro y el segundo encargado de la unión de la toxina a la célula blanco por endocitosis. Es secretada por la bacteria a través de un sistema de secreción de autotransporte tipo V.<sup>78</sup>

El gen codificante *vacA* presenta polimorfismos, está compuesto por tres regiones variables; la región S, que codifica el péptido señal y presenta dos variables alélicas *s1* y *s2*; identificando a su vez tres tipos de alelos *s1*: *s1a*, *s1b*, *s1c*, la región media o región m con dos variantes alélicas *m1* y *m2*; en donde encontramos el alelo *m2* con dos subtipos *m2a* y *m2b* y la región i o intermedia con dos alelos *i1* e *i2*. Las cepas de *H.p.* con las combinaciones *s1m1* y *s1m2* se encuentran asociadas a mayor nivel de virulencia y mayor riesgo de CG, mientras que *s2m2* generan menor citotoxicidad.<sup>91,53</sup>



**Figura No. 3: Estructura del gen vacA**

Toledo L. Obtención de anticuerpos monoclonales contra la proteína HP0522 de *Helicobacter pylori* 26695. Instituto Nacional de Salud Pública. Tesis. 2013. [23 agosto 2020]; Disponible en: <https://catalogoinsp.mx/files/tes/052861.pdf> <sup>40</sup>

### 14.3 Isla de patogenicidad

La isla de patogenicidad Cag (cagPAI) está compuesta por un genoma de 40 kb, formado por 31 genes codificantes del sistema de secreción tipo IV (T4SS) formado por 5 proteínas (CagM, CagT, Cag3, CagX y CagY) necesarias para la translocación de la proteína cagA y peptidoglicanos en las células epiteliales del hospedero.<sup>47,91</sup> Su contenido de G+C es de 35%, menor del 39% del genoma total de *H.p.* <sup>20</sup>

El cagPAI es un determinante de virulencia de *H.p.* que se ha estudiado lo suficiente para estar bien caracterizado, está presente en el 60-70% de las cepas de *H.p.* occidentales y prácticamente en el 100% de las cepas de Asia Oriental <sup>1,38</sup>. Se ha observado que las cepas que albergan la isla de patogenicidad cag (cagPAI+) aumentan el riesgo de producir gastritis severa, atrofia, displasia y adenocarcinoma gástrico a diferencia de las cepas de *H.p.* cagPAI negativas.<sup>80</sup>

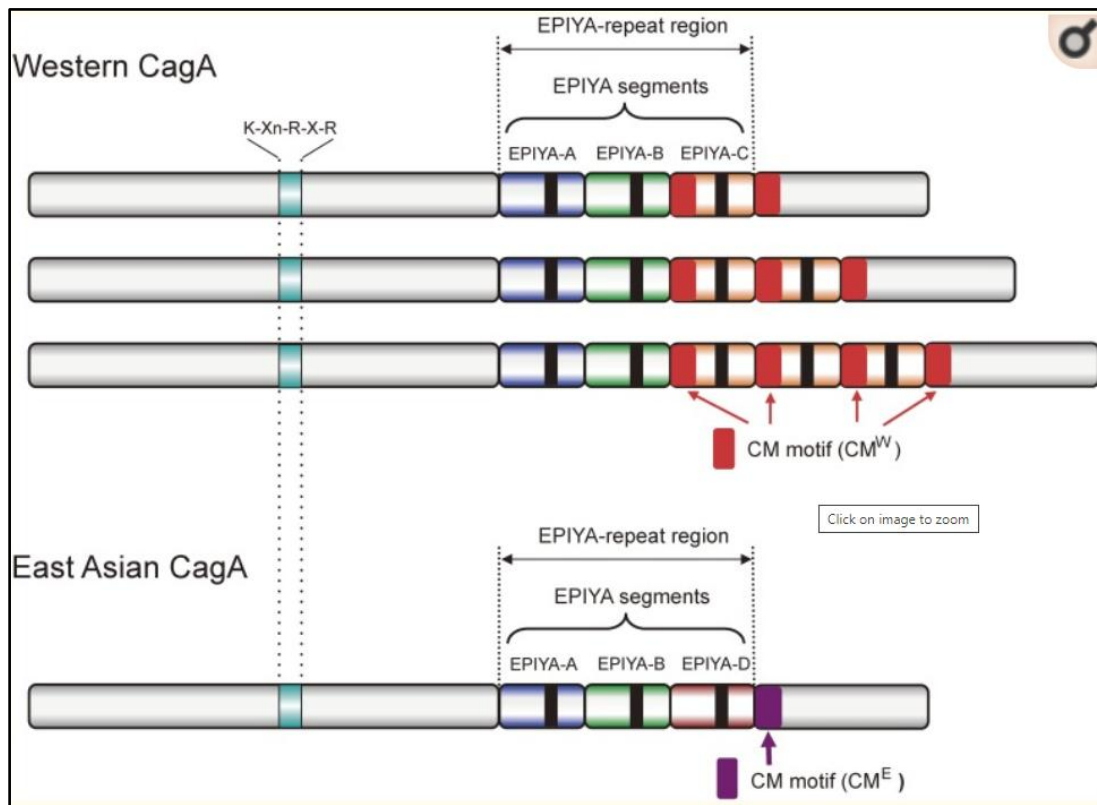
Los genes que se codifican en esta región, no se expresan si no hay una estimulación del medio ambiente en el que se encuentre la bacteria como lo es, el nivel de oxígeno, la

osmolaridad, la fase de crecimiento bacteriano, el pH, la presencia o no de ácidos grasos volátiles, etc <sup>47</sup>

#### **14.4 CagA ( citotoxina asociada al gen A)**

La proteína CagA es una toxina fue descubierta en 1990 y es uno de los mayores factores de virulencia, se ha encontrado que está presente en casi el 90% de los pacientes con úlcera duodenal, atrofia de la mucosa gástrica y CG.<sup>2,20</sup> Es una proteína de alto peso molecular (120-145 kDal) y altamente inmunogénica. El gen *cagA* se encuentra localizado en el extremo 3' del islote de patogenicidad *cag*, es utilizado como un marcador de la isla, de tal forma que divide las cepas en *cagA+* y *cagA-* <sup>47,56,91</sup>. Las cepas *cagA+* que poseen el gen son las más virulenta <sup>48</sup> y juegan un papel importante en el desarrollo de la gastritis atrófica, úlcera péptica y el CG, las cepas que tienen ausente el gen se conocen como *cagA-*. Estas cepas pueden inducir cambios morfológicos en un cultivo celular, conocido como el fenotipo colibrí.<sup>22</sup> Aproximadamente entre el 30 al 40% de las cepas de *H.p.* aisladas en países del occidente son *cagA* negativas y no llevan el *cagPAI*, mientras casi el 100% de las cepas aisladas en aisladas en el Este de Asia tienen la presencia de *cagPAI* y por lo tanto son *cagA* positivas <sup>6</sup>.

El peso de la proteína CagA es variable debido al polimorfismo estructural en la región carboxi-terminal (C-terminal) (Figura 4), por la presencia de un grupo de aminoácidos Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala, conocidos como motivos EPIYA los cuales se pueden repetir hasta 5 veces. <sup>47,56,91</sup> Basándose en las secuencias flanqueantes de los motivos EPIYA, se han identificado cuatro segmentos EPIYA diferentes, EPIYA-A, -B, -C y -D,( Figura 4)



**Figura No. 4: Fragmentos EPIYA**

Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proceedings Of The Japan Academy, Series B Physical and Biological Sciences*. Artículo. 2017. [23 agost 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5489429/><sup>61</sup>

Hay estudios en los que se relata que la proteína CagA que contiene EPIYA-A y EPIYA-B seguidas por repeticiones de EPIYA-C es más frecuente en cepas de *H.p.* aisladas de pacientes occidentales, mientras que el EPIYA-D lo es en cepas aisladas en individuos asiáticos. La cepa que contiene el segmento EPIYA-D tiene un mayor potencial oncogénico que la cepa EPIYA-C. Sin embargo, se ha demostrado que cepas que contienen el genotipo Occidental presentan gran poder de fosforilación y actividad oncogénica dependiendo del número de repeticiones del motivo EPIYA-C. Por lo anterior se ha postulado que las distintas isoformas de la oncoproteína cagA pueden influir en las diferentes tasas de cáncer gástrico observadas en países orientales y occidentales.<sup>20,21,34</sup>

Después de su translocación en las células epiteliales del huésped, los motivos EPIYA de la proteína CagA se someten a fosforilación de tirosina (Y) a través de varias quinasas celulares como Csk, c-Src y c-Abl.<sup>24,47</sup> Una vez la tirosina de los motivos EPIYA son fosforilados por estas quinasas CagA se une específicamente y activa la tirosin fosfatasa SHP-2, se produce la

desregulación en la adhesión célula-célula, la proliferación celular, la expresión de IL-8, cambios en la morfología celular (fenotipo colibrí).<sup>101</sup>

CagA también daña la interacción célula-célula, destruye las uniones y causa pérdida de la polaridad de las células epiteliales, también desestabiliza el complejo E-caderina /  $\beta$ -catenina. Existe la posibilidad de que esta interacción de CagA con desarreglos celulares contribuya con el desarrollo de CG. Este mecanismo implica que *H.p.* puede tener un efecto oncogénico directo sobre las células del epitelio gástrico por su oncoproteína CagA, y no solamente de manera indirecta produciendo inflamación persistente e hiperproliferación con el riesgo de que radicales libres lesionen el DNA de estas células con rápido crecimiento.<sup>101</sup>

## **15 Factores de adherencia**

Los factores de adherencia, comprenden las proteínas de membrana externa (PME) de la bacteria y constituyen un factor importante para la virulencia por *H.p.* ya que aseguran la unión a las células del hospedero. Las adhesinas están encargadas de la unión con los receptores de las células epiteliales para que la bacteria pueda mantener una unión estable con la célula y protegerse de la acidez gástrica e inhibir los factores de limpieza como el flujo permanente de líquido, los movimientos peristálticos, el vaciado gástrico o el desprendimiento de la capa mucoide por regeneración.<sup>42</sup> Son las primeras en actuar una vez que la bacteria se encuentra en el estómago.<sup>2</sup> Existen cinco grandes familias de PME, como BabA, SabA, lipoproteína asociada a la adherencia AlpA y AlpB, HopZ, Hpa.A, DupA, MAP<sup>48</sup>.

### **15.1 Bab-A:**

Fue la primera molécula de adhesión descubierta, y se une al receptor celular Lewis B<sup>34,56</sup>, encargada de potenciar la secreción tipo IV (T4SS) y que de este modo se genere una respuesta inflamatoria, principalmente por las interleuquinas IL-8 y IL-9; formando autoanticuerpos contra las células parietales, encargadas de la producción de ácido clorhídrico, asociado a la gastritis crónica.<sup>91</sup> Permite la transcripción de genes encargados de la inflamación, el desarrollo de metaplasia intestinal y asociados transformaciones precancerosas.<sup>34</sup> Se encuentra unida a los genes vacA y cagA, permite que haya más adherencia y rompimiento del ADN cuando interactúa con el receptor de Lewis B<sup>42,47</sup>.

## 15.2 SabA:

Después de Bab-A es la segunda adhesina más estudiada. Es una adhesina que se une al antígeno siálico de Lewis B, que está presente cuando se desencadena una respuesta inflamatoria y una respuesta oxidativa, por la unión al ácido siálico presente en neutrófilos.<sup>91</sup> Cepas SabA positivo se asociaron con atrofia gástrica, metaplasia intestinal y CG en cepas occidentales pero no en cepas asiáticas.<sup>34</sup>

## 15.3 HpaA:

Regula la unión de glucoconjugados, ácido siálico y estimula la proliferación de linfocitos T y B.<sup>24,91</sup>

## 15.4 OipA:

Se encuentra en todas las cepas de *H.p.* pero algunas no la expresan, ya que su expresión está asociada a la inflamación gástrica por activar la ruta de la interleuquina 8 (IL-8).<sup>34,91</sup> Se encuentra regulada por el número de repeticiones del dinucleótido CT en la secuencia señal. Su función principal es favorecer la adaptación de la célula bacteriana en condiciones ácidas<sup>42</sup>

## 16 Genes Housekeeping

Son genes estructurales que nos permiten el estudio de ancestría y evolución de poblaciones de *H.p.* Los genes estructurales utilizados son *atpA*, *efp*, *mutY*, *ppa*, *trpC*, *ureI*, *yphC*, más el *vacA*, las diferencias genotípicas de estos housekeeping permitió encontrar 4 grupos principales de poblaciones de *H.p.* con distinta distribución geográfica, las cuales fueron identificadas como hpEurope, hpAfrica1, hpAfrica2 y hpEastAsia. Un análisis más detallado dividió el grupo hpEastAsia en tres subpoblaciones: hspAmerind, hspEAsia and hspMaori. El grupo hpAfrica1 fue dividido en hspWAfrica and hspSAfrica, respectivamente. Estudios más recientes han identificado más grupos hpNEAfrica, hpAsia2 y hpSahul.<sup>22,48</sup>

## 17 Recombinación genética de *Helicobacter pylori*

La recombinación genética es un proceso mediante el cual el material genético de diferentes microorganismos se combina. Esto permite que el microorganismo origine alguna nueva función que pueda dar como resultado la adaptación a cambios en el ambiente en el que se encuentra, entre otras funciones puede ser conferir resistencia o también adquirir la virulencia

del microorganismo donador. Este es un evento evolutivo importante y las células tienen mecanismos específicos que aseguran que dicha recombinación se efectúe transfiriendo fragmentos de DNA homólogo desde una célula donadora a una célula receptora por medio de tres mecanismos diferentes <sup>15</sup>

- Transformación: supone que el DNA donador se encuentra libre en el medio.
- Transducción: donde la transferencia del DNA donador está mediada por un virus
- Conjugación: donde la transferencia implica un contacto célula-célula y la presencia de un plásmido conjugativo en la célula donadora <sup>3</sup>

El genoma de *H.p.* tiene una alta heterogeneidad de su secuencia y una tasa alta de recombinación, lo que provoca una importante variación alélica entre las cepas, los eventos de recombinación que se han conservado en subpoblaciones son una fuente útil de información filogenética <sup>108</sup>.

Esta recombinación le ha permitido a *H.p.* permanecer a lo largo de la historia como un comensal en el estómago humano y sub especies de *Helicobacter* en diferentes animales. *H.p.* tiene la capacidad de recombinarse frecuentemente y posee una estructura poblacional panmíctica lo que quiere decir que es capaz de aparearse aleatoriamente, en donde todas las cepas adquiridas por un individuo tienen la capacidad de intercambiar fragmentos de DNA entre sí <sup>22</sup>. Esto ha sido una fuente de estudio a lo largo del tiempo debido a que las cepas de *H.p.* muestran descendencia clonal que son paralelas a las antiguas migraciones en las que ha participado el ser humano, lo que sugiere un aislamiento relativo de poblaciones bacterianas dentro de humanos huéspedes estrechamente relacionados <sup>7,39</sup>. También se han realizado estudios de secuenciación del genoma, los cuales han demostrado su recombinación tanto vertical como horizontal, lo que ha llevado a poder relacionarla con las migraciones humanas a lo largo de la historia.

La alta tasa de recombinación de *H.p.* genera mutaciones frecuentes que conducen a un desequilibrio de ligamiento entre loci polimórficos, lo que puede proporcionar información adicional para el análisis genético de poblaciones <sup>108</sup>, donde un 25% del cromosoma está compuesto por genes de cepas variables <sup>32</sup>. Esta transformación natural de las células bacterianas implica tres pasos: unión, captación y translocación de ADN exógeno y recombinación con ADN genómico. El primer paso para que *H.p.* comience su transformación de genes, requiere de genes comB que codifican el sistema de secreción tipo IV y de este modo se dé la integración del ADN y empiece la recombinación homóloga por

medio del gen RecA,<sup>33</sup> permitiendo de esta manera el intercambio del material genético entre cepas y hospedero, y así generar más resistencia y supervivencia.

## 18 Análisis y discusión

**Tabla No. 2: Ancestría de *Helicobacter pylori***

Artículo	Autores	Objetivo
Recombination and mutation during long-term gastric colonization by <i>Helicobacter pylori</i> : Estimates of clock rates, recombination size, and minimal age	Falush, et al. 2001 (4)	Determinar el tamaño y la tasa de mutación de <i>H.p.</i> , lo cual genera una población panmíctica
Traces of Human Migrations in <i>Helicobacter pylori</i> Populations	Falush, et al. 2003 (9)	Definir poblaciones modernas y reconstruir las fuentes ancestrales de <i>H.p.</i> , teniendo en cuenta su recombinación genética y la distribución de los humanos
Genomes of <i>Helicobacter pylori</i> from native Peruvians suggest admixture of ancestral and modern lineages and reveal a western type cag-pathogenicity island	Devi, et al. 2006 (14)	Determinar el origen filogeográfico de <i>H.p.</i> en peruanos nativos
Ancestría versus Selección: Infección con <i>Helicobacter pylori</i> en Población Chilena	Villaruel 2010 (22)	Discutir la evidencia en torno al origen de la infección con <i>H.p.</i> en población chilena actual a través del análisis filogenético y de diversidad genética.

Human and <i>Helicobacter pylori</i> coevolution shapes the risk of gastric disease	Kodaman, et al. 2013 (36)	Identificar la ancestría de <i>H.p.</i> en Colombia
Worldwide Population Structure, Long-Term Demography, and Local Adaptation of <i>Helicobacter pylori</i>	Montano, et al. 2015 (45)	Establecer la estructura de la población mundial y la historia demográfica a partir del análisis del genoma completo
A Systematic Review of Genetic Coevolution of Homo Sapiens and <i>Helicobacter Pylori</i> : Implications for Development of Gastric Cancer	Guevara, et al. 2016 (50)	Conocer el proceso de coevolución, relacionando los componentes ancestrales huésped-hospedero y los mecanismos adaptativos de <i>H.p.</i> al entorno gástrico humano, con el fin de comprender si el proceso de coevolución modula la patogenicidad de la bacteria y el desarrollo de enfermedades gástricas.
Rapid evolution of distinct <i>Helicobacter pylori</i> subpopulations in the Americas	Thorell, et al. 2017 (65)	Analizar la evolución de <i>H.p.</i> durante la reciente colonización de las Américas y determinar las zonas de alto riesgo de presentar cg según el origen geográfico de la cepa bacteriana
Within-host evolution of <i>Helicobacter pylori</i> shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps	Ailloud , et al. 2019 (99)	Caracterizar la diversidad de la población de <i>H.p.</i> en las diferentes áreas del estómago mediante la genómica bacteriana

Molecular evolution of the VacA p55 binding domain of <i>Helicobacter pylori</i> in mestizos from a high gastric cancer region of Colombia	Escobar, et al. 2019 (100)	Determinar la diversidad genética y la microevolución de p53 que hace parte de la toxina vacuolizante en una población de alto riesgo en Colombia
Relationship between African Biogeographical Ancestry and <i>Helicobacter pylori</i> infection in children of a large Latin American urban center	Sena, et al. 2019 (92)	Evaluar la asociación entre ascendencia biogeográfica y las condiciones socioeconómicas, como determinantes en el desarrollo de enfermedades como la infección por <i>H.p.</i>
Comparative study between <i>Helicobacter pylori</i> and host human genetics in the Dominican Republic	Ono, et al. 2019 (85)	Identificar la relación entre la filogenia de <i>H.p.</i> y su huésped humano en República Dominicana

**Tabla No. 3: *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico**

<b>Artículo</b>	<b>Autores</b>	<b>Objetivo</b>
Pathobiology of <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastric cancer	Amieva, et al. 2015 (46)	Comprender los factores de riesgo y la importancia de identificarlos.
In Vivo Analysis of the Viable Microbiota and <i>Helicobacter pylori</i> Transcriptome in Gastric Infection and Early Stages of Carcinogenesis	Thorell, et al. 2017 (66)	Analizar la composición de la comunidad microbiana y determinar los genes de <i>H.p.</i> en individuos con diferente estadio de infección y cambios tisulares pre malignos.
<i>Helicobacter pylori</i> Vacuolating Toxin and Gastric Cancer	McClain, et al. 2017 (67)	Determinar la asociación entre los tipos alélicos de vacA específicos y el CG.

Cag pathogenicity island of helicobacter pylori and its association to preneoplastic lesions and gastric cancer	Liévano, et al. 2018 (80)	Describir el cagPAI de <i>H.p.</i> , sus efectos sobre las células epiteliales, las variaciones en sus genes y su posible utilidad como marcadores de lesión preneoplásica y CG.
Differential plasticity of Helicobacter pylori in the gastric niche of subjects with increased risk of gastric cancer	Casarotto, et al. 2019 (93)	Comprender si un mayor riesgo de GC en poblaciones, como familiares de primer grado (FDR) y pacientes con gastritis autoinmune (AG), podría estar asociado con una alta virulencia intrínseca de <i>H.p.</i>
Carcinogenic Helicobacter pylori strains selectively deregulate the gastric proteome in vivo, which may be associated with the progression of stomach cancer	Noto et al. 2019 (94)	Definir los cambios proteómicos gástricos inducidos por <i>H.p.</i> que son críticos para el inicio de la cascada carcinogénica gástrica.
Helicobacter pylori Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity	Ansari, et al. 2019 (98)	Describir la importancia de los factores de virulencia en la gravedad de las complicaciones gástricas.
Precancerous Gastric Lesions with Helicobacter pylori vacA+/babA2+/oipA+ Genotype Increase the Risk of Gastric Cancer	Bartpho, et al. 2010 (106)	Determinar si los pacientes con los genotipos vacA + / babA 2 + / oipA + tienen mayor riesgo de presentar CG
Mechanisms of the Epithelial–Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer	Baj, et al. 2020 (107)	Conocer el papel de <i>H.p.</i> y sus factores de virulencia en la transición epitelio-mesenquimal asociada con la transformación maligna dentro del estroma gástrico.
Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis	Kanemitsu, et al. 2020 (104)	Determinar el mecanismo molecular de la carcinogénesis gástrica impulsado activamente por la oncoproteína CagA derivada de <i>H.p.</i>

**Tabla No. 4: *Helicobacter pylori* en Colombia**

Artículo	Autores	Objetivo
Genotipos de <i>Helicobacter pylori</i> en gastritis no atrófica, enfermedad ulcerosa péptica, lesiones premalignas y cáncer gástrico en Colombia	Cittelly , et al. 2002 (5)	Identificar la relación entre genotipos de <i>H.p.</i> y patología gástrica en la población colombiana, en particular en pacientes con gastritis atrófica, metaplasia intestinal, úlcera péptica, CG y pacientes asintomáticos con gastritis no atrófica.
Cáncer gástrico: el enigma colombiano	Correa, et al. 2010 (23)	Indagar acerca del origen filogeográfico de <i>H.p.</i> y su relación con dos poblaciones colombianas.
Association between <i>Helicobacter pylori</i> cagA-related genes and clinical outcomes in Colombia and Japan	Watada, et al. 2011 (28)	Determinar si hay nuevos factores de virulencia que se relacionen con CagA y analizar la asociación de estos genes con resultados clínicos en poblaciones colombianas y japonesas.
Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America	Torres, et al 2013 (37)	Establecer la relación que existe entre el riesgo de desarrollar CG y la altitud de los países latinoamericanos donde se evidencia una tasa alta de muertes.
Helicobacter pylori from Gastric Cancer and Duodenal Ulcer Show Same Phylogeographic Origin in the Andean Region in Colombia	Shiota, et al. 2014 (44)	Analizar los resultados del estudio en donde examinaron los orígenes filogeográficos de cepas de pacientes con CG y úlcera duodenal que viven en Bogotá, Colombia.
Genomic variability of <i>Helicobacter pylori</i> isolates of gastric regions from two Colombian populations	Matta , et al. 2017 (58)	Identificar si existe una relación entre la colonización múltiple por <i>H.p.</i> y el alto riesgo de presentar CG.

Rápida evolución de la adhesina Helicobacter pylori AlpA en una región colombiana de alto riesgo de cáncer gástrico	Escobar 2018 (81)	Determinar la evolución molecular de los factores de virulencia (AlpA) en una de las áreas con alto riesgo en Colombia.
Asociación clínica, patológica y microbiológica de Helicobacter pylori en biopsias gástricas en el departamento de Caldas-Colombia	González, et al. 2018 (82)	Conocer la asociación clínica, patológica y microbiológica de <i>H.p.</i> en biopsias gástricas en una población del departamento de Caldas (Colombia).
Prevalencia de infección por Helicobacter pylori y hallazgos histopatológicos en un centro de referencia de valledupar	Darío, et al. 2019 (97)	Conocer la prevalencia de la infección por <i>H.p.</i> asociada con alteraciones de la mucosa gástrica.

El CG a nivel mundial ha permanecido en los primeros cinco puestos por muertes anuales en los últimos años <sup>78</sup>, por ello se han establecido estudios para identificar posibles factores de riesgo y poder reducir la prevalencia de CG en la población. En un estudio realizado en Suecia en el año 2015, donde se predijo que 1/256 personas con mucosa normal, 1/85 personas con gastritis no atrófica, 1/50 personas con gastritis atrófica, 1/39 personas con metaplasia intestinal y 1/19 personas con displasia desarrollarán CG dentro de los 20 años. <sup>46</sup> Lo cual indica que el CG es muy frecuente en los países industrializados y que no solo está afectando a la población más vulnerable, si no, que cada vez es más frecuente en distintas poblaciones que cuentan con un desarrollo socioeconómico estable. *H.p.* se ha asociado con el desarrollo de úlcera péptica, adenocarcinoma, linfoma tipo MALT y CG, con una prevalencia de la bacteria mayor al 50%. <sup>18,19</sup>

Actualmente existen muchos estudios que describen los factores de virulencia de esta bacteria y asocian algunos de ellos entre sí, con esto se busca tener una idea más clara de cómo estos contribuyen al desarrollo de CG. Una gran parte de los estudios se basa en describir sus principales factores de virulencia los cuales son la proteína VacA que como se sabe se

encuentra en todas las cepas de *H.p.* causando la vacuolización en la célula y la proteína CagA+ que solo se encuentra en las cepas virulentas caracterizada por ser oncogénica.<sup>1,2,21,24,25,47,56,98</sup>

Varios autores han descrito y coinciden en que la proteína CagA se ubica en la isla de patogenicidad, este último codifica el sistema de secreción tipo IV para inyectar la toxina a la célula.<sup>6,20,24,28,29,61,77,88,102</sup> Se ha observado que las cepas que albergan la isla de patogenicidad cag (cagPAI+) aumentan el riesgo de aproximadamente el 60% de los individuos en producir gastritis severa, atrofia, displasia y adenocarcinoma gástrico,<sup>80,93,104</sup> esto ha llevado a que se realice genotipificación en las cepas de *H.p.* con el fin de correlacionar la asociación que existe entre los factores de virulencia y la generación de CG. Bartpho<sup>105</sup>, muestra esta relación utilizando PCR en tiempo real para analizar algunos genes, el principal de ellos fue vacA, el cual estuvo presente en pacientes con gastritis crónica en un (73%), seguido de cagA (68%), babA 2 (59%), oipA (27%) e iceA 2 (9%).<sup>105</sup> La combinación de estos genotipos vacA + / babA 2 + / oipA + de *Hp* se asoció positivamente con el desarrollo de CG con una alta tasa de asociación de riesgo 4,3 veces mayor para desarrollar CG. Amieva et al, hace una revisión principalmente de los dos factores de virulencia más descritos y coincide con que el gen cagA+ se encuentra ubicado en la isla de patogenicidad (cagPAI) y solo está presente en las cepas de *H.p.* virulentas, además de esto asocia otros factores del huésped como los ambientales externos, componentes dietéticos y los micronutrientes esenciales y la microbiota gastrointestinal, en el desarrollo de la enfermedad.<sup>46</sup> Para Takahashi et al, CagA es fundamental y necesaria para la generación de alteraciones genéticas que conducen a la carcinogénesis en múltiples pasos consecutivos que se desarrollan a través del tiempo, dando como resultado cambios morfológicos en la célula epitelial gástrica, pérdida de polaridad de las células epiteliales y defectos de unión entre otros, lo cual es característico de esta lesión.

104

Junto con los estudios y el análisis de datos que se han recopilado a lo largo de los años, partiendo desde el descubrimiento de la bacteria se cree que los factores analizados anteriormente son los de mayor relevancia en el desarrollo de la carcinogénesis gástrica, causando daño en el epitelio y un proceso inflamatorio mediado especialmente por la IL-8, además es importante tener en cuenta los factores ambientales, las condiciones socioeconómicas, la ingesta de alimentos, el consumo de sal, entre otros. A pesar de esto la evidencia de que estos factores pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad no es contundente y por lo tanto se necesitan más estudios planteando la posibilidad de agrupar

varios de ellos y analizarlos en conjunto con otros factores de virulencia de la bacteria que se han estudiado poco. A parte de esto un factor importante que se debe resaltar es la ancestría de la bacteria, en búsqueda de tener mayor información acerca de la relación de *H.p.* con el CG.

En el transcurso del tiempo algunos de los estudios más importantes que se han descrito para conocer la severidad de la infección y el desarrollo de CG, se basan en analizar la ancestría y coevolución de *H.p.* a lo largo de su trayectoria en el ser humano, en los cuales han evidenciado sus raíces con diferentes orígenes filogeográficos. Estos estudios utilizan una gran variedad de metodologías que buscan obtener información acerca de su origen ancestral, en búsqueda de una respuesta de la causa del CG, porque hasta el momento se han realizado estudios genéticos de la bacteria, el hospedero y asociaciones epidemiológicas que relacionan el huésped con el hospedero y ninguno de estos ha explicado el porqué se genera el CG.

En uno de los análisis realizado por Falush et al, utilizaron una herramienta de genética poblacional que fue el programa STRUCTURE en una muestra global de aislamientos de *H.p.* en busca de definir poblaciones modernas y reconstruir sus fuentes ancestrales, este implementa un enfoque bayesiano para deducir la estructura de la población a partir de datos multilocus mediante una variedad de modelos, incluido el modelo de no mezcla, que asume que cada individuo ha derivado toda su ascendencia de una sola población, con este programa identificaron diferentes poblaciones como lo son hpAfrica1, hpAfrica2, hpEastAsia, y hpEurope sobre la base de sus distribuciones actuales. En otros análisis realizados por ellos, dividieron hpEastAsia en hspAmerind, hspEAsia, y hspMaori, y hpAfrica1 en hspWAfrica y hspSAfrica, sin embargo describen que no se lograron definir subpoblaciones por el mismo método entre las 200 cepas aisladas de hpEurope, debido a que la agrupación era inconsistente y pensaron que esta inconsistencia reflejaba una historia de Europa compleja, dado por varias oleadas independientes de migración de composición genética desconocida y esto genera una disyunción en el análisis por lo cual no obtuvieron resultados.<sup>9</sup>

En contraste, la revisión realizada por Guevara et al, confirma los siete linajes ancestrales de la bacteria que se derivan de 6 poblaciones ancestrales: Europa1 ancestral (AE1), Europa2 ancestral (AE2), Asia Oriental ancestral, África1 ancestral, África2 ancestral y Sahul ancestral. Donde se observa una expansión de las cepas de hpEuropa hacia el norte de África, Asia y América con una mayor prevalencia de estas, en comparación con las cepas de

orígenes geográficos distintos, lo que podría estar favorecido por los recientes procesos de migración humana.<sup>50</sup>

Teniendo en cuenta estudios presentados anteriormente se puede dilucidar de una forma más específica la distribución geográfica y la ascendencia de la bacteria ya que se utilizaron diversos métodos de análisis, los cuales fueron, el análisis multivariado que se basa en todas aquellas técnicas estadísticas que simultáneamente analizan múltiples resultados y que deben ser aleatorias y relacionadas de tal manera que el efecto que producen no pueda ser interpretado de manera individual,<sup>73</sup> el análisis bayesiano que se basa en la probabilidad subjetiva, trabaja con la actualización de la evidencia considerando los conocimientos adquiridos previos a una investigación, más la evidencia obtenida con esta.<sup>74</sup> El análisis de coancestría que se refiere a una medida indirecta de similitud genética de dos individuos, se define como la probabilidad de que dos alelos cualquiera de una muestra al azar (uno de cada individuo), sean copias idénticas de un alelo ancestral,<sup>8</sup> y finalmente la genealogía coalescente se basa en un modelo matemático de separación de linajes y deriva génica, que permite analizar la variación genética como un proceso que puede haberse originado a partir de un ancestro común.<sup>43</sup> Esta descripción proporciona la información de cómo fueron recopilados los datos en este estudio, es importante mencionarlos ya que brindan un análisis más preciso de la ancestría de *H.p.* y con esto se puede realizar una mejor comprensión de su origen filogeográfico y la importancia de la presencia en lesiones preneoplásicas y el desarrollo de CG.

En diversos países como Perú, Chile, México, Nicaragua entre otros, se han realizado estudios acerca de su acervo genético, concentrándose en estudiar la ancestría de las cepas de *H.p.* que poseen en su país. Devi et al, quisieron investigar los orígenes genéticos de *H.p.* de peruanos nativos (de ascendencia amerindia) y su comparación genómica con aislamientos de España y Japón, para este propósito, intentaron diseccionar la diversidad del acervo genético de aislados amerindios de *H.p.* de Perú con el objetivo de explorar características antiguas y modernas de las cepas peruanas de *H.p.* correspondientes a diferentes olas de migración humana. También buscaron si es posible vincular algunas de las cepas nativas peruanas con sus ancestros en Asia. Esto se realizó mediante análisis de polimorfismo de longitud de fragmento amplificado fluorescente (FAFLP), tipificación de secuencia multilocus (MLST) de los 7 genes de housekeeping (atp A, efp, ure I, ppa, mut Y, trp C, yph C) y los análisis de secuencia de los genes de adhesina bab B y oip A y mediante PCR se analizó la isla de

patogenicidad (cag PAI). Observaron que si bien el genotipo europeo (hp-Europe) predomina en las cepas nativas peruanas, aproximadamente el 20% de estas cepas representan una subpoblación de ascendencia amerindia ( hsp-Amerind ), sin embargo, todas estas cepas, independientemente de su filiación ancestral, albergan cagPAI tipo occidental. Esto indica una posible adquisición de cagPAI de las cepas europeas a las cepas hsp-Amerind, durante décadas de colonización.<sup>14</sup>

Sus observaciones sugieren la presencia de cepas de *H.p.* ancestrales (hsp-Amerind) en amerindios peruanos que posiblemente lograron sobrevivir y competir contra las cepas españolas que llegaron al Nuevo Mundo hace unos 500 años. Sugirieron que esto podría haber sucedido después de que las cepas de *H.p.* peruanas nativas adquirieron las secuencias cagPAI, por nueva adquisición. En este estudio basado en la elaboración de perfiles de varios loci de genes y marcadores neutros se revelaron ciertas características genéticas distintivas del acervo genético de *H.p.* en Perú. Entre estas características, son importantes un vínculo genético demostrado con cepas asiáticas (amerindias) y la presencia de un cagPAI intacto con motivos genéticos de tipo occidental que apuntan a la reciente adquisición de esta importante isla de patogenicidad. Esto indica posibles transferencias laterales de genes durante la colonización de amerindios peruanos con cepas tanto "antiguas" como "modernas" durante varias generaciones.<sup>14</sup>

Un acervo genético tan mezclado podría ser una fuente importante de información genética sobre la evolución de patógenos en tiempo real para posiblemente comprender cómo la adquisición y pérdida de genes a gran escala de población, da forma a la virulencia en diferentes patógenos. Esto también podría proporcionar un modelo razonable de evolución geográfica para comprender la adquisición de virulencia en bacterias patógenas durante un período de tiempo.<sup>14</sup>

El grupo de Frías et al, estudió y discutió análisis previos en torno al origen de la infección con *H.p.* en población chilena actual a través del análisis filogenético y de diversidad genética. Para este propósito seleccionaron dos marcadores moleculares para *H.p.* considerando uno que presenta variabilidad (*vacA*) y otro que se caracterizará por su conservación (*trpC*). El gen *vacA* fue seleccionado para codificar la única toxina conocida producida por *H.p.* presente en todas las cepas. La elección del gen *trpC* (codificador de la proteína del triptófano), como representante de los demás genes housekeeping, fue realizada

en base a la construcción de árboles filogenéticos sencillos para cada uno de estos genes con el fin de detectar el que exhibiera mayor claridad.<sup>22</sup>

En el anterior estudio no se observa un componente asiático en la estructura poblacional de *H.p.* es probable que debido a la naturaleza de la muestra, no pueda observarse una asociación entre cepas de población chilena con las de origen asiático, sin embargo ellos no descartan, la posibilidad de que estudios enfocados en otros genes o en una muestra de individuos sanos permiten aceptar esta hipótesis. Las cepas de población chilena se agrupan, a lo largo de todos los análisis, en su mayoría con hpAfrica1 y hpEurope, confirmando el fuerte componente europeo de *H.p.* en población chilena actual.<sup>22</sup>

En el estudio presentado por Ono et al, examinaron tanto el ADN de *H.p.* como el ADN mitocondrial del huésped y el ADN del cromosoma Y, obtenido de un total de 119 pacientes en la República Dominicana, donde la demografía humana se compone de varios ancestros. El ADN extraído de *H.p.* se analizó mediante tipificación de secuencias multilocus ( MLST ). El ADN mitocondrial y el ADN del cromosoma Y, se evaluaron mediante análisis de haplogrupos. Las cepas de *H.p.* se dividieron en 2 poblaciones; 68 cepas con grupo africano (hpAfrica1) y 51 cepas con grupo europeo (hpEurope). En el haplogrupo del cromosoma Y, el origen europeo fue dominante, mientras que el origen africano fue dominante tanto en *H.p.* como en el haplogrupo de ADNmt. Los resultados que obtuvieron en esta investigación apoyan la hipótesis de que la infección de madre a hijo es predominante en la infección por *H.p.* El tipo amerindio de haplogrupo de ADNmt se observó en el 11,8% de los pacientes, sin embargo, no se observó el tipo amerindio (hspAmerind) de *H.p.* Aunque el tipo de subpoblación de la mayoría de las cepas hpAfrica1 en América Central y América del Sur eran híbridas (hspWAfrica / hpEurope), la mayoría de las cepas hpAfrica1 de República Dominicana eran similares a las del continente africano. Esto sugiere que las cepas de *H.p.* en la República Dominicana tienen características diferentes a las de los países de América del Sur y Centroamérica en que tienen un alto componente de ascendencia africana pero un componente amerindio pobre, lo que refleja la historia de la migración colonial, la trata de esclavos y la condición geográfica de este país, dado que es una isla y esto favorece el intercambio genético.<sup>85</sup>

Son varios los estudios que relatan e intentan definir el origen filogeográfico de la bacteria teniendo en cuenta diversos factores que como es sabido se asocian a *H.p.* al huésped y

demás factores ambientales, sin embargo, como se observó anteriormente en los estudios descritos basados en la ascendencia de la bacteria especialmente en América se puede definir que aunque las cepas ancestrales son comunes y predominan las africanas y europeas, cada país cuenta con una historia demográfica definida a lo largo de los años, lo que sugiere que los eventos de colonización, asentamientos y trata de esclavos influyó en gran medida a la dispersión de las cepas Africanas y Europeas a través del continente Americano.

Por otro lado, en Colombia también se han realizado múltiples estudios que evalúan la ancestría y el origen filogeográfico de la bacteria. En un estudio realizado por Kodman et al, examinaron la asociación entre la gravedad de las lesiones gástricas y los patrones de variación genómica en muestras de humanos y *H.p.* emparejadas. Los pacientes seleccionados de dos poblaciones colombianas geográficamente distintas con incidencias significativamente diferentes de CG, pero una prevalencia casi idéntica de infección por *H.p.* De la región costera de Tumaco se seleccionaron 122 pacientes y de la región montañosa de Túquerres fueron 120 personas estudiadas. Donde encontraron que las cepas colombianas de *H.p.* se derivan de cuatro poblaciones ancestrales: África1 (AA1), europea (AE1 y AE2) y Asia oriental (AEA). Aunque la mayoría de los aislamientos contenían fracciones sustanciales de ascendencia africana y europea, AA1 predominó en la costa y AE2 predominó en la región montañosa. Se observó que el grupo ancestral principal en las montañas es AE2, el grupo más común en el sur de Europa, no de Asia oriental (AEA), que se esperaría en una población humana derivada de Asia y sugieren que tanto los ancestros de hospedadores amerindios como los europeos se asociaron con lesiones más graves, por el contrario, la ascendencia africana del huésped confería protección. Esta observación indica una transferencia reciente de cepas de *H.p.* de europeos a amerindios después de la colonización.

Tanto *H.p.* como los genomas humanos tenían altos niveles de mezcla, pero las proporciones ancestrales de cada uno difieren significativamente según la región. La población de las montañas tenía solo una pequeña cantidad de ascendencia africana humana aproximadamente el 3% con una gran proporción de *H.p.* de ascendencia AA1 aproximadamente el 20%. La mayor proporción de ascendencia de *H.p.* en las montañas era europea. Parte de la ascendencia AA1 en las montañas puede haberse originado a partir de cepas que alguna vez fueron llevadas por esclavos de origen africano occidental. Ellos postulan que la interacción entre la ascendencia del huésped y el patógeno explica la diferencia en la gravedad de las lesiones gástricas en las dos regiones de Colombia, dado que

las cepas africanas eran completamente benignas en población africana pero eran altamente perjudiciales en población amerindia.<sup>36</sup> Lo cual se puede correlacionar con la conclusión que realizó Guevara et al, donde dice que las relaciones coevolutivas son determinantes en el riesgo de desarrollar CG y que la colonización continúa influyendo en la salud de las poblaciones americanas modernas.<sup>50</sup> Por lo tanto, la coevolución probablemente modula el riesgo de enfermedad y la alteración de los genomas humanos coevolucionados y de *H.p.* pueden explicar la alta incidencia de enfermedades gástricas en la población de las montañas.

36

En el grupo de trabajo de Thorell et al, relatan que se han realizado varios estudios colombianos, comparando *H.p.* en áreas de alto y bajo riesgo, han vinculado el origen filogeográfico de las bacterias, así como el origen tanto de la bacteria como del hospedero, con un mayor riesgo de desarrollo de CG, sin embargo, estos estudios se han realizado utilizando el análisis MLST, que al estar basado solo en siete genes housekeeping, tiene una resolución limitada en comparación con las de secuenciación del genoma completo,<sup>65</sup> ya que este último nos permite conocer su evolución y adaptación al ambiente, que combinado con análisis bioinformáticos permite reconstruir la historia evolutiva de un organismo y de esta forma conocer cuáles han sido los cambios que ha presentado para estar involucrado en el desarrollo de CG.

Para investigar si las cepas americanas de *H.p.* se han diferenciado de las que se encuentran en el Viejo Mundo por mezcla, deriva genética o selección natural, combinaron una gran cantidad de genomas disponibles públicamente con más de cien genomas de *H.p.* secuenciados recientemente, muestreados en América Latina (México, Nicaragua y Colombia), Europa y Asia Central. Se demuestra que las poblaciones bacterianas americanas, tienen una evolución de 500 años y sus resultados sugieren también que la biología de la transmisión de *H.p.* ha sido tan importante como la migración humana a la hora de determinar los patrones de diversidad existentes. Sus resultados sobre la estructura de la población en las Américas arroja nueva luz sobre la asociación entre la migración humana y diversidad de *H.p.* En particular, mostraron que al menos durante los trastornos de la población humana, la evolución dentro de las ubicaciones geográficas es mucho más dinámica de lo que sugeriría la amplia correlación con la variación genética humana y que

pueden surgir nuevas subpoblaciones por una combinación de deriva genética y mezcla dentro de cientos de años.<sup>65</sup>

Gutiérrez et al, determinaron en este estudio los polimorfismos genéticos y las desviaciones en el modelo neutral de evolución molecular en el dominio p55 de la citotoxina vacuolizante VacA la cual representa un factor de virulencia principal para unirse a la célula epitelial del huésped. Para ello utilizaron 101 genomas previamente secuenciados del banco de cepas *H.p.* del grupo de Investigación de Biología del Cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, que fueron caracterizados por su alto riesgo de CG y su población mestiza dominante. Los patrones microevolutivos del dominio p55 se analizaron mediante recombinación, purificación y selección positiva. El alineamiento reveló que el 84% de las secuencias de los aislamientos colombianos pertenecían al tipo m1, mientras que el 15,2% pertenecían al tipo m2, además, las posiciones de los aminoácidos 261 y 321 en el dominio p55 de VacA muestran una alta variabilidad entre los subconjuntos clínicos mestizos, lo que sugiere que la selección natural en *H.p.* puede operar de manera diferencial en pacientes con diferentes enfermedades gástricas.<sup>100</sup>

En estudios anteriores el análisis filogenético previo utilizando la secuencia VacA de longitud completa reveló tres grupos filogenéticos discretos, uno para cepas no asiáticas, otro para cepas exclusivamente asiáticas y el último conformado por una mezcla mundial, los dos primeros fueron asignados al tipo m1; mientras que el último se asignó al tipo m2. En el mismo estudio, también mostraron que la filogenia del dominio p55 se asemeja a la filogeografía de VacA de longitud completa y encontraron que la evolución adaptativa ha impulsado sus patrones de divergencia.<sup>100</sup> En este contexto, el objetivo del presente estudio fue describir la diversidad genética y microevolución del dominio p55 en un gran grupo de aislados clínicos de *H.p.* obtenidos de mestizos en una zona de alto riesgo de CG de Colombia, reflejando que la época de colonización sigue generando nuevas variantes alélicas como las del dominio p55 de VacA en Colombia y que estas variantes se correlacionan con los diferentes estadios de enfermedad, lo cual se puede llegar a utilizar como un marcador de diagnóstico.

En el estudio realizado por Shiota et al, pretendieron examinar los orígenes filogenéticos de cepas de pacientes con CG y úlcera duodenal que viven en Bogotá, Colombia. Se incluyeron 35 pacientes con CG y 31 pacientes con úlcera duodenal, que se consideran resultados

variantes. Los genotipos de *cagA* y *vacA* se determinaron mediante PCR. La genealogía de estas cepas colombianas fue analizada por MLST. La estructura de la población bacteriana se analizó utilizando el software STRUCTURE. Las cepas de *H.p.* de pacientes con CG y úlcera duodenal estaban dispersas en el árbol filogenético; por lo tanto, no se detectó ninguna diferencia en la distribución filogenética entre las cepas de CG y úlcera duodenal ya que en ambos casos su origen fue de cepas hpEurope en Colombia. El análisis estadístico reveló que las cepas colombianas de hpEurope tienen una conexión filogenética con las cepas españolas.<sup>44</sup>

Se evidencia que existen muchos estudios que buscan dilucidar el origen filogeográfico de la bacteria. En Colombia se encuentran varios estudios<sup>5,23,44,58,97</sup> diferentes a los mencionados anteriormente, donde intentan indagar este proceso, algunos de estos son, el escrito por Matta et al, donde su objetivo fue comparar la variabilidad genómica y la colonización múltiple de *H.p.* en pacientes con gastritis crónica de dos poblaciones colombianas con contraste en el riesgo de desarrollar CG: Túquerres-Nariño (alto riesgo) y Tumaco-Nariño. (bajo riesgo). Los resultados del estudio arrojaron que la diversidad genética entre los aislamientos, dio una proporción de genotipos virulentos (*cagA+* y *vacA+*) de *H.p.* del 99% en Túquerres y del 94% en Tumaco y se obtuvo una colonización múltiple de 1,7 veces más frecuente en Túquerres que en Tumaco.<sup>58</sup> Se encontró una prevalencia similar de infección de *H.p.* en Tumaco de 88,7% y en Túquerres de 86,4%, mientras que hubo una gran diferencia en la tasa de incidencia de CG entre estas dos poblaciones, siendo 25 veces más alta en la población de Túquerres en la región Andina donde predomina la ancestría amerindia y europea que en la población de Tumaco que tiene ancestría africana y que se encuentra en la costa pacífica colombiana.

## **19 Conclusiones**

Basadas en esta revisión podemos concluir que efectivamente se observa una relación entre la bacteria y el desarrollo de lesiones preneoplásicas y CG, dado que esta posee diversos factores de virulencia que intervienen en la cascada carcinogénica y que se han descrito a lo largo del tiempo en las investigaciones enfocadas en conocer este suceso, porque es de gran importancia a nivel global debido a que el CG es una de las principales causas de muerte en el mundo.

En este estudio se encontró que la ancestría de *H.p.* es de origen europeo y africano, también se pudo identificar que la bacteria y el ser humano presentan diversidad filogeográfica y está relacionada con el hecho de que las cepas europeas se asocian con mayor riesgo de desarrollar CG cuando las personas presentan ascendencia amerindia, por el contrario se ha demostrado que las cepas africanas se asocian con menor riesgo de desarrollar CG en personas con ascendencia africana.

Respecto a Colombia se observa que las poblaciones de *H.p.* están compuestas por hspWAfrica y hpEurope, esto demuestra la relación con el CG en algunas zonas del país, dado que se demostró su prevalencia en diferentes regiones geográficas, la zona andina presentó un mayor riesgo de CG debido a que su población tiene un alto porcentaje de ascendencia amerindia y está colonizada con cepas CagA+ que presentan una ascendencia europea y la región costera presenta menor riesgo de CG debido a que esta población tiene ascendía africana y a pesar de que sus cepas son virulentas por poseer CagA+ son de origen africano.

## **Referencias bibliográficas**

1. Akopyants N, Clifton S, Kersulyte D, Crabtree J, Youree B, Reece A, et al. Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Molecular microbiology*. Artículo. 1998. [23 agosto 2020]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2958.1998.00770.x>
2. Rivas F, Traverso F. *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. Artículo de revisión. Universidad de Costa Rica. [Internet]. 2000. [Citado 9 de marzo 2020]. disponible en: <http://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/236>
3. Mateos P. Recombinación genética. Universidad de Salamanca. Artículo. 2000. [27 agosto 2020]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/261983351\\_RECOMBINACION\\_GENETICA](https://www.researchgate.net/publication/261983351_RECOMBINACION_GENETICA)
4. Falush D, Kraft C, Taylor NS, Correa P, Fox JG, Achtman M, Suerbaum S. Recombination and mutation during long-term gastric colonization by *Helicobacter pylori*: estimates of clock rates, recombination size, and minimal age. *PNAS* [Internet]. 2001 [citado 22 abril 2020]. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/98/26/15056.long>
5. Citty D, Huertas M, Martínez J, Oliveros R, Posso H, Bravo M, et al. *Helicobacter pylori* genotypes in non atrophic gastritis are different of the found in peptic ulcer, premalignant lesions and gastric cancer in Colombia. *Pubmed*. Artículo. 2002. [20 agosto 2020];130(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11974526/>
6. Takeshi A, Akiyo Y, Shiho Y, Kanako F, Masahiro Oi, Yoshiyuki I, et al. Correlation between Variation of the 3' Region of the *cagA* Gene in *Helicobacter pylori* and Disease Outcome in Japan. *IDSA*. Artículo. 2002. [27 agosto 2020]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/186/11/1621/852501>
7. Achtman M, Azuma T, Berg D, Ito Y, Morelli G, Pan Z, et al. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Molecular microbiology*. 2002. [27 agosto 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2958.1999.01382.x?sid=nlm%3Apubmed>
8. Castro A. Análisis De La Coancestría En El Germoplasma Utilizado En El Mejoramiento De Cebada En Uruguay. *Agrociencia*. 2002. [28 agosto 2020]; Disponible en: <http://www.acuedi.org/doc/5526/anlisis-de-la-coancestra-en-el-germoplasma-utilizado-en-el-mejoramiento-de-cebada-en-uruguay-.html>
9. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* [Internet]. 2003 [citado 22 abril 2020]. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/299/5612/1582.long>

10. Manzano L, Morillas J. Gastritis atrófica, ¿es útil el seguimiento endoscópico? Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. 2004. Madrid. España. [Internet] [Citado 26 junio 2020]. Disponible en: <file:///C:/Users/Admin/Downloads/70000201.pdf>
11. Andrew T. Gewirtz , Yimin Yu , Uma S. Krishna , Dawn A. Israel , Sean L. Lyons , Richard M. Peek. Helicobacter pylori Flagellin Evades Toll-Like Receptor 5-Mediated Innate Immunity. The Journal of Infectious Diseases. Artículo. 2004. [21 agosto 2020]; Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/189/10/1914/2191728>
12. JM Sanz Anquela, A Blasco Martínez, JM Arrinda Yeregui, G Olmedilla Arregui. PATOLOGÍA GÁSTRICA: Lesiones precursoras de cáncer gástrico. Revisión. [Internet]. 2005. [Citado 26 junio 2020]. Disponible en: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/521.pdf>
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics. ACS Journals [Internet]. 2005 [citado 21 de abril 2020]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/canjclin.55.2.74?sid=nlm%3Apubmed>
14. Devi M, Ahmed I, Khan A, Rahman S, Alvi A, Sechi L, et al. Genomes of Helicobacter pylori from native Peruvians suggest admixture of ancestral and modern lineages and reveal a western type cag-pathogenicity island. BMC. Artículo. 2006.[24 agosto 2020]; 191 (7). Disponible en: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-7-191>
15. Betancor, M. Gadea, K. Flores. Genética bacteriana. Instituto de higiene, departamento de bacteriología y virología – Uruguay Temas de bacteriología y virología médica. 2006. [27 agosto 2020]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/GeneticaBacteriana.pdf>
16. Rubiano J, Velásquez M. Atrofia, metaplasia y cáncer gástrico: ¿dónde está la evidencia? Revista Colombiana de Cirugía. [Internet]. 2007 [citado 26 junio 2020]- disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v22n1/v22n1a7.pdf>
17. Ramírez A y Sánchez R. Revista de Gastroenterología del Perú. Helicobacter pylori y cáncer gástrico [Internet]. Lima, Perú 2008, [citado 29 febrero 2020]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292008000300008](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292008000300008)
18. Chacaltana A, Rodríguez C, Urday C, Ramon W, Espinoza J, Velarde H, Rodríguez I, Lucho E, Rauch E. Lesiones gástricas preneoplásicas y Helicobacter pylori en despistaje endoscópico para cáncer gástrico en población de nivel socioeconómico medio y alto. Revista de gastroenterología del Perú. [Internet]. 2009 [citado 26 junio 2020]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292009000300003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292009000300003)

19. Serrano A, Candelaria M, De la Garza J, Herrera L. Instituto nacional de cancerología de México D.F. *Helicobacter pylori* y Cáncer Gástrico [Internet]. 2009 [citado 9 marzo 2020]. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1272302472.pdf>
20. Arévalo A, Trespacios A, Otero W. Importancia de la proteína CagA en infección por *Helicobacter pylori*. Artículo. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. [Internet]. 2009. [citado 9 de marzo 2020]. disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572009000400009&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572009000400009&script=sci_arttext&tlng=pt)
21. Agudo S. Estudio Molecular De Los Factores De Virulencia Y De La Resistencia En La Infección Por *Helicobacter Pylori*. Tesis. Universidad complutense de Madrid. [Internet]. 2010. [citado 9 marzo 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/11520/1/T32212.pdf>
22. Frias L. Ancestría versus Selección: Infección con *Helicobacter pylori* en la población Chilena. Tesis. 2010. [citado el 12 marzo 2020] Disponible: [http://www.tesis.uchile.cl/tesis/uchile/2010/cs-frias\\_1/pdfAmont/cs-frias\\_1.pdf](http://www.tesis.uchile.cl/tesis/uchile/2010/cs-frias_1/pdfAmont/cs-frias_1.pdf)
23. Correa P y Piazuelo M. Cáncer gástrico: el enigma colombiano. *Scielo*. Artículo. 2010. [23 agost 2020]; 25(4). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572010000400001](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572010000400001)
24. Backert S, Tegtmeyer N y Selbach M. The versatility of *Helicobacter pylori* CagA effector protein functions: The master key hypothesis. *Pubmed*. Artículo. 2010. [27 agost 2020];15(3). Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20557357/>
25. Wroblewski L, Peek R y Wilson K. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *NCBI*. Artículo. 2010. [5 sep 2020]; 23(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2952980/#:~:text=pylori%20causes%20chronic%20inflammation%20and,Once%20H>
26. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *Revista Colombiana de cirugía*. [Internet] 2011. [ Citado 26 junio 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v26n2/v26n2a7.pdf>
27. Suárez J, Reyes J y Herreros L. *Helicobacter pylori*: revisión de los aspectos fisiológicos y patológicos. *Scielo*. Artículo. 2011. [25 agost 2020];24(3). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-03192011000300006](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192011000300006)
28. Watada M, Shiota S, Matsunari O, Suzuki R, Murakami K, Fujioka T, et al. Association between *Helicobacter pylori* cagA-related genes and clinical outcomes in Colombia and Japan. *NCBI*. Artículo. 2011. [27 agost 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260095/>

29. Loh J, Shaffer C, Piazuolo M, Bravo L, McClain M, Correa P, et al. Analysis of cagA in *Helicobacter pylori* strains from Colombian populations with contrasting gastric cancer risk reveals a biomarker for disease severity. Pubmed. Artículo. 2011. [5 sep 2020]; 20(10).  
Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21859954/#:~:text=pylori%20strains%20from%20a%20region,did%20strains%20of%20African%20origin>
30. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. [internet] 2012. [citado 22 abril 2020]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418539/>
31. Generalidades sobre cáncer gástrico [internet]. *costa rica: revista médica de costa rica y centroamerica* lxi; 2012 [20 enero 2020] disponible en  
:<https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/604/art4.pdf>
32. Humbert O, Dorer M, Salama N. Characterization of *Helicobacter pylori* factors that control transformation frequency and integration length during inter-strain DNA recombination. *Molecular microbiology*. 2012. [27 agost 2020]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075595/>
33. Zhang X y Blaser M. DprB Facilitates Inter- and Intragenomic Recombination in *Helicobacter pylori*. *Journal of bacteriology*. 2012. [27 agost 2020]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3416544/>
34. Oleastro M y Menard A. The Role of *Helicobacter pylori* Outer Membrane Proteins in Adherence and Pathogenesis. *MDPI*. Artículo.[internet] 2013 [23 jun 2020]; 2(3).  
Disponible en:<https://www.mdpi.com/2079-7737/2/3/1110/htm>
35. Piazuolo MB, Correa P. Gastric cancer: Overview. *Colombia Médica*. [Internet] 2013. [citado 22 abril 2020]. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1657-95342013000300011](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342013000300011)
36. Kodaman N, Pazos A, Barbara G, Schneider M, Piazuolo B, Robertino Mera, et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *PNAS*. Artículo. 2013. [27 agost 2020]; 4. Disponible en:  
<https://www.pnas.org/content/111/4/1455#:~:text=Thus%2C%20coevolution%20likely%20modulated%20disease,disease%20in%20the%20mountain%20population.&text=The%20bacterium%20Helicobacter%20pylori%20colonizes,approximately%20half%20the%20world's%20population.>

37. Torres J, Correa P, Ferreccio C, Suarez G, Herrero R, Porro M, Dominguez R, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. Pubmed. Artículo. 2013. [24 agost 2020]; 24(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23224271/>
38. Noto J and Peek R. The Helicobacter pylori cag Pathogenicity Island. Methods in Molecular Biology. Artículo. 2013. [23 agost 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547679/>
39. Dorer M , Sessler T y Salama N. Recombination and DNA Repair in Helicobacter pylori. Revisión anual de microbiología. 2013. [27 agost 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743418/>
40. Toledo L. Obtención de anticuerpos monoclonales contra la proteína HP0522 de Helicobacter pylori 26695. Instituto Nacional de Salud Pública. Tesis. 2013. [23 agost 2020]; Disponible en: <https://catalogoinsp.mx/files/tes/052861.pdf>
41. Zhang W , Lu H, Graham DY. An Update on Helicobacter pylori as the Cause of Gastric Cancer. Gastrointestinal tumors [Internet]. 2014 [citado 21 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4645582/>
42. Barragan C, Gutierrez A, Castiblanco L. Membrana externa de Helicobacter pylori y su papel en la adhesión al epitelio gástrico. Artículo. [Internet]. 2014. [Citado 21 junio 2020]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231040431004>
43. Ramirez A. Genética de poblaciones: una revisión de la teoría de la coalescencia. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. 2014. [28 agost 2020]; Disponible en: <https://www.uaeh.edu.mx/scige/boletin/icbi/n2/e3.html>
44. Shiota S, Suzuki R, Matsuo Y, Miftahussurur M, Tran T, Binh T, et al. Helicobacter pylori from Gastric Cancer and Duodenal Ulcer Show Same Phylogeographic Origin in the Andean Region in Colombia. Artículo. 2014. [21agost 2020]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105392>
45. Montano V, Didelot X, Foll M, Linz B, Reinhardt R, Suerbaum S, et al. Worldwide Population Structure, Long-Term Demography, and Local Adaptation of Helicobacter pylori. Pubmed. Artículo. 2015. [24 agost 2020]; 3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25995212/>
46. Amieva M y Peek R. Pathobiology of Helicobacter pylori-induced Gastric Cancer. NCBI. Artículo. 2015. [24 agost 2020]; 150(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4691563/>

47. García E. Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. Artículo. Revista latinoamericana de patología clínica y medicina de laboratorio. [Internet]. 2016. [Citado 9 de marzo 2020]. disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt162h.pdf>
48. Torres F, Torres C. Fisiopatología molecular en la infección por Helicobacter pylori. Artículo. Salud uninorte. [Internet]. 2016. [citado 9 marzo 2020]. disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n3/v32n3a13.pdf>
49. Ossa H, Aquino J, Pereira R, Ibarra A, Ossa R, Pérez L. Outlining the Ancestry Landscape of Colombian Admixed Populations. Artículo .NCBI. [Internet]. 2016. [Cited 4 agot 2019]; 11(10). Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5063461/>
50. Guevara A, Suárez J, Criollo A, Bohórquez M, Echeverry M. A Systematic Review of Genetic Coevolution of Homo Sapiens and Helicobacter Pylori: Implications for Development of Gastric Cancer. Artículo. Cielo. [internet].2016. [17 nov 2019];31 (4). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572016000400008](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000400008)
51. Yang I, Woltemate S, Piazuolo B, Bravo L, Yepes M, Romero J. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. Artículo. [Internet]. 2016. [17 nov 2019];6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep18594?platform=oscar&draft=journal36>.
52. Derya K, Mehmet S , Sadi K, Haydar A y Inci S. Local Immune Response in Helicobacter pylori Infection. NCBI. Artículo. 2016. [25 jul 2020]; 95 (20). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4902429/>
53. Foegeding Nora J, Caston Rhonda R, McClain Mark S, Ohi Melanie D y Cover Timothy L. An Overview of Helicobacter pylori VacA Toxin Biology. Toxins. Artículo. 2016. [23 agost 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4926140/>
54. Cervantes E. Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. Artículo. [internet] 2016. [5 agot 2019]; 63(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66548>
55. Zamudio R, Pereira L, Rocha C, Berg D, Muniz-Queiroz T, Sant Anna H. Population, epidemiological and functional genetics of gastric cancer candidate genes in Peruvians with predominant Amerindian ancestry. Artículo. [Internet] 2016 [cited 18 nov 2019]. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391267/>
56. Heras J. Factores de virulencia de Helicobacter pylori involucrados en su persistencia, colonización y patogenicidad. Trabajo fin de grado, Universidad de Complutense. [Internet]

2017. [Citado 9 de marzo 2020]. Disponible en:  
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/JAVIER%20MARTIN%20HERAS.pdf>
57. Montoya Z. Estimación del nivel de sub-estructura en 6 poblaciones colombianas mediante el análisis de ancestría con un panel de 46 marcadores INDEL-AIMS. Artículo. [Internet].unal 2017 [18 nov 2019].Disponible en:  
<http://bdigital.unal.edu.co/63685/1/1037613981.2018.pdf>
58. Matta A, Pazos A, Bustamente J, and BravoL. Genomic variability of *Helicobacter pylori* isolates of gastric regions from two Colombian populations. Artículo. NCBI. [internet]. 2017. [21 nov 2019]; 23(5). Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5296196/>
59. Arwen E, Tasia M , Bradley J, Voss W, Hayes McDonald , Melanie D, Timothy L. Molecular and Structural Analysis of the *Helicobacter pylori* cag Type IV Secretion System Core Complex. American society. Artículo [internet] 2017. [23 jun 2020]. Disponible en:  
<https://mbio.asm.org/content/7/1/e02001-15.full>
60. Alevtina Gall, Ryan G, Scott D y Nina R. TIFA Signaling in Gastric Epithelial Cells Initiates the cag Type 4 Secretion System-Dependent Innate Immune Response to *Helicobacter pylori* Infection. MBio. Artículo. 2017. [20 jul 2020]; 8(4). Disponible en:  
<https://mbio.asm.org/content/mbio/8/4/e01168-17.full.pdf>
61. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. Proceedings Of The Japan Academy, Series B Physical and Biological Sciences. Artículo. 2017. [23 agost 2020]; Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5489429/>
62. Magdalena C and Weronika G. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections. NCBI. Artículo. 2017. [26 jul 2020]; 23(22). Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473117/>
63. Amin T. Strategies used by *Helicobacter pylori* to establish persistent infection. NCBI. Artículo. 2017. [27 jul 2020];23(16). Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5413782/>
64. Link A , Langner C , Schirrmeister W , Habendorf W , Weigt J , Venerito M et al. *Helicobacter pylori* vacA genotype is a predominant determinant of immune response to *Helicobacter pylori* CagA. NCBI. Artículo. 2017. [25 agost 2020]; 23(26). Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514636/>

65. Thorell K, Yahara K, Berthenet E, Lawson D, Mikhail J, Kato I, et al. Rapid evolution of distinct *Helicobacter pylori* subpopulations in the Americas. Pubmed. Artículo. 2017. [22 agost 2020]; 13(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231283/>
66. Thorell K, Palme J, Fu Liu O 2, Gonzales R, Nookaew I, Rabeneck L, et al. In Vivo Analysis of the Viable Microbiota and *Helicobacter pylori* Transcriptome in Gastric Infection and Early Stages of Carcinogenesis. Pubmed. Artículo. 2017. [25 agost 2020]; 85(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694295/>
67. McClain M, Beckett A y Cover T. *Helicobacter pylori* Vacuolating Toxin and Gastric Cancer. NCBI. Artículo. 2017. [25 agost 2020]; 9(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5666363/#:~:text=Many%20human%20epidemiologic%20studies%20have,cancer%20or%20pre-malignant%20gastric%20lesions.>
68. American Cancer Society [Internet]. 2017. [Citado 26 junio 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago/acerca/que-es-el-cancer-de-estomago.html>
69. Long D, Muñoz E, Ogden S, Westin G, Leach R, Thompson I. *Helicobacter Pylori* Infection in Texas Hispanic and Non-Hispanic White Men: Implications for Gastric Cancer Risk Disparities. Artículo [Internet]. Scribd. 2017 [18 nov 2019]. Disponible en : <https://es.scribd.com/document/370188681/datos-y-estadisticas-sobre-el-cancer-entre-los-hispanos-latinos-2015-2017-pdf>
70. Mayo clinic. Cáncer de estomago. Mayo clinic. 2018. [25 jun 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/stomach-cancer/symptoms-causes/syc-20352438>
71. World Health Organization [Internet]. EE.UU: International Agency For Research On Cancer (Globocan); 2018 [Citado 21 de abril 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
72. Escuela de medicina. Lesiones gástricas premalignas. Pontificia Universidad Católica de Chile. [Internet].2018. [citado 26 junio 2020]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/publicacion/lesiones-gastricas-premalignas/#:~:text=Se%20describe%20una%20incidencia%20anual%20de%20progresi%C3%B3n%20a%20c%C3%A1ncer%20g%C3%A1strico,epitelial%20y%20proliferaci%C3%B3n%20celular%20anormal.>
73. Sancho J. Análisis multivariante. Programa de formación continuada Societat Catalana de Cirurgia. 2018. [28 agost 2020]; Disponible en: <http://www.acmcb.es/files/425-3501-DOCUMENT/Sancho-9-14Maig12.pdf>

74. Rendon M, Riojas A, Contreras D, Martínez J. Análisis bayesiano. Conceptos básicos y prácticos para su interpretación y uso. *Revista alergia México*. 2018. [28 agost 2020]; Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-91902018000300205&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902018000300205&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
75. Tavera G, Morgan D, Williams S. Inclinarse hacia la enfermedad gástrica: ¿un desajuste genómico del patógeno del huésped?. Artículo. [Internet]. 2018 [18 nov 2019]. Disponible en: <https://elmercaderdelasalud.blogspot.com/2012/09/ecosistema-microbiano-humano.html>
76. Smet A, Yahara K, Rossi M, Tay A, Backert S, Armin E. Macroevolution of gastric *Helicobacter* species unveils interspecies admixture and time of divergence. Artículo. [Internet]. 2018 [18 nov 2019]. Disponible en: [https://www.academia.edu/13114563/Introduccio\\_n\\_a\\_la\\_Biologi\\_a\\_Evolutiva](https://www.academia.edu/13114563/Introduccio_n_a_la_Biologi_a_Evolutiva)
77. Echeverry P, Cerquera M, Arias B, Arredondo M, Pérez J, Agudelo et al. Prevalencia genotípica de *cagA* y *vacA* en aislamientos de *Helicobacter pylori* de pacientes colombianos. Artículo. [internet]. 2018. [4 agot 2019]; 70(3). Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/265/210>
78. World Health Organization [Internet]. EE.UU: International Agency For Research On Cancer (Globocan); 2018 [Citado 21 de abril 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
79. Gutierrez, A. Filogenómica de aislamientos colombianos de *Helicobacter pylori* procedentes de una zona de alto riesgo de cáncer gástrico. Universidad Javeriana. Tesis. 2018. [27 jul 2020]. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/38971>
80. Llevano F, Trujillo E y Bravo María. CAG Pathogenicity island of *Helicobacter pylori* and its association to preneoplastic lesions and gastric cancer. *Scielo*. Artículo. 2018. [23 agost 2020]; 21(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0123-42262018000200309](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0123-42262018000200309)
81. Escobar A, Callejas M, Acevedo O y Bravo M. Rapid evolution of the *Helicobacter pylori* AlpA adhesin in a high gastric cancer risk region from Colombia. Artículo. 2018.[22 agost 2020]. Disponible en:<https://peerj.com/articles/4846/>
82. Gonzales M, Ana María et al. Asociación clínica, patológica y microbiológica de *Helicobacter pylori* en biopsias gástricas en el departamento de Caldas-Colombia. *Scielo* Artículo. 2018. [23 agost 2020]; 38(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1022-51292018000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1022-51292018000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=es)

83. Chattopadhyay S, Chi P, Minin V, . Berg D, Sokurenko E. Recombination-independent rapid convergent evolution of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *BMC Genomics*. 2018. [23 agost 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249973/>
84. Carlosama Y, Bolaños H, Sierra C, Rosero E. Asociación de los genotipos caga, vacA e iceA de *H. Pylori* con la gastritis crónica y folicular en una población colombiana con alto riesgo de cáncer gástrico. *Artículo*. [Internet]. 2019. [5 agot 2019]; 84(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618300934>
85. Ono T, Cruz M, Jimenez A, Nagashima H, Subsomwong P, Hosking C. Comparative study between *Helicobacter pylori* and host human genetics in the Dominican Republic. *Artículo* [Internet]. 2019 [18 nov 2019]. Disponible en: <https://docplayer.es/43962679-Republica-dominicana-ministerio-de-educacion-superior-ciencia-y-tecnologia-mescyt-viceministerio-de-ciencia-y-tecnologia.html>
86. Negovan A, Iancu M, Fülöp E, Bănescu C. *Helicobacter pylori* and cytokine gene variants as predictors of premalignant gastric lesions. *Artículo*. [internet] 2019 [18 nov 2019]disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700706/>
87. Dastmalchi N, Safaralizadeh R. And Banan Khojasteh S. The correlation between micrnas and *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Artículo*. [internet]. 2019. [15 sep 2019];77(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31351000>
88. Su H, Tissera K, Jang S, Choi Y, Kim A, Cho Y, et al. Evolutionary mechanism leading to the multi-caga genotype in *Helicobacter pylori*. *Artículo*. [internet]. 2019. [30 agot 2019]; 9(11203). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47240-2>
89. 20 Jeong Chung, Michael J , Anne M l, Neha , Arwen E , Dana B, et al. Structure of the *Helicobacter pylori* Cag type IV secretion system. *Artículo*. NCBI. [internet]. 2019. [22 oct 2019]; 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6620104/>
90. Gonciarz W, Krupa A, Hinc K, Obuchowski M, Moran A, Gajewski A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and different *H. Pylori* components on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells and fibroblasts. *Artículo*. [internet]. 2019. [22 agot 2019]; 14(8). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?Id=10.1371/journal.pone.0220636>
91. Muñoz N. *Helicobacter pylori* y medicina basada en la evidencia. Tesis. [internet]. 2019. [Citado 21 junio 2020]. Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2019/hdl\\_10803\\_667358/nmg1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2019/hdl_10803_667358/nmg1de1.pdf)

92. Sena J, Bezerra D, Figueiredo C, Barreto M, Alcântara N y Magalhães N. Silva. Relationship between African Biogeographical Ancestry and *Helicobacter pylori* infection in children of a large Latin American urban center. Wiley online library . Artículo. 2019. [22 agosto 2020]; 24 (6). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12662>
93. Casarotto M, Pratesi C, Bidoli E, Maiero S, Magris R, Steffan A, et al. Differential *Helicobacter pylori* Plasticity in the Gastric Niche of Subjects at Increased Gastric Cancer Risk. NCBI. Artículo. 2019. [20 agosto 2020]; 8(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630233/>
94. Noto J, Rose K, Hachey A, Delgado A, Gallo J, Wroblewski L, et al. Carcinogenic *Helicobacter pylori* Strains Selectively Dysregulate the In Vivo Gastric Proteome, Which May Be Associated with Stomach Cancer Progression. Pubmed. Artículo. 2019. [21 agosto 2020]; 18(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30455363/>
95. Caguazango J y Pazos A. Microbiota according to gastric topography in patients with low or high risk of gastric cancer in Nariño, Colombia. Scielo. Artículo. 2019. [20 agosto 2020]; 39(2). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572019000600157](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572019000600157)
96. Páez L y González E. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y hallazgos Histopatológicos en un centro de referencia de valledupar. Tesis. 2019. [ 21 agosto 2020]. Disponible en: <https://repositorio.udes.edu.co/bitstream/001/4601/1/Prevalencia%20de%20infecci%C3%B3n%20por%20Helicobacter%20pylori%20y%20Hallazgos%20histopatol%C3%B3gicos%20en%20un%20centro%20de%20referencia%20de%20Valledupar.pdf>
97. Lubo R, Paéz E. Prevalencia De Infección Por *Helicobacter Pylori* Y Hallazgos Histopatológicos En Un Centro De Referencia De Valledupar. Universidad de Santander. 2019. [21 agosto 2020]; 9(4). Disponible en: <https://repositorio.udes.edu.co/bitstream/001/4601/1/Prevalencia%20de%20infecci%C3%B3n%20por%20Helicobacter%20pylori%20y%20Hallazgos%20histopatol%C3%B3gicos%20e n%20un%20centro%20de%20referencia%20de%20Valledupar.pdf>
98. Ansari S and Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. Toxins. Artículo. 2019. [21 agosto 2020]; 9(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6891454/>
99. Ailloud F, Didelot X, Woltemate S, Pfaffinger G, Overmann J, Bader R. Within-host evolution of *Helicobacter pylori* shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations

- and selective sweeps. *Nature communications*. Artículo. 2019. [27 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-10050-1>
100. Gutiérrez-Escobar J., Bravo M , Acevedo O, y Backert S. Molecular evolution of the VacA p55 binding domain of *Helicobacter pylori* in mestizos from a high gastric cancer region of Colombia. *PeerJ*. Artículo. 2019. [27 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507892/>
  101. Ansari y Yamaoka. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *PMC*. Artículo. 2019. [23 agosto 2020]; 11(11). Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31752394>
  102. Su H, Tissera K, Jang S, Choi Y, Kim A, Cho Y, et al. Evolutionary mechanism leading to the multi-caga genotype in *Helicobacter pylori*. *Artículo*. [internet]. 2019. [30 agosto 2019]; 9(11203). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47240-2>
  103. Chung M , Sheedlo M, Campbell A, Sawhney N , Frick-Cheng A, Borden Lacy D. Structure of the *Helicobacter pylori* Cag type IV secretion system. *eLife*. Artículo. 2019. [27 agosto 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6620104/>
  104. Kanemitsu A, Knight C, and Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. *Cellular and Molecular Immunology*. Artículo. 2020. [21 agosto 2020]; 9(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6952403/>
  105. Bartpho T, Wattanawongdon W, Tongtawee T, Paoin C, Kangwantas K y Dechsukhum C. Precancerous Gastric Lesions with *Helicobacter pylori* vacA+/babA2+/oipA+ Genotype Increase the Risk of Gastric Cancer. *NCBI*. Artículo. 2020. [25 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049835/#:~:text=pylori%20infection%20t%20reveal%20their,the%20risk%20of%20gastric%20cancer.>
  106. Baj J, Główniak I, Forma A, Maani A, Sitarz E, Hezavah M, et al. Mechanisms of the Epithelial–Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *NCBI*. Artículo. 2020. [21 agosto 2020]; 9(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225971/>
  107. Fundación española del aparato digestivo [internet]. España. 2020 [citado 19 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/la-oms-estima-que-en-2018-se-superaran-los-18-millones-de-casos-nuevos-de-cancer-y-96-millones-falleceran-por-cancer/>
  108. Lamichhane B , Wise M, Chua E , Marshall B, C Tay. A novel taxon selection method, aimed at minimizing recombination, clarifies the discovery of a new

sub- population of *Helicobacter pylori* from Australia. *Evolutionary Applications*. 2020.  
[27 agost 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6976958/>