

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Membrana externa de *Helicobacter pylori* y su papel en la adhesión al epitelio gástrico

CARLOS EDUARDO BARRAGÁN VIDAL¹, ANDRÉS JULIÁN GUTIÉRREZ-ESCOBAR¹,
LIZETH PAOLA CASTIBLANCO ROBAYO²

Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* se relaciona con gastritis, desarrollo de úlceras y cáncer gástrico. Se han dilucidado varios mecanismos fisiopatológicos respecto al proceso de adherencia de este patógeno a las células epiteliales gástricas, de las cuales las proteínas de membrana (PME) constituyen uno de los principales agentes de estudio. El interés por estas proteínas radica no solo en su papel en el proceso de colonización y consecuente desarrollo del proceso patológico, sino también en que algunas de ellas podrían ser consideradas potenciales blancos terapéuticos. En esta revisión se describen las principales PME y su rol en el proceso de adhesión al epitelio, ya que su estudio y caracterización permitirá proponer alternativas eficientes para el control y erradicación de esta infección, que es una de las principales causas asociadas al cáncer gástrico en Colombia y el mundo.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, adhesión, proteínas de la membrana bacteriana externa.

Title: *Helicobacter pylori* Outer Membrane and Adhesion to the Gastric Epithelium

Abstract

The infection caused by *Helicobacter pylori* is linked to developing gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Several physiopathological mechanisms have been elucidated about the adherence to the gastric epithelium by this pathogen, being the outer membrane proteins (OMPs) its principal research scope. Thus, interest in this protein family is not only because its role during colonization and development of clinical outcomes but

1 Miembro del Grupo de Ciencias Básicas y Genética Humana Aplicada (GIBGA), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA), Bogotá, Colombia.

2 Estudiante Programa de Medicina, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA), Bogotá, Colombia.

Recibido: 07/02/2014

Revisado: 07/03/2014

Aceptado: 17/05/2014

also, the fact that some of them can be considered as a novel therapeutic target. This review describes the principal OMP families detailing its role during epithelial cell's colonization and highlights how studying the OMPs properties could contribute towards the development of strategies to control and eradicate this important infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, adherence, bacterial outer membrane proteins.

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un bacilo gramnegativo curvado o en forma de espiral, móvil, con múltiples flagelos y microaerófilo; es quizás la bacteria patógena más común en el mundo. Su prevalencia global es superior al 50% y afecta principalmente países en vía de desarrollo. Se estima que de cada 10 personas infectadas por la bacteria, solo 2 sufren enfermedad y 8 nunca la desarrollan [1-4]. La infección por *H. pylori* se asocia etiológicamente con gastritis, enfermedad ulcero-péptica y carcinoma gástrico y linfoma gástrico tipo MALT [5,6]; sin embargo, el desarrollo de la enfermedad está subordinado a la susceptibilidad genética del hospedero, el ambiente y los factores de virulencia de la cepa infectante [7].

Entre los distintos tipos de cáncer, el cáncer gástrico representa la segunda causa de muerte en el mundo, con cerca de 800.000 muertes al año, a pesar de la disminución progresiva de la incidencia observada en casi todos los países para las 6 últimas décadas [8]. En Colombia, el cáncer gástrico fue la primera causa de

muerte por cáncer en 2006, con 4538 casos; no obstante, al igual que la tendencia mundial, ha presentado una leve disminución en su incidencia [9,10]. La recopilación de evidencia ha llevado a que *H. pylori* sea considerado un agente biológico carcinógeno de tipo I por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por su sigla en inglés) [11]. Los estudios revelan que el desarrollo de cáncer gástrico se origina en los sitios de la mucosa gástrica en los que previamente se presentó infección por *H. pylori*, con su consecuente irritación crónica e inflamación [12].

El *H. pylori* inflama la mucosa gástrica en las personas infectadas. Esta respuesta inicial se debe al reclutamiento de neutrófilos seguido de linfocitos T, linfocitos B, células plasmáticas y macrófagos alrededor de la célula epitelial dañada. La respuesta primaria es desencadenada por la adherencia de la bacteria a la célula epitelial, que activa células dendríticas, monocitos, macrófagos y neutrófilos [13-16]. En la respuesta inmune adaptativa frente a la infección por *H. pylori* se induce una fuerte respuesta celular y humoral en la mucosa; sin embargo, la producción de anticuerpos no permite erradicar la infección y en cambio, puede contribuir con el daño del tejido [13,15], lo cual trae consigo las implicaciones patológicas mencionadas.

La interacción entre *H. pylori* y el hospedero depende, en gran medida, de

la estructura del patógeno y de los mecanismos de interacción establecidos, de tal forma que el conocimiento, el estudio y la caracterización de los factores moleculares de adhesión es un paso importante en la identificación de alternativas terapéuticas eficientes para el control y la erradicación de esta infección.

Estructura de membrana externa y relación con la adhesión al epitelio

El *H. pylori* cuenta con factores especiales que permiten una colonización y adhesión óptima para su subsistencia en el epitelio gástrico. Las biopsias gástricas infectadas con *H. pylori* muestran la presencia del patógeno principalmente en la capa mucosa, pero una proporción de la bacteria se encuentra fuertemente adherida a la superficie de las células, mediante asociaciones que afectan la reorganización de la actina de la célula infectada, por lo que causan fosforilaciones e inducen la liberación de citocinas [13,17].

Como bacteria gramnegativa, *H. pylori* se caracteriza por la presencia de doble membrana celular asimétrica, con fosfolípidos en la monocapa interna y lipopolisacáridos (LPS) en la membrana externa, en torno a una pared celular delgada [18,19]. Estudios de membrana externa adelantados en los últimos años han llevado a la identificación de factores especiales en *H. pylori* que permiten una colonización y adhesión óptima, lo que

favorece la subsistencia de la bacteria en el epitelio gástrico [20].

La membrana externa está compuesta por adhesinas, lipopolisacáridos y porinas; los estudios estructurales realizados a la membrana de *H. pylori* revelan diferencias con otras bacterias gramnegativas, debido a la ausencia de las porinas no selectivas más abundantes OmpF y OmpL-like (*Escherichia coli*), y la existencia de otras proteínas integrales atípicas [21,22].

Adhesinas

Las *proteínas de membrana externa* (PME) tienen la función de adherirse al epitelio gástrico, y constituyen un factor importante para la virulencia por *H. pylori*, ya que con estas se asegura la unión a las células del hospedero [23]. La adhesión es fundamental, debido a que confiere los mecanismos de protección frente a la acidez gástrica y minimiza la probabilidad de ser eliminado por factores de limpieza, como el flujo permanente de líquido, los movimientos peristálticos, el vaciado gástrico o el desprendimiento de la capa mucoide por regeneración [23-25].

H. pylori cuenta con más de 30 genes codificantes de adhesinas, los genes caracterizados y más estudiados incluyen a *babA*, asociado con proteínas de unión al antígeno Lewis B del epitelio gástrico; *sabA* para la unión a Lewis X [22], y otros como *oipA*, *hpaA*, *dupA*, NAP y

alpA/alpB, para los cuales se desconoce el receptor específico de la proteína que codifican [26,27]. Estas adhesinas se han relacionado con la presencia de patologías gástricas, ya que contribuyen a la inflamación y el daño epitelial [2,20]. Así mismo, se ha propuesto que, de acuerdo con los diferentes perfiles de expresión de estos genes, se afectan directamente los procesos de adaptación y virulencia de la bacteria [28].

En el 2000 se realizó una clasificación de las PME en 5 familias, dentro de las cuales un grupo incluye las proteínas Hop y Hor [22]. Las proteínas Hop que se caracterizan por el motivo altamente conservado A↓EX[D,N]G en su extremo N-terminal y la presencia de láminas β anfipáticas que conforman barriles β [21,29], incluyen HopZ, HopD, HopM, HopA, HopF, HopG, HopJ, HopH, HopE, HopO, HopP, BabA (HopS), HopC, HopB, HopK, HopI, HopL, BabB (HopT), HopQ, HopN y HopU [22]. El grupo de las Hor (relacionadas con Hop) se caracteriza por mostrar una secuencia similar a las proteínas con el motivo Hop N-terminal, pero que no contienen este motivo, e incluye a HorA, HorB, HorC, HorD, HorE, HorF, HorG, HorH, HorI, HorJ, HorK y HorL [22].

En la segunda familia se encuentran las Hof (A, B, C, D, E, F, G y H), la tercera familia está conformada por las proteínas Hom (A, B, C y D) y dentro de la cuarta familia encontramos las FecA

(1, 2, 3) y las FrpB (1, 2, 3), homólogas a proteínas hierro-reguladas, de otras bacterias gramnegativas [22]. Finalmente, las llamadas proteínas de membrana de flujo Hef (A, D, G) componen la quinta familia. Así mismo, se han descrito otras proteínas entre las que se incluyen FlgH del anillo flagelar L y las lipoproteínas PalA, y Lpp20 [22]. Las PME caracterizadas y descritas no son muchas, puesto que la purificación bioquímica de las adhesinas asociadas a la superficie es compleja, debido a la fuerte tendencia de autólisis de la bacteria [27]; no obstante, las más estudiadas incluyen las siguientes:

HpaA (Helicobacter pylori adhesin A)

HpaA es una lipoproteína de 30 kDa ubicada en la membrana externa del *H. pylori*; no obstante, algunos autores proponen que se ubica en los flagelos, por lo cual su localización no está claramente definida [3,18]. Esta lipoproteína fue identificada en el trabajo de Evans y cols. mediante la caracterización del gen *hpaA* y su producto, una hemaglutinina sensible al calor, a la pronasa y a la papaína, llamada antígeno factor de colonización putativa [30-32].

Esta, como muchas otras proteínas de membrana, actúa como adhesina, debido a que se describió inicialmente como adhesina de unión a ácido siálico, un hemoaglutinante putativo, esencial para el proceso de colonización de la

mucosa gástrica [31,32]. Por otra parte, podría mediar directamente la unión a los receptores epiteliales, facilitar el plegamiento y transporte de la adhesina o tener funciones regulatorias; no obstante, sus funciones son controversiales y aún no conclusivas [33]. En cuanto a la interacción patógeno-hospedero, HpaA actúa como antígeno de superficie y es reconocida por anticuerpos que inducen una activación de la respuesta inmune del hospedero, lo que genera la proliferación de linfocitos T y B [34,35]. Esta capacidad la ha convertido en un posible agente inmunizador, ya evaluado en ratones, con el propósito de inducir protección terapéutica contra la infección de *H. pylori* [36].

BabA (antigen binding adhesin)

En 1993 se aísla una proteína de 78 kDa expresada por el gen *babA*, a la que se le da el nombre de antigen *binding adhesin A* [37]. Es una PME que permite a la bacteria adherirse a la célula gástrica mediante la interacción con los antígenos Lewis de la mucosa gástrica, lo que acentúa la inflamación severa y la atrofia de la mucosa gástrica [38,39]. Se ha logrado establecer que la interacción se presenta específicamente con el antígeno Le^b [25,40]. Además de la proteína BabA, existe una proteína homóloga codificada por un gen ortólogo (HopT) de 830pb, denominada BabB [22]. Para el gen *babA* se han identificado dos alelos *babA1* y *babA2*; su diferencia radica en

la delección de 10pb en el péptido señal del alelo *babA1*, mutación que afecta su habilidad para unirse a Le^b [41-44].

Se han identificado cepas BabA negativas y BabA positivas. Dentro de las cepas BabA positivas se encuentran unas con expresión elevada de BabA (BabA-H) y otras con baja expresión de esta proteína (BabA-L) [39]. La diferencia en el nivel de expresión afecta la sintomatología de los pacientes infectados, pues los aislamientos BabA-L muestran peores cuadros clínicos, como atrofia gástrica y cáncer [45].

Cuando se da la unión de BabA a Le^b, la adhesina se convierte en un factor de virulencia mediante los siguientes mecanismos:

- Realiza sinergia con otras adhesinas y aumenta la virulencia de estas pues, en ausencia de esta proteína, la adhesión a la mucosa gástrica no es efectiva [40].
- Inicia la vía de señalización que estimula el ensamble de la maquinaria de secreción tipo IV [46].
- Induce la ruptura del ADN y otros daños estructurales en la célula hospedera [46].
- Promueve la inflamación y reduce la adherencia a la mucosa durante las infecciones prolongadas, aparte de

que causa cronicidad y cuadros más severos [47].

- Al adherirse hace que la bacteria resista al peristaltismo del estómago [48].
- Además, con la unión a MUC5AC, inhibe la producción de mucina gástrica, y contribuye de esta forma con la fuerte adhesión a la membrana de la célula del epitelio gástrico [49,50].
- BabA tiene la capacidad de unirse a BabB y formar una quimera (BabB/A), que aumenta la capacidad de unión a Le^b y cumple un rol en la regulación transduccional del gen *babA* [50].

SabA (sialic acid binding adhesin)

SabA es una lipoproteína de 651 aa codificada por el gen *sabA*, perteneciente al grupo Hop de las PME, con un tamaño de 70 kDa y expresada en manera independiente del gen *babA* [51]. La expresión de SabA está regulada por las condiciones del hospedero, ya que se expresa bajo condiciones ambientales especiales: cuando aumenta el ácido, disminuye su síntesis, y cuando el ácido se reduce, incrementa la expresión de SabA [52].

Su función es la unión al ácido siálico que se encuentra presente en células gá-

stricas y de los neutrófilos [53]. Se acopla íntimamente con los antígenos Le^x y Le^a. Así evade la respuesta inmunológica y causa una especie de mimetismo [2]. También puede unirse a hidratos de carbono, a laminina y a residuos de azúcar. De esta forma induce el estado oxidativo de las células del epitelio gástrico y la intervención del sistema inmune, lo que permite la penetración del *H. pylori* a la célula gástrica [54]. Al mismo tiempo, actúa creando un estímulo de la respuesta innata y se evidencia una producción de IL-8 y FN-B [2]. Otros estudios sugieren que SabA es responsable de la unión de *H. pylori* a los gangliósidos [55].

Esta proteína exhibe una alta variabilidad en su mecanismo de unión a los glicoconjugados, característica importante para la adaptación de *H. pylori* a su hospedero, debido a que durante la inflamación crónica se presentan cambios morfológicos y estructurales en las células epiteliales [56].

Una de las características especiales de esta proteína es el fácil acoplamiento y desacoplamiento al epitelio gástrico inflamado, con el fin de evadir la respuesta inmune, este mecanismo contribuye a la extraordinaria cronicidad de la infección causada por *H. pylori* y su correlación con la capacidad proinflamatoria elevada, se asocia a la presencia de atrofia de la mucosa gástrica y cáncer gástrico [52,54].

OipA (outer membrane inflammatory protein)

OipA pertenece a las PME de la primera familia (HopH), posee un peso de 34 kDa y se expresa por el gen *oipA*. Si bien está presente en todas las cepas de *H. pylori*, una de las particularidades de esta proteína es la regulación de su expresión de acuerdo con el número de repeticiones del dinucleótido CT en la secuencia señal [26,57,58]. Su función principal es favorecer la adaptación de la célula bacteriana a las condiciones ácidas, y lo hace mediante la vinculación con otros factores de virulencia [57,58].

Así mismo, estimula la inflamación en el huésped directamente en la mucosa gástrica, por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias IL-8, IL-6, RANTES y otras sustancias que también participan en vías de señalización como metaloproteinasas, aunque estos mecanismos de señalización son punto de debate [2,58]. Las cepas que expresan OipA junto con Cag pueden estimular la liberación de IL-8 por parte del huésped y aumentar la prevalencia de úlcera duodenal y cáncer gástrico [26,59]. Por otra parte, su expresión se encuentra asociada con cepas de *H. pylori* CagA⁺, BabA⁺ y VacA⁺ [41,46].

En el 2005 se realizó un estudio en Colombia, con el fin de estimar la frecuencia de OipA, a partir del cual se determinó que el 74% en la población

colombiana es positivo para esta PME de *H. pylori* [41].

AlpA/AlpB

Inicialmente descritas en 1999, las proteínas de adhesión Alp (*adherence-associated lipoprotein*) tienen un tamaño promedio de 518 aa y son codificadas por los genes *alpA* y *alpB* locus AlpAB. Se encuentran organizadas en un operón y son homólogas a las proteínas HopC y HopB, respectivamente [27,60-62]. La proteína AlpA tiene un peso molecular de 56,1 kDa y la AlpB un peso de 55,4 kDa y son expresadas únicamente en *H. pylori*, pues no se han encontrado en otras especies de *Helicobacter* incapaces de colonizar humanos, por lo cual se ha propuesto que este par de proteínas determinan el tropismo de *H. pylori* hacia el tejido gástrico humano [27].

La comparación de los extremos C-terminales de las proteínas AlpA y AlpB reveló una alta conservación. Es interesante que los últimos tres aminoácidos sean Y-S-F, una secuencia que también se encuentra en el precursor de citotoxina vacuolizante VacA, lo cual sugiere que la conformación de láminas β anfipáticas podrían adoptar la forma de un barril- β similar al de las porinas, como modelo estructural de inserción a la membrana externa [22,27]. La importancia de estas proteínas en la adhesión de *H. pylori* se demostró cuando se realizó la delección del locus en cepas mutantes que fueron

incapaces de adherirse eficientemente a secciones de tejido gástrico [24]; así mismo, se ha encontrado que a diferencia de otras PME, AlpA y AlpB son expresadas de forma constitutiva en todos los aislamientos clínicos estudiados [28].

Dentro de sus funciones asociadas se ha descrito extensamente la adherencia al epitelio gástrico, y aunque se desconoce el receptor específico, se ha encontrado que interactúan con laminina en la línea celular de epitelio gástrico Kato-III [54]. Son inductores de citocinas en el huésped, lo cual conlleva el incremento de la IL-6 e IL-8 [63] y pueden estar involucradas en el transporte o correcta orientación de los lipopolisacáridos de la membrana externa [24].

Las proteínas AlpAB pueden inducir el daño al epitelio no solo por el efecto de la adhesión, sino por su acción como moduladoras de las cascadas celulares de señalización proinflamatoria, pues se ha demostrado que activan las señales dependientes de cinasas, c-Fos y cAMP [63]. AlpA y AlpB han sido también eje de estudio para la síntesis de antígenos que se postulan como vacunas, debido a que están presentes en cepas aisladas de todas las localizaciones geográficas, carecen de toxicidad y no muestran reactividad-cruzada con antígenos humanos. AlpA se expresó en forma recombinante y se lograron detectar anticuerpos anti-AlpA en el suero de pacientes infectados,

con la posibilidad de generar respuesta inmune humoral específica [64].

HorB

Esta proteína es codificada por el gen *horB*, parálogo de la familia de los genes codificantes de PME y con una similitud del 29 % con el gen *hopE* [22]. Tiene un tamaño de 30 kDa y se demostró que cepas mutantes con incapacidad de sintetizar la proteína mostraron una reducción en la capacidad de adherirse a células de epitelio gástrico [65]. Por otra parte, un estudio reciente reveló que el gen *horB* se encuentra en aislamientos asociados en su mayoría con casos de gastritis [66].

La participación de los lipopolisacáridos de membrana externa (LPS) en la adhesión depende de las PME, debido a que estas proteínas están involucradas en su síntesis y exportación [67]. En las cepas con deficiencia de la proteína HorB se encontró una reducción significativa en los O-polisacáridos de membrana externa, lo cual disminuyó los antígenos Le^x y Le^y y, por consiguiente, redujo la adhesión a las células de epitelio gástrico [65,67,68]. Hasta la fecha poca información se conoce acerca de HorB, pero su alta similitud con la porina HopE sugiere que, además de participar en la adhesión, podría ser requerida para el paso de pequeñas moléculas hidrofílicas a través de la membrana externa en *H. pylori* [69].

Porinas

Las porinas, también clasificadas como Hop por sus siglas en inglés (*Helicobacterouter membrane porins*), son un grupo de proteínas que permiten el paso de nutrientes de bajo peso molecular y agua a la célula bacteriana [29]. A diferencia de otras bacterias, las porinas de *H. pylori* son expresadas en forma reducida [70]. Actualmente se han documentado HopA (48 kDa), HopB (49 kDa), HopC (50 kDa), HopD (67 kDa), HopH [29], HopF, HopG y HopJ [70]. No obstante, hay controversia con HopB y HopC, pues se ha sugerido que pertenecen a las PME y no constituyen propiamente porinas [61].

HopE

Esta proteína permite el paso no selectivo de sustancias hidrofílicas por difusión simple, en complejos que involucran las proteínas HopF, HopL, HopH, HopC y HopE. En comparación con la mayoría de porinas de bacterias gramnegativas, los canales formados por la proteína HopE son prolongados [29].

HopZ

Es poca la información publicada acerca de la proteína HopZ, aunque se cree que su función es estrictamente la de adhesión al epitelio gástrico, aunque se desconoce el receptor por medio del cual lo hace [22,54]. Se localiza principalmente en la superficie del patógeno y el número

de aminoácidos que la componen varía ampliamente, pues es posible encontrar desde 126 a 281 residuos, debido a que muestra modificaciones transcripcionales en el motivo repetitivo CT [25].

HopQ

El gen *hopQ* se caracteriza por la existencia de dos alelos, muy conservados en los extremos 5' y 3' pero altamente divergentes en la región central, constituida por 1,1 kb [71]. Los alelos *hopQ* codifican una proteína de aproximadamente 70 kDa que se localiza en la superficie de *H. pylori*, razón por la cual se cree que desempeña una función en la adherencia de la bacteria al epitelio gástrico, que modula de manera negativa la adhesión; además, se ha propuesto que podría modular uno o más fenotipos asociados a PAI [72].

Lipopolisacáridos

Los lipopolisacáridos hacen parte de la estructura de membrana externa en la bacteria. Al mismo tiempo contribuyen a mimetizar al *H. pylori* de la respuesta inmune y permiten la unión del patógeno a la laminina, una importante glicoproteína de matriz extracelular encontrada en la membrana basal [73]. Contribuyen con la disminución de la producción de pepsinógeno por parte del huésped y de esta forma evitan la degradación de la célula bacteriana [34]. Los lipopolisacáridos se clasifican, de acuerdo con su ubicación, en:

- Polisacárido O, también llamado antígeno O: es denominado así por su similitud con el antígeno de los eritrocitos. Se han identificado varios tipos de antígeno O, dentro de los cuales se incluyen: Lewis B, Lewis X y Lewis Y [73].
- Estructura de polisacárido central: forma parte de la estructura normal de los LPS, con características únicas para el *H. pylori*, ya que se han encontrado variantes bioquímicas con respecto a otros gramnegativos [42,68].
- Lípido A o endotoxina A: es un componente cuya estructura ha evolucionado hasta su conformación actual, proporcionándole a *H. pylori* una matriz macromolecular que le permite la interacción con su ambiente, a la vez que reduce la respuesta inmune ocasionada normalmente por componentes fundamentales de la membrana externa [68,73].

De acuerdo con las características únicas de los LPS de *H. pylori*, se ha propuesto que la presencia de estas estructuras, ligeramente diferentes a las encontradas en otras bacterias, otorga un factor mimético para el microorganismo, pues le confiere la capacidad de evadir la respuesta inmune durante la infección a largo plazo, además de influenciar la colonización bacteriana y su adhesión [73].

CagL

La isla de patogenicidad (cagPAI) es el mayor factor de virulencia de *H. pylori*, a partir de la cual se codifican varias proteínas que conforman un sistema de secreción tipo IV (SST4) [74]. Una vez que la citotoxina CagA es transportada en la célula infectada por el sistema de secreción, activa una cascada de señales intracelulares, a partir de las cuales se estimula la transcripción del factor de crecimiento y se induce la proliferación y morfogénesis en la célula epitelial [75-77]. Pese a que varias de las proteínas codificadas por cagPAI no se han caracterizado plenamente, se ha descrito la participación de la proteína CagL como componente estructural fundamental del SST4. CagL constituye una estructura proteica de cuatro hélices α ensambladas en el pili, que guían el reconocimiento de las integrinas $\alpha 5 \beta 1$ de las células epiteliales, de manera que actúa como una adhesina fundamental para la actividad de cagA [78].

Otras proteínas de membrana externa

Si bien los mecanismos de adhesión son dependientes de la expresión de PME, su función va más allá de su participación como adhesinas: este grupo de proteínas también induce diversos eventos de transducción de señales en la célula hospedera, por ejemplo, la inducción de interleucinas [28].

Por otra parte, la efectiva colonización del epitelio y proliferación celular requiere algunas proteínas relacionadas con la toma, el almacenamiento y la utilización de metales necesarios para la virulencia de *H. pylori*. Así es como el estricto control de las concentraciones intracelulares de metales como níquel o hierro depende de una regulación en el transporte de iones a través de la membrana interna y su respectivo secuestro [79].

Para el transporte de hierro *H. pylori* cuenta con PME homólogas a las proteínas FecA de *E. coli* y otras homólogas a la familia Frp de *Neisseria gonorrhoeae*, y para el transporte de níquel se ha propuesto la participación de las proteínas FrpB4 y FecA3, que podrían estar involucradas en la toma de níquel y la consecuente asociación con la actividad de la ureasa [80].

Con respecto a la transportadora de hierro FecA1, así como otras proteínas implicadas en la toma de hierro, su expresión está regulada por Fur, mediante un mecanismo ampliamente estudiado [81,82]. Se ha demostrado que esta proteína transportadora es fundamental en el proceso de colonización y se estudia como posible blanco para el desarrollo de agentes bactericidas [83].

Espacio periplasmático

Es la estructura de pared ubicada en el periplasma, con una fina capa de peptidoglicanos y la presencia de enzimas que

colaboran para la nutrición de la célula. Además de esto, se encuentran proteínas que sirven como transportadoras de PME, dentro de las cuales se han estudiado la peptidil-prolil cis-transisomerasa, serin-proteasa y periplasmichaperona [18].

El complejo de proteínas HefB, HefC, HefA y TolC se ha identificado en la superficie periplasmática de la membrana interna y son de gran interés debido a que desempeñan un papel importante en una bomba de eflujo multifármaco dependiente de energía y, por ende, en la resistencia a los antibióticos [70].

Membrana interna

La membrana interna está compuesta por una red estructurada de fosfolípidos anclados por peptidoglicanos, dentro de los que se incluyen la mureína y las proteínas de unión a penicilina (PBP). Inicialmente 4 PBP fueron descritas, pero en recientes estudios realizados se han determinado 8 PBP. Aunque estos peptidoglicanos son similares a los de otras bacterias, se cree que su estructura y organización son propios de *H. pylori* [42].

Además de proteínas simples, se han logrado identificar en la membrana de *H. pylori* complejos de proteínas heterooligoméricas relacionadas con la actividad ureasa, así como el complejo de proteínas de la fumarato reductasa y proteínas involucradas en la expresión coordinada de genes flagelares [70].

Mecanismos fisiopatológicos asociados a las PME

H. pylori posee varios mecanismos que le aseguran un fácil acceso a las vías digestivas y le proporcionan la capacidad de ubicarse en la mucosa gástrica, debido a que su lugar habitual son el antro y el cuerpo estomacales [2]. A su llegada a este lugar, la bacteria encuentra un ambiente hostil y, en consecuencia, recurre a diferentes estrategias fisiológicas para sobrevivir mediante varios mecanismos. Los mecanismos de colonización asociados con la membrana externa permiten alcanzar las células epiteliales, inicialmente como respuesta a su capacidad quimiotáctica [84]. Por otra parte, le proporcionan un sistema mimético gracias a los lipopolisacáridos, ya que su estructura es similar a los encontrados en los eritrocitos y, por tal razón, son identificados como antígenos de Lewis. Así, el hospedero le reconoce como propio o estimula una respuesta autoinmune. Esta es una de las razones por las cuales logra la supervivencia y colonización de la mucosa gástrica, y llega a alcanzar más de 100 millones de bacterias por mililitro [13].

Después de lograr la colonización del epitelio gástrico, aproximadamente el 20% de esta población bacteriana se adhiere al epitelio. Con el estudio realizado por Amieva y cols., se evidenció que no todas las células de *H. pylori* se adhieren al epitelio; lo hacen únicamente aquellas células especializadas con fenotipos que presenten tropismo y capacidad

de unión al espacio intercelular, bacterias capaces de generar cambios morfológicos en el citoesqueleto y en el sitio de adhesión y, finalmente, aquellas células con capacidad de translocar las células epiteliales [13].

La interacción con el epitelio es establecida fundamentalmente por medio de las adhesinas descritas. El mecanismo de adhesión, combinado con los efectos de las proteínas VacA y CagA, contribuye con la inflamación y el daño de la célula gástrica, que le proporciona al patógeno el aumento de la cantidad de nutrientes en el lumen gástrico y evita que la bacteria sea arrastrada por los movimientos peristálticos del estómago [77,85]. De esta manera invade y persiste en el lugar de colonización, teniendo en cuenta que la capacidad de adherencia de *H. pylori* depende de su capacidad de replicación en los lugares de fijación [13].

H. pylori se une a la célula gástrica por medio del sistema de secreción Tipo IV (SST4), el cual transloca la proteína CagA hacia el interior de la célula epitelial, y trae como consecuencia un aumento de la inflamación, la proliferación celular y la metaplasia de la mucosa gástrica [13,86]. Estos efectos son ocasionados por la afectación de varias vías de señalización celular por CagA fosforilada, lo cual se ve reflejado en el desensamble y reorganización del citoesqueleto, la alteración de la unión

epitelial, la polaridad y la diferenciación celular, y puede ocasionar mutaciones genéticas [87,88].

En el momento del contacto entre SST4 y la célula gástrica se produce una estimulación de Nod-1 que lleva a la respuesta inflamatoria. Como consecuencia del estímulo se induce la activación del sistema inmune innato, celular y adaptativo por parte del huésped [77,88,89]. Como esta respuesta es evadida por *H. pylori*, el hospedero mantiene la reacción, generando daño al epitelio, angiogénesis y, a lo largo del tiempo, cáncer gástrico [77,90].

Uno de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con las PME es la expresión de IceA, una proteína considerada por algunos autores un factor de virulencia, debido a que es expresada por el gen *iceA* (inducido por contacto al epitelio) tras la adherencia de *H. pylori* al epitelio gástrico [91]. De este gen se han identificado dos variantes alélicas principales (*iceA1* y *iceA2*). Es homólogo a la endonucleasa de *Neisseria lactamica* y muestra una asociación diferencial al desarrollo de úlcera péptica [92]. *iceA* es un gen dependiente del genotipo *vacA*, *babA* y *cagA*, y su expresión es regulada por el contacto entre *H. pylori* y el epitelio del hospedero, por lo cual se considera corregulado indirectamente por algunas PME [93].

La proteína codificada por los alelos *iceA* ha mostrado heterogeneidad, pues

las cepas caracterizadas codifican productos de 127 a 228aa, por lo cual se ha postulado que la proteína puede estar implicada en la secreción tipo II, al proteger la célula bacteriana de las endonucleasas mediante un sistema de restricción de estas enzimas [2], o su función podría estar relacionada con regulación génica [91]. Los genotipos *iceA1* se asocian con una expresión aumentada de interleucina (IL)-8 en la mucosa e inflamación antral aguda. Sin embargo, hay controversia sobre su influencia en el desarrollo de la enfermedad y la variabilidad de este gen con respecto a la ubicación geográfica [2,91,93]. Hasta la fecha no hay estudios adelantados que aclaren la correlación entre la expresión de este gen con las cascadas de señalización estimuladas por las PME.

Perspectivas futuras con el estudio de las PME

Las PME son codificadas por aproximadamente el 4% del genoma de *H. pylori* [50]. Su importancia radica en la capacidad de adhesión que le confieren al patógeno y las convierte en blancos terapéuticos de interés.

Si bien su estudio es amplio, la gran variabilidad de estos genes ofrece nuevas alternativas para el conocimiento de la fisiopatología de *H. pylori*. Dentro de las últimas investigaciones se destaca el estudio de los genes *alpA*, *alpB* y *horB*, cuya delección ha resultado en una dis-

minución significativa (entre el 60 y el 70 %) en la capacidad de adhesión del microorganismo a la célula hospedera, hecho que indica que estas PME son importantes para el éxito reproductivo del patógeno, ya que su ausencia limita la supervivencia [24,65,94]. Por otra parte, el análisis evolutivo de estos tres genes indica que sus procesos selectivos son altamente locales y especializados, y que se constituyen quizás como nuevos genes indicadores de la virulencia de la bacteria y se postulan como nuevos indicadores funcionales de la fisiopatología de *H. pylori* [95].

Dada la importancia de los mecanismos asociados a la adhesión de *H. pylori* al epitelio gástrico, el estudio y caracterización físico-química y molecular de la membrana externa y más específicamente de las PME proporcionará información valiosa sobre la fisiopatología de la infección por este patógeno y permitirá conocer nuevos genes que se perfilarán como posibles blancos terapéuticos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores Juan Carlos Morales y Martín Alonso Bayona, por la revisión crítica del documento y sus valiosos aportes.

Referencias

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 2002;347:1175-86.
2. Kusters JG, Vliet AM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 2006 July;19(3):449-90.
3. Tomb JF, White O, Kerlavage A et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 1997; 388:539-547.
4. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Best Pract Res Clin Ga. 2007;21(2):205-14.
5. Suzuki H, Hibi T, Marshall BJ. *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan. J Gastroenterol. 2007;42:1-15.
6. Kim SS, Ruiz V, Carroll J, Moss S. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. Cancer Lett. 2011;305:228-38.
7. Go MF. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(suppl 1):3-15.
8. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. Carcinogenesis. 2010;31(1):100-10.
9. Martínez T, Hernández G, Bravo MM et al. Polimorfismos genéticos de interleucinas IL-1B-511, IL-1RN, IL-10, factor de necrosis tumoral α -308 e infección por *Helicobacter pylori* CagA positivo en cáncer gástrico y úlcera duodenal en diferentes poblaciones en Colombia. Rev Colomb Canc. 2011;15(2):31-43.
10. Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia. Cáncer en cifras: situación actual del cáncer en Colombia. Mortalidad por cáncer según primeras causas y sexo, 2000-2006. 2012 [internet]. [Citado 2014 ene 27]. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/documentos/Plandecenalparaelcontroldelcancer/PlanDecenal_ControlCancer_2012-2021.pdf.
11. IARC. IARC monographs of the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC [internet]. 1994 [citado 2014 ene

- 22];61:177-241. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf>.
12. Zhang C, Yamada N, Wu YL et al. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11:791-6.
 13. Amieva MR, Omar EE. Host bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008;134(1):306-29.
 14. Del Giudice G, Michetti P. Inflammation, immunity and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2004;9(suppl 1):23-8.
 15. Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: Insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology*. 2007;133:288-308.
 16. O'Keefe J, Moran AP. Conventional, regulatory, and unconventional T cell in the immunology response to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2008;13:1-19.
 17. Wessler S, Gimona M, Rieder G. Regulation of the actin cytoskeleton in *Helicobacter pylori*-induced migration and invasive growth of gastric epithelial cells. *Cell Commun Signal*. 2011;9(27):1-9.
 18. Liechti G, Goldberg J. Outer membrane biogenesis in *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, and *Helicobacter pylori*: paradigm deviations in *H. pylori*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2(29):1-18.
 19. Fleming SL. *Helicobacter pylori*. New York: Chelsea House; 2007.
 20. Ramírez A, Recavarren S, Arias J et al. *Helicobacter pylori*, gastritis crónica, úlcera gástrica y úlcera duodenal: estudio de 1638 pacientes. *Rev Gastroenterol Perú*. 1999;19:196-201.
 21. Doig P, Trust TJ. Identification of surface-exposed outer membrane antigens of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 1994;62:4526-33.
 22. Alm R, Bina J, Andrews B et al. Comparative genomics of *Helicobacter pylori*: analysis of the outer membrane protein families. *Infect Immun*. 2000;68(7):4155-68.
 23. Magalhães A, Reis CA. *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells is mediated by glycan receptors. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43:611-8.
 24. Odenbreit S, Faller G, Haas R. Role of the AlpAB proteins and lipopolysaccharide in adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric tissue. *Int J Med Microbiol*. 2002;292(3):247-56.
 25. Shao SH, Wang H, Chai SG, Liu LM. Research progress on *Helicobacter pylori* outer membrane protein. *World J Gastroenterol*. 2005;11(20):3011-3.
 26. Cover T. Role of *Helicobacter pylori* outer membrane proteins in gastroduodenal disease. *J Infect Dis*. 2006;194:1343-55.
 27. Odenbreit S, Till M, Hofreuter D, Faller G, Haas R. Genetic and functional characterization of the alpAB gene locus essential for the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric tissue. *Mol Microbiol*. 1999;31(5):1537-48.
 28. Odenbreit S, Swoboda K, Barwig I et al. Outer membrane protein expression profile in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Infect Immun*. 2009;77(9):3782-90.
 29. Doig P, Exner MM, Hancock RE, Trust TJ. Isolation and characterization of a conserved porin protein from *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol*. 1995;177(19):5447-52.
 30. Evans DG, Evans DJ, Moulds J, Graham D. N-acetylneuraminylactose-binding fibrillar hemagglutinin of *Campylobacter pylori*: a putative colonization factor antigen. *Infect Immun*. 1988;56(11):2896-2906.
 31. Evans D, Karjalainen T, Evans D, Graham D, Lee C. Cloning, nucleotide sequence, and expression of a gene encoding an adhesin subunit protein of *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol*. 1993;175(3):674-83.

32. O'Toole P, Janzon L, Doig P et al. The putative neuraminylactose-binding hemagglutinin HpaA of *Helicobacter pylori* CCUG 17874 is a lipoprotein. *J Bacteriol.* 1995;177(21):6049-57.
33. Carlsohn E, Nystrom J, Bolin I, Nilsson C, Svennerholm A. HpaA is essential for *Helicobacter pylori* colonization in mice. *Infect Immun.* 2006;74:920-6.
34. Agudo S. Estudio molecular de los factores de virulencia y de la resistencia a claritromicina en la infección por *Helicobacter pylori* [internet]. Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid, España; 2010. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/11520/1/T32212.pdf>
35. Lindholm C, Osek J, Svennerholm A. Quantification of conserved antigens in *Helicobacter pylori* during different culture conditions. *Infect Immun.* 1997;65(12):5376-80.
36. Nyström J, Svennerholm A-M. Oral immunization with HpaA affords therapeutic protective immunity against *H. pylori* that is reflected by specific mucosal immune responses. *Vaccine.* 2007;25(14):2591-8.
37. Boren T, Falk P, Roth K, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science.* 1993;262:1892-5.
38. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science.* 1998;279:373-7.
39. Sheu B, Yang H, Yeh Y, Wu J. *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric epithelium: A bug's first step is a novel target for us. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:26-32.
40. Torres L, Rodríguez B. Principales factores de patogenia en la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev CENIC Cien Biol.* 2008;39(1):52-62.
41. Quiroga A, Citty D, Bravo MM. Frecuencia de los genotipos BabA2, OipA y CagE de *Helicobacter pylori* en pacientes colombianos con enfermedades gastro-duodenales. *Biomédica.* 2005;25(3):325-34.
42. Doing P, Jonge B, Alm R et al. *Helicobacter pylori* physiology predicted from genomic comparison of two strains. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1999;63(3):675-707.
43. Dubreuil J, Giudice G, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* interactions with host serum and extracellular matrix proteins: potential role in the infectious process. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66(4):617-29.
44. Pride D, Blaser M. Concerted evolution between duplicated genetic elements in *Helicobacter pylori*. *J Mol Biol.* 2002;316:629-42.
45. Yamaoka Y, Soucek J, Odenbreit S et al. Discrimination between cases of duodenal ulcer and gastritis on the basis of putative virulence factors of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2244-6.
46. Delahay R, Rugge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2012;17(suppl 1):9-15.
47. Olfat F, Zheng Q, Oleastro M et al. Correlation of the *Helicobacter pylori* adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005;44:151-6.
48. Villalobos L. Relación de *Helicobacter pylori* con la expresión de pepsinógenos, gastrina y respuesta humoral. [internet]. Tesis doctoral, Universidad Simón Bolívar; 2012. Disponible en http://www.dic.coord.usb.ve/Web%20Egresados_archivos/TesisDoctoralVillalobos.pdf
49. Van J, Mahdavi J, Korteland A et al. The MUC5AC glycoprotein is the primary receptor for *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Helicobacter.* 2003;8(5): 521-32.
50. Yamaoka Y. Roles of *Helicobacter pylori* BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4265-72.

51. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science*. 2002;297(5581):573-8.
52. Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S et al. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut*. 2006;55(6):775-81.
53. Unemo M, Aspholm M, Ilver D et al. The sialic acid binding SabA adhesin of *Helicobacter pylori* essential for nonopsonic activation of human neutrophils. *J Biol Chem*. 2005;280:15390-7.
54. Odenbreit S. Adherence properties of *Helicobacter pylori*: impact on pathogenesis and adaptation to the host. *Int J Med Microbiol*. 2005;295:317-24.
55. Roche N, Angstrom J, Hurtig M et al. *Helicobacter pylori* and complex gangliosides. *Infect Immun*. 2004;72:1519-29.
56. Aspholm M, Olfat F, Norden J. SabA is the *H. pylori* hemagglutinin and is polymorphic in binding to sialylated glycans. *PLoS Pathog*. 2006;2:e110.
57. Yamaoka Y, Kikuch S, el-Zimaity HM et al. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*. 2002; 123(2):414-24.
58. Dossumbekova A, Prinz C, Mages J et al. *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of hopH gene polymorphisms. *J Infect Dis*. 2006;194(10):1346-55.
59. Markovska R, Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Mitov I. *Helicobacter pylori* oipA genetic diversity and its associations with both disease and cagA, vacA s, m, and i alleles among Bulgarian patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;71(4):335-40.
60. Senkovich O, Yin J, Ekshyyan V et al. *Helicobacter pylori* AlpA and AlpB bind host laminin and influence gastric inflammation in gerbils. *Infect Immun*. 2011;79(8):3106-16.
61. Kim N, Weeks D, Moo J et al. Proteins released by *Helicobacter pylori* in vitro. *J Bacteriol*. 2002;184(22):6155-62.
62. Jonge R, Durrani Z, Rijpkema S et al. Role of the *Helicobacter pylori* outer-membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach. *J Med Microbiol*. 2004;53:375-9.
63. Lu H, Wu J, Beswick E et al. Functional and intracellular signaling differences associated with the *Helicobacter pylori* AlpAB adhesin from western and East Asian strains. *J Biol Chem*. 2007;282(9):6242-54.
64. Xue J, Bai Y, Chen Y et al. Expression of *Helicobacter pylori* AlpA protein and its immunogenicity. *World J Gastroenterol*. 2005;11(15):2260-3.
65. Snelling WJ, Moran AP, Ryan KA et al. HorB (HP0127) is a gastric epithelial cell adhesin. *Helicobacter*. 2007;12(3):200-9.
66. Taghvaei T, Abadi A, Ghasemzadeh A, Naderi BK, Mobarez AM. Prevalence of horB gene among the *Helicobacter pylori* strains isolated from dyspeptic patients: first report from Iran. *Int Emerg Med*. 2012;7(6):505-8.
67. Edwards NJ, Monteiro MA, Faller G et al. Lewis X structures in the O antigen side-chain promote adhesion of *Helicobacter pylori* to the gastric epithelium. *Mol Microbiol*. 2000;35(6):1530-9.
68. Mahdavi J, Bore'n T, Vandenbroucke C, Appelmelk B. Limited role of lipopolysaccharide Lewis antigens in adherence of *Helicobacter pylori* to the human gastric epithelium. *Infect Immun*. 2003;71(5):2876-80.
69. Bina J, Bains M, Hancock RE. Functional expression in *Escherichia coli* and membrane topology of porin HopE, a member of a large family of conserved proteins in *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol*. 2000;182(9):2370-5.
70. Bernarde C, Lehours P, Lasserre JP et al. Complexomics study of two *Helicobacter pylori* strains of two pathological origins. Potential targets for vaccine development

- and new insight in bacteria metabolism. *Mol Cell Proteom.* 2010;9(12):2796-2826.
71. Cao P, Lee KJ, Blaser MJ, Cover TL. Analysis of hopQ alleles in East Asian and western strains of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;251(1):37-43.
 72. Loh JT, Torres VJ, Scott Algood HM, McClain MS, Cover TL. *Helicobacter pylori* HopQ outer membrane protein attenuates bacterial adherence to gastric epithelial cells. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;289(1):53-8.
 73. Moran AP. Lipopolysaccharide in bacterial chronic infection: insights from *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and lipid A. *Int J Med Microbiol.* 2007;297(5):307-19.
 74. Fischer W. Assembly and molecular mode of action of the *Helicobacter pylori* Cag type IV secretion apparatus. *FEBS J.* 2011;278(8):1203-12.
 75. Acosta P, Delgado M, Montealegre M, Echeverry M, Henao C. Caracterización molecular y bioinformática de la proteína CagA de *Helicobacter pylori* a partir de biopsias gástricas de pacientes colombianos. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2009;24(4):353-62.
 76. Furuta Y, Yahara K, Hatakeyama M, Kobayashi I. Evolution of cagA oncogene of *Helicobacter pylori* through recombination. *PLoS ONE.* 2011;6(23499):1-11.
 77. Peek R, Fiske C, Wilson K. Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. *Physiol Rev.* 2010;90:831-58.
 78. Saha A, Backert S, Hammond CE, Goos M, Smolka AJ. *Helicobacter pylori* CagL activates ADAM17 to induce repression of the gastric H₂ K-ATPase α subunit. *Gastroenterology.* 2010;139(1):239-48.
 79. Witkowska D, Rowinska-Zyrek M, Valensin G, Kozłowski H. Specific poly-histidyl and poly-cysteil protein sites involved in Ni²⁺ homeostasis in *Helicobacter pylori*. Impact of Bi³⁺ ions on Ni²⁺ binding to proteins. Structural and thermodynamic aspects. *Coord Chem Rev.* 2012;256(1):133-48.
 80. Davis GS, Flannery EL, Mobley HL. *Helicobacter pylori* HP1512 is a nickel-responsive NikR-regulated outer membrane protein. *Infect Immun.* 2006;74(12):6811-20.
 81. Ernst F, Bereswill S, Waidner B et al. Transcriptional profiling of *Helicobacter pylori* Fur-and iron-regulated gene expression. *Microbiology.* 2005;151:533-46.
 82. Miles S, Piazzuelo M, Mora C et al. Detailed in vivo analysis of the role of *Helicobacter pylori* Fur in colonization and disease. *Infect Immun.* 2010;78(7):3073-82.
 83. Tsugawa H, Suzuki H, Matsuzaki J, Hirata K, Hibi T. FecA1, a bacterial iron transporter, determines the survival of *Helicobacter pylori* in the stomach. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(6):1003-10.
 84. Spohn G, Scarlato V. Motility, chemotaxis, and flagella. En: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editores. *Helicobacter pylori: Physiology and genetics* [internet]. Washington (DC): ASM Press; 2001. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2423/>.
 85. Joseph I, Kirschner D. A model for the study of *Helicobacter pylori* interaction with human gastric acid secretion. *J Theor Biol.* 2004;228(1):55-80.
 86. Kikuchi K, Murata-Kamiya N, Kondo S, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* stimulates epithelial cell migration via CagA-mediated perturbation of host cell signaling. *Microb Infect.* 2012;14(5):470-476.
 87. Machado A, Figueiredo, Seruca R, Rasmussen L. *Helicobacter pylori* infection generates genetic instability in gastric cells. *Biochem Biophys Acta. Reviews on Cancer.* 2010;1806:58-65.
 88. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol.* 2008;10(8):1573-81.

89. Müller A, Oertli M, Arnold I. *H. pylori* exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection. *Cell Comm Signal*. 2011;9(25):1-9.
90. Portal C, Pérez G. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes. *Clin Sci*. 2006;110:305-14.
91. Galvis A. Prevalencia de los genotipos de virulencia de *Helicobacter pylori* CagA, VacA, babA2 e IceA en pacientes colombianos con dispepsia funcional [internet]. Trabajo de grado, Magíster en Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia; 2010. Disponible en <http://repository.javeriana.edu.co/bits-tream/10554/818/1/cien20.pdf>
92. Shiota S, Watada M, Matsunari O et al. *Helicobacter pylori* iceA, clinical outcomes, and correlation with cagA: a meta-analysis. *PloS One*. 2012;7(1):e30354.
93. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O et al. Relationship between *Helicobacter pylori* IceA, CagA, and VacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol*. 1999;37(7):2274-9.
94. Ming K, Leong T. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(3):479-86.
95. Gutiérrez-Escobar A. Análisis evolutivo de la adhesión: evidencia de selección positiva operante sobre el locus AlpAB y el gen horB de *Helicobacter pylori*. *Revista UDCA*. 2013;16(1):3-15.

Correspondencia

Carlos Eduardo Barragán Vidal
 carbarragan@udca.edu.co
