



***Helicobacter pylori*: Microorganismo patógeno o mutualista en poblaciones colombianas**

Helicobacter pylori: Pathogenic or mutualistic microorganism in Colombian populations

Helicobacter pylori: microrganismo patógeno ou mutualista em populações Colombianas

Kevin Andrés Guzmán^{1*} orcid.org/0000-0002-6483-4894

Alvaro Pazos^{1,2} orcid.org/0000-0001-5603-7898

1. Grupo de Investigación Salud Pública, Centro de Estudios en Salud, Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.
2. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Biología, Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.

Recibido: Octubre 22 – 2021

Revisado: Abril 18- 2022

Aceptado: Enero 27 - 2023

Publicado: Enero 31 - 2023

Citación: Guzmán KA, Pazos A. *Helicobacter pylori*: Microorganismo patógeno o mutualista en poblaciones colombianas. *Univ. Salud.* 2023;25(1):A1-A6. DOI: <https://doi.org/10.22267/rus.232501.292>

Resumen

Introducción: El riesgo de desarrollar cáncer gástrico varía entre continentes, países y regiones. A pesar de que existe una alta prevalencia de *Helicobacter pylori* su rol como patógeno o mutualista define el riesgo de cáncer gástrico en las regiones de Colombia. **Objetivo:** Discutir el rol de *Helicobacter pylori* en el riesgo de cáncer gástrico en Colombia. **Materiales y métodos:** Revisión de literatura mediante la búsqueda, en las bases de datos LILACS, SciELO, PubMed. **Resultados:** La coevolución del humano y de *Helicobacter pylori*; la virulencia de genes *cagA*, *vacA*; el tipo de respuesta inmune inflamatoria a *Helicobacter pylori* (Th1) o antiinflamatoria (Th2) y la susceptibilidad humana a cáncer gástrico (*IL1 β* , *IL10*), junto a la dieta y factores ambientales explican el papel de *Helicobacter pylori* como patógeno o mutualista asociado al riesgo de cáncer gástrico en Colombia. **Conclusiones:** *Helicobacter pylori* tiene un rol mutualista principalmente en poblaciones de bajo riesgo de cáncer gástrico (costas), no obstante, en poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico (andes), su papel como patógeno amerita la erradicación; única estrategia para mitigar la alta incidencia de este cáncer en Colombia.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; incidencia; cáncer gástrico; factores de riesgo; coevolución. (Fuente: DeCS, Bireme).

Abstract

Introduction: The risk to develop gastric cancer varies between continents, countries and regions. Although there is a high prevalence of *Helicobacter pylori*, its role as either pathogen or mutualistic bacteria defines the risk of gastric cancer in Colombian regions. **Objective:** To discuss the role of *Helicobacter pylori* in the risk of gastric cancer in Colombia. **Materials and methods:** A literature review based on searching LILACS, SciELO, and PubMed databases. **Results:** *Helicobacter pylori* role as either a pathogen or mutualistic microorganism associated with gastric cancer risk in Colombia can be explained by analyzing elements such as: human and *Helicobacter pylori* coevolution; *cagA* and *vacA* gene virulence; inflammatory (Th1) or anti-inflammatory (Th2) responses induced by *Helicobacter pylori*; human susceptibility to gastric cancer (*IL1 β* , *IL10*); diet; and environmental factors. **Conclusions:** Even though *Helicobacter pylori* has a mutualistic role in populations at low gastric cancer risk (coastal regions), its role as a pathogen in populations at higher risk (Andean regions) justifies its eradication as a key strategy to mitigate the incidence of this cancer in Colombia.

Keywords: *Helicobacter pylori*; incidence; stomach Neoplasms; risk factors; biological coevolution. (Source: DeCS, Bireme).

Resumo

Introdução: O risco de desenvolver câncer gástrico varia entre continentes, países e regiões. Embora haja uma alta prevalência de *Helicobacter pylori*, seu papel como patógeno ou mutualista define o risco de câncer gástrico nas regiões da Colômbia. **Objetivo:** Discutir o papel do *Helicobacter pylori* no risco de câncer gástrico na Colômbia. **Materiais e métodos:** Revisão da literatura por meio da busca, nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed. **Resultados:** A coevolução de humanos e *Helicobacter pylori*; a virulência dos genes *cagA*, *vacA*; o tipo de resposta imune inflamatória ao *Helicobacter pylori* (Th1) ou anti-inflamatório (Th2) e a suscetibilidade humana ao câncer gástrico (*IL1 β* , *IL10*), juntamente com a dieta e fatores ambientais explicam o papel do *Helicobacter pylori* como patógeno ou mutualista associado ao risco de câncer gástrico na Colômbia. **Conclusões:** *Helicobacter pylori* tem um papel mutualista principalmente em populações de baixo risco de câncer gástrico (litoral), porém, em populações com alto risco de câncer gástrico (andes), seu papel como patógeno justifica a erradicação; única estratégia para mitigar a alta incidência deste câncer na Colômbia.

Palavras chave: *Helicobacter pylori*; incidência; neoplasias gástricas; fatores de risco; coevolução biológica. (Fonte: DeCS, Bireme).

*Autor de correspondencia
Kevin Andrés Guzmán
e-mail: keving346@gmail.com

Introducción

La presencia de *Helicobacter pylori* en el estómago humano se describió por primera vez por Robin Warren y Barry Marshall en 1980⁽¹⁾ y a partir de 1982 se vinculó etiológicamente la infección por la bacteria con el desarrollo de cáncer gástrico⁽²⁾. A pesar de que su papel fue asociado inicialmente como el principal agente en la carcinogénesis gástrica, nuevos estudios encontraron que *H. pylori* estaba presente en la mitad de la población mundial⁽³⁾, pero tan sólo del 1% al 10% adquirirían ulcera duodenal, del 0,1% al 3% carcinoma gástrico y menos del 0,01% linfoma tipo MALT (por las siglas en inglés: mucosa associated lymphoid tissue)^(4,5).

La relación de *H. pylori* como un patógeno está bien documentada, en tanto estudios previos condujeron a la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) a definir la bacteria como carcinógeno tipo I⁽⁶⁾. Sin embargo, el cáncer gástrico se caracteriza como una enfermedad crónica de etiología multifactorial, lo cual la comunidad científica discute el rol del microorganismo como mutualista o como patógeno asociado a la enfermedad⁽⁷⁻⁹⁾. Partiendo inicialmente que *H. pylori* es una de las bacterias más ancestrales del ser humano y la evidencia más antigua de la presencia del microbio fue encontrada en la Momia Otzi en los Alpes del este de Italia cuya antigüedad se data desde hace 5300 años^(10,11); sin embargo, se estima que la colonización por este microorganismo ocurrió desde la especiación y origen del *Homo sapiens* hace 130.000 años aproximadamente y lo ha acompañado en sus diferentes rutas migratorias desde el este de África desde hace 60.000 años^(12,13), originando diferentes poblaciones y subpoblaciones de *H. pylori* acordes a las características geográficas y genéticas del hospedero⁽¹⁴⁾.

Las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico varían alrededor del mundo dependiendo de la ubicación geográfica, genética del huésped y el linaje evolutivo de la bacteria. En el año 2018 se reportó 1 millón de casos y 783.000 muertes a causa de esta enfermedad en todo el mundo⁽¹⁵⁾ y las más altas tasas de incidencia fueron observadas en las poblaciones del este de Asia con alrededor de 40 a 60 casos por cada 100.000 habitantes (*H. pylori*: hspEAsia)⁽¹⁶⁾. En el este de Europa se estima que la incidencia es de aproximadamente 35 por cada 100.000 habitantes (*H. pylori*: hpEurope) y en América Latina, varía entre 20 y 30 casos por cada 100.000 personas (*H. pylori*: hspColombia, hspMexico, hspNicaragua, etc). En algunos países del África (*H. pylori*: hspWAfrica y hpAfrica) y en Norte América (*H. pylori*: hpEurope) la incidencia de cáncer gástrico es baja: 0,6/100.000 habitantes y 5 a 6 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

En Colombia, donde la prevalencia de *H. pylori* es del 90%, la incidencia del cáncer gástrico puede variar geográficamente. Se ha demostrado que las poblaciones ubicadas en la región Andina presentan mayor incidencia respecto a los pobladores de las zonas costeras de Colombia⁽¹⁸⁾. Por ejemplo, en el departamento de Nariño la incidencia de cáncer gástrico es alta en la región Andina (Túquerres y Juanambú con 150 por cada 100.000 y Pasto con 46

por cada 100.000 habitantes), mientras que en la costa Pacífica y Atlántica de Colombia la incidencia es relativamente baja (Tumaco: 6 por cada 100.000 habitantes y Cartagena: 2 por cada 100.000 habitantes respectivamente)^(17,18). Estos datos sobre la prevalencia de *H. pylori* y la incidencia del cáncer gástrico originan como objetivo de investigación el discutir el rol de *Helicobacter pylori* en el riesgo de cáncer gástrico en Colombia.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura mediante la búsqueda, selección y análisis de textos científicos publicados en las bases de datos LILACS, SciELO y PubMed. Se realizó búsqueda de artículos de cáncer gástrico en Colombia que incluyeran pacientes adultos que presentaban síntomas de gastritis, con la estrategia: *Helicobacter pylori*, AND *cagA*, AND *vacA*, AND *Gastric cancer* AND *Pathogen*, AND *Evolution*, AND *Risk factors*, en el idioma inglés. Los autores del presente manuscrito seleccionaron 66 artículos de investigación, dentro de los cuales publicaciones propias y estudios multicéntricos se utilizaron como estrategia de discusión contrastante y concluyente. Se tomaron artículos completos y de revisión que presentaron información detallada de *H. pylori*, cáncer gástrico en Colombia y el mundo que permitieron la búsqueda de información de caracteres epidemiológicos y básicos entre los años 1980 hasta el 2021.

Resultados

Factores de virulencia de *Helicobacter pylori*

Islote *cagPAI* y gen *cagA*

El desarrollo de la enfermedad está íntimamente relacionado con el genotipo de la bacteria, uno de los principales factores determinantes está presente en los genes de virulencia del microorganismo en el cual se destaca la isla de patogenicidad *cagPAI* con un locus de 40 kb y que contiene alrededor de 27 a 31 genes que codifica, entre otros un sistema de secreción tipo IV (T6SS)⁽²⁰⁾.

El islote *cagPAI* contiene un efector antígeno conocido como CagA que se induce dentro de las células gástricas⁽²¹⁾. Esta citotoxina asociada al gen A (*cagA*) es uno de los genes más estudiados del islote de patogenicidad, dado que la oncoproteína al entrar en las células del epitelio gástrico se fosforila a través de quinasas del hospedero, afectando la comunicación entre células por el daño del tejido y causando desarreglo en la estructura del citoesqueleto que altera la movilidad de las células del huésped y facilita la proliferación de células cancerígenas⁽²²⁻²⁵⁾.

El gen *cagA* es conocido por tener alta variabilidad en la región C-terminal, que incluye los aminoácidos Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA). El número de motivos EPIYA pueden variar entre cepas de diferente origen filogeográfico, hasta el momento se han descrito cuatro tipos de segmentos: EPIYA -A, -B, -C y -D. Los motivos EPIYA-ABC son característicos de las cepas de origen Europeo, América del Norte, Australia y América Latina (West *cagA*), mientras que los motivos EPIYA-ABD están presentes principalmente

en cepas de origen del este de Asia (East Asian *cagA*)⁽²⁶⁾. Se ha encontrado el motivo EPIYA-ABD en los procesos de fosforilación dentro de la célula gástrica, siendo más patógeno que el motivo EPIYA-ABC⁽²⁷⁻³⁰⁾. En Colombia, en las poblaciones de la regiones Andina y Pacífica, los motivos con mayor frecuencia son EPIYA-ABC^(31,32); a pesar de que no existe una diferencia entre los motivos EPIYA, la evidencia del alto consumo de sal como ocurre en las poblaciones de alto riesgo (zona Andina), aumenta significativamente la expresión del gen *cagA* y en consecuencia la patogénesis^(18,33).

Gen de virulencia *vacA*

H. pylori secreta una proteína conocida como VacA mediante un autotransportador o ruta de secreción tipo IV^(34,35). VacA fue reconocida principalmente por su capacidad de causar vacuolas dentro de las células gástricas epiteliales⁽³⁶⁾, estimulación de la autofagia⁽³⁷⁾, acumulación de especies reactivas de oxígeno⁽³⁸⁾ y la muerte celular^(39,40). Varias familias de alelos de *vacA* están presentes en el gen, las cuales fueron descritas dependiendo de las regiones designadas como s, i y m^(39,40). Los tipos de alelos s1, i1 y m1 son más activos vacuolizando las células del hospedero que los alelos de tipo s2, i2 y m2⁽³⁹⁾. En Colombia se ha encontrado que los alelos s1 y m1 son más virulentos en individuos que se encuentran en poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico, mientras que los alelos s2 y m2 tienen bajo riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico en individuos infectados por *H. pylori*^(40,41). En otros genes de la membrana celular como *babA2*, *oipA* y del islote de patogenicidad *cagE*, no se ha observado evidencias que tengan relación con el desarrollo de ulcerogénesis o carcinogénesis gástrica en Colombia⁽⁴²⁾.

Evolución de *Helicobacter pylori* y asociación con el cáncer gástrico

Desde la migración del ser humano fuera del África hace 60.000 años, los procesos alopáticos contribuyeron significativamente a la formación de las distintas poblaciones bacterianas de *H. pylori* de acuerdo con la población humana que se encontraba en cada continente. Es así como se clasificarían diferentes poblaciones (hpEuropa, hpAfrica1, hpAfrica2 y hpEAsia), a su vez hpAfrica1 fue dividida en hspWAfrica y hspSAfrica y hpEAsia en subpoblaciones hspAmerindia, hspEastAsia y hspMaori⁽¹⁴⁾. Cada cepa de *H. pylori* adquiría características genéticas propias que serían determinantes en el cáncer gástrico⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ y el reciente encuentro hace menos de 500 años de diferentes poblaciones humanas provenientes de Europa y África, a la vez implicó el encuentro de diferentes linajes de *H. pylori*.

En los Andes de Colombia se identificó que las bacterias de *H. pylori* son aislados que pertenecen a un nuevo linaje conocido como hspColombia, el cual sugiere un nuevo conjunto de interacciones con su huésped que empezó hace más de 500 años,

mientras que en las cepas en la costa pacífica del país los aislados tienen una ascendencia principalmente Africana (hspWAfrica y hspSAfrica)^(46,49). En el departamento de Nariño (Colombia), al comparar Túquerres (montañas) y Tumaco (costa), se ha reportado que las personas que se encontraban con alta ancestría amerindia pero que estaban infectadas con una cepa de *H. pylori* que contenía un porcentaje mayor al 19,8% de ascendencia africana (disrupción coevolutiva), presentaban una lesión gástrica de tipo metaplasia intestinal severa o extensa. Mientras que los individuos residentes en Tumaco con ancestría africana y que estaban infectados con una cepa con ancestría africana (coevolución), tuvieron bajo nivel de desarrollo de lesiones gástricas, lo que permitió comprender que la coevolución y el linaje de la bacteria es un factor determinante en la carcinogénesis^(49,50).

Factores genéticos del huésped en el desarrollo de cáncer gástrico

En el departamento de Nariño, aunque las diferencias en las tasas de incidencia pueden ser explicadas por las características biológicas de la bacteria, también existen otros procesos que modulan el desarrollo de la enfermedad en estas dos poblaciones. La diferencia en las ancestrías humanas juega un rol importante. Los habitantes de la ciudad de Túquerres tienen entre el 67% y 31% de ancestría amerindia y europea respectivamente y tan sólo el 2% de Africana, mientras que en Tumaco el 58% es Africana, 23% y 19% Nativa Americana y Europea, respectivamente⁽⁵⁰⁾. Entre estas diferencias se ha observado que la Interleucina 10 (*IL10*) con una mutación puntual en la posición 1082 que cambia una Adenina por una Guanina y en la interleucina (*IL1β*) mutaciones en la posición 511 producen mayor riesgo de inflamación gástrica en la población de Túquerres⁽⁵¹⁾, además que va acompañado de una respuesta inmune Th1 proinflamatoria, mientras que en los habitantes de la costa, la co-infección por helmintos les ha permitido desarrollar una respuesta inmune Th2 benéfica que no conlleva a la inflamación y lesiones gástricas malignas⁽⁵²⁾.

Factores ambientales asociados a la patogénesis gástrica

Los factores ambientales se han asociado con la patogénesis gástrica. Las diferencias establecidas entre los eventos descritos en la patogénesis gástrica se han asociado además a las dietas en las poblaciones de Nariño estudiadas, por un lado los habitantes de Túquerres tienen un alto consumo de carbohidratos procedentes de papas y habas con bajo contenido en vitaminas y antioxidantes, mientras que en la costa pacífica la dieta es rica en frutas con antioxidantes, vegetales frescos y mariscos, que les confiere un papel protector frente a la carcinogénesis^(53,54) (Figura 1). Finalmente, estilos de vida contemporánea como fumar, la ingesta de alcohol, antecedentes familiares de cáncer gástrico y la infección por el virus *Epstein Barr* se ha asociado con el desarrollo de cáncer gástrico⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

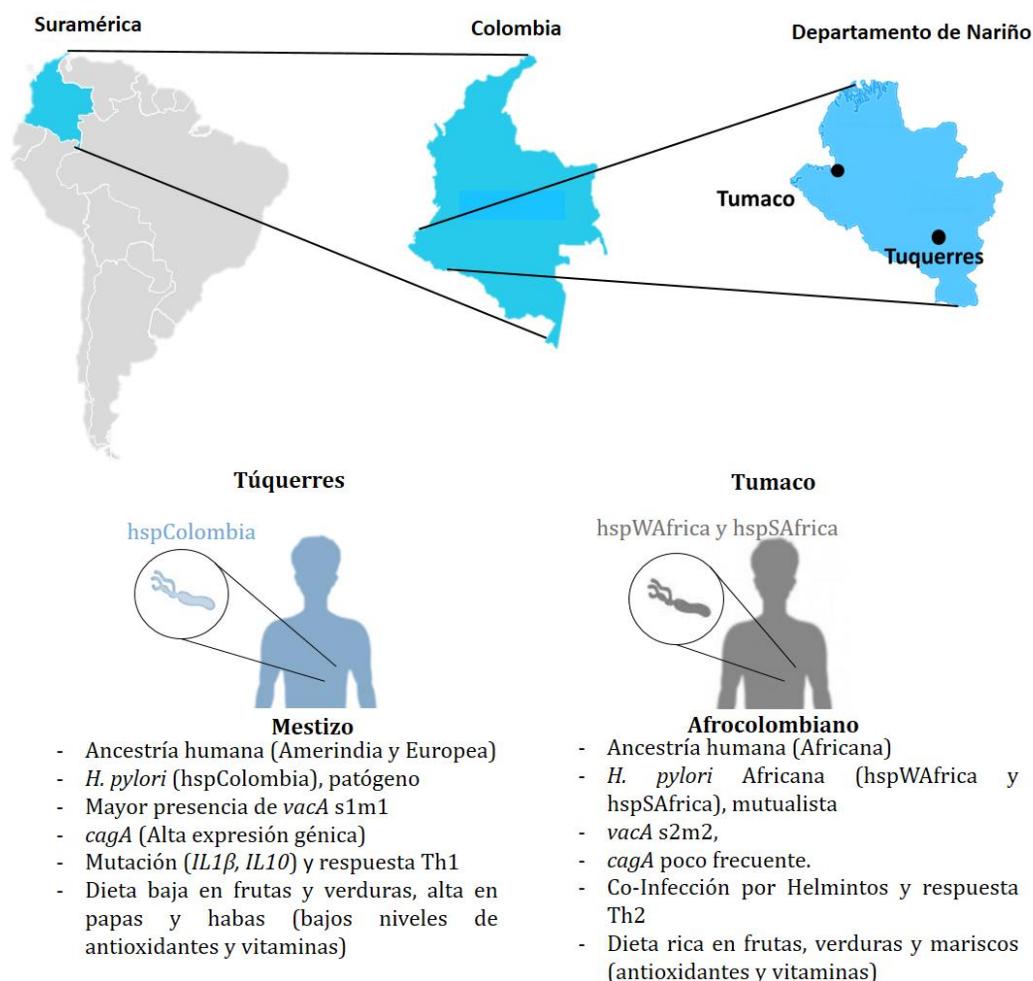


Figura 1. Asociación entre los diferentes factores de riesgo de cáncer gástrico en el departamento de Nariño (Túquerres y Tumaco). El origen evolutivo de *H. pylori* junto a los demás factores le confieren el papel de mutualista o patógeno entre las dos poblaciones con diferente riesgo de cáncer gástrico (Imagen diseñada en Adobe Illustrator V. 26).

Beneficios y riesgos de la erradicación de *Helicobacter pylori*

La infección por *H. pylori* en Colombia es casi ubicua del 90%, donde diferentes factores se han descrito que son mediadores del desarrollo de cáncer gástrico. Sin embargo, la incidencia entre las poblaciones de la zona andina y la costa pacífica en Colombia es contrapuesta. La erradicación de *H. pylori* en diversas poblaciones del mundo ha demostrado que disminuye la incidencia entre un 40% y 76%⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾, por ende, realizar la erradicación temprana de *H. pylori* tiene consecuencias benéficas en las poblaciones e individuos que presentan un alto riesgo de cáncer gástrico como es la zona Andina de Colombia⁽⁶¹⁾.

Sin embargo, en las zonas donde la incidencia de cáncer gástrico es relativamente baja como en la costa pacífica, erradicar *H. pylori* en individuos sanos, que han coevolucionado durante miles de años con la bacteria, probablemente traería a futuro consecuencias negativas con enfermedades contemporáneas como el asma, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y el adenocarcinoma de esófago⁽⁶²⁻⁶⁴⁾, que ha aumentado en poblaciones donde la prevalencia de *H. pylori* ha disminuido⁽⁶⁴⁾.

Discusión

En Colombia *H. pylori* es uno de los microorganismos más prevalente en las poblaciones humanas y es el principal factor de riesgo en el desarrollo de cáncer gástrico. Sin embargo, la prevalencia de la infección es un factor necesario, pero no determinante para la patogénesis, pues el cáncer de estómago es producto de las múltiples interacciones de factores sociales, dieta, genética del huésped, respuesta inmune, la

coevolución humano-*H. pylori* y los genotipos de virulencia de la bacteria.

El municipio de Tumaco ubicado en la zona pacífica de Colombia además de ser una perfecta población para entender las interacciones ecológicas tanto de colonizador microbiano como de anfitrión, también ofrece un modelo de estudio para entender el rol que juega la dieta en las comunidades microbianas y las implicaciones que tendría la extinción de *H. pylori* en enfermedades contemporáneas, producto de la pérdida de microorganismos mutualistas que han coevolucionado con el ser humano durante miles de años.

Los estudios en la población de la costa pacífica encuentran que *H. pylori* posee genotipos de *vacA* s2m2 y *cagA* negativo definidos de baja virulencia, *H. pylori* en coevolución con su huésped y un tipo de respuesta antiinflamatoria Th2, sugiriendo que su erradicación no es recomendable en los casos donde el microorganismo se puede considerar como mutualista y no como patógeno^(31,40,41,46,50,56).

Sin embargo, *H. pylori* en las poblaciones de la zona andina de Colombia con alto riesgo de cáncer gástrico, desempeña su papel como patógeno y la erradicación es la mejor alternativa conocida hasta el momento para mitigar la alta incidencia de cáncer gástrico. Los estudios en esta población encuentran que *H. pylori* posee genotipos *vacA* s1m1 y *cagA* positivo definidos de alta virulencia. En esta población de alto riesgo de cáncer gástrico, *H. pylori* se encuentra en disrupción de la coevolución con su huésped, generando un tipo de respuesta inflamatoria (Th1) mediada por linfocitos ante la infección por la bacteria, con sobreexpresión de

genes de citocinas *IL-1β-5* e *IL-10-1082*, considerados marcadores de susceptibilidad humana a cáncer gástrico^(31,40,41,46,50,51,56).

El posible efecto patógeno de la bacteria es el producto del cambio de estilo de vida y la dieta contemporánea por las sociedades actuales en Colombia producto de un sincretismo cultural después de la colonización europea. Para entender con mayor exactitud el rol y los mecanismos que forjan la patogénesis de *H. pylori* en el ser humano, es necesario ampliar el conocimiento en cuanto a las relaciones ecológicas con el microbioma y sus relaciones evolutivas en futuros estudios^(65,66).

Conclusiones

La definición de *Helicobacter pylori* como patógeno o mutualista en Colombia se puede describir a partir del proceso de coevolución del humano y de la bacteria; los alelos de virulencia de genes *vaca* y motivos EPIYA de *cagA*; el tipo de respuesta inmune inflamatoria a *Helicobacter pylori* (Th1) o antiinflamatoria (Th2) y la susceptibilidad humana a cáncer gástrico (*IL1β*, *IL10*), junto a la dieta y factores ambientales.

Helicobacter pylori tiene un rol mutualista principalmente en poblaciones de bajo riesgo de cáncer gástrico (costas colombianas), no obstante, en poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico (montañas andinas) su papel como patógeno amerita su erradicación, siendo la única estrategia válida para mitigar la alta incidencia de cáncer gástrico en Colombia.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2021; 52(1):23–30. DOI: 10.1007/s12029-020-00518-5.
- Chmiela M, Karwowska Z, Gonciarz W, Allushi B, Sączek P. Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2017; 23(9):1521–1540. DOI: 10.3748/wjg.v23.i9.1521.
- Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*. 2020; 10(1):27. DOI: 10.3390/cells10010027.
- Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med*. 2019; 380(12):1158–1165. DOI: 10.1056/NEJMcp1710945.
- Alexander SM, Retnakumar RJ, Chouhan D, Devi T, Dharmaseelan S, Devadas K, et al. *Helicobacter pylori* in Human Stomach: The Inconsistencies in Clinical Outcomes and the Probable Causes. *Frontiers in microbiology*. 2021; 12:713955. DOI: 10.3389/fmicb.2021.713955.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Blaser M. Stop the killing of beneficial bacteria. *Nature*. 2011; 476(7361):393–394. DOI: 10.1038/476393a.
- Li J, Perez-Perez GI. *Helicobacter pylori* the latent human pathogen or an ancestral commensal organism. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9:609. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00609.
- Reshetnyak VI, Burmistrov AI, Maev IV. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? *World Journal of Gastroenterology*. 2021; 27(7):545–560. DOI: 10.3748/wjg.v27.i7.545.
- Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL, et al. The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman. *Science*. 2016; 351(6269):162–165. DOI: 10.1126/science.aad2545.
- Maixner F, Thorell K, Granehall L, Linz B, Moodley Y, Rattei T, et al. *Helicobacter pylori* in ancient human remains. *World journal of gastroenterology*. 2019; 25(42):6289–6298. DOI: 10.3748/wjg.v25.i42.6289.
- Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathogens*. 2012; 8(5):e1002693. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002693.
- Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007; 445(7130):915–918. DOI: 10.1038/nature05562.
- Muñoz-Ramírez ZY, Pascoe B, Mendez-Tenorio A, Mourkas E, Sandoval-Motta S, Perez-Perez G, et al. A 500-year tale of co-evolution, adaptation, and virulence: *Helicobacter pylori* in the Americas. *The ISME journal*. 2021; 15(1):78–92. DOI: 10.1038/s41396-020-00758-0.
- Park JY, Forman D, Waskito LA, Yamaoka Y, Crabtree JE. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins*. 2018; 10(4):163. DOI: 10.3390/toxins10040163.
- de Sablet T, Piazzuelo MB, Shaffer CL, Schneider BG, Asim M, Chaturvedi R, et al. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. *Gut*. 2011; 60(9):1189–95. DOI: 10.1136/gut.2010.234468.
- Correa P. Gastric cancer: Overview. *Colomb Med*. 2013; 44(2):211–7. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002.
- Correa P, Piazzuelo B. Gastric cancer: the colombian enigma. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2010; 25(4):334–337. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n4/en_v25n4a01.pdf
- Bedoya-Urresta Á, Yépez Y, Calvache D, Cifuentes Y, Lucero N, González P, et al. Proyecto Urkunina 5000 Investigación de la prevalencia de lesiones precursoras y del efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* como prevención primaria del cáncer gástrico en el departamento de Nariño. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2018; 33(4):345–352. DOI: 10.30944/20117582.81.
- Kinoshita-Daitoku R, Kiga K, Miyakoshi M, Otsubo R, Ogura Y, Sanada T, et al. A bacterial small RNA regulates the adaptation of *Helicobacter pylori* to the host environment. *Nature communications*. 2021; 12(1):2085. DOI: 10.1038/s41467-021-22317-7.
- Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. *Cellular & molecular immunology*. 2020; 17:50–63. DOI: 10.1038/s41423-019-0339-5.
- Inagaki T, Nishiumi S, Ito Y, Yamakawa A, Yamazaki Y, Yoshida M, et al. Associations Between CagA, VacA, and the Clinical Outcomes of *Helicobacter pylori* Infections in Okinawa, Japan. *The Kobe journal of medical sciences*. 2017; 63(2):E58–E67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29434176/>
- Bridge DR, Blum FC, Jang S, Kim J, Cha JH, Merrell DS. Creation and Initial Characterization of Isogenic *Helicobacter pylori* CagA EPIYA Variants Reveals Differential Activation of Host Cell Signaling Pathways. *Scientific reports*. 2017; 7(1):11057. DOI: 10.1038/s41598-017-11382-y.
- Waksman G. From conjugation to T4S systems in Gram-negative bacteria: a mechanistic biology perspective. *EMBO reports*. 2019; 20(2):e47012. DOI: 10.15252/embr.201847012.
- Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(4):713–39. DOI: 10.1128/CMR.00011-10.
- Lin TY, Lan WH, Chiu YF, Feng CL, Chiu CH, Kuo CJ, et al. Statins' Regulation of the Virulence Factors of *Helicobacter pylori* and the Production of ROS May Inhibit the Development of Gastric Cancer. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8):1293. DOI: 10.3390/antiox10081293.
- Ito N, Tsujimoto H, Ueno H, Xie Q, Shinomiya N. *Helicobacter pylori*-Mediated Immunity and Signaling Transduction in Gastric Cancer. *Journal of clinical medicine*. 2020; 9(11):3699. DOI:10.3390/jcm9113699.
- Diechler S, Chichirau BE, Posselt G, Sgouras DN, Wessler S. *Helicobacter pylori* CagA EPIYA Motif Variations Affect Metabolic Activity in B Cells. *Toxins*. 2021; 13(9):592. DOI: 10.3390/toxins13090592.
- Miura M, Ohnishi N, Tanaka S, Yanagiya K, Hatakeyama M. Differential oncogenic potential of geographically distinct *Helicobacter pylori* CagA isoforms in mice. *Int J Cancer*. 2009; 125(11):2497–2504. DOI: 10.1002/ijc.24740.

30. Hatakeyama M. Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Cancer Sci.* 2011; 102(1):36-43. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01743.x.
31. Sicinschi LA, Correa P, Peek RM, Camargo MC, Piazuolo MB, Romero-Gallo J, et al. CagA C-terminal variations in *Helicobacter pylori* strains from Colombian patients with gastric precancerous lesions. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(4):369-378. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02811.x.
32. Rodríguez Gómez ER, Otero Regino W, Monterrey PA, Trespacios Rangel AA. *cagA* gene EPIYA motif genetic characterization from Colombian *Helicobacter pylori* isolates: Standardization of a molecular test for rapid clinical laboratory detection. *PLoS one.* 2020; 15(1):e0227275. DOI: 10.1371/journal.pone.0227275.
33. Xu Y, Jing JJ, Gong YH, Xu Q, Zhang WL, Piao Y, et al. Changes in biological and virulent characteristics of *Helicobacter pylori* exposed to high salt. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(10): 2637-41. Disponible en: http://journal.waocp.org/article_25936.html
34. Soyfo DM, Doomah YH, Xu D, Zhang C, Sang HM, Liu YY, et al. New genotypes of *Helicobacter pylori* VacA d-region identified from global strains. *BMC molecular and cell biology.* 2021. 22:4. DOI: 10.1186/s12860-020-00338-2.
35. Kishk RM, Soliman NM, Anani MM, Nemr N, Salem A, Attia F, et al. Genotyping of *Helicobacter pylori* Virulence Genes *cagA* and *vacA*: Regional and National Study. *International journal of microbiology.* 2021; 2021:5540560. DOI: 10.1155/2021/5540560.
36. Terebiznik MR, Raju D, Vázquez CL, Torbricki K, Kulkarni R, Blanke SR, et al. Effect of *Helicobacter pylori*'s vacuolating cytotoxin on the autophagy pathway in gastric epithelial cells. *Autophagy.* 2009; 5(3):370 -379. DOI: 10.4161/auto.5.3.7663.
37. Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K, et al. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(6):764-777. DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.014.
38. Gangwer KA, Shaffer CL, Suerbaum S, Lacy DB, Cover TL, Bordenstein SR. Molecular evolution of the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin gene *vacA*. *J Bacteriol.* 2010; 192(23):6126-6135. DOI: 10.1128/JB.01081-10.
39. Cover TL. *Helicobacter pylori* diversity and gastric cancer risk. *MBio.* 2016; 7(1):e01869-15. DOI: 10.1128/mBio.01869-15.
40. Bravo LE, van Doom LJ, Realpe JL, Correa P. Virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori*: do they explain the African enigma? *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(11):2839-2842. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2002/11000/Virulence_Associated_Genotypes_of_Helicobacter.30.aspx
41. Guevara-Tique A, Valencia FC, Olaya JJ, Torres RC, Parra G, Serrano I, et al. Infection with *Helicobacter pylori* Presenting the *vacA* s2m2 haplotype is Strongly Associated with Protection Against Gastric Cancer. *Research Square* [Preprint]. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-250522/v1.
42. Quiroga AJ, Diana Marcela C, Bravo MM. Frecuencia de los genotipos *babA2*, *oipA* y *cagE* de *Helicobacter pylori* en pacientes colombianos con enfermedades gastroduodenales. *Biomédica.* 2005; 25(3): 325-334. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572005000300008&lng=e&nrm=iso&tlng=es
43. Pazos AJ, Guzman K. Sa248 Microevolution *Helicobacter pylori alpA* gene in Colombian population. *Gastroenterology.* 2021; 160(6): S-464. DOI: 10.1016/S0016-5085(21)01817-5.
44. Correa P, Piazuolo MB. Evolutionary History of the *Helicobacter pylori* Genome: Implications for Gastric Carcinogenesis. *Gut liver.* 2012; 6(1):21-28. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.1.21.
45. Gutiérrez-Escobar AJ, Trujillo E, Orlando E. Acevedo O, Bravo MM. Phylogenomics of Colombian *Helicobacter pylori* isolates. *Gut Pathogens.* 2017; 9:52. DOI: 10.1186/s13099-017-0201-1.
46. Guzman K, Montenegro L, Pazos A. The *Helicobacter pylori* genome evolution in different gastric cancer risk Colombian populations. *Research Square* [Preprint]. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-960798/v1.
47. Guzman K, Montenegro L, Pazos A. *Helicobacter pylori babA* gene evolution and adaptation in Colombian populations. *Annals of Oncology.* 2021; 32(Suppl 3):S171-S172. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.267.
48. Muñoz-Ramírez ZY, Mendez-Tenorio A, Kato I, Bravo MM, Rizzato C, Thorell K, et al. Whole Genome Sequence and Phylogenetic Analysis Show *Helicobacter pylori* Strains from Latin America Have Followed a Unique Evolution Pathway. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2017; 7:50. DOI:10.3389/fcimb.2017.00050.
49. Guzman K, Pazos AJ. Coevolutionary analysis of *Helicobacter pylori* isolated from Colombian patients. *Gastroenterology.* 2020; 158(6):S-569. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)32128-4.
50. Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, Piazuolo MB, Mera R, Sobota RS, et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(4):1455-1460. DOI: 10.1073/pnas.1318093111.
51. Pazos AJ, Pabon VL, Angulo AF. Socio-Environmental Factors and Colombian Host Gene Polymorphisms on Development of Gastric Diseases. *Gastroenterology.* 2019; 156(6):S-739. DOI: 10.1016/S0016-5085(19)38781-5.
52. Piazuolo MB, Camargo MC, Mera RM, Delgado AG, Peek Jr RM, Correa H, et al. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis. *Hum Pathol.* 2008; 39(9):1360-1369. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.01.012.
53. Camargo MC, Burk RF, Bravo LE, Piazuolo MB, Hill KE, Fonham ET, et al. Plasma selenium measurements in subjects from areas with contrasting gastric cancer risks in Colombia. *Arch Med Res.* 2008; 39(4):443-51. DOI: 10.1016/j.arcmed.2007.12.004.
54. Bertuccio P, Alicandro G, Rota M, Pelucchi C, Bonzi R, Galeone C. Citrus fruit intake and gastric cancer: The stomach cancer pooling (StoP) project consortium. *International journal of cancer.* 2019; 144(12):2936-2944. DOI: 10.1002/ijc.32046.
55. Li S, Zhang F, Li J, Hu X, Zhao W, Zhang K, Li J. The role of the Epstein-Barr virus-encoded BARTF1 gene expressed in human gastric epithelial cells. *The Turkish Journal of Gastroenterology.* 2020; 31(11):775. DOI: 10.5152/tjg.2020.18827.
56. Toh J, Wilson RB. Pathways of Gastric Carcinogenesis, *Helicobacter pylori* Virulence and Interactions with Antioxidant Systems, Vitamin C and Phytochemicals. *International journal of molecular sciences.* 2020; 21(17):6451. DOI: 10.3390/ijms21176451.
57. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control.* 2013; 24(2):217-231. DOI: 10.1007/s10552-012-0110-z.
58. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 2015(7):CD005583. DOI: 10.1002/14651858.CD005583.pub2.
59. Chiang TH, Chang WJ, Chen LS, Yen AMF, Fann JCY, Chiu SYH, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut.* 2021; 70(2):243-250. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322200.
60. Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: a large cohort study. *Gastroenterology.* 2020; 158(3):527-536. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.019.
61. Piazuolo MB, Bravo LE, Mera RM, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, et al. The Colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions. *Gastroenterology.* 2021; 160(4):1106-1117.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.017.
62. Hunt RH, Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol Clin.* 2017; 46(1):121-141. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.009.
63. Borbet TC, Zhang X, Müller A, Blaser MJ. The role of the changing human microbiome in the asthma pandemic. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2019; 144(6):1457-1466. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.022.
64. Miftahussurur M, Nusi IA, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter*, hygiene, atopy, and asthma. *Front Microbiol.* 2017; 8:1034. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01034.
65. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics.* 2012; 13(4), 260-270. DOI: 10.1038/nrg3182.
66. Caguazango JC. Ecological models of gastric microbiota dysbiosis: *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Medicina e in Microecology.* 2020; 3, 100010. DOI: 10.1016/j.medmic.2020.100010.