Artículo de revisión

Helicobacter pylori, un modelo de bacteria carcinogénica

Carolina Romo González,* Víctor Rafael Coria Jiménez*

RESUMEN

Helicobacter pylori es un microorganismo que habitualmente se encuentra en el estómago humano. Se considera que aproximadamente 50% de los seres humanos están colonizados por esta bacteria. Los porcentajes de colonización varían de acuerdo con las condiciones socioeconómicas de los individuos y con el desarrollo económico del país, presentándose las tasas más altas de colonización en los sectores socialmente desfavorecidos de los países en desarrollo. *H. pylori* es reconocido como un patógeno implicado en el desarrollo de gastritis, úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma tipo MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), patologías inducidas a largo plazo por la colonización del estómago y un proceso inflamatorio crónico asociado con la presencia del microorganismo y con la actividad de sus factores de virulencia. Los conocimientos derivados de la investigación sobre la fisiología de *H. pylori* y su relación huésped-parásito han cambiado los paradigmas en Medicina sobre el origen, tratamiento y profilaxis de las enfermedades asociadas con la infección por *H. pylori* y sobre los eventos de carcinogénesis inducida por microorganismos.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, enfermedades asociadas, diagnóstico, tratamiento,

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a microorganism that is usually found in the human stomach. It is considered that approximately 50% of human being is colonized by this bacterium. The percentage of colonization varies depending on the socio-economic status of the people and on the economic development of the country, with high rate of colonization seen in the most unprotected groups and in developing countries. *H. pylori* is recognized as a pathogenic agent which is involved in the development of gastritis, peptic ulcers, gastric carcinoma and MALT lymphoma. These pathologies are induced by the long-term colonization of the stomach by the microorganism, and the chronic inflammatory process it provokes, as well as the activities of its virulent factors. The knowledge derived from research on the physiology of *H. pylori* and its host-parasite relationship have changed medical paradigms on the etiology, treatment, and prophylaxis of diseases associated with infection by *H. pylori* and on the events of carcinogenesis induced by the microorganism.

Key words: *Helicobacter pylori*, related diseases, diagnosis, treatment.

Desde los principios de la bacteriología médica a finales del siglo XIX se clasificaba al estómago humano como un organismo "estéril" y en las contadas ocasiones en que se lograban visualizar microorganismos asociados con la mucosa gástrica se les consideraba flora contaminante. En la década de 1980 Marshall y Warren, gastroenterólogos australianos, fueron capaces de demostrar en biopsias obtenidas a partir de pacientes con gastritis y úlcera gástrica, la presencia de un microorganismo semejante a *Campylobacter*; más aún estos investigadores obtuvieron cultivos puros de la bacteria y a partir de la inoculación en un voluntario (el propio Dr. Marshall) demostraron que *H. pylori* era agente causal de gastritis, demostraron la inducción de anticuerpos específicos contra la bacteria, desarrollaron métodos para el diagnóstico de la misma, describieron factores bacterianos asociados con la virulencia del microorganismo, introdujeron el uso de antibióticos para el tratamiento exitoso de gastritis y úlcera y asociaron la inducción del proceso inflamatorio crónico originado por la bacteria con el desarrollo posterior de cáncer gástrico, abriendo nuevas fronteras en la Medicina, lo que les valió la concesión del Premio Nobel en el año 2005.[1-3]

* Laboratorio de Bacteriología Experimental, Instituto Nacional de Pediatría, México.

Correspondencia: Dr. Víctor Rafael Coria Jiménez. Laboratorio de Bacteriología Experimental, Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco, México, DF, CP 04530. Correo electrónico: rafaelcoria@yahoo.com
Recibido: junio, 2010. Aceptado: septiembre, 2010.

Este artículo debe citarse como : Romo-González C, Coria-Jiménez VR. *Helicobacter pylori*, un modelo de bacteria carcinogénica. Rev Esp Med Quir 2010;15(4):242-251.

www.nietoeditores.com.mx

CARACTERÍSTICAS DEL MICROORGANISMO

H. pylori es un bacilo gramnegativo, pleomórfico, móvil, gracias a la presencia da flagelos polares, crece a temperaturas de 37 °C y con atmósferas parciales de CO_2, su incubación requiere 72-96 h en primoaislamiento y de 48-72 h en subcultivos. En medios sólidos enriquecidos sus colonias tienen un diámetro de 2-3 mm, son transparentes, translúcidas, húmedas, no presentan hemólisis, en general es un microorganismo "fastidioso" para su aislamiento. La bacteria da positivas las pruebas de oxidasa, catalasa y ureasa, siendo esta última fundamental para su identificación.[3] Esta bacteria presenta grandes variaciones en el genotipo debido a su gran capacidad de integrar al genoma porciones de ADN mediante transformación, una de las principales variaciones entre las cepas radica en la presencia de una región discreta del ADN donde se encuentran genes asociados con la virulencia del microorganismo (siendo *cagA* el más importante) y otros que codifican en su mayor parte para la formación de un sistema de secreción tipo IV. Esta región, denominada isla de patogenicidad (*PAI* por sus siglas en inglés), tiene una longitud de 37,000 pb aproximadamente y se han identificado en ella 30-40 ORFs (*Open Reading Frames*); la presencia de esta isla ha permitido clasificar a las cepas de *H. pylori* en dos tipos: las que poseen la isla (*cagPAI*+) asociadas con procesos infecciosos graves y las que no poseen la isla (*cagPAI*-) que se asocian con infecciones leves a moderadas y con pacientes asintomáticos.[3-7]

EPIDEMIOLOGÍA

H. pylori es un microorganismo ampliamente distribuido, se calcula que aproximadamente la mitad de la población humana se encuentra colonizada por esta bacteria, presentándose las mayores tasas de infección en los sectores socialmente más desfavorecidos y en los países en desarrollo. En México se ha establecido que la colonización se lleva a cabo muy tempranamente, mostrándose las mayores tasas de seroconversión entre los 6 a los 10 años y se ha demostrado que en los grupos de edad mayores a 23 años los porcentajes de seropositividad son mayores a 80%.[8,9] No se ha establecido con certeza la ruta de trasmisión de *H. pylori* aunque todas las evidencias apuntan a una ruta fecal-oral, se ha demostrado que una madre infectada es un factor sumamente significativo en la posibilidad de infección de los niños pequeños, así como las condiciones de insalubridad ligadas a la pobreza. En los últimos años se ha demostrado que en los países desarrollados la incidencia de infecciones por *H. pylori* ha disminuido, así como la presencia de cepas *cagPAI*+, lo que se asocia con un incremento en las condiciones de higiene en estos países.[10]

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Una vez que la bacteria coloniza al estómago del huésped susceptible, es capaz de inducir una respuesta inflamatoria gracias a su capacidad de estimular la síntesis de interleucinas, el reclutamiento de PMN, provocar cambios en la morfología normal de las células del epitelio gástrico, provoca daños al ADN celular, es capaz de invadir a las células epiteliales, induce la síntesis de sustancias reactivas al oxígeno (ROIs), etc., induciendo un proceso inflamatorio crónico que a largo plazo puede generar un daño que se evidencia como gastritis, úlcera gástrica e incluso cáncer gástrico.[11] En la Figura 1 se esquematiza la historia natural de la infección por *H. pylori*, en ésta influyen factores del huésped como la edad de adquisición, el tiempo de evolución, la presencia de polimorfismos de interleucinas, las diferencias en los niveles de producción de ácido gástrico entre cada individuo, la región del estómago colonizada por *H. pylori* y por parte de la bacteria influyen la presencia, expresión y funcionalidad de los factores de virulencia del microorganismo, principalmente la presencia de *cagPAI*.[11-16] Se ha demostrado que *H. pylori* es un agente causal de cáncer, estudios realizados por distintos grupos de investigadores demostraron que la colonización crónica por cepas *cagPAI+* era un factor asociado significativamente con el desarrollo de cáncer gástrico, lo que llevó a la IARC (*Internacional Agency of Research on Cáncer)* a clasificar a esta bacteria como un carcinógeno tipo I.[17-21] Entre los mecanismos de carcinogénesis influidos por la presencia de *H. pylori* se encuentran la activación de señales intracelulares, inducción de cambios en la morfología celular mediados por la fosforilación de proteínas del citoesqueleto, daño al ADN, inducción de apoptosis e incremento en la proliferación celular compensatoria,

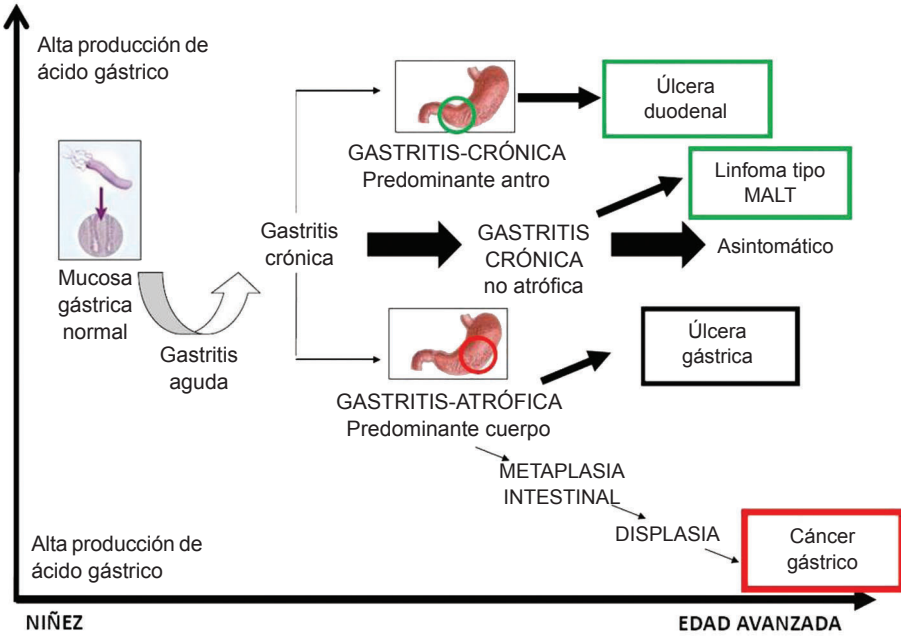

Figura 1. Historia natural de la infección por *H. pylori.*

inducción de mutaciones en genes supresores de tumores e inducción de sustancias reactivas al oxígeno (ROIs); en cuanto a los cambios inducidos por el proceso inflamatorio destacan la producción de citocinas y quimiocinas (TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-6, IL-8), el reclutamiento de células proinflamatorias, la lesión a células epiteliales mediadas por ROIs, lo que origina apoptosis, proliferación compensatoria y expansión clonal de las células mutadas, parte de estos mecanismos, sus relaciones y sus evidencias histológicas se presentan en la Figura 2.[3-5,22]

FACTORES DE VIRULENCIA

Los factores de virulencia de *H. pylori* pueden clasificarse en: *a)* los utilizados para iniciar la colonización en el huésped, *b)* los implicados en la persistencia bacteriana a través de la evasión del sistema inmunitario y *c)* los que intervienen dañando al tejido de la mucosa gástrica del huésped y su asociación con enfermedad; en el Cuadro 1 se muestra algunos de estos factores.[3-6] Al mismo tiempo, se han identificado marcadores de patogenicidad de *H. pylori* que se encuentran relacionados de manera característica con diferentes afecciones, estas relaciones entre los factores bacterianos y el tipo de enfermedad que presenta el huésped han sido ampliamente estudiadas y algunas de ellas se presentan en el Cuadro 2.

DIVERSIDAD GENÉTICA

Las bacterias que tienen nichos restringidos como *H. pylori* tienen la peculiaridad de contener un genoma relativamente pequeño y compacto. El genoma de *H. pylori* es de ~1.6 Mb, más pequeño que algunos otros genomas secuenciados de bacterias gramnegativas. *H. pylori* fue la primera bacteria en la cual dos cepas fueron secuenciadas y comparadas. La primera cepa secuenciada fue la 26695 en 1997, la segunda fue la J99 en 1999 y una tercera cepa fue la HPAG1 en 2006. A raíz de las primeras dos secuenciaciones se pudo comparar el contenido genómico de *H. pylori*, mostrando que hay genes presentes en una cepa y no en la otra, estos genes específicos de cepa equivalen a 6-7% del total del genoma del microorganismo; la mayor parte de estos genes están localizados en regiones hipervariables dentro del genoma llamadas zonas de plasticidad (ZPs). Una de estas ZPs es la isla de patogenicidad *cag*PAI.[23-26] *H.*

Cuadro 1. Factores de virulencia de *H. pylori*

Etapa	*Factores de virulencia*
Colonización	Resistencia al ácido: ureasa Adherencia al epitelio: adhesinas *BabA, SabA* y *OipA*
Persistencia	El mecanismo principal para permanecer en la mucosa gástrica es la evasión del sistema inmunitario Evita ser dañado por especies reactivas del oxigeno: mediante sus enzimas superóxido dismutasa (SodB), catalasa (KatA) Mimetismo molecular entre su LPS con los antígenos Lewis de las células epiteliales
Daño a la mucosa gástrica	La proteína HP-NAP (proteína activadora de neutrófilos de *H. pylori*) induce la adhesión, reclutamiento y activación de neutrófilos. Estas células liberan radicales de oxígeno, provocan daño al tejido, causando la liberación de nutrientes, los cuales promueven la supervivencia de *H. pylori*

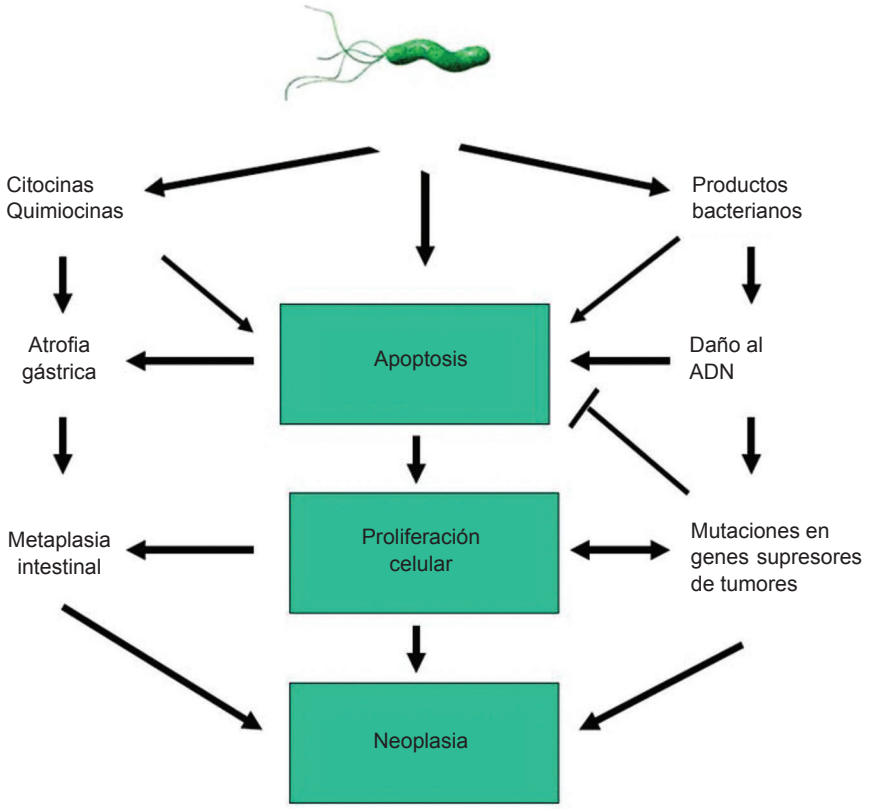

Figura 2. Mecanismos que participan en la inducción de cáncer gástrico (adaptada de Blaser y Atherton).

pylori se distingue de otras bacterias por la presencia de una gran diversidad genética, ésta se puede clasificar en: macrodiversidad (presencia y ausencia de genes) y microdiversidad (presencia de polimorfismo en algunos genes como *cagA, vacA, babA*) entre los aislamientos. Con el uso de métodos de *fingerprinting* se han genotipificado cepas de *H. pylori* de diferentes poblaciones, demostrándose diferencias entre los aislamientos de cada

Cuadro 2. Factores de virulencia de *H. pylori* asociados con la enfermedad

Gen	*Función*	*Características*	*Asociación con enfermedad*
*vac*A	Toxina	Presente en todas las cepas Presenta variación genética región *s* y *m* 50% de las cepas expresan la toxina (genotipo s1/m1 asociado con niveles altos de toxina) En células epiteliales gástricas (provoca vacuolización e induce apoptosis) y linfocitos (inhibe proliferación Tho y presentación de Ag por linfocito B)	Úlcera duodenal y cáncer gástrico
cagPAI	Algunos genes codifican para *TFSS*	Contiene 27 ORFs Asociación con alta inducción de IL-8 en células gástricas Trasloca a CagA a la célula epitelial Presencia completa o incompleta en las cepas	Úlcera duodenal y cáncer gástrico
cagA	Produce respuesta similar a factores de crecimiento (proliferación celular)	Forma parte de la PAI Presenta diversidad genética en la región 3' La proteína se trasloca a la célula epitelial gástrica, es fosforilada y modifica el citoesqueleto (*hummingbird*)	Úlcera duodenal y cáncer gástrico
bab A	Adhesina	Presenta dos alelos *babA1* y *baba2; babA2* contiene 10 nucleótidos adicionales en péptido señal (funcional)	Úlcera duodenal y cáncer gástrico
oipA	Adhesina	Presente en cepas *cag*A positivas Asociación con inducción de IL-8	Gastritis crónica y ulcera duodenal

población e incluso entre aislamientos del mismo individuo, sugiriendo con esto último la presencia de infección mixta. Esta diversidad genética entre los aislamientos de *H. pylori* y la posibilidad de interacción bacteriana mediante el intercambio de información genética permite la generación de cepas recombinantes mejor adaptadas al huésped.[27-30] ¿Cómo y por qué *H. pylori* genera su diversidad? La respuesta inmunitaria innata y la adaptativa se combinan con factores ambientales propios del estómago y parecen conducir continuamente a un alto grado de variación genética, *H. pylori* utiliza su amplia capacidad de variación como una estrategia para lograr una infección persistente: a corto plazo utiliza la regulación de genes en respuesta al ambiente en el que se encuentra, gracias a sistemas reguladores como Fur, NikR y CsrA**,** y a largo plazo, utiliza su capacidad de competencia natural, altos índices de recombinación, mutación espontánea y mecanismos como la variación de fase, lo cual provoca diversidad genómica, adaptación, selección y persistencia.[16,31,32] La macrodiversidad se refiere a la diversidad genética observada gracias a la genomotipificación: esto es, la genotipificación de patógenos mediante el uso de microarreglos. El primer estudio de genomotipificación de *H. pylori* permitió conocer el contenido genético de 15 aislamientos mostrando que existen genes presentes en todas las cepas ("*core* de genes") y genes que varían entre unas cepas y otras (los genes específicos de cepa). Estudios posteriores han comparado el contenido genómico de cepas de un mismo individuo, cepas aisladas en diferentes periodos del proceso infeccioso, cepas antes y después de desarrollar infección en modelos animales (ratón, mono y jerbo), cepas "atenuadas" por pases sucesivos en animales de experimentación, cepas de diferentes regiones geográficas, cepas de niños y adultos y recientemente cepas de adultos con diferentes enfermedades gastroduodenales como gastritis crónica-no atrófica, úlcera duodenal y cáncer gástrico.[33-38] La diversidad genética de *H. pylori*, así como el gran tiempo que ha permanecido como una bacteria asociada al humano ha permitido que esta bacteria sirva como un indicador del flujo de las migraciones humanas. Distintos grupos de científicos concluyen que la evolución genética de la bacteria ha ido a la par con la del ser humano hasta llegar al punto en que *H. pylori,* de igual forma que el género humano, ha modificado su diversidad genética a medida que se alejaba geográficamente del este de África. Así también, cuando se han comparado las características

genéticas de cepas europeas, asiáticas y americanas se ha podido establecer el origen de las poblaciones humanas a partir de las características genéticas de sus poblaciones originales de *H. pylori*.[33-43]

RESPUESTA INMUNOLÓGICA DEL HUÉSPED A LA INFECCIÓN

La colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* desencadena una respuesta inflamatoria, en un principio ésta es una respuesta aguda y posteriormente deriva en una respuesta crónica. Durante el proceso infeccioso se presenta un predominio de la respuesta tipo Th1. En el Cuadro 3 se resumen algunas de las características implicadas en la respuesta a la infección por *H. pylori*. Es importante destacar algunos de los mecanismos que utiliza *H. pylori* para evadir la respuesta inmunológica del huésped, entre ellos el "mimetismo" molecular de los antígenos Lewis (Le^x y Le^y) de la bacteria y el huésped.[44,45]

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN

Los métodos de diagnóstico de rutina para detectar la infección de *H. pylori* se dividen en invasivos y no invasivos. Las pruebas invasivas emplean biopsia gástrica tomada por endoscopia, en tanto que las pruebas no invasivas no requieren endoscopia y se basan en evidenciar la infección de forma indirecta. El Cuadro 4 muestra de manera general las pruebas que pueden ser utilizadas para el diagnóstico de *H. pylori* y la sensibilidad y especificidad de cada una de ellas.[3,6]

TRATAMIENTO

Se han propuesto varios esquemas de tratamiento para la erradicación de *H. pylori*, que van desde monoterapia hasta la combinación de una variedad de medicamentos, desde bloqueadores de la acidez, como inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol) y antibióticos como amoxicilina, claritromizina o metronidazol. Sin embargo, la terapia de erradicación recomendada es una terapia triple que integra a un inhibidor de la bomba de protones y dos antibióticos (claritromicina, amoxicilina o metronidazol) y el régimen puede ir de una a dos semanas. Aproximadamente 20% de los pacientes no logra la erradicación en la práctica clínica. Una de las principales causas por las que falla la erradicación de *H. pylori* es la presencia de cepas resistentes a los antibióticos usados comúnmente en el tratamiento. La susceptibilidad de *H. pylori*

Cuadro 3. Respuesta inmunológica en la infección por *H. pylori*

Característica	*Comentario*
Respuesta inmunológica innata	Participación de receptores *Toll like receptors* (TLRs). En la mucosa gástrica se expresan TLR4, TLR5 y TLR9
Respuesta inmunológica celular	Reclutamiento inicial de neutrófilos y posteriormente de linfocitos, eosinófilos y macrófagos en respuesta a la infección
Respuesta inmunológica humoral	Los linfocitos B del infiltrado inflamatorio y los folículos linfoides formados en respuesta a la infección producen principalmente anticuerpos del tipo IgA e IgG
Perfil de citocinas	Las células epiteliales producen citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, IFN y TNF-α Principalmente citocinas tipo Th1 y citocinas proinflamatorias (principalmente IL-8) Escasas citocinas tipo Th2 (IL-4 e IL-10)
Modulación de la respuesta Th1/Th2	Algunas moléculas de *H. pylori* como el LPS promueven un balance entre los dos perfiles Th1/Th2, dependiendo de los antígenos que exprese el LPS interactúan con el receptor DC-SIGN (*DC-specific ICAM-3-grabbing non integrin*) de las células dendríticas, con base en esto la expresión de citocinas puede ser del tipo Th1 o Th2 La modulación de la respuesta podría estar influida o determinada por un tipo de cepa quizá más virulenta
Diferencias en la respuesta inmunológica de niños y adultos	El infiltrado en adultos generalmente consiste de monocitos y neutrófilos En los niños este infiltrado es principalmente de células mononucleares
Evasión de la respuesta inmunológica	Algunas proteínas de *H. pylori* cambian su estructura o bien presentan mimetismo molecular con otras estructuras como los antígenos Lewis que permiten a la bacteria escapar de los mecanismos de fagocitosis

Cuadro 4. Pruebas de diagnóstico para la detección de *H. pylori*

Prueba	*Sensibilidad (%)*	*Especificidad (%)*	*Requiere endoscopía*	*Comentarios*
Histología	93-98	95-98	Sí	Utilización de métodos de tinción
Cultivo	77-95	100	Sí	Es útil para probar susceptibilidad a antibióticos
Ureasa rápida (CLO Test)	89-98	93-98	Sí	Método endoscópico de elección para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*
^{13}C-UBT o ^{14}C-UBT	90-95	90-95	No	Permite saber si hay infección aguda
Serología	88-95	86-95	No	Excelente herramienta epidemiológica
Métodos moleculares (biopsias, fluidos corporales)	85-96	90-100	Sí (biopsias) No (saliva o placa dental)	La bacteria no necesariamente debe estar viable, se requiere su ADN. Se puede genotipificar a la cepa

a los distintos antibióticos utilizados varía entre países e incluso entre regiones, esta variabilidad depende quizá del uso que se les da a los antibióticos de manera general en la práctica. Uno de los principales puntos a considerar para la selección de esquemas funcionales de erradicación en una población es conocer el patrón de susceptibilidad de *H. pylori*, principalmente en zonas de alta prevalencia como los países en desarrollo donde el fracaso del tratamiento y la aparición de la resistencia a los antibióticos continúa siendo un problema, en comparación con países desarrollados donde la infección se encuentra disminuyendo debido al éxito de sus terapias en combinación con mejoras en higiene comunitaria que de alguna manera impiden una reinfección.[46] Un estudio realizado en México, donde la prevalencia de *H. pylori* es alta, muestra los resultados de la susceptibilidad antimicrobiana presente en cepas de niños y adultos durante un periodo de tres años, reportándose alta resistencia a metronidazol (77%), 24% a claritromicina y 18.5% a amoxicilina, este estudio se llevó a cabo en 195 cepas mexicanas aisladas en los periodos de 1995-1997, los autores comentan que la alta resistencia al metronidazol puede deberse a que en México el metronidazol se ha usado comúnmente en el tratamiento de enfermedades diarreicas.[47] Recientemente Mégraud mencionó que "la resistencia antimicrobiana es un proceso evolutivo que mucho depende de los mecanismos de resistencia. Los mecanismos de resistencia en *H. pylori* se deben fundamentalmente a mutaciones puntuales generadas a través de un mecanismo de trasmisión vertical y el incremento constante de esta resistencia es debida a la presión selectiva, la cual depende del número de antimicrobianos utilizados en un país determinado". Mégraud también señaló que en Europa hay una resistencia global de 17% a claritromicina en cepas de adultos, observándose ciertas diferencias entre los países del Norte y Sur; adicionalmente, existe una correlación entre el consumo de macrólidos en un determinado país y la resistencia de *H. pylori* a tipo de antimicrobianos, lo que indica que el consumo de antibióticos, especialmente para tratar las infecciones respiratorias, es un factor de riesgo importante para la resistencia.[48]

PERSPECTIVAS

La prevalencia de procesos infecciosos por *H. pylori* se encuentra disminuyendo en los países desarrollados a consecuencia del incremento en sus estándares de vida, aparentemente existe una tendencia a que el organismo evolucione desde un patógeno hacia un comensal e incluso a un mutualista. Se ha demostrado que existe un recambio de las poblaciones bacterianas hacia genotipos *cagPAI*-, tal vez mediante competencia y desplazamiento intraespecie y también se ha demostrado que a medida que la prevalencia de la infección gástrica por *H. pylori* disminuye se presenta un incremento de afecciones como el reflujo gastroesofágico, el cáncer de esófago y carcinoma gástrico proximal (Figura 3), infecciones por otros patógenos intestinales, asma, etc., e incluso se ha postulado que existe una relación significativa

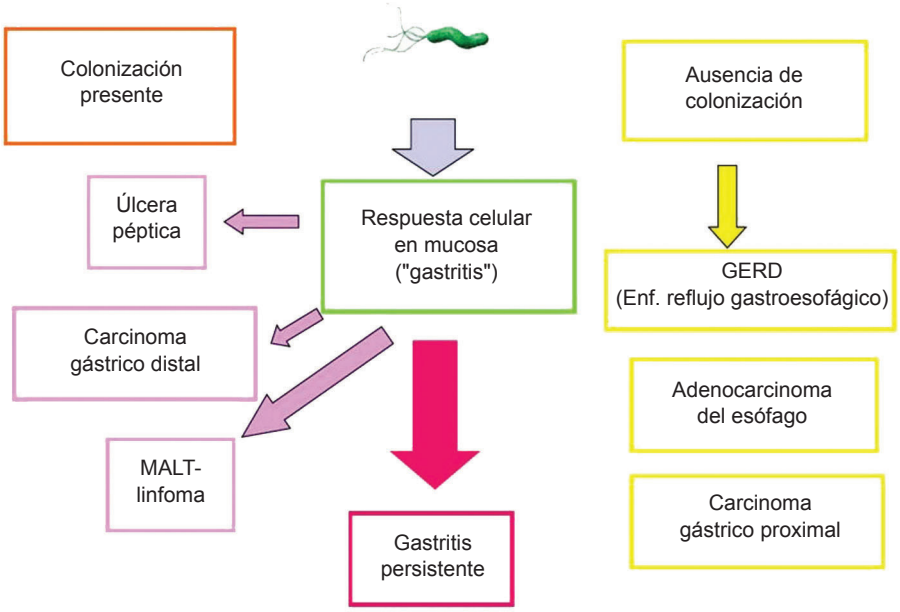

Figura 3. Interacciones de *H. pylori* en el humano.

entre la erradicación de *H. pylori* y el incremento en los niveles de obesidad de las poblaciones; lo mencionado anteriormente sugiere que la colonización por cepas *cagPAI*- de *H. pylori* pudiese ser un factor de protección contra distintos tipos de enfermedades.[49-53] Así entonces, la tendencia actual parece estar encaminada a una mejor detección de las infecciones por *H. pylori*, al tratamiento específico de las enfermedades ocasionadas por esta bacteria (evitando tratamientos de erradicación indiscriminada) y al desarrollo de medidas profilácticas (vacunas incluidas) que eviten o retarden la infección por cepas virulentas.

REFERENCIAS

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983;i:1273-1275.
2. Marshall BM, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. Med J Aust 1985;142:436-439.
3. Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL. *Helicobacter pylori*. Physiology and Genetics. ASM Press, Washington DC, 2001.
4. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. J Clin Invest 2004;113: 321-333.
5. Pajarez-García JM, Correa P, Pérez-Pérez GI, editors. *Helicobacter pylori*. La segunda década. Barcelona: Prous Science, 1998;pp:17-38.
6. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:449-490.
7. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. Gut 1997;40:297-201.
8. Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ, The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health, Helicobacter 2009;14 Suppl.1:1-7.
9. Torres J, Leal Y, Perez G, Gomez A, et al. A community–based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in México. J Infect Dis 1998;178:1089-1094.
10. Perez-Perez GI, Salomaa A, Kosunen TU, Daverman B, et al. Evidence that *cagA+ Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than *cagA*- strains. Gut 2002;50:295-298.
11. Costa AC, Figueiredo C, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2009;14 Suppl.1:15-20.
12. Segal ED, Langes C, Covacci A, Tompkins LS, Falkow S. Induction of host signal transduction pathways by *Helicobacter pylori.* Proc Natl Acad Sci 1997;94:7595-7599.
13. El-Omar E, Carrington M, Chow W, Mochis KEL, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000;404:398-302.
14. Guillemin K, Salama NR, Tompkins LS, Falkow S. Cag pathogenicity island-specific responses of gastric epithelial

cells to *Helicobacter pylori* infection. PNAS 2002;99:15136-15141.
15. Queiroz DMM, Bittencourt P, Guerra JB, Rocha AMC, et al. IL-1RN polymorphism and *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains increase the risk of duodenal ulcer in children. Pediatr Res 2005;58:892-896.
16. Graham JE, Peek RM, Krishna U, Cover T. Global analysis of *Helicobacter pylor*i gene expression in human gastric mucosa. Gastroenterology 2002;123:1637-1648.
17. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, Kato I, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawai. N Engl J Med 1991;325:1132-1136.
18. Parsonett J, Friedman GD, Vandersteen DP. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127-1131.
19. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ 1991;302:1302-1305.
20. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of twelve case-control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001;49:347-353.
21. International Agency of Research on Cancer, editor. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori,* Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, Lyon, Intern Agency Res Cancer, 1994.
22. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. www.nature.com/reviews/cancer 2004;4:688-694.
23. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 1997;388:539-547.
24. Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 1999;397:176-180.
25. Marais A, Mendz GL, Hazell SL, Mégraud F. Metabolism and genetics of *Helicobacter pylori*: the genome era. Microbiol Mol Biol Rev 1999;63:542-574.
26. Doig P, de Jonge BL, Alm RA, Brown ED, et al. *Helicobacter pylori* physiology predicted from genomic comparison of two strains. Microbiol Mol Biol Rev 1999;63:675-707.
27. Taylor NS, Fox JG, Akopyants NS, Berg DE, et al. Long-term colonization with single and multiple strains of *Helicobacter pylori* assessed by DNA fingerprinting. J Clin Microbiol 1995; 33:918-923.
28. Camorlinga-Ponce M, Romo C, Gonzalez-Valencia G, Munoz O, Torres J Topographical localisation of *cagA* positive and *cagA* negative *Helicobacter pylori* strains in the gastric mucosa; an in situ hybridisation study. J Clin Pathol 2004;57:822-888.
29. Israel DA, Salama N, Krishna U, Rieger UM, et al. *Helicobacter pylori* genetic diversity within the gastric niche of a single human host. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:14625-14630.
30. Salama NR, Gonzalez-Valencia G, Deatherage B, Aviles-Jimenez F, et al. Genetic analysis of *Helicobacter pylori* strain populations colonizing the stomach at different times postinfection. J Bacteriol 2007;189:3834-3845.
31. Salama N, Guillemin K, McDaniel TK, Sherlock G, et al. A whole-genome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:14668-14673.
32. Bereswill, S, Greiner S, van Vliet AHM, Waidner B, et al. Regulation of ferritin-mediated cytoplasmic iron storage by the Ferric Uptake Regulator homolog (Fur) of *Helicobacter pylori*. J Bacteriol 2000;182:5948-5953.
33. Gressmann H, Linz B, Ghai R, Pleissner KP, et al. Gain and loss of multiple genes during the evolution of *Helicobacter pylori*. PLoS Genet 2005;1:e43.
34. Momynaliev KT, Smirnova OV, Kudriavtseva LV, Govorun VM. Comparative genome analysis of *Helicobacter pylori* strains Mol Biol (Mosk) 2003;37:625-633.
35. Romo-González C, Salama N, Burgueño-Ferreira J, Ponce-Castañeda V, et al. Differences in the genome content between *Helicobacter pylori* isolates from gastritis, duodenal ulcer or gastric cancer reveal novel disease associated genes. Infect Immun 2009;77:2201-2211.
36. Philpott DJ, Belaid D, Troubadour P, Thiberge JM, et al. Reduced activation of inflammatory responses in host cells by mouse-adapted *Helicobacter pylori* isolates. Cel Microbiol 2002;4:285-296.
37. Solnick JV, Hansen LM, Salama NR, Boonjakuakul JK, Syvanen M. Modification of *Helicobacter pylori* outer membrane protein expression during experimental infection of rhesus macaques. PNAS 2004;101:2106-2111.
38. Ortiz Herrera M, Camorlinga Ponce M, López-Corella E, Romero Olvera J, et al. Simultaneous experimental colonization of *Meriones unguiculatus* (Mongolian gerbils) with PAI+ and PAI- *Helicobacter pylori* strains. Microb Infect 2010;12:607- 614.
39. Oh JD, Kling-Backhed H, Giannakis M, Xu J, et al. The complete genome sequence of a chronic atrophic gastritis *Helicobacter pylori* strain: evolution during disease progression. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:9999-10004.
40. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. Science 2003;299:1582-1585.
41. Suerbaum S, Achtman M. *Helicobacter pylori*: recombination, population structure and human migrations. Int J Med Microbiol 2004;294:133-139.
42. Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. J Clin Invest 2009;119:2475-2478.
43. Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* typing as a tool for tracking human migration. Clin Microbiol Infect 2009;15:829-832.
44. Holly M, Scott Algood, Cover TL. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. Clin Microbiol Rev 2006;19:597-513.
45. Bruce E, Hartley C, Blaser M J. *Helicobacyer pylori*. Clin Microbiol Rev 1997;10:720-741.
46. Gotoh A, KawaKami Y, Akahane T, Akamatsu T, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates against agents

commonly administered for eradication therapy and the efficacy of chemotherapy. Microbiol Immunol 1997;41:7-12.
47. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G, Madrazo-de la Garza A, et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. J Clin Microbiol 2001;39:2677-2680.
48. Mégraud F, Corti R. Resistencia bacteriana del *Helicobacter pylori* en el mundo en el año 2009. Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:282-290.
49. Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: the bug may not be all bad. Am J Gastroenterol 1998;93:1800-1802.
50. Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, et al. *Helicobacter pylori* prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. Gut 2001;49:330-334.
51. Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: Is there a link? World J Gastroenterol 2009;15:2701-2707.
51. Graham DY. The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*. Lancet 1997;350:70-71.
53. Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylor*i strains are created equal: Should all be eliminated. Lancet 1997;349:1020-1022.