

Helicobacter pylori: factores de virulencia e infección

Helicobacter pylori: virulence and infection factors

Ximena Veleda¹ y Lenys Buela*¹

¹ Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

*lbuellas@ucacue.edu.ec



Recibido: 10 de enero de 2020

Aceptado: 5 de marzo de 2020

Resumen

Helicobacter pylori es un bacilo Gram negativo que coloniza el estómago y el intestino de aproximadamente la mitad de la población mundial, aunque su prevalencia varía dependiendo de las condiciones sanitarias, siendo más frecuente en países en vías de desarrollo. La colonización de los tejidos y las manifestaciones patológicas de la infección dependen de la interacción que se establece entre los factores bacterianos de virulencia, las condiciones del hospedador y una serie de factores ambientales. Son estos factores de virulencia los que le permiten a *H. pylori* colonizar e infectar la mucosa gástrica, ocasionando procesos inflamatorios y daño en las células epiteliales. En esta revisión, presentamos información actualizada sobre los factores relacionados con la colonización, adherencia y patogénesis por *H. pylori*.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, genes, etiología, factores de virulencia, neoplasias gástricas.

Abstract

H. pylori is a Gram-negative bacillus that colonizes the stomach and intestine of approximately half the world's population, although its prevalence varies depending on health conditions, being more frequent in developing countries. Tissue colonization and pathological manifestations of infection depend on the interaction between bacterial virulence factors, host conditions and a number of environmental factors. It is these virulence factors that allow *H. pylori* to colonize and infect the gastric mucosa, causing inflammatory processes and damage to epithelial cells. In this review, we present updated information on factors related to colonization, adherence and pathogenesis by *H. pylori*.

Key words: *Helicobacter pylori*, genes, etiology, virulence factors, stomach neoplasms .

1 Introducción

Se ha estimado que aproximadamente la mitad de la población mundial, es decir más de 4.000 millones de personas, portan *H. pylori* en su mucosa gástrica.^{1,2} Se trata de una estimación que puede variar significativamente, debido a que en la mayoría de los países en vías de desarrollo la información no es del todo confiable. Sin embargo, las cifras son lo suficientemente elevadas como para comprender que se trata de un problema de salud pública de primer orden.

En efecto, aunque la infección con *H. pylori* induce una gastritis (histológicamente comprobada) que generalmente pasa desapercibida, las personas cuyo epitelio estomacal está colonizado por esta bacteria tienen un riesgo estimado del 10 al 20 % de desarrollar úlcera gástrica, y del 1 al 2 % de desarrollar cáncer gástrico.³⁻⁵ De forma tal que, aún en el mejor de los escenarios, el número de personas que sufrirán de cáncer gástrico es dramáticamente elevado.

En el caso de los países suramericanos la situación es aún más preocupante, pues la prevalencia alcanza un promedio del 69,4 % de la población. En Ecuador, este valor se eleva

hasta el 72,2 %, lo cual indica que aproximadamente 12 millones de personas portan esta bacteria.⁶ Si se toman en cuenta las cifras anteriormente mencionados, nuestro país podría enfrentarse a un número de casos de cáncer gástrico muy elevado, que superaría los 120.000.

En el presente artículo de revisión se describen los mecanismos empleados por *H. pylori* para colonizar la mucosa gástrica y se detallan los factores de virulencia que favorecen este proceso.

2 Morfología y fisiología

H. pylori es un bacilo Gram negativo, microaerófilo, con una forma característica de espiral, que mide aproximadamente de 2 a 4 μm de largo por 0.5 a 1 μm de ancho y posee de 2 a 6 flagelos que le confieren una gran movilidad.⁷ Estos flagelos están compuestos por varias subunidades proteicas, que conforman una estructura que consta de tres componentes: a) un cuerpo basal, entre cuyas principales funciones podemos mencionar la de fijar el flagelo, regular la rotación y movimiento del mismo; b) un gancho, que

es el encargado de conectar el cuerpo basal y el filamento, además de ser el componente relacionado con la gran fuerza impulsora de la bacteria en medios viscosos como el de la mucosa gástrica; y c) un filamento, que está constituido por dos proteínas denominadas flagelinas (FlaA y FlaB), que se unen entre sí, formando un largo heteropolímero.⁸⁻¹⁰

En sus células de *H. pylori* se distingue una doble membrana asimétrica, constituida por una membrana interna (con fosfolípidos) y una membrana externa (con lipopolisacáridos, LPS).¹¹

Hasta el momento, es la única bacteria que infecta la mucosa estomacal, debido a su capacidad de neutralizar el ácido clorhídrico secretado por las células del epitelio gástrico gracias al hidrólisis de la urea. *H. pylori* inicia la colonización en la región anatómica del antro, para luego desplazarse hasta entrar en contacto con el epitelio gástrico, gracias a la propulsión que le imprimen sus flagelos polares.¹²⁻¹⁴

Para el cultivo de *H. pylori* en el laboratorio se utilizan medios complejos suplementados con sangre, suero, carbón, almidón o yema de huevo, y unas condiciones de cultivo que incluyen niveles de oxígeno entre 2 a 5%, con una necesidad adicional de dióxido de carbono (5 a 10%) y una temperatura óptima de 30 a 37°C; sin embargo, el bacilo también puede desarrollarse en microaerofilia, a temperaturas que varían entre 35 a 39°C.^{3,13}

3 Transmisión

El mecanismo más frecuente de transmisión de *H. pylori* es de persona a persona. De hecho, la bacteria ha sido detectada mediante técnicas de biología molecular en placa dental, jugo gástrico, heces, agua y alimentos.¹⁵ De acuerdo a resultados obtenidos en diversos estudios, se han considerado las siguientes vías de transmisión como las más frecuentes:

- Oral-Oral: se caracteriza por la presencia transitoria de bacterias en la boca que se transmiten por medio de la saliva o por compartir utensilios contaminados.¹²
- Fecal-Oral: a través del agua o alimentos contaminados, que actúan como reservorios temporales de la bacteria. Este tipo de transmisión ocurre sobre todo en países en vías de desarrollo, donde las condiciones de saneamiento y los servicios básicos son deficientes.¹⁵
- Gástrica-Oral (Iatrogénica): se produce por el empleo de endoscopios, sondas, tubos y otros instrumentos que no han sido desinfectados adecuadamente.¹⁵

4 Colonización y Factores de Virulencia

El proceso de colonización de *H. pylori* y la patogenia de la infección es el resultado de la interacción entre los factores de virulencia microbiana, las condiciones del hospedador y los factores ambientales. Entre estos factores figuran la forma helicoidal de la bacteria, su motilidad, la capacidad de dirigirse activamente hacia la superficie epitelial (quimiotaxis), y la presencia de ciertas proteínas como las adhesinas y proteínas de membrana externa.¹⁶⁻¹⁸

Las células del epitelio gastrointestinal se encuentran recubiertas por una capa de moco que tiene un espesor de aproximadamente 300 μm , barrera física que, entre otras funciones, evita que los microorganismos patógenos interactúen con el tejido subyacente y lo colonicen. Por lo tanto, para lograr colonizar el epitelio gástrico, *H. pylori* debe penetrar esta capa, proceso en el cual cumple un papel fundamental la gran capacidad de motilidad que le confieren los flagelos. Además, el movimiento bacteriano también responde a la acción quimiotáctica de diferentes moléculas presentes en la capa de moco y en la superficie epitelial tales como la urea, diferentes tipos de mucina, el cloruro de sodio, el bicarbonato de sodio y algunos aminoácidos.^{8,18}

Una vez que ha atravesado la barrera mucosa, *H. pylori* se desplaza activamente desde el epitelio gástrico hacia la membrana basal, donde las condiciones de pH le son más favorables (cercano a la neutralidad), nuevamente gracias al empuje que le imprimen sus flagelos. En efecto, diferentes estudios han demostrado que las bacterias que presentan mutaciones en los genes flagelares, pierden su capacidad para infectar y colonizar el epitelio gástrico.^{7,19} De igual forma, estudios realizados con cepas mutantes y silvestres de *H. pylori* demostraron que un mayor número de flagelos mejora velocidad de natación. Según estos resultados, la velocidad aumentaba hasta un 19% entre cepas con 4 flagelos frente a las que solo tienen 3 flagelos.²⁰

Por otro lado, los flagelos influyen en la respuesta del sistema inmunitario frente a la infección. Se ha encontrado que las flagelinas FlaA y FlaB, entre otras proteínas que componen los flagelos, son los principales blancos de la respuesta humoral. Sin embargo, las infecciones por *H. pylori* pueden durar muchos años e incluso toda una vida si no son tratadas, gracias a la capacidad bacteriana de evadir el sistema inmune; una posible explicación es que las proteínas flagelares, especialmente la FlaA, no son detectadas en las células gástricas infectadas al no estar expuestas. Otros estudios han demostrado que la vaina flagelar impide el reconocimiento de las flagelinas por parte de las células dendríticas a través de los receptores de tipo TLR5, que pertenecen a la familia de receptores tipo Toll y participan en el reconocimiento de una gran cantidad de flagelinas bacterianas.^{8,19,21}

En este proceso de colonización también juega un papel fundamental la ureasa sintetizada por *H. pylori*. Esta enzima hidroliza la urea en dióxido de carbono y amoníaco, el cual neutraliza la acidez gástrica proporcionando un ambiente favorable (pH casi neutro) alrededor de las células bacterianas. El dióxido de carbono también contribuye a mantener neutro el pH del periplasma, al ser transformado en bicarbonato, gracias a la acción de la enzima anhidrasa α -carbónica periplásmica, mecanismo denominado "aclimatación ácida". Ambos compuestos, amoníaco y bicarbonato, actúan como amortiguadores y neutralizan el ambiente periplásmico y citoplasmático.^{18,19,22}

Cabe mencionar que el aumento del pH provoca una disminución en la viscosidad de la capa mucoide, la cual cambia su estado de gel a una solución viscosa, contribuyendo así a facilitar el desplazamiento de la bacteria (Huang et al., 2016).

La urea ingresa al citoplasma bacteriano a través de canales localizados en la membrana interna, llamados canales de urea dependientes de pH o protones (canales Urel). Los canales solo se encuentran abiertos cuando las condiciones de pH son ácidas (pH inferior a 5); por el contrario, si el pH es cercano a la neutralidad, los canales se cierran para evitar que la conversión de urea aumente demasiado el pH citoplasmático y periplásmico, condiciones que pueden resultar letales para la bacteria. Este es uno de los mecanismos más importantes en el control la actividad ureasa.²³⁻²⁵

Por otro lado, la producción de amoníaco altera las uniones entre las células epiteliales, afecta la integridad celular y lesiona el epitelio gástrico. Mientras que el dióxido de carbono protege la bacteria de la actividad bactericida de algunas sustancias que se liberan durante el proceso inflamatorio y de la muerte intracelular dentro de los fagolisosomas de las células fagocitarias.¹⁸

Una vez que *H. pylori* ha colonizado la capa de mucosa que recubre al epitelio gástrico, los procesos de colonización de la superficie epitelial dependerán de los demás factores de virulencia de la bacteria. Entre estos factores juegan un papel fundamental las adhesinas y las proteínas de membrana, las cuales permiten la interacción con las células epiteliales, que evita que el microorganismo sea removido por los movimientos ocasionados por el peristaltismo, el vaciado gástrico o el desprendimiento de la mucosa gástrica. Se han identificado proteínas de membrana externa, que actúan como adhesinas y que establecen fuertes uniones entre la bacteria y las células epiteliales de la mucosa gástrica. Se estima que aproximadamente el 4 % del genoma de *H. pylori* codifica este tipo de proteínas,^{9,26} entre las que se destacan las siguientes:

a. Adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo (BabA)

Esta adhesina, codificada por el gen babA2, se une al antígeno fucosilado ABO/ Lewis b presente en la superficie de los glóbulos rojos y las células del epitelio gástrico, interacción que facilita la colonización.^{27,28} Además, la adhesión de BabA a sus receptores activa señales intracelulares que mejoran la capacidad del sistema de secreción de tipo IV (complejo proteico que usan algunas bacterias para inyectar a través de las membranas plasmática de las células infectadas ADN y otras macromoléculas) para establecer una conexión con las células de hospedador. También activa señales que aumentan la transcripción de genes, cuyos productos estimulan una fuerte respuesta inflamatoria, que con el tiempo puede dar origen a transformaciones precancerosas y el desarrollo de metaplasia intestinal.^{7,28}

b. Adhesina de unión al ácido siálico (SabA)

H. pylori también se une a la mucina gástrica y a las células epiteliales por medio de la adhesina SabA, codificada por el gen sabA. Esta proteína se une a los antígenos sialil-Lewisx y sialil-Lewisa, que se encuentran frecuentemente en tejidos de la mucosa gástrica infectada e inflamada. La inflamación provoca alteraciones en la glucosilación de la mucosa gástrica y un aumento en la expresión de los antígenos sialil-Lewisx, lo que estimula una mayor y mejor adherencia de *H. pylori* mediada por SabA.^{9,29,30} La expresión del gen sabA varía en respuesta a las variaciones de las condiciones del estómago y de las diferentes regiones del epitelio gástrico; esto permite a *H. pylori* adaptarse, no solamente a la respuesta inmunológica, sino también a los diferentes microambientes. Se trata entonces de un mecanismo de regulación que asegura la colonización y la infección por un largo plazo. La activación de los neutrófilos en el infiltrado gástrico se inicia mediante la unión de la adhesina SabA a los receptores presentes en los mismos.³⁰

c. Proteína inflamatoria externa (OipA)

Es una proteína de la membrana externa de *H. pylori*, que inicialmente se identificó por su capacidad para generar una respuesta pro-inflamatoria y es codificada por el gen oipA.^{28,31} Las cepas que expresan *OipA* han sido asociadas con pacientes que presentan un mayor daño en la mucosa, desarrollo de gastritis crónica y cáncer gástrico. Otros estudios han reportado que los pacientes colonizados con cepas que expresan proteínas funcionales *OipA*, tienen mayor riesgo de desarrollar úlceras pépticas; esto se asocia al hecho de que esta proteína induce a las células del epitelio a sintetizar citocinas y quimiocinas, como la IL-8, que son potentes agentes quimiotácticos y activadores de neutrófilos, estimulando además la angiogénesis.^{32,33}

H. pylori puede inducir y desarrollar enfermedades gastrointestinales de diferentes estadios o niveles de gravedad. En base a estudios de epidemiología molecular, se ha demostrado que las cepas que portan genes que codifican para los factores de virulencia relacionados con mecanismos de patogenicidad, se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con manifestaciones clínicas.³⁴ Estos factores alteran la célula gástrica que pueden causar desestabilización de las uniones intercelulares, generar señales proinflamatorias, desregular el ciclo celular y activar oncogenes. Entre dichos factores se distinguen los siguientes:

La Isla de Patogenicidad cag (PAI cag)

Se trata de un segmento de ADN que se encuentra en el cromosoma de algunas cepas de *H. pylori*, tiene una longitud de aproximadamente 40 kb, y contiene 32 genes en su mayoría relacionados con la manifestación de la virulencia. Este fragmento se incorpora al genoma bacteriano a través de un mecanismo de transferencia horizontal de genes. Los genes de la PAI cag se expresan en respuesta a algunas señales ambientales, como las variaciones en el nivel de oxígeno y el pH.³⁵⁻³⁷ La PAI cag contiene los genes

que codifican para las proteínas que forman el sistema de secreción tipo IV, a través del cual la bacteria puede inyectar proteínas efectoras (como la denominada CagA) en el citoplasma de las células gástricas. Además, contiene los genes que codifican para proteínas que inducen la producción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-8. Las cepas que no han incorporado la PAI cag a sus genomas generalmente colonizan la capa mucoide sin causar daño en los tejidos, mientras que aquellas que si la portan se adhieren fuertemente a las células del epitelio gástrico, y tienen mayor capacidad de infiltrar células inflamatorias del epitelio.³⁷

Antígeno asociado a citotoxina A (CagA)

Esta proteína, cuyo gen se asocia a la PAI cag, es inyectada a las células epiteliales a través del sistema de secreción tipo IV. Una vez allí, CagA activa diversas vías de señalización pro-oncogénicas e inactiva algunas vías supresoras de tumores. También puede modificar la actividad de proteínas que regulan la estructura del citoesqueleto, induciendo cambios morfológicos en las células epiteliales e incluso alterando las uniones entre ellas. Esto último origina una pérdida de la adhesión celular, que promueve la transición mesenquimatosa epitelial mediante la activación de la vía de señalización YAP, una proteína oncogénica (“The Helicobacter pylori Cag Pathogenicity Island Protein CagI is Associated with the Function of T4SS | SpringerLink,” n.d.). Esto último es considerado una fase característica de la transformación tumoral. Las evidencias provenientes de estudios en modelos biológicos y completados con estudios de epidemiología molecular, han demostrado que pacientes portadores de cepas CagA+ tienen un mayor riesgo a desarrollar cáncer gástrico; estos datos han llevado a afirmar que la virulencia de las diferentes cepas de *H. pylori* dependen de la capacidad de producir o no la proteína CagA.^{35,38,39}

Por otro lado, estudios recientes han demostrado que la proteína CagA modifica el ciclo celular, promoviendo la proliferación. El mecanismo propuesto es que la proteína CagA promueve la expresión del gen *reg3*, que regula el paso de G1/S del ciclo celular, mediado por el complejo CDK4/ciclina D1, modificando el ciclo celular y estimulando el crecimiento celular, mecanismo puede estar relacionado con la formación de tumores y cáncer gástrico.³⁹⁻⁴¹

Gen A de citotoxina vacuolizante (vacA)

El gen *vacA* es el segundo factor de virulencia más estudiado en *H. pylori* y codifica para la toxina VacA. Esta toxina posee dos dominios: uno de ellos (p33) se une a receptores en la membrana de la célula de epitelio, mientras que el otro (p55) puede insertarse en bicapa lipídica formando poros que pueden causar diferentes alteraciones en las células gástricas, a través de la formación de vacuolas en distintos compartimientos intracelulares. Además de la formación de vacuolas, la toxina VacA induce diferentes actividades celulares como la salida del citocromo c de las mitocondrias, que a su vez conduce a la apoptosis celular, acompañada de una respuesta pro-inflamatoria.^{34,42-44}

Proteína activadora de neutrófilos (HP-NAP)

La proteína codificada por el gen *napA* atrae y activa neutrófilos, que a su vez estimulan a los monocitos para que produzcan IL-12 e IL-23. Además, la HP-NAP favorece la formación de coágulos e inhibe la degradación de fibrina por los monocitos.⁴⁵ En respuesta a estos estímulos, los neutrófilos liberan grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno, fenómeno que se conoce como “explosión oxidativa”. La presencia de este factor de virulencia se asocia a gastritis crónica e infiltración de neutrófilos y células mononucleares en la mucosa gástrica.¹⁰

Los daños producidos en las células de la capa del epitelio gástrico liberan proteínas de la matriz extracelular. Estos cambios estructurales le dan acceso a la bacteria a la membrana basal. En un principio se pensaba que *H. pylori* no invadía células epiteliales; sin embargo, numerosos estudios *in vitro* han demostrado que es un microorganismo con capacidad para invadir y proliferar en el interior de las células del hospedador. Este proceso depende de la cepa que esté colonizando el epitelio y del tipo de células del hospedador, razón por la cual, se le considera un patógeno intracelular especial. La invasión se produce en gran medida gracias a la respuesta inmunológica innata, que forma vesículas fagocíticas que permiten que la bacteria se internalice en la célula hospedadora sin que sean posteriormente digeridas en el fagolisosoma. Por el contrario, las vesículas actúan como una barrera que protege a las bacterias, lo que permite que cumplan su ciclo celular, salir e infectar nuevas células. Todos estos resultados explican, entre otras cosas, la evasión a la respuesta inmunológica y las infecciones crónicas.⁴⁶

5 Conclusiones

El proceso de colonización e infección de las células del epitelio gástrico por parte de *H. pylori* depende de una serie de factores de virulencia. Entre estos factores destacan la presencia de flagelos, la producción de ureasa, la expresión de adhesinas y proteínas de membrana que permiten que *H. pylori* atraviese la capa de moco que recubre el epitelio, se adapte a la acidez que impera en el estómago y, por último, se adhiera fuertemente a la superficie epitelial. Los daños producidos en el epitelio gástrico dependerán de la presencia de factores de virulencia relacionados con la patogenicidad, tales como la isla de patogenicidad cag que contiene los genes que codifican para el sistema de secreción tipo IV. Este último es la estructura a través de la cual *H. pylori* inyecta macromoléculas al citoplasma de la célula hospedadora. Entre estas macromoléculas destaca CagA, una proteína íntimamente relacionada con el desarrollo de patologías gástricas, al ser la responsable de activar diversas vías de señalización pro-oncogénicas e inactivar algunas vías supresoras de tumores. Por último, la capacidad de algunas cepas de *H. pylori* de invadir células epiteliales le permiten evadir el sistema inmunológico y establecer infecciones crónicas.

6 Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

7 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros de otro tipo.

8 Consentimiento Informado

Los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes para la investigación, la publicación del caso y sus imágenes.

Referencias Bibliográficas

- Lehours P. Actual diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 2018 jul;64(3).
- Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(S1):e12514.
- Kusters JG, Vliet AHMv, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006 jul;19(3):449-90.
- Ofori EG, Adinortey CA, Bockarie AS, Kyei F, Tagoe EA, Adinortey MB. *Helicobacter pylori* Infection, Virulence Genes' Distribution and Accompanying Clinical Outcomes: The West Africa Situation. *BioMed Research International*. 2019 dec;2019.
- Nejati S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microbial Pathogenesis*. 2018 apr;117:43-8.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Brito BBd, Silva FAFd, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2019 oct;25(37):5578-89.
- Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Current Microbiology*. 2017 jul;74(7):863-9.
- Dunne C, Dolan B, Clyne M. Factors that mediate colonization of the human stomach by *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 may;20(19):5610-24.
- Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomedical Journal*. 2016 feb;39(1):14-23.
- Vidal CEB, Gutiérrez-Escobar AJ, Robayo LPC. Membrana externa de *Helicobacter pylori* y su papel en la adhesión al epitelio gástrico. 2015:20.
- Suárez Guerrero JL, Reyes Vera GC, Herreros Rosas LdM. *Helicobacter pylori*: review of physiologic and patologic aspects. *Medicas UIS*. 2011 dec;24(3):275-82.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología médica*. Elsevier Health Sciences; 2017.
- Brooks GF, Blengio Pinto JR. Jawetz, Melnick y Adelberg: *Microbiología médica*. México: McGraw Hill; 2011.
- Rojas MAB, Escobar AJG. *Helicobacter Pylori*: Vías de transmisión. *Medicina*. 2017 sep;39(3):210-20.
- Arias BLA, Echeverry PTU, Nuñez CFG, Pérez JFB. Manifestaciones extraintestinales de la infección por *Helicobacter Pylori*: un enfoque en las patologías cardiovasculares. *Archivos de Medicina (Col)*. 2017;17(2):445-57.
- Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. *Toxins*. 2017 mar;9(3).
- Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins*. 2019 nov;11(11):677.
- Huang Y, Wang Ql, Cheng Dd, Xu Wt, Lu Nh. Adhesion and Invasion of Gastric Mucosa Epithelial Cells by *Helicobacter pylori*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2016 nov;6.
- Martínez LE, Hardcastle JM, Wang J, Pincus Z, Tsang J, Hoover TR, et al. *Helicobacter pylori* strains vary cell shape and flagellum number to maintain robust motility in viscous environments. *Molecular Microbiology*. 2016 jan;99(1):88-110.
- Zarei M, Mosayebi G, Khansarinejad B, Abtahi H. Antigenic and immunogenic evaluation of *Helicobacter pylori* FlaA epitopes. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2017 aug;20(8):920-6.
- Miller EF, Maier RJ. Ammonium metabolism enzymes aid *Helicobacter pylori* acid resistance. *Journal of Bacteriology*. 2014;196(17):3074-81.
- Merino E, Flores-Encarnación M, Aguilar-Gutiérrez GR. Functional interaction and structural characteristics of unique components of *Helicobacter pylori* T4SS. *The FEBS Journal*. 2017;284(21):3540-9.
- Wen Y, Scott DR, Vagin O, Tokhtaeva E, Marcus EA, Sachs G. Measurement of Internal pH in *Helicobacter pylori* by Using Green Fluorescent Protein Fluorimetry. *Journal of Bacteriology*. 2018 jul;200(14).
- Scott DR, Marcus EA, Wen Y, Singh S, Feng J, Sachs G. Cytoplasmic histidine kinase (HP0244)-regulated assembly of urease with UreI, a channel for urea and its metabolites, CO₂, NH₃, and NH₄(+), is necessary for acid survival of *Helicobacter pylori*. *Journal of Bacteriology*. 2010 jan;192(1):94-103.
- Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World Journal of Gastroenterology*. 2019 sep;25(33):4870-84.
- Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *Journal of Biomedical Science*. 2018 sep;25(1):68.
- Menezes da Costa D, Dos Santos Pereira E, Barem Rabenhorst S. What exists beyond cagA and vacA? *Helicobacter pylori* genes in gastric diseases. *World Journal of Gastro-*

- enterology. 2015 oct;21(37):10563-72.
29. Alzahrani S, Lina TT, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cells. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 sep;20(36):12767-80.
 30. Benktander J, Barone A, Johansson MM, Teneberg S. *Helicobacter pylori* SabA binding gangliosides of human stomach. *Virulence*. 2018;9(1):738-51.
 31. Horridge DN, Begley AA, Kim J, Aravindan N, Fan K, Forsyth MH. Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathogens and Disease*. 2017 nov;75(8).
 32. Braga LLBC, Batista MHR, de Azevedo OGR, da Silva Costa KC, Gomes AD, Rocha GA, et al. oipA status of *Helicobacter pylori* is associated with gastric cancer in North-Eastern Brazil. *BMC cancer*. 2019 jan;19(1):48.
 33. Chmiela M, Kupcinkas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(S1):e12638.
 34. Abadi ATB, Perez-Perez G. Role of dupA in virulence of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology*. 2016 dec;22(46):10118-23.
 35. Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Related Gastrointestinal Diseases from Molecular Epidemiological Studies; 2012.
 36. Jiménez FT, Bayona CT. Fisiopatología molecular en la infección por *Helicobacter pylori*. *Salud Uninorte*. 2016;32(3):500-12.
 37. Wang X, Ling F, Wang H, Yu M, Zhu H, Chen C, et al. The *Helicobacter pylori* Cag Pathogenicity Island Protein CagI is Associated with the Function of T4SS. *Current Microbiology*. 2016;73(1):22-30.
 38. Wang H, Han J, Chen D, Duan X, Gao X, Wang X, et al. Characterization of CagI in the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Current Microbiology*. 2012 feb;64(2):191-6.
 39. Valenzuela MA, Canales J, Corvalán AH, Quest AF. *Helicobacter pylori*-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 dec;21(45):12742-56.
 40. Li N, Feng Y, Hu Y, He C, Xie C, Ouyang Y, et al. *Helicobacter pylori* CagA promotes epithelial mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via triggering oncogenic YAP pathway. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2018 nov;37(1):280.
 41. Idowu A, Mzukwa A, Harrison U, Palamides P, Haas R, Mbao M, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and its virulence genes (cagA, dupA, and vacA) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa. *BMC Gastroenterology*. 2019 may;19(1):73.
 42. Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* virulence and cancer pathogenesis. *Future oncology (London, England)*. 2014 jun;10(8):1487-500.
 - Linn AK, Samainukul N, Sakdee S, Angsuthanasombat C, Katzenmeier G. A *Helicobacter pylori* Vacuolating Cytotoxin A: Mouse DHFR Fusion Protein Triggers Dye Release from Liposomes. *Current Microbiology*. 2018 feb;75(2):223-30.
 - Pyburn TM, Foegeding NJ, González-Rivera C, McDonald NA, Gould KL, Cover TL, et al. Structural organization of membrane-inserted hexamers formed by *Helicobacter pylori* VacA toxin. *Molecular microbiology*. 2016 oct;102(1):22-36.
 - Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014 sep;20(36):12781-808.
 - Vázquez-Jiménez FE, Torres J, Flores-Luna L, Cerezo SG, Camorlinga-Ponce M. Patterns of Adherence of *Helicobacter pylori* Clinical Isolates to Epithelial Cells, and its Association with Disease and with Virulence Factors. *Helicobacter*. 2016 feb;21(1):60-8.

