

Coevolución genética *Homo sapiens-Helicobacter pylori* y sus implicaciones en el desarrollo del cáncer gástrico: una revisión sistemática

A Systematic Review of Genetic Coevolution of *Homo Sapiens* and *Helicobacter Pylori*: Implications for Development of Gastric Cancer

Alix Andrea Guevara T.,¹ Ángel Criollo R.,¹ John Jairo Suarez O.,¹ Mabel Elena Bohórquez L., MD,¹ María Magdalena Echeverry de Polanco, PhD.¹

¹ Grupo de Investigación Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones, Facultad de Ciencias, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Tolima, Colombia.

Fecha recibido: 03-11-15
Fecha aceptado: 01-11-16

Resumen

Helicobacter pylori (*H. pylori*), clasificada como carcinógeno tipo I para cáncer gástrico (CG), ha acompañado al hombre al menos desde hace 116 000 años. Los conocimientos de las fuerzas evolutivas que modulan el rol de esta bacteria en el desarrollo del espectro de enfermedades gástricas son aún escasos. Esta revisión sistemática recopila artículos que reportan un proceso de coevolución, relacionan los componentes ancestrales huésped-hospedero y describen mecanismos adaptativos de *H. pylori* al entorno gástrico humano, con el fin de comprender si el proceso de coevolución modula la patogenicidad de la bacteria y el desarrollo de enfermedades gástricas. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas: MEDLINE (OvidSP), Scopus (ScienceDirect), Scielo y Tree of Science (ToS); términos de búsqueda: “stomach”, “cancer”, “neoplasms”, “ethnicity”, “evolution”, “genetics”, “ancestry” y “*Helicobacter pylori*”. Idiomas: inglés y español. Los datos fueron filtrados por un revisor utilizando un formulario estándar de extracción y posteriormente revisados por otro. El riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los estudios fueron evaluadas con el programa: *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP). Del total de 1584 estudios, 36 cumplieron los criterios de inclusión. Los factores más relevantes en el desarrollo del espectro de enfermedades asociadas con la infección por *H. pylori* son: la disrupción en el proceso de coevolución entre la bacteria y su huésped humano –por la transferencia horizontal de segmentos de genes que no han evolucionado con sus anfitriones–; las sustituciones de aminoácidos; la fijación y la selección positiva principalmente en las regiones hipervariables.

Palabras clave (DeCs)

Helicobacter pylori, evolución, neoplasias gástricas, flujo genético.

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is classified as carcinogen type I for gastric cancer (GC). Although it has accompanied man for at least 116,000 years, knowledge of the evolutionary forces that modulate the role of this bacterium within the development of the spectrum of gastric diseases is still scarce. This systematic review compiles articles that report a process of coevolution process, relate host-host ancestral components, and describe *H. pylori*'s mechanisms of adaptation to the human gastric environment in order to understand if coevolution has modulated the pathogenicity of these bacteria and the development of gastric diseases. A systematic search was carried out in MEDLINE (OvidSP), Scopus (ScienceDirect), Scielo and Tree of Science (ToS). The following search terms were used: “Stomach”, “Cancer”, “Neoplasms”, “Ethnicity”, “Evolution”, “Genetics”, “Ancestry” and “*Helicobacter pylori*”, and searches were conducted in both English and Spanish. The data were filtered by one reviewer using a standard extraction form and then reviewed by another. The risk of bias and the methodological quality of the studies were evaluated using the Critical Appraisal Skills Program (CASP). Thirty-six of the total 1,584 studies found met the inclusion criteria. The most relevant factors in the development of the spectrum of diseases associated with *H. pylori* infection are amino acid substitutions, binding and positive selection mainly in the hypervariable regions, and disruption of the coevolution process between the bacteria and their human hosts as the result of horizontal transfer of gene segments that did not evolve with their host.

Keywords (DeCs)

Helicobacter pylori, evolution, gastric neoplasms, genetic flow.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es el quinto en el mundo, después del de pulmón, mama, colorrectal y próstata. En los hombres, la tasa de incidencia duplica la de las mujeres. En 2012 se estimaron 952 000 nuevos casos de CG (6,8%); de este número, el 70% procede de países en desarrollo, predominantemente China (40%) GLOBOCAN (2012; http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). En América Latina, la incidencia y la mortalidad varían geográfica y étnicamente. Las mayores tasas corresponden a las zonas montañosas del Litoral Pacífico, incluidos Chile, Ecuador, Perú, Costa Rica y Colombia (1, 2). Las variaciones interpoblacionales y étnicas en la progresión de la enfermedad pueden atribuirse a factores de riesgo tanto ambientales, como genéticos, de origen somático o germinal (3, 4).

La bacteria *Helicobacter pylori* coevoluciona con el hombre desde su origen y es muy común en el microbioma intestinal –infecta a más del 50% de la población mundial y contribuye en un ~20% al desarrollo de enfermedades gástricas y CG (4, 7, 12-14). Desde 1994, es considerada por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) como un carcinógeno tipo I, por ser la principal causa de cáncer relacionada con la infección en hombres y la segunda en mujeres después del cáncer de cuello uterino (1, 8). Los genes de virulencia bacteriana (*cagA*, *vacA* y *oipA*) activan vías inflamatorias y producen especies reactivas de oxígeno y compuestos nitrosos que afectan la estabilidad del ADN (8, 15, 16). Para el 2008, la fracción CG de no cardias generado por esta infección fue del ~89% (~780 000 casos), equivalente al 39% de los 2 millones de casos de cáncer atribuibles a agentes infecciosos y al 6,2% de los 12,7 millones de casos nuevos reportados (10).

Dado que la filogenia étnico-geográfica de este patógeno se define con cepas específicas para grandes áreas continentales y patrones geográficos de diversidad genética, paralelos a los de la diversidad humana (1, 3-12), algunos estudios sugieren que las interacciones entre el genoma del huésped-patógeno, la disrupción en el proceso de coevolución por infección con cepas de origen ancestral distinto al del huésped, la transferencia horizontal de segmentos de genes que no han coevolucionado con sus anfitriones y la selección positiva de cepas introducidas podrían generar una alteración de la selección para virulencia y perturbar el proceso de coevolución, lo que explicaría las altas tasas de incidencia de CG en poblaciones humanas con alta diversidad genética como la colombiana, que posee una mezcla genética compleja de diferentes proporciones –amerindia, europea y africana–, debida a un proceso reciente de mezcla intercontinental (17).

Esta revisión sistemática pretende contribuir al conocimiento de las interrelaciones y fuerzas evolutivas que modu-

lan el rol de la bacteria en el desarrollo del espectro de las enfermedades gástricas y la etiología del CG, a través del análisis de los resultados de trabajos que describen los mecanismos adaptativos de *H. pylori* al entorno gástrico humano, reportan procesos coevolutivos huésped-hospedero y relacionan componentes ancestrales y patogénicos de la bacteria como factores determinantes en el desarrollo del CG.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategias de búsqueda

Se incorporaron: la declaración PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>), las bases de datos MEDLINE (OvidSP), Scopus (ScienceDirect), Scielo y el *software* Tree of Science – ToS (www.mytreeofscience.com) y los términos de búsqueda “*stomach*”, “*cancer*”, “*neoplasms*”, “*ethnicity*”, “*evolution*”, “*genetics*”, “*ancestry*” y “*Helicobacter pylori*” (tabla 1). EL DOI de los artículos se verificó en <http://www.doi.org/>.

Criterios de inclusión y exclusión

- Inclusión: estudios de poblaciones humanas, en inglés y español, ensayos controlados, aleatorizados y revisiones de: (I) ancestría y diversidad genética de *H. pylori*; (II) coevolución de *H. pylori*-*Homo sapiens*; (III) mecanismos genéticos de adaptación de *H. pylori* al huésped, como factores determinantes en el desarrollo de CG.
- Exclusión: (I) experimentos clínicos de medicamentos y vacunas; (II) comparación de tratamientos o dietas en pacientes; (III) reportes de casos; (IV) síndromes; (V) comentarios y editoriales. Los datos de diseño y resultados del estudio fueron extraídos de acuerdo con el acrónimo PICO (tabla 2).

Los documentos de texto completo fueron evaluados independientemente por dos revisores. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso, con la participación de un tercer autor cuando fue necesario (figura 1).

Mapa de distribución de ancestría

Las secuencias (MLST) de 7 genes constitutivos (*atpA*, *efp*, *mutY*, *PPA*, *trpC*, *ureI* y *yphC*), correspondientes a 325 aislados de *H. pylori* (anexo 1), reportados en la base de datos de PubMLST (<http://pubmlst.org/>), fueron empleadas para realizar el mapa de distribución de las cepas de *H. pylori* en el programa INKSCAPE (<https://inkscape.org/es/>). Los aislados fueron seleccionados de tal forma que incluyeran los siete continentes.

Tabla 1. Combinación de los términos de búsqueda empleados

Base de datos	MeSh	Número de artículos*
MEDLINE (vía OvidSP)	Stomach AND Neoplasms AND Genetics AND <i>Helicobacter Pylori</i>	1058
	Phylogeography AND Gastric Cancer AND <i>Helicobacter Pylori</i>	3
	Ethnicity AND Gastric Cancer AND <i>Helicobacter Pylori</i>	128
	Ancestry AND Gastric Cancer AND <i>Helicobacter Pylori</i>	159
	Evolution AND Gastric Cancer AND <i>Helicobacter Pylori</i>	64
	Evolution AND Gastric Cancer AND <i>Helicobacter Pylori</i> AND Geography	4
	Evolution AND Gastric Cancer AND <i>Helicobacter Pylori</i> AND Strains	31
Scopus (ScienceDirect)	Stomach AND Neoplasms AND Genetics AND <i>Helicobacter Pylori</i>	23*
Scielo	Stomach AND Cancer AND Genetics AND <i>Helicobacter Pylori</i>	34
Tree of Science - ToS	Stomach AND Neoplasms AND Genetics AND <i>Helicobacter Pylori</i>	80
Número total de artículos		1584

* Los resultados fueron obtenidos aplicando los criterios de exclusión: *years, species y Languages*.

* La búsqueda se limitó a las áreas: *Biochemistry, Genetics y Molecular biology*.

Tabla 2. Criterios de inclusión según el acrónimo PICO*

Indicadores PICO	Resultados de acuerdo con PICO
Diseño	Ensayos controlados, aleatorizados y revisiones
Población	Pacientes con CG, Controles y <i>H. pylori</i>
Intervención	Ninguna en los pacientes
Comparación	Los estudios y las revisiones fueron clasificadas y comparadas
Resultados	Ancestría y diversidad genética de <i>H. pylori</i> Coevolución de <i>H. pylori-Homo sapiens</i> y su relación con el desarrollo de CG Mecanismos genéticos de <i>H. pylori</i> para adaptarse al huésped humano

CG: cáncer gástrico.

* Proceso PICO: acrónimo para definir al paciente o a la población (P), la intervención (I), la comparación (C) y el resultado(s) (O).

Evaluación de la calidad

En los estudios diagnósticos, ensayos controlados aleatorizados y revisiones, la evaluación de calidad fue llevada a cabo mediante el *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) (<http://www.casp-uk.net/casp-tools-checklists>). Fue establecida una puntuación mínima de inclusión de 6\10, determinada por dos autores, basada en el análisis del texto de la versión publicada.

El estudio se soportó en publicaciones de alta calidad metodológica (88,9%, entre 8 y 10 puntos). La puntuación media fue de 8,33. Ninguna publicación fue inferior de 7,5.

RESULTADOS

Para el análisis comparativo fueron seleccionados 36 estudios, de los cuales 11 (30,55%) relacionan aspectos de ancestría y diversidad genética huésped-hospedero con el desarrollo de lesiones gástricas (9, 16, 18-25) (tabla 3); 10

(27,77%) reportan mecanismos de adaptación de la bacteria (5, 11, 14, 26-33) (tabla 4); finalmente, 15 (41,66%) relacionan aspectos coevolutivos de *H. pylori-Homo sapiens* como factores determinantes en el desarrollo del CG (1-4, 6-8, 12, 13, 15, 34-38) (tabla 5). El 78% de los estudios corresponde a publicaciones en revistas estadounidenses y del Reino Unido y un 69,44% fue publicado entre el 2010 y el 2015. Los estudios de diagnóstico corresponden al 69,44% y las revisiones, al 30,56%.

La infección por *H. pylori* generalmente se adquiere durante la infancia por vía oral o fecal-oral a través del agua, los alimentos y las heces; en las familias, la transmisión requiere contacto íntimo. La presencia de *H. pylori* varía significativamente entre regiones. En los países en desarrollo hay reportes de tasas de incidencia más altas por malas condiciones de higiene, agua, alimentos contaminados y promiscuidad (4, 6, 9, 16, 18, 39).

Los estudios epidemiológicos coinciden en que *H. pylori* es: un carcinógeno tipo I, el agente etiológico más impor-

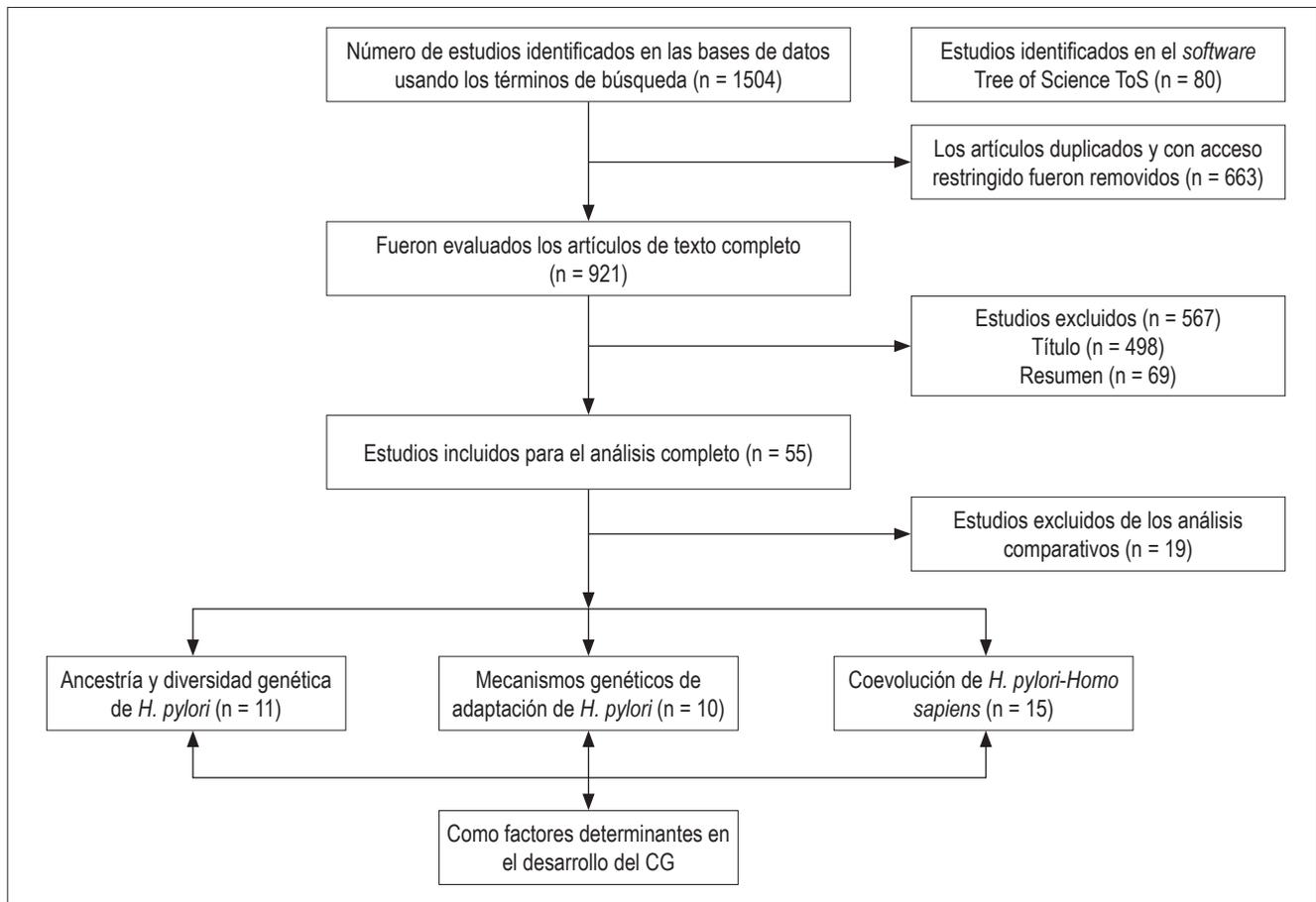


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión sistemática. CG: cáncer gástrico.

tante asociado con gastritis, que induce una respuesta inflamatoria, genera lesiones secuenciales preneoplásicas en la mucosa gástrica asociadas con el desarrollo de úlcera gastroduodenal, gastritis atrófica, displasia, CG y linfoma MALT (7, 11, 12, 14, 37). La colonización por *H. pylori* podría conferir protección contra la tuberculosis a través de la inducción de interferones antagonicos para el agente causal, *Mycobacterium tuberculosis* (39).

Las diferencias entre la prevalencia de la infección y la incidencia de CG en África, Malasia, India, China, Colombia y Costa Rica estarían explicadas por la interacción de factores genéticos huésped-hospedero y ambientales, tales como la secreción de citocinas (IL-1 y IL-8) en el huésped y la inducción de las señales proinflamatorias por la expresión de toxinas, especialmente *cagA*, *vacA*, y el origen filogeográfico en la bacteria (2, 8, 22, 36).

En Colombia, los pacientes de la zona de alto riesgo – departamento de Nariño– infectados con la bacteria *H. pylori*, positivos para *cagA* y *vacA* s1/ml, presentan un mayor grado de severidad de las alteraciones histopatológi-

cas con respecto a las zonas de bajo riesgo –Costa Pacífica Colombiana– debido a aumentos en la expresión de la proteína *cagA*, en la expresión de la enzima espermina oxidasa (SMOX) y a una disminución de la apoptosis en las cepas de origen filogeográfico europeo, en comparación con las de origen africano (22, 36, 40).

Origen y edad de asociación

Según el 46,1% de los estudios, *H. pylori* es una de las bacterias más antiguas del microbioma intestinal, que coevoluciona con el *Homo sapiens* desde su origen y durante las migraciones fuera de África, por lo que presenta una filogenia geográfica y étnicamente definida con cepas específicas para grandes áreas continentales y patrones geográficos de diversidad genética paralelos a la diversidad humana (3, 4, 8, 12, 13, 15, 16, 35, 39). La variación genética en *H. pylori* tiene más poder discriminatorio en la determinación de las antiguas migraciones en la región de Ladakh del norte de la India y en el Pacífico (expansión austronesia), que los mar-

Tabla 3. Resumen de los estudios que informan de la ancestría, diversidad genética huésped- hospedero y su relación con el desarrollo de CG

Autores, año	Diseño	Resultados
de Sablet et al, 2011 (18)	Diagnóstico	<i>hpEuropa</i> es altamente predictiva de un aumento de las lesiones histológicas premalignas y daños en el ADN epitelial, mientras <i>hpAfrica</i> se asocia con la gravedad reducida de estos parámetros en las poblaciones colombianas
Devi et al, 2006 (19)	Diagnóstico	<i>hpEuropa</i> predomina en las cepas nativas del Perú. La isla <i>cagPAI</i> , presente en <i>hpEuropa</i> , fue transferida a las cepas <i>hspAmerindia</i> durante décadas de colonización
Devi et al, 2007 (25)	Diagnóstico	Las cepas de <i>H. pylori</i> en la India comparten orígenes ancestrales con sus homólogos europeos. La no existencia de otras subpoblaciones, como <i>hpAfrica</i> y <i>hpEastAsia</i> en la población estudio, sugiere que <i>hpEuropa</i> tiene una ventaja adaptativa en la colonización del nicho gástrico, que deja por fuera de competencia a otras cepas
Domínguez-Bello et al, 2008 (20)	Diagnóstico	La diversidad genética bacteriana está vinculada con el éxito en la colonización de su anfitrión. <i>hspAmerindia</i> presenta una baja diversidad genética con respecto a <i>hpEuropa</i> . Es posible que <i>hspAmerindia</i> tienda a desaparecer, dado que carecen de la diversidad necesaria para sobrevivir y competir con las cepas más diversas, traídas por anfitriones no amerindios
Kersulyte et al, 2010 (21)	Diagnóstico	<i>hspAmerindia</i> , presente en los habitantes del pueblo Shima, desciende de los asiáticos que llegaron a América hace unos 15 000 años y ha sido desplazada de forma sustancial por <i>hpEuropa</i> en las comunidades menos aisladas del Perú
Latifi-Navid et al, 2010 (16)	Diagnóstico	Las relaciones biogeográficas de <i>H. pylori</i> son probablemente el resultado de la transmisión intrafamiliar combinada con el reciclaje dentro de las comunidades locales. Varios factores de virulencia de <i>H. pylori</i> , que incluyen <i>cagA</i> y <i>vacA</i> , varían su frecuencia según el grupo étnico
Martínez et al, 2013 (22)	Diagnóstico	Las cepas <i>cagA+</i> y <i>vacA</i> s1/m1 generan lesiones gástricas con un grado de severidad significativamente mayor en las zonas de alto riesgo de CG en comparación con las de riesgo bajo en Colombia
Miftahussurur et al, 2015 (23)	Diagnóstico	<i>hpEuropa</i> genera una inflamación gástrica mayor en la población de Nepal que <i>hpAsia2</i> . La diferencia en la infección entre los países no es suficiente para explicar la diferencia en la incidencia de CG a nivel mundial
Shiota et al, 2014 (9)	Diagnóstico	<i>hpEuropa</i> se asocia significativamente con la gravedad de las lesiones gástricas, pero es insuficiente para distinguir entre el riesgo de CG y úlcera duodenal en la región andina de Colombia. Las cepas <i>hpEuropa</i> en la población colombiana de estudio presentan una conexión filogenética con las cepas españolas
Yamaoka et al, 2002 (24)	Diagnóstico	<i>H. pylori</i> estaba presente en el Nuevo Mundo antes de la llegada de Colón. <i>H. pylori</i> cruzó el estrecho de Bering desde Asia al Nuevo Mundo en diferentes momentos

cadore genéticos humanos tradicionales, como la región hipervariable (HSV1) del ADN mitocondrial (6). La edad de asociación entre *H. pylori* y su huésped humano reportada en los estudios de coevolución oscila entre ~60 000 y ~116 000 años atrás (3, 4, 6-9, 13, 15, 29, 39). El reporte más antiguo de esta asociación data de 116 000 años (15).

Diversidad genética, filogenia geográfica y mecanismos de adaptación al huésped

De los estudios, 8 (30,7%) coinciden en que la diversidad de la bacteria tiende a disminuir al aumentar la distancia desde África, en consonancia con lo observado en las poblaciones humanas, y que la inusual flexibilidad genética intrapoblacional está dada por eventos de recombinación, una alta tasa de mutación y la inserción de fragmentos de ADN exógeno en el cromosoma bacteriano, que generan cambios genómicos y permiten la evolución de zonas de

plasticidad y mecanismos de regulación que modulan la expresión génica (4, 6, 7, 11, 16, 33).

La presión selectiva generada por la respuesta inmune del huésped –durante la infección aguda y crónica y durante la transmisión del patógeno entre anfitriones humanos– y la presencia de polimorfismos al interior de las cepas de *H. pylori* han generado cambios evolutivos en la filogenia bacteriana, principalmente en los genes implicados en la transferencia de electrones, el metabolismo redox y la reparación del ADN, tales como el del factor de elongación de la transcripción *nusA*. Las proteínas de unión HU (*hup*), que protegen la integridad del ADN; las proteínas activadas durante inanición (*DPS*), necesarias para la supervivencia durante el estrés ácido; los genes implicados en los patrones de metilación –mecanismo epigenético que regula la expresión génica y la plasticidad fenotípica–; los implicados en la cascada flagelar, que permiten la motilidad celular y la adhesión celular a la mucosa del estómago –factor clave

Tabla 4. Resumen de los estudios que informan mecanismos de coevolución genética huésped-hospedero

Autores, año	Diseño	Resultados
Atherton y Blaser, 2009 (5)	Revisión	<i>H. pylori</i> se ha adaptado a los seres humanos. La evolución de genes y los factores de virulencia evolucionan rápidamente a través de la mutación y la recombinación, cambiando la interacción bacteria-huésped
Carrol et al, 2004 (14)	Revisión	La recombinación libre entre las poblaciones de esta bacteria, los reordenamientos al interior de una cepa y la transferencia horizontal de secuencias genéticas extranjeras
Covacci et al, 1998 (26)	Revisión	La continua selección, transducción, transformación y conjugación, así como la transferencia horizontal de genes generan una disrupción en la estructura clonal y grupos estrechamente relacionados, pero diferentes, que se comportan como un cuasiespecies
Delgado-Rosado et al, 2011 (27)	Diagnóstico	La selección positiva de los genes de virulencia como, los dominios EPIYA, que modulan la carcinogenicidad del gen <i>cagA</i>
Duncan et al, 2013 (28)	Diagnóstico	Divergencia, diversificación por selección y selección positiva de proteínas de la envoltura celular, las proteínas implicadas en el metabolismo del ADN y factores de virulencia que generan una ventaja en la colonización del epitelio gástrico
Kawai, 2011 (29)	Diagnóstico	Evolución adaptativa mediante la diversificación proteoma y la selección a través de la modulación de la fidelidad de la traducción de proteínas implicadas en los procesos de colonización del nicho gástrico
Lara-Ramirez, 2011 (30)	Diagnóstico	La inversión y la duplicación de fragmentos invertidos contribuyeron a la creación de nuevos genes y familia de genes. La alta tasa de mutaciones homopolinucleotídicas, que son reversibles, generan pseudogenes que pueden ser transferidos horizontalmente entre cepas
Maldonado et al, 2011 (31)	Diagnóstico	La recombinación de ADN y la eficiencia de las cepas está modulada por los sistemas de restricción-modificación, en los que las diferencias en los sitios de reconocimiento cognadas y de metilasas activas determinarán la dirección y la frecuencia de flujo de genes
Sheh et al, 2013 (32)	Diagnóstico	Expresión diferencial de genes asociados con la motilidad, la patogenicidad y la adaptación al entorno de acogida, como los factores de virulencia <i>cagA</i> , <i>vacA</i> y <i>baba</i> , que se asocian con un aumento en la inflamación, la apoptosis celular y las lesiones gástricas
Torres-Morquencho, 2010 (11)	Diagnóstico	Eventos de recombinación, alta tasa de mutación y capacidad de integrar inusualmente pequeñas piezas de ADN exógeno en su cromosoma, impulsados por la deriva al azar o por las fuerzas selectivas y favorecidos por la separación geográfica de las poblaciones humanas. Una fuerte y significativa selección positiva en las regiones variables de <i>cagA</i> , <i>baba</i> y <i>oipA</i>
Linz et al, 2013 (33)	Diagnóstico	<i>H. pylori</i> es una de las especies bacterianas más diversa. Su extraordinariamente alta tasa de mutación (que se atribuye en parte a la falta de varios genes de reparación de mutación), la alta tasa de recombinación y la capacidad para formar reordenamientos genómicos aberrantes y para incorporar ADN no homólogo resultan en una notable diversidad bacteriana, incluso dentro de un único huésped

para el éxito de la colonización del estómago humano—; los genes implicados en el metabolismo del cobre, cadmio, zinc, cobalto (CADA) y níquel (Nixa y yhhG); y los implicados en la virulencia como *cagA*, *vacA* y *oipA*, que pueden ser seleccionados positivamente entre las poblaciones de *H. pylori* de diferentes orígenes geográficos (2, 4, 6, 7, 11, 23, 29, 33).

Evolución etnográfica y microevolución

Las sustituciones de aminoácidos, la fijación y la presión selectiva principalmente en las regiones de *cagA*, *Baba*, *hspA*, y *oipA*, varían entre las poblaciones de *H. pylori* de diferentes orígenes geográficos y muestran una asociación

étnica; por ejemplo, la región *vacA* s1c se asocia con las cepas del este de Asia, mientras que *vacA* s1b se encuentra en las cepas de España, Portugal y América Latina; la región 3' de *cagA*, altamente polimórfica, traduce distintos patrones de la región terminal de la proteína que se distribuyen diferencialmente a nivel geográfico. Las secuencias de aminoácidos que flanquean EPIYA (fosforilación de la tirosina) “ABD”- se asocian con las cepas de Asia Oriental, mientras que el patrón “ABC”- es típico de las cepas de *H. pylori* de la región occidental (7, 11).

La selección positiva de estas regiones genómicas y la tasa de recombinación entre las cepas habrían permitido la evolución de nuevos linajes, como el del sudeste asiático (*hspEAsia*), que consta de genomas japoneses y coreanos y

Tabla 5. Resumen de los estudios que informan del proceso de coevolución genética huésped-hospedero y su rol en el desarrollo de CG

Autores, año	Diseño	Resultados
Akhter et al, 2007 (34)	Revisión	La baja incidencia de CG en poblaciones con alta prevalencia de <i>H. pylori</i> sugiere una posible coevolución de este patógeno con su huésped humano
Breurec et al, 2011 (6)	Diagnóstico	La distribución de las poblaciones bacterianas parece influir fuertemente en la incidencia de CG
Camorlinga-Ponce et al, 2011 (7)	Diagnóstico	Las cepas de <i>H. pylori</i> de nativos mexicanos muestra una mezcla de componentes de ancestría asiática, europea y africana en genes que interactúan con la mucosa gástrica. Un nuevo grupo <i>cagA</i> amerindio fue formado por algunos aislamientos provenientes de indígenas mexicanos, colombianos, peruanos y venezolanos. Del mismo modo, se reporta la existencia de un nuevo tipo de <i>vacA</i> amerindio en los aislados de Alaska, México y Colombia
Correa y Piazuelo, 2012 (8)	Revisión	El genoma de la bacteria evolucionó junto con su huésped humano hace aproximadamente 60 000 años. La dinámica evolutiva está determinada por las diferencias locales en la fisiología de acogida, la resistencia y especificidad bacteriana que varían geográficamente
Ghoshal et al, 2010 (2)	Revisión	Existen incongruencias entre la prevalencia de la infección y la incidencia de CG. La lesión causada por este agente infeccioso puede ser modulada por sus interacciones con el anfitrión y los factores ambientales
Kodaman et al, 2014 (13)	Diagnóstico	Las cepas de <i>H. pylori</i> de ascendencia africana son relativamente benignas en los seres humanos de ascendencia africana, pero perjudiciales en individuos con ascendencia amerindia. El proceso de coevolución modula el riesgo de enfermedad y la interrupción de este proceso podría explicar el desarrollo de enfermedades gástricas
Kodaman et al, 2014 (35)	Revisión	La interrupción de la coevolución entre el patógeno y su huésped humano puede explicar la variación en los resultados de enfermedades y las interacciones genoma a genoma deben ser incorporados en modelos genéticos de las enfermedades causadas por agentes infecciosos
Linz, 2007 (3)	Diagnóstico	Al igual que en los seres humanos, la diversidad genética en el <i>H. pylori</i> disminuye con la distancia geográfica desde el este de África. El <i>H. pylori</i> parece haberse extendido desde el este de África hace alrededor de 58 000 años. Los humanos modernos ya estaban infectados por <i>H. pylori</i> antes de su migración desde África. El <i>H. pylori</i> se ha mantenido íntimamente asociado con las poblaciones humanas desde entonces
Loh et al, 2011 (36)	Diagnóstico	hpEuropa expresa niveles más altos de <i>cagA</i> y se asoció con lesiones precancerosas más avanzadas que las que las cepas de origen africano en las poblaciones colombianas
Mane et al, 2010 (37)	Diagnóstico	El <i>H. pylori</i> ha migrado y divergido con las poblaciones humanas. hspAmerindia es un grupo hermano particularmente cercano al <i>H. pylori</i> de Asia Oriental, y muestra la divergencia sustancial en los genes <i>vacA</i> y <i>cagA</i> de las formas del viejo mundo, que indica nuevos genotipos (<i>vacA m3</i>)
Montano et al, 2015 (4)	Diagnóstico	La asociación humanos- <i>H. pylori</i> es de al menos 100 000 años. La larga e íntima asociación de <i>H. pylori</i> con los humanos sugiere una historia de adaptación de las bacterias en los genes específicos implicados en la modulación de la inmunidad adaptativa del huésped y sobre los cambios genómicos que se producen durante la infección por aguda y crónica y durante la transmisión de <i>H. pylori</i> entre los anfitriones humanos
Moodley et al, 2012 (15)	Diagnóstico	El <i>H. pylori</i> es aproximadamente tan antigua como son los humanos anatómicamente modernos (116 000 años) y se ha diversificado en paralelo con sus huéspedes. El <i>H. pylori</i> puede haber sido adquirido a través de un salto de acogida de un huésped desconocido, no humano
Torres et al, 2013 (1)	Revisión	En las Américas, la carga de la mortalidad por CG se concentra en las zonas montañosas a lo largo de la cuenca del Pacífico siguiendo la geografía de la sierra de los Andes, desde Venezuela hasta Chile y desde el sur de México hasta Costa Rica. La altitud es probablemente un sustituto de acogida factores genéticos, bacterianos, dietéticos y ambientales que pueden agruparse en las regiones montañosas
Yamaoka et al, 2008 (38)	Revisión	Los humanos probablemente adquirieron el <i>H. pylori</i> mucho antes de su migración fuera de África. Las diferentes tasas de CG asociado con diferentes áreas geográficas se pueden explicar, al menos en parte, por las diferencias en los genotipos de <i>H. pylori cagA</i> y <i>vacA</i>
Haley et al, 2015 (12)	Revisión	La relación entre <i>H. pylori</i> y su huésped humano es compleja y dinámica. Hay una coevolución huésped humano y <i>H. pylori</i> . La perturbación de dicha coevolución genera una disregulación de la interacción huésped-patógeno, que lleva a efectos oncogénicos

se distingue de los linajes amerindios, africanos y europeos (29). El locus *vacA* m3, presente en las poblaciones amerindias, diverge de las formas del Viejo Mundo, lo cual es indicativo de genotipos recientes (21, 37).

Poblaciones genéticas ancestrales

El 61,5% de los estudios analizó la diversidad genética mediante la tipificación de las secuencias *multilocus sequence typing* (MLST) de 7 genes conservados (*atpA*, *efp*, *mutY*, *ppa*, *trpC*, *ureI*, y *yphC*) y de genes asociados con la virulencia en diferentes grupos étnicos (*vacA*, *cagA*, *hspA* y *oipA*). A partir del análisis de los MLST en programas como STRUCTURE, el *H. pylori* fue subdividido en 7 poblaciones específicas para grandes áreas geográficas: *hpEuropa*, *hpNEAfrica*, *hpAfrica1*, *hpAfrica2*, *hpAsia2*, *hpSahul* y *hpEastAsia* con las subpoblaciones *hspEAsia*, *hspMaori* y *hspAmerindia* (3, 4, 6-9, 11-13, 16, 18, 33, 35, 37), las cuales derivan de 6 poblaciones ancestrales: *Europa1* ancestral (AE1), *Europa2* ancestral (AE2), *Asia Oriental* ancestral, *África1* ancestral, *África2* ancestral y *Sahul* ancestral (6).

Según el análisis de 325 aislados reportados en la base de datos PubMLST, se observa una expansión de las cepas de *hpEuropa* hacia el norte de África, Asia y América y una mayor prevalencia de estas con respecto a las cepas

de orígenes geográficos distintos (figura 2), lo que podría estar favorecido por los recientes procesos de migración humana. En la población de la India, *hpEuropa* presenta una ventaja adaptativa en la colonización del nicho gástrico, que desplaza a las cepas como *hpAfrica* y *hpEastAsia* (25). En los departamentos de Bogotá y Nariño de Colombia se reportaron cepas de distintos orígenes geográficos (*hpEuropa*, *hspAmerindia*, *hpAfrica1*, *hspWAfrica*), probablemente debido a la transferencia horizontal de genes y a la infección con cepas de orígenes geográficos distintos a los nativos, presentes en esclavos y colonizadores, durante los procesos de colonización (figura 2) (9, 13, 17, 18, 36).

Coevolución y CG

El 46,1% de los artículos sugiere que durante la infección aguda y crónica del huésped, se han dado eventos adaptativos en genes específicos de la bacteria implicados en la modulación de la inmunidad adaptativa del huésped, la reducción del número de marcos de lectura abiertos y del tamaño del genoma bacteriano. Este hecho está soportado por los hallazgos en regiones de África, Malasia, India y Colombia, donde la prevalencia de la infección por *H. pylori* es casi del 100%, aunque las tasas de incidencia de CG son bajas (2, 4, 8, 11-13, 18, 23, 27, 29, 33).

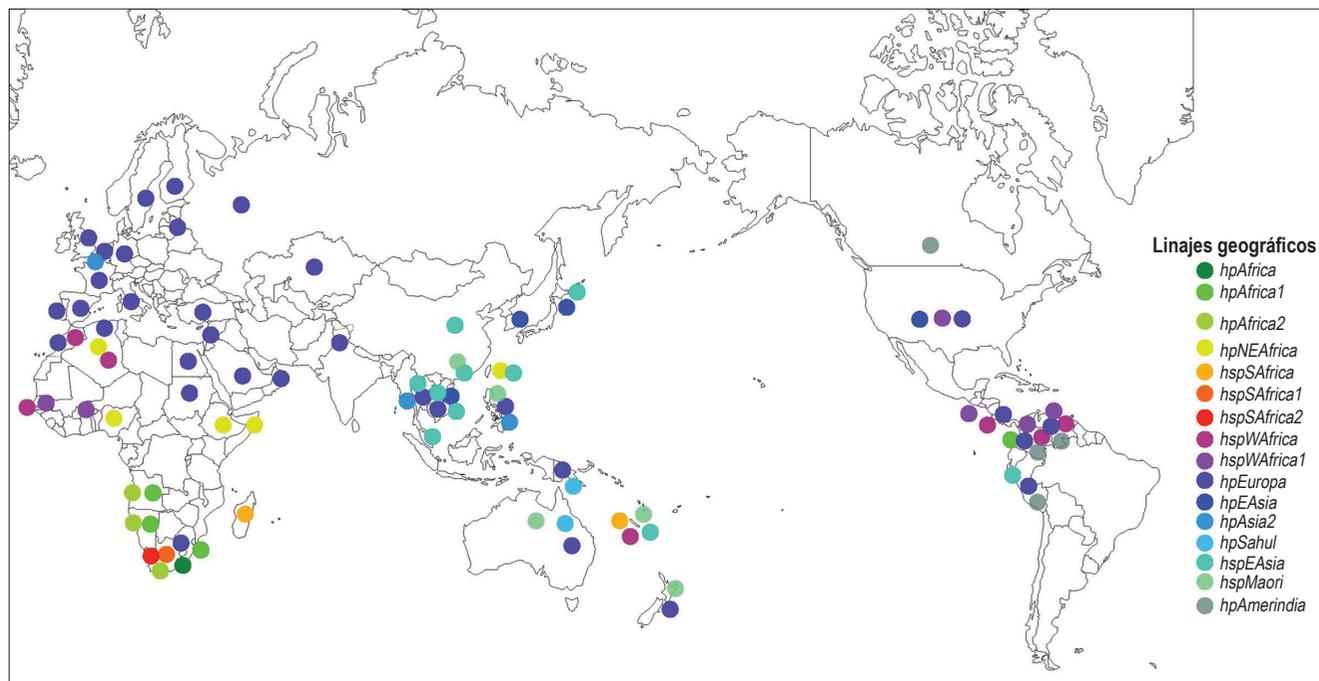


Figura 2. Distribución geográfica de los linajes de *H. pylori*. Se incluyeron 325 aislados correspondientes a los linajes *hpAfrica1*, *hpAfrica2*, *hpNEAfrica*, *hpEuropa*, *hpAsia2*, *hpEastAsia* (con las subpoblaciones *hspEAsia*, *hspMaori* y *hspAmerindia*) y *hpSahul*. Las cepas de origen africano que no correspondían a los linajes *hpAfrica1*, *hpAfrica2* y *hpNEAfrica* fueron categorizadas en *hpAfrica* (con las subpoblaciones *hspWAfrica*, *hspWAfrica1*, *hspSAfrica*, *hspSAfrica1* y *hspSAfrica2*).

Las interacciones entre el genoma del huésped-patógeno y la disrupción en el proceso de coevolución por infección con cepas de origen ancestral distinto al del huésped son importantes en el desarrollo del CG (8, 35). Por ejemplo, en Colombia, la incidencia de CG en la Costa Pacífica es de 6 casos/100 000 habitantes/año, mientras que en Nariño es de 150 casos/100 000 habitantes/año; no obstante, la prevalencia de *H. pylori* en estas regiones es similar (90%). Es interesante resaltar que en la Costa Pacífica, la ancestría de las poblaciones humanas es principalmente africana (58%), mientras que en Nariño es amerindia (67%) (13). Este hecho coincide con que las cepas africanas mostraron ser benignas en humanos de ancestría africana, pero perjudiciales en individuos con ascendencia Amerindia, lo que indica que las relaciones coevolutivas son determinantes en el riesgo de desarrollar CG y que la colonización continúa influyendo en la salud de las poblaciones americanas modernas.

DISCUSIÓN

Los seres humanos han coevolucionado con su microbioma. Por ejemplo, con el virus del papiloma humano (VPH), el de la hepatitis G, el ARN retrovirus HTLV-1 y la bacteria *H. pylori* (12, 13, 20, 26, 35). *H. pylori* es uno de los mejores ejemplos (35) por su adaptación al entorno gástrico, mediante la modificación de genes implicados en la modulación de la inmunidad adaptativa del huésped y la evolución de diferentes mecanismos de adaptación a huéspedes de diversos grupos étnicos humanos, que han permitido el desarrollo de una infección en gran medida inocua y potencialmente simbiótica (4, 6, 8, 11-13, 27-29, 32, 33, 36, 37, 39).

La diversidad genética de *H. pylori* tiende a disminuir con el aumento de la distancia desde África, lo cual es congruente con lo observado en las poblaciones humanas (3, 4, 8, 12, 13, 15, 16, 35, 39); ~1560 genes pertenecen al genoma constitutivo de la bacteria, mientras que ~400-500 son específicos y varían en cada cepa. Las altas tasas de mutación, transducción, transformación y conjugación, la transferencia horizontal de genes en los eventos de recombinación, los reordenamientos genómicos, la inserción de fragmentos de ADN no homólogos, la pérdida de genes durante la infección con múltiples cepas y la selección positiva de proteínas de la envoltura celular, implicadas en el metabolismo del ADN y los factores de virulencia, explican la diversidad genética en el genoma bacteriano, incluso dentro de un mismo hospedero y su capacidad para adaptarse al nicho gástrico (4, 6, 7, 11, 12, 16, 21, 33).

Pese a su alta variabilidad, *H. pylori* muestra patrones étnicos y filogeográficos estructurados que se correlacionan con los de sus huéspedes humanos, producto de la transmisión intrafamiliar de la infección, la dispersión local de polimorfismos de nucleótido único por recombinación

homóloga y el aislamiento por distancia de las poblaciones humanas, que promoverían la divergencia por deriva genética y adaptación a las condiciones locales (4, 6, 15, 16, 21).

Coevolución de *H. pylori-Homo sapiens* y del CG

Aunque el 80% de los individuos infectados son asintomáticos, *H. pylori* es el agente etiológico más importante asociado con la gastritis e induce una respuesta inflamatoria de tipo crónica activa que puede afectar toda la mucosa gástrica. El resultado de la infección está determinado por la interacción de las características del patógeno en combinación con los factores genéticos del huésped y los factores ambientales (12, 18).

Para el 2008, ~780 000 casos de CG fueron generados por la infección por *H. pylori* (6,2% de los 12,7 millones de casos nuevos reportados en dicho año). Este hecho la confirma como carcinógeno tipo I (10).

Estudios recientes demuestran que el proceso de coevolución de *H. pylori-Homo sapiens* es un factor determinante que modula el desarrollo de las lesiones gástricas (3, 6, 8, 13, 15, 35, 37). La disrupción del proceso de coevolución, por la transferencia horizontal de cepas y genes que no han coevolucionado con su huésped, podría explicar en parte las tasas de incidencia de CG en poblaciones con una genética compleja, como la colombiana, que ha experimentado un proceso reciente de mezcla intercontinental entre amerindios, europeos y africanos en diferentes proporciones (13, 17). Por ende, los estudios evolutivos en esta bacteria son importantes para comprender la dinámica huésped-patógeno e identificar los procesos adaptativos y coevolutivos y las interacciones que promueven el desarrollo del espectro de enfermedades asociadas con la infección (7, 8, 13, 17, 35).

Agradecimientos

Los autores desean reconocer la labor del Grupo de Investigación de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones y las facultades de Ciencias y Ciencias de la Salud de la Universidad del Tolima, por su labor en la formación académica integral de estudiantes.

Aportes de los autores

Alix Andrea Guevara Tique y Mabel Elena Bohórquez L. realizaron la búsqueda de los estudios. Alix Andrea Guevara Tique fue responsable del primer borrador manuscrito. Ángel Criollo R., John Jairo Suarez O., Mabel Elena Bohórquez L. y María Magdalena Echeverry de Polanco contribuyeron significativamente a la versión final del manuscrito.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

ANEXO 1

Información de los 325 aislados incluidos en el mapa de distribución

Número	Información aislados		Lineaje H. <i>pylori</i>	Número	Información Aislados		Lineaje H. <i>pylori</i>	Número	Información aislados		Lineaje H. <i>pylori</i>			
	ID	Aislado			País	ID			Aislado	País		ID	Aislado	País
1	<u>1432</u>	B11	África	<i>hspWAfrica</i>	109	<u>732</u>	ETH10	Etiopía	<i>hpNEAfrica</i>	217	<u>2022</u>	Pt-B51-U	Portugal	<i>hpEuropa</i>
2	<u>114</u>	bo210	Alemania	<i>hpEuropa</i>	110	<u>869</u>	ETH46	Etiopía	<i>hpNEAfrica</i>	218	<u>2032</u>	Pt-4472-G	Portugal	<i>hpEuropa</i>
3	<u>118</u>	bo279	Alemania	<i>hpEuropa</i>	111	<u>597</u>	re06060	Filipinas	<i>hpEuropa</i>	219	<u>163</u>	001uk	Reino Unido	<i>hpEuropa</i>
4	<u>123</u>	bo414	Alemania	<i>hpEuropa</i>	112	<u>642</u>	re06006	Filipinas	<i>hpAsia2</i>	220	<u>172</u>	097UK	Reino Unido	<i>hpEuropa</i>
5	<u>583</u>	ku319	Alemania	<i>hpEuropa</i>	113	<u>654</u>	re13001	Filipinas	<i>hpAsia2</i>	221	<u>184</u>	H1412	Reino Unido	<i>hpEuropa</i>
6	<u>1472</u>	K01A2	Angola	<i>hpAfrica1</i>	114	<u>849</u>	re04001	Filipinas	<i>hspMaori</i>	222	<u>427</u>	H3014	Reino Unido	<i>hpEuropa</i>
7	<u>1476</u>	K25A1	Angola	<i>hpAfrica1</i>	115	<u>903</u>	fin9625	Finlandia	<i>hpEuropa</i>	223	<u>429</u>	H3017	Reino Unido	<i>hpEuropa</i>
8	<u>1482</u>	Khoisan25A	Angola	<i>hpAfrica1</i>	116	<u>92</u>	fi106	Finlandia	<i>hpEuropa</i>	224	<u>430</u>	H3018	Reino Unido	<i>hpEuropa</i>
9	<u>1485</u>	K03A	Angola	<i>hpAfrica2</i>	117	<u>96</u>	fi165	Finlandia	<i>hpEuropa</i>	225	<u>431</u>	H3022	Reino Unido	<i>hpEuropa</i>
10	<u>1488</u>	Khoisan26A	Angola	<i>hpAfrica2</i>	118	<u>100</u>	fi88	Finlandia	<i>hpEuropa</i>	226	<u>432</u>	H3023	Reino Unido	<i>hpEuropa</i>
11	<u>658</u>	sara3502	Arabia Saudita	<i>hpEuropa</i>	119	<u>726</u>	B225	Francia	<i>hpEuropa</i>	227	<u>572</u>	k1b	Rusia	<i>hpEuropa</i>
12	<u>684</u>	arab1921	Arabia Saudita	<i>hpEuropa</i>	120	<u>1404</u>	ND	Francia	<i>hpEuropa</i>	228	<u>723</u>	31	Rusia	<i>hpEuropa</i>
13	<u>585</u>	alg830	Argelia	<i>hpEuropa</i>	121	<u>1431</u>	Aslimi	Francia	<i>hpEuropa</i>	229	<u>827</u>	92	Rusia	<i>hpEuropa</i>
14	<u>689</u>	alg873	Argelia	<i>hpNEAfrica</i>	122	<u>1837</u>	GAM42	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	230	<u>367</u>	D4a	Senegal	<i>hspWAfrica1</i>
15	<u>690</u>	alg877	Argelia	<i>hpEuropa</i>	123	<u>1838</u>	GAM112	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	231	<u>1577</u>	dak101	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
16	<u>1654</u>	ALG2	Argelia	<i>hspWAfrica</i>	124	<u>1840</u>	GAM71A	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	232	<u>1578</u>	dak106	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
17	<u>1436</u>	OX34	Asia	<i>hspEAsia</i>	125	<u>1841</u>	GAM80A	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	233	<u>1580</u>	dak109	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
18	<u>30</u>	nctc11638	Australia	<i>hpEuropa</i>	126	<u>1843</u>	GAM96A	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	234	<u>1581</u>	dak110	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
19	<u>941</u>	ausabrJ05	Australia	<i>hpSahul</i>	127	<u>1844</u>	GAM100A	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	235	<u>1589</u>	dak13	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
20	<u>944</u>	ausabrp98	Australia	<i>hpEuropa</i>	128	<u>1847</u>	GAM101	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	236	<u>1594</u>	dak138	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
21	<u>960</u>	TS1a	Australia	<i>hspMaori</i>	129	<u>1848</u>	GAM103	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	237	<u>1596</u>	dak14	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
22	<u>1035</u>	ausabras47a	Australia	<i>hpSahul</i>	130	<u>1849</u>	GAM105	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	238	<u>1598</u>	dak141	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
23	<u>1098</u>	auseurB121	Australia	<i>hpEuropa</i>	131	<u>1850</u>	GAM254	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	239	<u>1611</u>	dak3	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
24	<u>599</u>	bel7452	Bélgica	<i>hpEuropa</i>	132	<u>1851</u>	GAM114	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	240	<u>1614</u>	dak33	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
25	<u>353</u>	BF11a	Burkina Faso	<i>hspWAfrica1</i>	133	<u>1852</u>	GAM115	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	241	<u>1618</u>	dak38	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
26	<u>359</u>	BF3a	Burkina Faso	<i>hspWAfrica1</i>	134	<u>1859</u>	GAM201	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	242	<u>1619</u>	dak39	Senegal	<i>hspWAfrica</i>
27	<u>363</u>	BF8a	Burkina Faso	<i>hspWAfrica1</i>	135	<u>1862</u>	GAM239	Gambia	<i>hspWAfrica</i>	243	<u>1629</u>	dak48	Senegal	<i>hspWAfrica</i>

Información de los 325 aislados incluidos en el mapa de distribución (Continuación)

Número	Información aislados		Linaje H. pylori	Número	Información Aislados		Linaje H. pylori	Número	Información aislados		Linaje H. pylori			
	ID	Aislado			País	ID			Aislado	País		ID	Aislado	País
28	<u>1396</u>	CAM1	Camboya	hpEuropa	136	1868	GAM250	Gambia	hspWAfrica	244	1635	dak58	Senegal	hspWAfrica
29	<u>1398</u>	CAM2	Camboya	hspEAsia	137	1869	GAM252	Gambia	hspWAfrica	245	33	re7006	Singapur	hpEuropa
30	<u>1400</u>	CAM4	Camboya	hspEAsia	138	1874	GAM83	Gambia	hspWAfrica	246	35	re12001	Singapur	hspEAsia
31	<u>231</u>	inna10	Canadá	hspAmerindia	139	1875	GAM117	Gambia	hspWAfrica	247	38	re12004	Singapur	hspEAsia
32	<u>604</u>	hk2559	China	hspEAsia	140	1878	GAMch114	Gambia	hspWAfrica	248	43	re8038	Singapur	hspEAsia
33	<u>247</u>	HUI1685	Colombia	hpEuropa	141	1879	GAMch117	Gambia	hspWAfrica	249	372	re8030	Singapur	hspEAsia
34	<u>248</u>	HUI1688	Colombia	hpEuropa	142	1880	GAMch124	Gambia	hspWAfrica	250	611	som3506	Somalia	hpNEAfrica
35	<u>249</u>	HUI1693	Colombia	hpEuropa	143	1882	GAM97B	Gambia	hspWAfrica	251	1504	Khoisan04A	Sudáfrica	hpAfrica1
36	<u>250</u>	HUI1770	Colombia	hpEuropa	144	229	12	Guatemala	hspWAfrica1	252	1505	Khoisan06A	Sudáfrica	hpAfrica1
37	<u>251</u>	HUI1986	Colombia	hpEuropa	145	124	25	Holanda	hpEuropa	253	1506	K15C	Sudáfrica	hpAfrica1
38	<u>252</u>	HUI1987	Colombia	hpEuropa	146	1410	HK182	Hong Kong	hspEAsia	254	1507	Khoisan15A	Sudáfrica	hpAfrica1
39	<u>253</u>	HUI1990	Colombia	hpEuropa	147	57	L113	India	hpEuropa	255	1508	Khoisan15C	Sudáfrica	hpAfrica1
40	<u>254</u>	HUI1992	Colombia	hpEuropa	148	60	L144	India	hpEuropa	256	1513	K10A	Sudáfrica	hpAfrica2
41	<u>255</u>	HUI1994	Colombia	hpEuropa	149	68	L45	India	hpEuropa	257	1514	K10C	Sudáfrica	hpAfrica2
42	<u>256</u>	HUI1995	Colombia	hpEuropa	150	76	J318	Israel	hpEuropa	258	1515	K13C	Sudáfrica	hpAfrica2
43	<u>257</u>	HUI2010	Colombia	hpEuropa	151	77	J320	Israel	hpEuropa	259	1518	Khoisan10A	Sudáfrica	hpAfrica2
44	<u>258</u>	HUI2012	Colombia	hpEuropa	152	78	J328	Israel	hpEuropa	260	1522	Khoisan13C	Sudáfrica	hpAfrica2
45	<u>259</u>	HUI1681	Colombia	hspAmerindia	153	79	J347	Israel	hpEuropa	261	1526	Khoisan14A	Sudáfrica	hpEuropa
46	<u>260</u>	HUI1692	Colombia	hspAmerindia	154	80	J348	Israel	hpEuropa	262	1527	Khoisan14C	Sudáfrica	hpEuropa
47	<u>261</u>	HUI1764	Colombia	hspAmerindia	155	2033	Is-3180-G	Israel	hpEuropa	263	267	104	Sudáfrica	hpEuropa
48	<u>262</u>	HUI1769	Colombia	hspAmerindia	156	792	it168	Italia	hpEuropa	264	271	170.9	Sudáfrica	hpEuropa
49	<u>436</u>	C5	Colombia	hpEuropa	157	577	jpo145	Japón	hspEAsia	265	279	192.9	Sudáfrica	hspSAfrica1
50	<u>437</u>	C5-1	Colombia	hpAfrica1	158	645	jpti42	Japón	hspEAsia	266	285	C108	Sudáfrica	hspSAfrica1
51	<u>438</u>	C5-2	Colombia	hpEuropa	159	2035	Jp-206B-U	Japón	hpEAsia	267	286	135	Sudáfrica	hpAfrica2
52	<u>439</u>	C5-3	Colombia	hpEuropa	160	2036	Jp-G09-260-G	Japón	hpEAsia	268	287	164	Sudáfrica	hpAfrica2
53	<u>440</u>	C5-4	Colombia	hpEuropa	161	660	jor3466	Jordán	hpEuropa	269	289	244	Sudáfrica	hpEuropa
54	<u>447</u>	C6	Colombia	hpEuropa	162	676	kaz3172	Kazajistán	hpEuropa	270	290	189.9	Sudáfrica	hpEuropa
55	<u>448</u>	C6-1	Colombia	hpEuropa	163	842	kaz3193	Kazajistán	hpEuropa	271	293	14.9	Sudáfrica	hspSAfrica1
56	<u>449</u>	C6-2	Colombia	hpEuropa	164	816	leb3349	Libano	hpEuropa	272	294	147	Sudáfrica	hspSAfrica1
57	<u>466</u>	C7-1	Colombia	hpEuropa	165	897	leb3438	Libano	hpEuropa	273	310	162	Sudáfrica	hspSAfrica2
58	<u>467</u>	C7-3	Colombia	hpEuropa	166	125	5_1	Lituania	hpEuropa	274	314	191.9	Sudáfrica	hspSAfrica2
59	<u>468</u>	C7	Colombia	hpEuropa	167	1552	mada204a	Madagascar	hspSAfrica	275	316	167	Sudáfrica	hpEuropa

Información de los 325 aislados incluidos en el mapa de distribución (Continuación)

Número	Información aislados		Linaje H. <i>pylori</i>	Número	Información Aislados		Linaje H. <i>pylori</i>	Número	Información aislados		Linaje H. <i>pylori</i>	
	ID	Aislado			País	ID			Aislado	País		ID
60	<u>469</u>	C7-2	Colombia	168	<u>1553</u>	mada209a	Madagascar	276	<u>470</u>	SA34A	Sudáfrica	hpAfrica2
61	<u>598</u>	col360	Colombia	169	<u>1558</u>	mada227a	Madagascar	277	<u>474</u>	SA40A	Sudáfrica	hpAfrica2
62	<u>617</u>	col354	Colombia	170	<u>1575</u>	mada290a	Madagascar	278	<u>482</u>	SA169A	Sudáfrica	hpAfrica2
63	<u>675</u>	col398	Colombia	171	<u>603</u>	re03028	Malasia	279	<u>490</u>	SA302C	Sudáfrica	hpEuropa
64	<u>830</u>	col391	Colombia	172	<u>615</u>	re02007	Malasia	280	<u>492</u>	SA300C	Sudáfrica	hpAfrica
65	<u>839</u>	col335	Colombia	173	<u>640</u>	re01006	Malasia	281	<u>500</u>	SA174C	Sudáfrica	hpEuropa
66	<u>217</u>	nq1677	Columbia	174	<u>780</u>	re01003	Malasia	282	<u>504</u>	SA175C	Sudáfrica	hpAfrica2
67	<u>218</u>	nq1725	Columbia	175	<u>672</u>	mor3545	Marruecos	283	<u>507</u>	SA166A	Sudáfrica	hpAfrica2
68	<u>219</u>	nq267	Columbia	176	<u>770</u>	mor3621	Marruecos	284	<u>514</u>	SA171A1	Sudáfrica	hpEuropa
69	<u>220</u>	nq299	Columbia	177	<u>785</u>	mor3055	Marruecos	285	<u>527</u>	SA156A1	Sudáfrica	hpAfrica
70	<u>221</u>	nq315	Columbia	178	<u>1490</u>	K02C	Namibia	286	<u>531</u>	SA47A1	Sudáfrica	hpAfrica2
71	<u>222</u>	nq331	Columbia	179	<u>1492</u>	Khoisan23A	Namibia	287	<u>553</u>	SA47C1	Sudáfrica	hpAfrica2
72	<u>223</u>	nq351	Columbia	180	<u>1497</u>	K28A	Namibia	288	<u>568</u>	SA157A1	Sudáfrica	hpAfrica
73	<u>224</u>	nq352	Columbia	181	<u>1502</u>	Khoisan29C	Namibia	289	<u>369</u>	su1	Sudán	hpEuropa
74	<u>225</u>	nq367	Columbia	182	<u>638</u>	nigh1448	Nigeria	290	<u>370</u>	su2	Sudán	hpEuropa
75	<u>226</u>	nq372	Columbia	183	<u>857</u>	nigh2491	Nigeria	291	<u>2002</u>	Sw-C577-G	Suecia	hpEuropa
76	<u>227</u>	nq392	Columbia	184	<u>860</u>	nigh2494	Nigeria	292	<u>2005</u>	Sw-C166-G	Suecia	hpEuropa
77	<u>228</u>	nq366	Columbia	185	<u>990</u>	NCMe138	Nueva Caledonia	293	<u>2007</u>	Sw-569-U	Suecia	hpEuropa
78	<u>452</u>	K3-2	Corea	186	<u>992</u>	NCPol34	Nueva Caledonia	294	<u>584</u>	TH03	Tailandia	hpEuropa
79	<u>460</u>	K5	Corea	187	<u>1155</u>	NCMe153	Nueva Caledonia	295	<u>620</u>	Thai8	Tailandia	hpEuropa
80	<u>1528</u>	CRPCG006	Costa Rica	188	<u>1168</u>	NCMe145	Nueva Caledonia	296	<u>621</u>	Thai7	Tailandia	hpAsia2
81	<u>1529</u>	CRPCG012	Costa Rica	189	<u>1205</u>	NCPol52	Nueva Caledonia	297	<u>623</u>	Thai4	Tailandia	hpAsia2
82	<u>1530</u>	CRPCG014	Costa Rica	190	<u>1418</u>	NCEur03	Nueva Caledonia	298	<u>624</u>	Thai3	Tailandia	hspEAsia
83	<u>1531</u>	CRPCG017	Costa Rica	191	<u>1427</u>	NCMe116	Nueva Caledonia	299	<u>673</u>	th8842	Tailandia	hspEAsia
84	<u>1532</u>	CRPCG051	Costa Rica	192	<u>1430</u>	NCPol20	Nueva Caledonia	300	<u>707</u>	TH08	Tailandia	hpAsia2
85	<u>1534</u>	CRPCG123	Costa Rica	193	<u>1</u>	ne605	Nueva Zelanda	301	<u>710</u>	TH11001	Tailandia	hpAsia2

Información de los 325 aislados incluidos en el mapa de distribución (Continuación)

Número	Información aislados		Linaje H. pylori	Número	Información Aislados		Linaje H. pylori	Número	Información aislados		Linaje H. pylori	
	ID	Aislado			País	ID			Aislado	País		ID
86	<u>1535</u>	CRPCG149	Costa Rica	194	<u>2</u>	ne614	Nueva Zelanda	302	<u>744</u>	TH11012	Tailandia	<i>hspEAsia</i>
87	<u>1536</u>	CRPCG157	Costa Rica	195	<u>7</u>	inma53	Nueva Zelanda	303	<u>910</u>	Tha15	Tailandia	<i>hpAsia2</i>
88	<u>1540</u>	CRPCG182	Costa Rica	196	<u>8</u>	inma54	Nueva Zelanda	304	<u>759</u>	tal190	Taiwán	<i>hspEAsia</i>
89	<u>576</u>	egy2199	Egipto	197	<u>9</u>	M49	Nueva Zelanda	305	<u>938</u>	Tw3392	Taiwán	<i>hspMaori</i>
90	<u>133</u>	17ch	España	198	<u>10</u>	ne600	Nueva Zelanda	306	<u>977</u>	Tw2958	Taiwán	<i>hspMaori</i>
91	<u>144</u>	28ad	España	199	<u>16</u>	ne610	Nueva Zelanda	307	<u>1041</u>	TwT4	Taiwán	<i>hspMaori</i>
92	<u>151</u>	34s	España	200	<u>18</u>	ne612	Nueva Zelanda	308	<u>1160</u>	Tw7c	Taiwán	<i>hspMaori</i>
93	<u>154</u>	37s	España	201	<u>24</u>	ne620	Nueva Zelanda	309	<u>1194</u>	Tw101Pa	Taiwán	<i>hspMaori</i>
94	<u>199</u>	j99	Estados Unidos	202	<u>26</u>	ne622	Nueva Zelanda	310	<u>1228</u>	Tw49Ya	Taiwán	<i>hspEAsia</i>
95	<u>201</u>	Isu1040-1	Estados Unidos	203	<u>607</u>	oman3383	Omán	311	<u>2034</u>	Tw-254-U	Taiwán	<i>hpNEAfrica</i>
96	<u>202</u>	Isu1013-2	Estados Unidos	204	<u>612</u>	nl600	Países Bajos	312	<u>773</u>	tur3155	Turquía	<i>hpEuropa</i>
97	<u>203</u>	Isu1014-1	Estados Unidos	205	<u>644</u>	nl585	Países Bajos	313	<u>875</u>	tur3069	Turquía	<i>hpEuropa</i>
98	<u>204</u>	j166	Estados Unidos	206	<u>570</u>	pal3399	Palestina	314	<u>569</u>	tur673	Turquía	<i>hpEuropa</i>
99	<u>235</u>	96-228	Estados Unidos	207	<u>591</u>	pal3412	Palestina	315	<u>263</u>	V189	Venezuela	<i>hpEuropa</i>
100	<u>443</u>	H3	Estados Unidos	208	<u>896</u>	pal3358	Palestina	316	<u>265</u>	V225	Venezuela	<i>hspAmerindia</i>
101	<u>445</u>	H2-3	Estados Unidos	209	<u>940</u>	PNGhigh62A	Papúa Nueva Guinea	317	<u>266</u>	V185	Venezuela	<i>hspWAfrica1</i>
102	<u>85</u>	E115	Estonia	210	<u>1147</u>	PNGhigh12A	Papúa Nueva Guinea	318	<u>595</u>	vz17	Venezuela	<i>hpEuropa</i>

Información de los 325 aislados incluidos en el mapa de distribución (Continuación)

Número	Información aislados		Número	Linaje <i>H. pylori</i>	Información Aislados		Número	Información aislados		Linaje <i>H. pylori</i>	
	ID	Aislado			País	País		ID	Aislado		País
103	<u>89</u>	E152	211	hpEuropa	1170	PNGhigh102A	319	<u>738</u>	vz2	Venezuela	hpEuropa
104	<u>91</u>	E64	212	hpEuropa	646	pe9041	320	<u>811</u>	vz503	Venezuela	hpEuropa
105	<u>663</u>	ETH39	213	hpNEAfrica	717	pe9040	321	<u>829</u>	vz435	Venezuela	hspWAfrica
106	<u>665</u>	ETH35	214	hpNEAfrica	778	pe9023	322	<u>587</u>	VIE2870	Vietnam	hspEAsia
107	<u>669</u>	ETH31	215	hpNEAfrica	<u>230</u>	hp1	323	<u>784</u>	VIE2771	Vietnam	hspEAsia
108	<u>695</u>	ETH24	216	hpNEAfrica	<u>2017</u>	Pt-B104-U	324	<u>879</u>	VIE2692	Vietnam	hspEAsia
							325	<u>2037</u>	Vn-HN75-G	Vietnam	hpEAsia

REFERENCIAS

- Torres J, Correa P, Ferreccio C, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):249-56.
- Ghoshal UC, Chaturvedi R, Correa P. The enigma of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Indian J Gastroenterology*. 2010;29(3):95-100.
- Linz B. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007;445(7130):915-8.
- Montano V, Didelot X, Foll M, et al. Worldwide population structure, long-term demography, and local adaptation of *Helicobacter pylori*. *Genetics*. 2015;200(3):947-63.
- Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2475-87.
- Breurec S, Guillard B, Hem S, et al. Evolutionary history of *Helicobacter pylori* sequences reflect past human migrations in Southeast Asia. *PloS one*. 2011;6(7):e22058.
- Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G, Gonzalez-Valencia G, et al. *Helicobacter pylori* genotyping from American indigenous groups shows novel Amerindian *vacA* and *cagA* alleles and Asian, African and European admixture. *PloS one*. 2011;6(11):e27212.
- Correa P, Piazuelo MB. Evolutionary history of the *Helicobacter pylori* genome: implications for gastric carcinogenesis. *Gut Liver*. 2012;6(1):21-8.
- Shiota S, Suzuki R, Matsuo Y, et al. *Helicobacter pylori* from gastric cancer and duodenal ulcer show same phylogeographic origin in the andean region in colombia. *PloS one*. 2014;9(8):e105392.
- Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015;136(2):487-90.
- Torres-Morquecho A, Giono-Cerezo S, Camorlinga-Ponce M, et al. Evolution of bacterial genes: Evidences of positive Darwinian selection and fixation of base substitutions in virulence genes of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol*. 2010;10(6):764-76.
- Haley KP, Gaddy JA. *Helicobacter pylori*: genomic insight into the host-pathogen interaction. *Int J Genomics*. 2015;2015:386905.
- Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(4):1455-60.
- Carroll IM, Khan AA, Ahmed N. Revisiting the pestilence of *Helicobacter pylori*: insights into geographical genomics and pathogen evolution. *Infect Genet Evol*. 2004;4(2):81-90.
- Moodley Y, Linz B, Bond RP, et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS pathogens*. 2012;8(5):e1002693.
- Latifi-Navid S, Ghorashi SA, Siavoshi F, et al. Ethnic and geographic differentiation of *Helicobacter pylori* within Iran. *PloS one*. 2010;5(3):e9645.

17. Criollo Rayo AA. Caracterización molecular de la variación genética en cuatro etnias indígenas (Pijao, Paez, Embera y Zenu) y dos poblaciones mestizas de Colombia (Tolima y Córdoba) mediante marcadores del mtDNA, NRY y AIMs. [Tesis de maestría]. Tolima, Colombia: Universidad del Tolima; 2013.
18. de Sablet T, Piazuolo MB, Shaffer CL, et al. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. *Gut*. 2011;60(9):1189-95.
19. Devi SM, Ahmed I, Khan AA, et al. Genomes of *Helicobacter pylori* from native Peruvians suggest admixture of ancestral and modern lineages and reveal a western type *cag*-pathogenicity island. *BMC Genomics*. 2006;7:191.
20. Dominguez-Bello MG, Perez ME, Bortolini MC, et al. Amerindian *Helicobacter pylori* strains go extinct, as European strains expand their host range. *PloS one*. 2008;3(10):e3307.
21. Kersulyte D, Kalia A, Gilman RH, et al. *Helicobacter pylori* from Peruvian amerindians: traces of human migrations in strains from remote Amazon, and genome sequence of an Amerind strain. *PloS one*. 2010;5(11):e15076.
22. Martínez T, Pérez-García J, Hernández GA, et al. Características histológicas de la gastritis asociada a los genotipos *cagA* y *vacA* de *Helicobacter pylori* difieren en 2 zonas de riesgo opuesto para cáncer gástrico en Colombia. *Rev Esp Patol*. 2013;46(3):139-52.
23. Miftahussurur M, Sharma RP, Shrestha PK, et al. Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Nepal: specific ancestor root. *PloS one*. 2015;10(7):e0134216.
24. Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, et al. *Helicobacter pylori* in North and South America before Columbus. *FEBS Letters*. 2002;517(1-3):180-4.
25. Devi SM, Ahmed I, Francalacci P, et al. Ancestral European roots of *Helicobacter pylori* in India. *BMC Genomics*. 2007;8:184.
26. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, et al. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*. 1999;284(5418):1328-33.
27. Delgado-Rosado G, Dominguez-Bello MG, Massey SE. Positive selection on a bacterial oncoprotein associated with gastric cancer. *Gut Pathogens*. 2011;3(1):1-10.
28. Duncan SS, Valk PL, McClain MS, et al. Comparative genomic analysis of East Asian and non-Asian *Helicobacter pylori* strains identifies rapidly evolving genes. *PloS one*. 2013;8(1):e55120.
29. Kawai M, Furuta Y, Yahara K, et al. Evolution in an oncogenic bacterial species with extreme genome plasticity: *Helicobacter pylori* East Asian genomes. *BMC Microbiology*. 2011;11:104.
30. Lara-Ramirez EE, Segura-Cabrera A, Guo X, Yu G, et al. New implications on genomic adaptation derived from the *Helicobacter pylori* genome comparison. *PloS one*. 2011;6(2):e17300.
31. Maldonado-Contreras A, Mane SP, Zhang XS, et al. Phylogeographic evidence of cognate recognition site patterns and transformation efficiency differences in *H. pylori*: theory of strain dominance. *BMC Microbiology*. 2013;13:211.
32. Sheh A, Chaturvedi R, Merrell DS, et al. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* determines host-adaptive responses upon coculture with gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 2013;81(7):2468-77.
33. Linz B, Windsor HM, Gajewski JP, et al. *Helicobacter pylori* genomic microevolution during naturally occurring transmission between adults. *PloS one*. 2013;8(12):e82187.
34. Akhter Y, Ahmed I, Devi SM, et al. The co-evolved *Helicobacter pylori* and gastric cancer: trinity of bacterial virulence, host susceptibility and lifestyle. *Infect Agent Cancer*. 2007;2(1):1-5.
35. Kodaman N, Sobota R, Mera R, et al. Disrupted human-pathogen co-evolution: a model for disease. *Front Genet*. 2014;5:290.
36. Loh JT, Shaffer CL, Piazuolo MB, et al. Analysis of *cagA* in *Helicobacter pylori* strains from Colombian populations with contrasting gastric cancer risk reveals a biomarker for disease severity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(10):2237-49.
37. Mane SP, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, et al. Host-interactive genes in Amerindian *Helicobacter pylori* diverge from their Old World homologs and mediate inflammatory responses. *J Bacteriol*. 2010;192(12):3078-92.
38. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med*. 2008;47(12):1077-83.
39. Lin D, Koskella B. Friend and foe: factors influencing the movement of the bacterium *Helicobacter pylori* along the parasitism-mutualism continuum. *Evol Appl*. 2015;8(1):9-22.
40. Chaturvedi R, de Sablet T, Asim M, et al. Increased *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer risk in the Andean region of Colombia is mediated by spermine oxidase. *Oncogene*. 2015;34(26):3429-40.