

Polimorfismos SNPs asociados a receptores de mucosa gástrica y su efecto en la interacción con adhesinas de *Helicobacter pylori* de sujetos colombianos

SNPs polymorphisms associated with gastric mucosal receptors and their effect on the interaction with *Helicobacter pylori* adhesins in Colombian subjects

Daniela Lizcano M,^{1*}

Lizeth Mejía O, PhD <https://orcid.org/0000-0001-7182-1365>¹,

Andrés Castillo G, PhD <https://orcid.org/0000-0001-9006-6721>²,

Alvaro Pazos M, PhD <https://orcid.org/0000-0001-5603-7898>¹

¹ Departamento de Biología, Universidad de Nariño, Ciudadela Universitaria Sede Torobajo, Pasto, Colombia

² Departamento de Biología, Universidad del Valle, Ciudad Universitaria Sede Meléndez, Cali, Colombia

Recibido: Septiembre 10 de 2025

Aceptado: Noviembre 20 de 2025

*Correspondencia del autor: Daniela Lizcano M.

E-mail: dlizcano.bu16@gmail.com

<https://doi.org/10.47499/revistaaccb.v1i37.334>

Resumen

Objetivo: Caracterizando polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) presentes en genes receptores de la mucosa gástrica y evaluando su interacción con adhesinas de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), es posible identificar una estrategia válida de bloqueo de su colonización y prevención del cáncer gástrico (CG) en Colombia. **Materiales y Métodos:** Se caracterizó SNPs asociados a tres receptores de mucosa gástrica: *MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3*. Se incluyeron 63 exomas de individuos sin lesiones gástricas y 14 exomas de pacientes de Nariño con riesgo de CG e infectados por *H. pylori*. El análisis del efecto causal de las variantes se llevó a cabo mediante los programas de anotación PolyPhen-2, SIFT, MutationTaster, CADD y I-Mutant. Se incluyeron 235 secuencias de *H. pylori* para analizar los genes: *babA*, *cagA* y *hopQ* y un análisis de acoplamiento molecular en HDock. **Resultados:** Se identificaron 6/26 SNPs deletéreos en individuos sin lesiones gástricas. En los individuos con patologías gástricas e infectados con *H. pylori* se identificaron 2/5 SNPs deletéreos y 24/87 cambios de aminoácidos en las *BabA*; 42/87 en *CagA* y 21/87 en la *HopQ*. **Conclusiones:** Las variantes en la secuencia de aminoácidos de los factores de virulencia *BabA*, *CagA* y *HopQ* favorecen la interacción con proteínas receptoras de la mucosa gástrica *MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3*, respectivamente. Los SNPs identificados inducen cambios de afinidad a nivel estructural y funcional favoreciendo la colonización de *H. pylori*, por tanto, se pueden considerar como posibles marcadores moleculares susceptibles de intervenir en la prevención del CG en Colombia.

Palabras clave: *H. pylori*, Colonización, Proteínas receptoras, Genes de virulencia, Cáncer Gástrico, SNPs,

Abstract

Objective: By characterizing single nucleotide polymorphisms (SNPs) present in gastric mucosal receptor genes and evaluating their interaction with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) adhesins, it is possible to identify a valid strategy for blocking its colonization and preventing gastric cancer (GC) in Colombia. **Materials and Methods:** SNPs associated with three gastric mucosal receptors were characterized: *MUC5AC*, *PTPN11*, and *CEACAM3*. Sixty-three exomes from individuals without gastric lesions and 14 exomes from patients in Nariño at risk of GC and infected with *H. pylori* were included. The causal effect of the variants was analyzed using the annotation programs PolyPhen-2, SIFT, MutationTaster, CADD, and I-Mutant. Two hundred and thirty-five *H. pylori* sequences were included for analysis of the *babA*, *cagA*, and *hopQ* genes, and a molecular docking analysis was performed using HDock. **Results:** 6/26 deleterious SNPs were identified in individuals without gastric lesions. In individuals with gastric pathologies and infected with *H. pylori*, 2/5 deleterious SNPs were identified: 24/87 amino acid changes in BabA; 42/87 in CagA; and 21/87 in HopQ. **Conclusions:** Variants in the amino acid sequence of the virulence factors BabA, CagA, and HopQ favor interaction with gastric mucosal receptor proteins *MUC5AC*, *PTPN11*, and *CEACAM3*, respectively. The identified SNPs induce affinity changes at the structural and functional levels favoring *H. pylori* colonization; therefore, they can be considered as potential molecular markers for intervention in the prevention of gastric cancer in Colombia.

Keywords: *H. pylori*, Colonization, Receptor proteins, Virulence genes, Gastric cancer, SNPs.

Introducción

Las proteínas son moléculas que cumplen funciones clave a nivel celular en los organismos, interactúan entre sí y con otro tipo de moléculas, contribuyendo al alto grado de conectividad intermolecular y a la complejidad de los sistemas biológicos (1). Del mismo modo existen otro tipo de interacciones en los sistemas, por ejemplo, algunos patógenos requieren formar uniones para activar su potencial virulento, incluyen interacciones entre proteínas, secuencias nucleotídicas y ligandos pequeños (2). Uno de los aspectos más importantes del sistema patógeno - hospedero es el mecanismo que usa el patógeno para invadir una de sus células, ya que las interacciones que se forman favorecen mecanismos cruciales para el inicio de la infección (3).

En infecciones como las causadas por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), bacteria que coloniza persistentemente la mucosa gástrica, las interacciones patógeno - hospedero son cruciales ya que podrían favorecer la adhesión y la colonización de la bacteria al epitelio gástrico (4, 5, 6). Este es un factor determinante, ya que confiere a la bacteria mecanismos que le permiten colonizar la mucosa gástrica, sobrevivir en ese ambiente ácido y evadir respuestas inmunes del organismo (7, 8). Estudios como el de Rain y colaboradores en 2001, han

descrito las interacciones que forman las proteínas de la membrana externa de *H. pylori* con proteínas receptoras humanas (9). Este tipo de estudios permite identificar las funciones de las proteínas patógenas dentro de las vías biológicas y las actividades de enzimas esenciales para la patogenicidad de *H. pylori*. Sin embargo, no se han realizado estudios que permitan detectar variantes moleculares presentes en individuos y a su vez permitan profundizar estas interacciones moleculares, teniendo en cuenta que a nivel molecular están ocurriendo cambios que pueden tener diferentes efectos en el organismo y ser determinantes en la colonización de *H. pylori* (10).

Una herramienta que permite examinar la variabilidad genética es el estudio de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), que ocurren en una sola base e involucra la sustitución de un nucleótido en una determinada posición en la secuencia de ADN (1, 10, 11). En particular, los SNPs no sinónimos (nsSNPs) provocan la sustitución de aminoácidos, con impacto consecuente en la función y estabilidad de las proteínas; de este modo los han relacionado estrechamente con el origen de enfermedades complejas humanas (12, 13, 14).

Dado el impacto de *H. pylori* en la salud pública en paí-

ses como Colombia, en este estudio se realizó el análisis descriptivo de 77 exomas para identificar SNPs en tres proteínas receptoras de la mucosa gástrica: *MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3*, involucradas en la interacción con factores de virulencia de *H. pylori*: BabA, CagA y HopQ respectivamente. Este tipo de rastreos moleculares permite una detección temprana y precisa de mutaciones. Además, la caracterización genética del hospedero y del patógeno puede contribuir al diagnóstico basal y acercarse a la prevención del desarrollo de patologías por infección de *H. pylori*, en especial el cáncer gástrico.

Metodología

Obtención de datos de secuenciación

En el presente estudio se realizó un análisis exploratorio-descriptivo de 77 archivos de secuenciación de última generación, distribuidos así: 43 exomas de individuos aparentemente sanos procedentes de diferentes departamentos de Colombia (Valle del Cauca, San Andrés, Cauca, Chocó y Nariño), los cuales fueron proporcionados por el Laboratorio de Técnicas y Análisis Ómicos de la Universidad del Valle; 14 exomas de individuos del departamento de Nariño diagnosticados con lesiones gástricas relacionadas con infección por *H. Pylori*, proporcionados por el Laboratorio de Microbiología del Grupo de Salud Pública de la Universidad de Nariño. Con el fin de ampliar el número de secuencias representativas para las distintas regiones de Colombia, fueron obtenidos de la base de datos de libre acceso 1000 Genomas, 20 exomas de individuos aparentemente sanos procedentes de Antioquia.

Análisis bioinformático

Se realizó el análisis bioinformático siguiendo el flujo de trabajo: 1) Control de calidad, para evaluar la limpieza de secuencias; 2) Mapeo de lecturas de secuenciación, teniendo como referencia el genoma GRCh38.p12, con el que se alinearon las secuencias y se marcaron los duplicados para ser removidos, dado que podrían sesgar los resultados de los análisis posteriores; 3) Llamado de variantes, en el cual se realizó también la genotipificación, el filtrado y la anotación de variantes. Finalmente, en GenomeBrowser se visualizó el archivo final y se logró identificar las variantes anotadas en los genes de interés *MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3* (15).

Predicción de patogenicidad de variantes moleculares

El impacto de los SNPs no sinónimos en la estructura y función de las proteínas se evaluó mediante los puntajes

de predicción dados por los programas de anotación: PolyPhen-2, MutationTaster, SIFT, CADD y I-Mutant. Se consideraron SNPs potencialmente dañinos aquellos: mayores a 0.90 en PolyPhen-2, menores a 0.05 en SIFT, mayores a 0.90 en MutationTaster y mayores a 40 en CADD; en I-Mutant, se tuvo en cuenta el cambio de energía libre de Gibbs para identificar aumento o disminución en la estabilidad de la proteína (16, 17, 18, 19, 20, 21). Todos los datos obtenidos se organizaron en un archivo excel, que incluyó para cada una de las variantes: cromosoma, exón, posición, alelo referente, alelo alterno, ID dbSNP, cambio de aminoácido y las puntuaciones dadas por los programas predictores utilizados. Para cada una de las variantes moleculares identificadas se presenta la frecuencia relativa.

Identificación de cambio de aminoácido en cepas colombianas de *Helicobacter pylori*

Se incluyeron para el análisis 235 genomas de *H. pylori* para Colombia, ensamblados y depositados en la base de datos RefSeq/NCBI y anotados con PGAP (Flujo de anotación del genoma procariota). Para cada una de las cepas de estudio, se descargaron las secuencias de aminoácidos de los factores de virulencia BabA, CagA y HopQ en formato Fasta. Las secuencias se alinearon en Geneious, utilizando como referencia la cepa MT5135 en cada caso. Posteriormente, las secuencias fueron comparadas con la cepa referente y se ubicaron los cambios de aminoácido en cada uno de los factores de virulencia de estudio.

Análisis de acoplamiento molecular

En primer lugar, se realizó el modelamiento de proteínas por homología en SwissModel, que realiza la selección de estructuras, alineación de acuerdo con la secuencia objetivo, construcción del modelo y evaluación de estructuras hasta lograr el modelo final (22). En segundo lugar, se prepararon los archivos PDB descargando las estructuras de interés en PubChem. Por último, se realizó el análisis de acoplamiento molecular en HDock, software que realiza el análisis de la interacción desde la entrada de datos, la búsqueda de similitud entre las secuencias, el modelamiento de estructuras hasta lograr el acoplamiento global y el modelamiento final de la interacción proteína-proteína (23, 24).

Resultados

Identificación de SNPs no sinónimos asociados a receptores de mucosa gástrica

En los individuos aparentemente sanos (n = 63) se identificaron 26 SNPs no sinónimos en la región exónica

de los genes de estudio. En los individuos de Nariño diagnosticados con lesiones gástricas por infección con *H. pylori* (n = 14), se identificaron 9 SNPs no sinónimos. De los cuales, 5 nsSNPs fueron exclusivos de este grupo de pacientes (variantes en negrilla) y 4 nsSNPs se identificaron en ambos grupos de estudio (variantes con asterisco) (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de los SNPs no sinónimos identificados en *MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3* de individuos colombianos de estudio

Gen	Posición	dbSNP	Cambio		Frecuencia alelo alterno
			Base	Aminoácido	
<i>MUC5AC</i>	11:1163940	rs56085138 *	C > G	D246E	0.45
	11:1164127	rs750216484	C > T	H271Y	0.30
	11:1167917	rs763699410	G > A	R476H	0.28
	11:1168513	rs754247959	T > C	F510L	0.69
	11:1177533	rs36189285	G > A	R996Q	0.59
	11:1180135	rs879249870	G > A	V1200I	0.53
	11:1180138	rs878913005	C > T	R1201W	0.57
	12:112446337	rs750261927	G > A	D26N	0.56
	12:112450385	rs397507511	G > C	E69K	0.22
	12:112450392	rs755709231	T > G	F71Y	0.47
<i>PTPN11</i>	12:112450435	rs61736914	C > T	H85Q	0.18
	12:112450452	rs869312744	A > G	K91R	0.35
	12:112453240	rs2135866723	C > T	L126F	0.61
	12:112453254	rs397516805	A > G	K131R	0.10
	12:112455968	rs397516806	A > G	I221V	0.42
	12:112472944	rs773918720	A > G	T253A	0.45
	12:112472988	rs755104848	G > T	E267D	0.23
	12:112477678	rs746607246 *	A > G	D294G	0.60
	12:112477920	rs730880993	T > A	C333S	0.14
	19:41797613	rs781937332	C > T	P30L	0.35
<i>CEACAM3</i>	19:41797621	rs782116323	A > G	T33A	0.55
	19:41797772	rs61737019 *	T > C	V83A	0.41
	19:41797913	rs782595528	A > C	V130G	0.33
	19:41797922	rs61736641	A > G	E133G	0.20
	19:41808848	rs377521292	G > A	A154T	0.31
	19:41808887	rs782157101	G > C	V167L	0.45
	19:41808895	rs782766786	G > A	A169E	0.45
	19:41810338	rs782406730	A > C	H204P	0.32
	19:41810351	rs368817066	C > T	Q191F	0.32
	19:41810353	rs138403931 *	C > T	S209L	0.36
	19:41811233	rs782252029	C > T	S252F	0.49

Impacto funcional de SNPs no sinónimos

De los 26 SNPs no sinónimos identificados en los individuos colombianos aparentemente sanos, 6 variantes (rs754247959 en el gen *MUC5AC*; rs397507511 y rs755709231 en el gen *PTPN11*; rs61736641, rs782766786 y rs782252029 en el gen *CEACAM3*) fueron predichas como deletéreas y causantes de enfermedad por los predictores SIFT, PolyPhen-2 y MutationTaster (Tabla 2). Estas mismas variantes presentaron los puntajes CADD más altos (> 40.00), por tanto, se sugiere que tienen mayor probabilidad de ser dañinos. En cuanto al análisis en I-Mutant se observó que, cuatro de estas variantes disminuyen la estabilidad de la proteína (DDG < 0) y dos generan un au-

mento (DDG > 0). Con base en los resultados, dichas variantes fueron seleccionadas para los posteriores análisis.

Tabla 2. Predicción del impacto funcional de SNPs no sinónimos identificados en individuos colombianos aparentemente sanos

Gen	dbSNP ¹	Cambio de aa	PolyPhen-2	SIFT	Mutation Taster	CADD2	I-Mutant	
MUC5AC	rs56085138	D246E	0.015 (B)	1000 (T)	0.206 (P)	1.591	0.36	Increase
	rs750216484	H271Y	0.017 (B)	1000 (T)	0.205 (P)	1.008	1.44	Increase
	rs754247959	F510L	0.989 (D)	0.001 (D)	0.999 (D)	44.856	-2.31	Decrease
	rs36189285	R996Q	0.990 (B)	0.070 (T)	0.355 (N)	0.855	-1.32	Decrease
	rs879249870	V1200I	0.991 (B)	0.200 (T)	0.456 (N)	0.099	-0.86	Decrease
	rs878913005	R1201W	0.992 (D)	0.050 (D)	0.781 (A)	19.002	0.04	Decrease
	rs750261927	D26N	0.139 (B)	0.410 (T)	0.388 (N)	2.386	-2.13	Decrease
	rs397507511	E69K	0.991 (D)	0.002 (D)	0.998 (D)	51.254	-0.13	Decrease
PTPN11	rs755709231	F71Y	1.000 (D)	0.000 (D)	0.999 (D)	88.953	-0.27	Decrease
	rs61736914	H85Q	0.988 (D)	0.003 (D)	0.992 (D)	35.002	-0.10	Decrease
	rs869312744	K91R	0.015 (B)	0.550 (T)	0.224 (N)	0.118	-0.81	Decrease
	rs2135866723	L126F	0.337 (P)	0.034 (D)	0.801 (A)	23.267	-0.52	Decrease
	rs773918720	T253A	0.002 (B)	0.830 (T)	0.008 (P)	0.066	-0.36	Decrease
	rs755104848	E267D	0.084 (B)	0.030 (D)	0.100 (P)	0.098	-0.02	Decrease
	rs746607246	D294G	0.897 (D)	0.011 (D)	0.907 (D)	34.199	-1.72	Decrease
	rs781937332	P30L	0.076 (B)	0.230 (T)	0.165 (P)	1.080	-1.15	Decrease
CEACAM3	rs782116323	T33A	0.593 (P)	0.020 (D)	0.599 (A)	14.456	-0.93	Decrease
	rs61737019	V83A	0.052 (B)	0.160 (T)	0.189 (P)	0.004	-2.12	Decrease
	rs782595528	V130G	0.049 (B)	0.430 (T)	0.302 (P)	0.007	-3.47	Decrease
	rs61736641	E133G	0.983 (D)	0.021 (D)	0.988 (D)	47.989	-1.81	Decrease
	rs377521292	A154T	0.644 (P)	0.380 (T)	0.604 (N)	16.785	-0.60	Decrease
	rs782157101	V167L	0.477 (P)	0.050 (D)	0.663 (N)	24.716	-2.43	Decrease
	rs782766786	A169E	0.971 (D)	0.000 (D)	0.979 (D)	51.117	0.23	Increase
	rs368817066	Q191F	0.737 (P)	0.220 (T)	0.742 (A)	33.862	0.34	Decrease
rs138403931	S209L	0.002 (B)	0.230 (T)	0.401 (P)	2.123	0.73	Increase	
	rs782252029	S252F	0.657 (P)	0.000 (D)	0.846 (A)	49.999	0.99	Increase

Nota. En negrita se señalan los puntajes CADD para una predicción deletérea alta (> 40)

Para los SNPs identificados únicamente en los individuos con lesiones gástricas por infección con *H. pylori*, dos (rs763699410 en el gen *MUC5AC* y rs730880993 en el gen *PTPN11*) fueron clasificadas como deletéreas y causantes de enfermedad por los predictores SIFT, PolyPhen-2 y MutationTaster (Tabla 3). Estas mismas variantes presentaron los puntajes CADD más altos (> 40.00), es decir, tienen mayor probabilidad de ser dañinos. El análisis en I-Mutant indicó que estas variantes disminuyen la estabilidad de la proteína (DDG < 0).

Tabla 3. Predicción del impacto funcional de SNPs no sinónimos identificados en individuos con patologías gástricas por infección con *Helicobacter pylori*

Gen	dbSNP1	Cambio de aa	PolyPhen-2	SIFT	Mutation Taster	CADD2	I-Mutant	
MUC5AC	rs763699410	R476H	0.976 (D)	0.008 (D)	0.981 (D)	49.051	-0.99	Decrease
	rs397516805	K131R	0.053 (B)	0.699 (T)	0.137 (P)	22.018	-0.45	Decrease
PTPN11	rs397516806	I221V	0.878 (P)	0.051 (D)	0.562 (A)	34.116	-0.47	Decrease
	rs730880993	C333S	0.899 (D)	0.001 (D)	0.999 (D)	89.934	-0.97	Decrease
CEACAM3	rs782406730	H204P	0.883 (B)	0.443 (T)	0.226 (P)	1.365	0.31	Increase

Nota. En negrita se señalan los puntajes CADD para una predicción deletérea alta (> 40)

Identificación de cambio de aminoácidos en cepas colombianas de *Helicobacter pylori*

En la secuencia de los factores de virulencia BabA, CagA, HopQ de las 235 cepas colombianas de *H. pylori*, se lograron identificar un total de 87 cambios de aminoácidos. De estos: 24 variantes se detectaron en BabA con frecuencias que oscilan entre 0.128 y 0.371; 42 cambios identificados en CagA con frecuencias entre 0.033 y 0.1222; y 21 cambios observados en HopQ con frecuencias que varían entre 0.043 y 0.151. Para el análisis de acoplamiento molecular, se priorizaron los cambios de aminoácidos: T17A, D295S y P442S identificadas en BabA; A571T, F762L y F1159Y para CagA; V184S, G422S e I553F identificadas en HopQ, ya que representan alteraciones significativas en propiedades como hidrofobicidad y carga.

Análisis de acoplamiento molecular

El análisis de acoplamiento para la interacción entre *MUC5AC* y BabA de *H. pylori* de individuos aparentemente sanos, indicó que la presencia de las variantes T17A, D295S y P442S identificados en el factor de virulencia BabA provocaron un cambio en la afinidad

de unión, estén o no presentes las variantes F510L y R1201W de *MUC5AC*. En ambos casos, la energía libre de Gibbs disminuyó ($\Delta G = -246.59 > \Delta G = -255.11$), favoreciendo la afinidad de unión (Tabla 4.1). Por su parte, los resultados para la interacción *PTPN11*-CagA sugieren que las variantes E69K y F71Y presentes en *PTPN11* provocan un cambio en el puntaje de acoplamiento con el factor de virulencia CagA de *H. pylori* (Tabla 4.2). Puesto que la presencia de las variantes provocó el aumento de la energía libre de Gibbs en comparación con la interacción de referencia ($\Delta G = -278.85$), es decir, disminuyen la afinidad de unión. Cabe señalar que la interacción en presencia de las variantes A571T, F762L y F1159Y en CagA mostró uno de los valores más bajos de energía libre de unión ($\Delta G = -265.67$), en consecuencia, una interacción más favorecida. Por último, el análisis para la interacción *CEACAM3*-HopQ indicó que, la presencia de las variantes V184S, G422S, I553F en HopQ alteran la afinidad de unión, independiente de la presencia o ausencia de las variantes A169E y S252F en *CEACAM3*. En ambos casos, la energía libre de Gibbs disminuyó ($\Delta G = -320.00 > \Delta G = -341.23$) y por lo tanto la afinidad de unión aumentó.

Tabla 4. Efecto de SNPs deletéreos identificados en individuos colombianos aparentemente sanos sobre la interacción molecular: *MUC5AC* – BabA, *PTPN11* – CagA y *CEACAM3* - HopQ

	Interacción	Puntuación de acoplamiento (ΔG)	Puntuación de confianza
	^a <i>MUC5AC</i> - BabA	-246.59	0.8734
1	<i>MUC5AC</i> - BabA (T17A, D295S, P442S)	-255.11	0.8911
	<i>MUC5AC</i> (F510L y R1201W) - BabA (T17A, D295S, P442S)	-255.11	0.8911
	^b <i>PTPN11</i> – CagA	-278.85	0.9294
2	<i>PTPN11</i> - CagA (A571T, F762L, F1159Y)	-265.67	0.9100
	<i>PTPN11</i> (E69K y F71Y) - CagA (A571T, F762L, F1159Y)	-241.09	0.8608
	^c <i>CEACAM3</i> – HopQ	-320.00	0.9677
3	<i>CEACAM3</i> - HopQ (V184S, G422S, I553F)	-341.23	0.9786
	<i>CEACAM3</i> (A169E y S252F) - HopQ (V184S, G422S, I553F)	-341.23	0.9786

^{a,b,c} Interacciones de referencia. Se toma como secuencia de referencia (Silvestre) el genoma humano GRCh38.p12 y la cepa MT5135 de *H. pylori*. Nota: En paréntesis se detallan las variantes identificadas en las proteínas receptoras de la mucosa gástrica (*MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3*) en individuos aparentemente sanos y cambios de aminoácidos identificados en los factores de virulencia de *Helicobacter pylori* (BabA, CagA y HopQ)

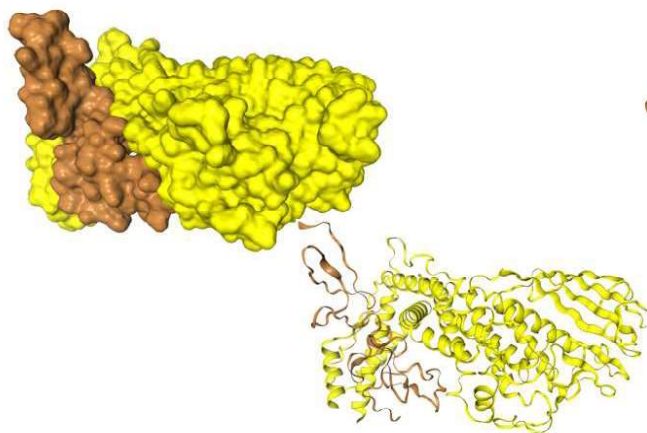
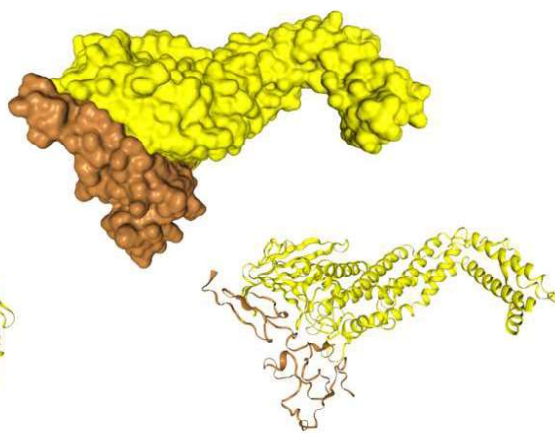
Ahora bien, para el análisis de acoplamiento molecular en individuos con lesiones gástricas se modelaron las proteínas humanas en presencia de las variantes moleculares identificadas en cada paciente y se modeló con las variantes moleculares de su cepa específica de *H. pylori*, es decir, interacciones reales. En la Tabla 5 se muestran solo aquellas interacciones que presentaron un cambio de la energía libre que favorece la afinidad de unión.

Tabla 5. Efecto de SNPs deletéreos identificados en individuos colombianos con patologías gástricas sobre la interacción molecular: MUC5AC – BabA, PTPN11 – CagA y CEACAM3 – HopQ

Individuo	Cepa de <i>H. pylori</i>	Interacción Proteínas (Variantes)	Puntuación de acoplamiento (ΔG)	Puntuación de confianza
1	AP018	^a MUC5AC - BabA	-246.59	0.8734
		MUC5AC (R476H)	-280.30	0.9312
		BabA (L120V, Q231R, D299S)		
2	CR054	^b PTPN11 – CagA	-278.85	0.9294
		PTPN11 (I221V)		
		CagA (A14V, H144N, N424T, A571T, F762L, F1159Y, S1192N)	-308.40	0.9596
3	AP031	^c CEACAM3 - HopQ	-320.00	0.9677
		CEACAM3 (H204P)		
		HopQ (E324R)	334.39	0.9756

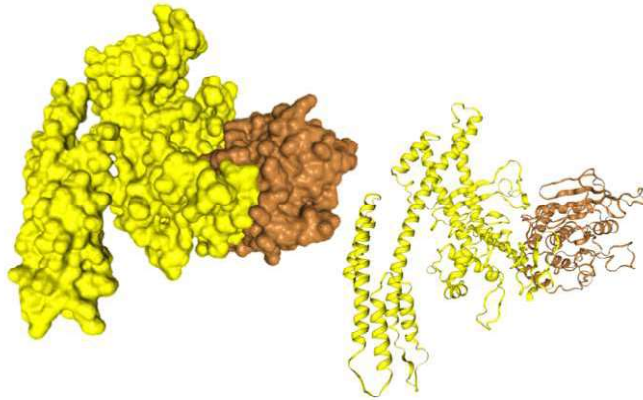
^{a,b,c} Interacciones de referencia. Se toma como secuencia de referencia (Silvestre) el genoma humano GRCh38.p12 y la cepa MT5135 de *H. pylori*. Nota: En paréntesis se detallan las variantes identificadas en las proteínas receptoras de la mucosa gástrica (*MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3*) en individuos con lesiones gástricas y cambios de aminoácidos identificados en sus cepas de *Helicobacter pylori* (BabA, CagA y HopQ)

En primer lugar, para la interacción *MUC5AC*, se observó que la variante R476H presente en la proteína receptora *MUC5AC* del individuo AP018 y las variantes L120V, Q231R y D299S identificadas en su factor de virulencia BabA, disminuyeron la energía libre de Gibbs ($\Delta G = -246.59 > \Delta G = -280.30$), aumentando la afinidad de unión (Tabla 5. 1). En el modelamiento se observó el impacto estructural, ya que, en presencia de las variantes moleculares, se muestra una interacción con una interfaz de contacto extensa, reflejando una interacción mayormente estable con una conformación estructural que podría favorecer el acoplamiento molecular y la posterior adhesión bacteriana al epitelio gástrico mediado por la proteína receptora (Figura 1. B). Estos resultados sugieren que las alteraciones funcionales tanto en *MUC5AC* como en BabA pueden influir en la interacción patógeno – hospedero y contribuir a resultados clínicos diferenciales.

A. Wild Type: MUC5AC - BabA**B. MUC5AC (R476H) – BabA (AP018)****Figura 1.** Efecto estructural de las variantes presentes en el acoplamiento molecular *MUC5AC* (naranja) - BabA (amarilla) del individuo AP018. Fuente: Elaboración propia en HDOCK.

La interacción *PTPN11*-CagA del paciente CR054 presentó una disminución significativa de la energía libre de Gibbs con relación a la interacción de referencia ($\Delta G = -278.85 > \Delta G = -308.40$), es decir, la afinidad de unión se vio favorecida en presencia de las variantes identificadas en *PTPN11* y en CagA (Tabla 5. 2). En el modelamiento de la interacción, se observó que la presencia de la variante I221V en *PTPN11* en combinación con las variantes de CagA (A14V, H144N, N424T, A571T, F762L, F1159Y, S1192N), genera un desplazamiento notorio en el contacto molecular y en la orientación de CagA, lo cual sugiere una modificación del patrón de acoplamiento molecular (Figura 2. B). Los resultados sugieren que las variantes moleculares detectadas en esta interacción, podrían modular la estabilidad del complejo, la afinidad de unión y en consecuencia, la activación de la proteína *PTPN11*.

A. Wild Type: PTPN11 - CagA



B. PTPN11 (I221V) – CagA (CR054)

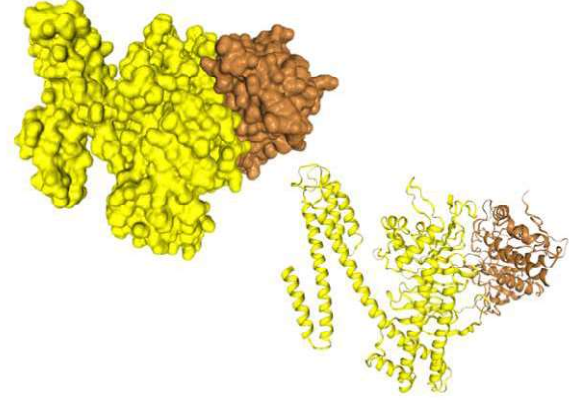
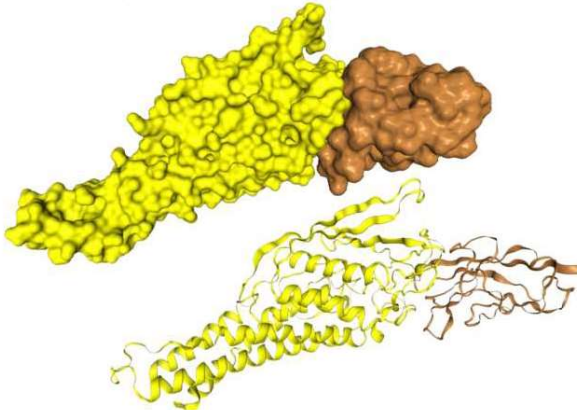


Figura 2. Efecto estructural de las variantes presentes en el acoplamiento molecular *PTPN11* (naranja) – CagA (amarilla) del individuo CR054. Fuente: Elaboración propia en HDock.

Por su parte, los resultados del análisis de acoplamiento molecular de la interacción *CEACAM3* - HopQ del individuo AP031, indicaron una afinidad de unión favorecida por la disminución de la energía libre de Gibbs y ($\Delta G = -320.00 > \Delta G = -334.39$). Los resultados sugieren que nuevamente, las variantes moleculares pueden alterar la interacción molecular y contribuir al curso clínico diferencial de patologías por *H. pylori*. Sin embargo, en el modelamiento de las estructuras proteicas solo se observó una pequeña rotación de las moléculas y que la superficie de contacto parece haber cambiado de ubicación ligeramente (Figura 3).

A. Wild Type: CEACAM3 - HopQ



B. CEACAM3 (H204P) – HopQ (AP031)

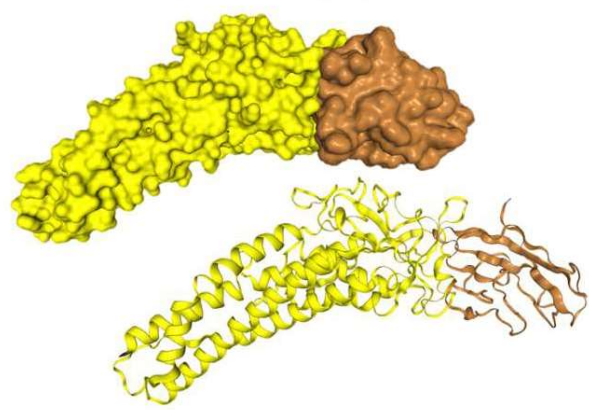


Figura 3. Efecto estructural de las variantes presentes en el acoplamiento molecular *CEACAM3* (naranja) - HopQ (amarilla) del individuo AP031. Elaboración propia con HDock.

Discusión

En el presente estudio se llevó a cabo un análisis exploratorio-descriptivo de exoma completo de individuos colombianos, para identificar SNPs no sinónimos en tres genes receptores de la mucosa gástrica: *MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3*, que interactúan con los factores de virulencia de *H. pylori*: BabA, CagA y HopQ respectivamente.

MUC5AC es una mucina de la capa superficial de la mucosa gástrica, a la que se une *H. pylori* a través de la adhesina de unión al antígeno del grupo sanguíneo (BabA) (25). Esta interacción es crucial para la colonización de la bacteria, dado que, inhibe la producción de mucina

gástrica, fortaleciendo su adhesión a la membrana del epitelio gástrico (26). Los resultados mostraron que la afinidad de unión entre las proteínas *MUC5AC* y BabA se vio favorecida en presencia de las variantes T17A, D295S y P442S identificadas en BabA de *H. pylori* ($\Delta G = -255.11$ vs $\Delta G = -246.59$). Esto ocurrió incluso si estaban presentes o no las variantes F510L y R1201W con predicción deletérea en *MUC5AC*. De acuerdo a lo anterior, las variantes moleculares identificadas en *MUC5AC* predichas como deletéreas, podrían alterar su estructura y funcionamiento, afectando la producción de moco y su papel protector de la mucosa gástrica frente a la acidez o agentes virulentos, contribuyendo al desarrollo de patologías gástricas (27). Además, los re-

sultados sugieren que, las variantes presentes en BabA son fuertes candidatos de fortalecer la interacción con *MUC5AC* y contribuir así a la colonización exitosa de *H. pylori* en la mucosa gástrica.

El individuo AP018 diagnosticado con gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal por infección de *H. pylori*, fue el único en presentar la interacción *MUC5AC* y BabA con una alta afinidad de unión en comparación con la de tipo silvestre (ΔG : -280.30 vs -246.59) e incluso con las interacciones para individuos aparentemente sanos. Los cambios de aminoácidos en las interacciones de una proteína pueden provocar variación en la conectividad de los elementos y en sitios funcionales (28). Para este paciente, *MUC5AC* presentó la variante R476H, que involucra la sustitución de arginina por una histidina. Si bien, ambos aminoácidos son básicos, pueden presentar una conformación similar, sin embargo, este cambio podría provocar alteraciones en las interacciones de la proteína (29). Por su parte, el factor de virulencia BabA de la cepa de *H. pylori* que se aisló de este paciente, presentó las variantes L120V, Q231R y D299S, que pueden presentar efectos sobre la estructura de la proteína, su plegamiento y alterar las interacciones que forma. Los resultados sugieren que, la presencia de estas variantes moleculares habría favorecido la afinidad de unión y la consecuente colonización de *H. pylori* en el individuo AP018 de estudio. Este paciente presentó un diagnóstico de gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal, siendo una de las lesiones que se presentan en la mucosa gástrica y desempeña un papel crucial en el desarrollo del cáncer gástrico (30). Dado que, la infección por *H. pylori* causa inflamación crónica que provoca gastritis, atrofia, metaplasia, displasia y finalmente cáncer (31).

Por otro lado, CagA de *H. Pylori* se une a la tirosina fosfatasa SHP2 codificada por el gen *PTPN11* y desregula su actividad dentro de la mucosa gástrica y altera vías que provocan el incremento de la motilidad y progresión del ciclo celular (32). Por lo cual, se ha propuesto que la desregulación que sufre la proteína por su unión con CagA puede ser importante en el desarrollo del cáncer gástrico (33). Para esta interacción, se logró identificar un aumento de la afinidad de unión para el individuo CR054 diagnosticado con gastritis crónica no atrófica, en comparación con la interacción de tipo silvestre (ΔG : -308.40 vs -278.85). En la proteína *PTPN11* del paciente CR054 se identificó la variante I221V que involucra la sustitución de isoleucina por valina. Si bien, ambos son aminoácidos neutros e hidrófobos, cuentan con diferencias a nivel estructural. La isoleucina pre-

senta una cadena ligeramente más larga que la valina, lo que podría alterar la forma de interacción de la proteína. Esto permite inferir que, dicha variante del gen *PTPN11* podría provocar una alteración estructural en la región de interacción con CagA y a su vez permitir una unión con mayor estabilidad, contribuyendo a la colonización exitosa de *H. pylori* en la mucosa gástrica. Hasta el momento, se ha buscado determinar el papel que puede cumplir *PTPN11* en el desarrollo clínico del cáncer gástrico. En este sentido, Sodr y colaboradores (2023) realizaron una amplia revisión, teniendo como objetivo el papel multifacético de SHP2 y su relación con el microambiente tumoral (34). Por su parte, el estudio de Bravo y colaboradores (2012), no encontró asociación entre los polimorfismos en el gen CagA con la severidad de la gastritis en pacientes infectados con *H. pylori*. Sugiriendo que hay otros factores del hospedero y del ambiente que pueden ser causales del desarrollo diferencial de patologías (32).

Ahora bien, diferentes estudios han propuesto que la interacción que forma HopQ con la proteína receptora CEACAM es crucial para la adhesión de *H. pylori* a la mucosa gástrica e induce procesos celulares que pueden contribuir al desarrollo clínico de patologías por esta bacteria (35). Además, se ha descrito que dicha interacción es consecuente para la translocación de CagA a las células infectadas, lo que se ha relacionado con la colonización de *H. pylori* (36). En individuos aparentemente sanos, esta interacción se vio favorecida por la presencia de las variantes V184S, G422S, I553F en HopQ de *H. pylori*, ya que se evidenció un aumento de la afinidad de unión (ΔG : -341.23 vs -320.00), estén o no presentes las variantes de *CEACAM3*. Lo que sugiere que, nuevamente las variantes presentes en HopQ de *H. pylori* serían las principales responsables de favorecer su interacción con proteínas receptoras de la mucosa gástrica, contribuyendo a su adhesión y colonización.

El individuo AP031 diagnosticado con gastritis crónica no atrófica por infección de *H. pylori*, presentó una interacción entre *CEACAM3* y HopQ con una mayor afinidad de unión en comparación con la interacción de tipo silvestre (-334.39 vs -320.00). Para este paciente, la proteína *CEACAM3* presentó la variante H204P. Este cambio introduce un aminoácido neutro (prolina), en lugar del aminoácido básico (histidina). Esta diferencia en cargas y en hidrofobicidad, puede provocar la pérdida de enlaces de hidrógeno y alterar las interacciones moleculares, afectando el plegamiento y estabilidad de la proteína (29). La cepa de *H. pylori* del individuo

AP031 presentó la variante E324R en HopQ, que implica el cambio de ácido glutámico (aminoácido con carga negativa) por arginina (carga positiva) en la posición 324. Esta diferencia de cargas puede alterar los puentes de hidrógeno y su capacidad de unión a otras moléculas. Lo anterior sugiere que, la presencia de la variante E324R en HopQ pudo haber favorecido la afinidad de unión con *CEACAM3*.

En este estudio se identificaron SNPs no sinónimos en las proteínas receptoras de la mucosa gástrica *MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3* en individuos colombianos. Dichas variantes pueden provocar cambios a nivel estructural y alterar el funcionamiento de la proteína codificada, de acuerdo con predictores bioinformáticos. Por lo que, encontrar SNPs en este tipo de proteínas con importancia biológica, puede funcionar como un modelo de marcación de susceptibilidad genética (37). Los hallazgos encontrados soportan lo reportado por Shah y colaboradores (2015), quienes resaltan la importancia de aprovechar la diversidad genética tanto del hospedero como del patógeno, con el fin de comprender la relación o las interacciones que pueden llegar a favorecer el establecimiento y el curso de la infección (10).

Así mismo, las cepas colombianas de *H. pylori* analizadas presentaron cambios de aminoácidos en los factores de virulencia BabA, CagA y HopQ, que provocaron alteraciones a nivel estructural y sobre las interacciones con las proteínas receptoras humanas, en la mayoría de los casos, estos cambios favorecieron la afinidad de unión. Por su parte, los resultados del análisis de acoplamiento molecular evidenciaron cambios en la energía libre de Gibbs y en la afinidad de unión en presencia de determinadas variantes moleculares, lo cual permite sugerir que, pueden favorecer las interacciones huésped – patógeno, y podrían contribuir a la exitosa colonización de *H. pylori* en la mucosa gástrica, siendo potenciales marcadores moleculares y dianas terapéuticas.

Es necesario señalar que, este estudio se basó en predic-

ciones *in-silico*, las cuales requieren validación experimental mediante ensayos funcionales. De igual forma, el modelamiento tridimensional y las simulaciones realizadas mediante el análisis de acoplamiento molecular representan simplificaciones que no capturan completamente el entorno biológico. Sin embargo, estos resultados son un avance importante para la determinación de factores genéticos asociados a la colonización y adhesión de la bacteria, siendo un aporte para comprender el curso clínico diferencial de infección por este patógeno. Así mismo, los resultados sugieren que ciertas variantes genéticas presentes en proteínas receptoras gástricas humanas pueden aumentar la afinidad de unión con adhesinas de *H. pylori*, favoreciendo su colonización. Estas variantes podrían constituir marcadores moleculares de susceptibilidad, especialmente en regiones donde la infección persistente se asocia con mayor prevalencia de cáncer gástrico.

Conclusiones

Las variantes en la secuencia de aminoácidos de los factores de virulencia BabA, CagA y HopQ, favorecen la interacción con proteínas receptoras de la mucosa gástrica *MUC5AC*, *PTPN11* y *CEACAM3*, respectivamente.

Los SNPs identificados inducen cambios de afinidad a nivel estructural y funcional, favorecen la colonización de *H. pylori*, considerandos los anteriores como posibles marcadores moleculares susceptibles de intervenir en la prevención del cáncer gástrico en Colombia.

Agradecimientos

A la honorable Universidad de Nariño. A mis directores de Trabajo de Grado. Al Laboratorio de Microbiología del Grupo de Salud Pública de la Universidad de Nariño y a su director, Alvaro Pazos PhD. Al Laboratorio de Técnicas y Análisis Ómicos de la Universidad del Valle y a su director, Andrés Castillo PhD.

Conflicto de intereses y financiación

Doy a conocer que no existen conflicto de intereses. Además, dada la procedencia de los datos y tratándose de un estudio *in silico*, no hay una financiación involucrada, ya que los datos vienen de proyectos previos.

Referencias

1. Yates, C. M., & Sternberg, M. J. (2013). The effects of non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) on protein-protein interactions. *J. Mol. Biol.* 425(21), 3949–3963. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.07.012>
2. Cesur, M. F., & Durmuş, S. (2018). Systems Biology Modeling to Study Pathogen-Host Interactions. *Methods Mol. Biol.* 1734, 97 - 112. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7604-1_10
3. Durmuş, S., Çakır, T., Özgür, A., & Guthke, R. (2015). A review on computational systems biology of pathogen-host interactions. *Front. Microbiol.* 6, 235. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00235>
4. Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2017). Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter*, 22(4), 10.1111/hel.12386. <https://doi.org/10.1111/hel.12386>
5. Matta, A. J., Zambrano, D. C., & Pazos, A. J. (2018). Punctual mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Colombian populations. *World J. Gastroenterol.* 24(14), 1531–1539. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1531>
6. Guzmán, K. & Pazos, A. (2021). P-264 *Helicobacter pylori* SNPs associated with tetracycline, clarithromycin and amoxicillin resistance in Colombia. *Ann. Oncol.* 32, 187-188. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.318>
7. Bayona, M. & Gutiérrez, E. (2017). *Helicobacter pylori*: vías de transmisión. *Med.*, 39(3), 210-220. ISSN: 0120-5498.
8. Baj, J., Forma, A., Sitarz, M., Portincasa, P., Garruti, G., Krasowska, D., & Maciejewski, R. (2020). *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*, 10(1), 27. <https://doi.org/10.3390/cells10010027>
9. Rain, J. C., Selig, L., De Reuse, H., Battaglia, V., Reverdy, C., Simon, S., Lenzen, G., Petel, F., Wojcik, J., Schächter, V., Chemama, Y., Labigne, A., & Legrain, P. (2001). The protein-protein interaction map of *Helicobacter pylori*. *Nature*, 409(6817), 211–215. <https://doi.org/10.1038/35051615>
10. Shah, P. S., Wojcechowskyj, J. A., Eckhardt, M., & Krogan, N. J. (2015). Comparative mapping of host-pathogen protein-protein interactions. *Curr. Opin. Microbiol.*, 27, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.07.008>
11. Datta, A., Mazumder, M. H., Chowdhury, A. S., & Hasan, M. A. (2015). Functional and Structural Consequences of Damaging Single Nucleotide Polymorphisms in Human Prostate Cancer Predisposition Gene RNASEL. *BioMed Res. Int.*, 271458. <https://doi.org/10.1155/2015/271458>
12. Elber, R. (2015). From an SNPs to a Disease: A Comprehensive Statistical Analysis. *Structure* 23(7), 1155. <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.06.005>
13. Ahmed, S., Zhou, Z., Zhou, J. & Chen, S. (2016). Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genom. Proteom. Bioinform.*, 14(5), 298-313. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>
14. Ponzoni, L., Peñaherrera, D., Oltvai, Z. & Bahar, I. (2020). Rhapsody: predicting the pathogenicity of human missense variants. *Bioinformatics*, 36(10), 3084–3092, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa127>
15. DePristo, M. A., Banks, E., Poplin, R., Garimella, K. V., Maguire, J. R., Hartl, C., Philippakis, A. A., del Angel, G., Rivas, M. A., Hanna, M., McKenna, A., Fennell, T. J., Kernysky, A. M., Sivachenko, A. Y., Cibulskis, K., Gabriel, S. B., Altshuler, D., & Daly, M. J. (2011). A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nat. Genet.*, 43(5), 491–498. <https://doi.org/10.1038/ng.806>
16. Hao, C., Feng, Y., Xiao, R. & Xiao, P. (2011). Polimorfismos de nucleótido único no sinónimos no neutros en transportadores ABC humanos: la primera comparación de seis métodos de predicción. *Informes farmacológicos*: PR, 63(4), 924-34.
17. Adzhubei, I., Jordan, D. M., & Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr. Protoc. Hum. Genet.*, 7(7), 20. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
18. Kircher, M., Witten, D., Jain, P., O’Roak, B., Cooper, G. & Shendure, J. (2014). A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat. Genet.*, 46(3), 310–315. <https://doi.org/10.1038/ng.260>

- doi.org/10.1038/ng.2892
19. Moreno, L. (2018). Genómica comparativa de las variantes exómicas de pacientes con MPS IV-A y su frecuencia poblacional en una muestra del sur occidente colombiano. Universidad del Valle.
 20. Rentzsch, P., Schubach, M., Shendure, J. & Kircher, M. (2021). CADD-Splice—improving genome-wide variant effect prediction using deep learning-derived splice scores. *Genome Med.*, 13(31). <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00835-9>
 21. Rentzsch, P., Witten, D., Cooper, G., Shendure, J. & Kircher, M. (2019). CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res.*, 47(8), 886-894. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1016>
 22. Studer, G., Rempfer, C., Waterhouse, A., Gumienny, R., Haas, J. & Schwede, T. (2020). QMEAN-DisCo-distance constraints applied on model quality estimation. *Bioinformatics*, 36(6), 1765-1771. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz828>
 23. Yan, Y., Tao, H., He, J., & Huang, S. Y. (2020). The HDock server for integrated protein-protein docking. *Nat. Protoc.*, 15(5), 1829–1852. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0312-x>
 24. Yan, Y., Zhang, D., Zhou, P., Li, B., & Huang, S. Y. (2017). HDock: a web server for protein-protein and protein-DNA/RNA docking based on a hybrid strategy. *Nucleic Acids Res.*, 45 (1), 365–373. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx407>
 25. Lindén, S., Nordman, H., Hedenbro, J., Hurtig, M., Borén, T., & Carlstedt, I. (2002). Strain- and blood group-dependent binding of *Helicobacter pylori* to human gastric *MUC5AC* glycoforms. *Gastroenterol.*, 123(6), 1923-1930. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.37076>
 26. Skoog, E., Padra, M., Åberg, A. et al. La unión dependiente de BabA de *Helicobacter pylori* a las mucinas gástricas humanas provoca una agregación que inhibe la proliferación y está regulada a través de ArsS. *Sci Rep* 7(40656). <https://doi.org/10.1038/srep40656>
 27. Gonciarz, W., Walencka, M., Moran, A., Hinc, K., Obuchowski, M. & Chmiela, M. (2019). Upregulation of *MUC5AC* production and deposition of LEWIS determinants by *Helicobacter pylori* facilitate gastric tissue colonization and the maintenance of infection. *J Biomed Sci* 26(23). <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0515-z>
 28. Rajasekaran, N., Suresh, S., Gopi, S., Raman, K., & Naganathan, A. N. (2017). A General Mechanism for the Propagation of Mutational Effects in Proteins. *Biochem.*, 56(1), 294–305. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00798>
 29. Prabantu, V. M., Naveenkumar, N., & Srinivasan, N. (2021). Influence of Disease-Causing Mutations on Protein Structural Networks. *Front. Mol. Biosci.* 7(2020). <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.620554>
 30. Yin, Y., Liang, H., Wei, N., & Zheng, Z. (2022). Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.*, 11(12), 3697–3703. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1464>
 31. Yoshida, T., Kato, J., Inoue, I., Yoshimura, N., Deguchi, H., Mukoubayashi, C., Oka, M., Watanabe, M., Enomoto, S., Niwa, T., Maekita, T., Iguchi, M., Tamai, H., Utsunomiya, H., Yamamichi, N., Fujishiro, M., Iwane, M., Takeshita, T., Ushijima, T., & Ichinose, M. (2014). Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int. J. Cancer*, 134(6), 1445–1457. <https://doi.org/10.1002/ijc.28470>
 32. Bravo, M., Martínez, T. & Bravo, J. C. (2012). Relación entre la integridad del CagPAI y los polimorfismos en el gen CagA con la severidad de la gastritis en pacientes infectados con *H. pylori* - CagA positivo. *Rev. colomb. cancerol.* 16(2), 110 –118. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(12\)70022-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(12)70022-7)
 33. Hatakeyama, M. (2014). *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe*, 15(3), 306–316. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.008>
 34. Sodik, N. M., Pathria, G., Adamkewicz, J. I., Kelley, E. H., Sudhamsu, J., Merchant, M., Chiarle, R., & Maddalo, D. (2023). SHP2: A Pleiotropic Target at the Interface of Cancer and Its Microenvironment. *Cancer Discov.*, 13(11), 2339–2355. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0383>
 35. Königer, V., Holsten, L., Harrison, U., Busch, B., Loell, E., Zhao, Q., Bonsor, D. A., Roth, A., Kengmo-Tchoupa, A., Smith, S. I., Mueller, S., Sundberg, E. J., Zimmermann, W., Fischer, W., Hauck, C. R., & Haas, R. (2016). Erratum: *Helicobacter pylori* exploits human CEACAMs via HopQ for adherence

- and translocation of CagA. *Nat. Microbiol*, 2, 16233. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.233>
36. Nguyen, Q. A., Schmitt, L., Mejías-Luque, R., & Gerhard, M. (2023). Effects of *Helicobacter pylori* adhesin HopQ binding to CEACAM receptors in the human stomach. *Front. Immunol.*, 14, 1113478. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1113478>
37. Jiang, J., Jia, Z. F., Kong, F., Jin, M. S., Wang, Y. P., Tian, S., Suo, J., & Cao, X. (2012). Association of polymorphism of PTPN 11 encoding SHP-2 with gastric atrophy but not gastric cancer in *Helicobacter pylori* seropositive Chinese population. *BMC Gastroenterol*, 12(89). <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-89>
38. Daza, A., Gómez, R., Bastidas D., Montenegro, L., & Pazos, A. (2023). Ancestros de *Helicobacter pylori* de una zona de Nariño con alto riesgo de cáncer gástrico: *Helicobacter pylori* ancestros y cáncer gástrico. *Rev. Asoc. Colomb. Cien. Biol*, 1(35), 46–55. <https://doi.org/10.47499/revistaaccb.v1i35.284>