



Helicobacter pylori y la respuesta inmune

Estrella Cervantes García,* Rafael García-González*

Palabras clave:
Helicobacter pylori,
respuesta inmune,
linfocitos T.

Key words:
Helicobacter pylori,
immune response,
lymphocyte T.

* Laboratorio de
Bacteriología,
Departamento de
Microbiología y
Parasitología. Facultad
de Medicina, UNAM.

Correspondencia:
Estrella Cervantes
García
Tel: 56-23-21-34
Cel: 55-21-91-87-33
E-mail:
estrellacervantes@
yahoo.com

RESUMEN

El hospedero infectado por *Helicobacter pylori*, desarrolla una respuesta inmune poco efectiva para eliminar a la bacteria. El sistema inmune innato juega un papel central en el proceso y presentación de antígenos de *H. pylori* mediante la producción de citocinas reguladoras IL-10 o IL-12, que podrían regular la respuesta a través de los linfocitos Th-1, induciendo el desarrollo de una gastritis crónica, o una respuesta Th-2 por anticuerpos para erradicar a *H. pylori*. La respuesta Th-1 por inducción del IFN-γ podría mediar la producción y expresión de proteínas del complejo de histocompatibilidad tipo II (HLA-II) en las células epiteliales, aumentando la adherencia de *H. pylori* al epitelio gástrico. La respuesta de los linfocitos Th-2 a través de la inducción de la IL-4, podría incrementar la expresión del HLA-II, y la producción de IgG e IgE, estimulando el crecimiento de las células T.

ABSTRACT

The host response against *H. pylori* infection is ineffective in eliminating the bacteria. The innate immune system plays a central role in processing and displaying antigens from *H. pylori*. Regulatory cytokines (IL-10 and IL-12) might regulate a T-lymphocyte (Th) response type 1, leading to chronic gastritis or Th-2 response with antibody production and bacterial eradication, across IFN-γ, response Th-1, might regulate the induction and expression of human leukocyte antigen-II (HLA-II) in epithelial cells, increasing *H. pylori* adherence to gastric epithelium. The response Th-2 by production IL-4 might increase the expression of HLA-II, IgG, IgE, viability and stimulation of T-cell growth.

INTRODUCCIÓN

En 1983, Barry Marshall y Robin Warren identificaron en un cultivo de mucosa gástrica un microorganismo que, debido a su semejanza con el género *Campylobacter*, lo nombraron como *Campylobacter pylordis*; posteriormente se le llamó *Campylobacter pylori*.^{1,2} En 1989, Godwin y col observaron que este microorganismo presentaba características diferentes al género *Campylobacter*, por lo que consideraron que constituía un nuevo género nombrándolo con el término de *Helicobacter*, denominando a la nueva bacteria con el nombre de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), misma que 16 años después se le consideró como el único miembro del género, además de que sólo infectaba la mucosa gástrica de los humanos;^{3,4} hoy en día sabemos que existen otras especies de *Helicobacter* que causan infecciones en el humano como: *H. cinaedi* y *H. fennelliae* asociadas con enfermedades gastrointestinales; *H. pullorum* y *H. canadensis* se aislaron de pacientes con bacteriemia, además

de *H. hepaticus* y *H. bilis* que infectan la vía hepatobiliar;^{5,6} también se sabe que existen especies que infectan la mucosa gástrica de mamíferos no humanos.^{7,8} La infección por *H. pylori* causa gastritis crónica; asimismo, es un cofactor importante en la etiología de las úlceras pépticas, y de estar fuertemente asociada a la patogenia del cáncer gástrico y del linfoma gástrico tipo MALT. En las últimas fechas se le ha relacionado con algunos padecimientos extragástricos.⁹⁻¹¹

H. pylori es un bacilo Gram negativo, curvo, espirilado o con forma de S, es microaerófilo, mide aproximadamente de 2.5 a 4 micras de largo por 0.5 a 1.0 micras de ancho, presenta de 2 a 6 flagelos lófóticos. Este microorganismo crece en medios enriquecidos (tales como agar Brucella, Columbia, Casman), suplementado con 5 a 7% de sangre de carnero (también emplea sangre o suero de caballo, o suero fetal bovino), en un ambiente microaerófilo (5% de O₂, 10% de CO₂ y 85% de N₂), crece en un pH de 6.6 a 8.4 y a una temperatura de 37 °C, aunque algunas cepas crecen a 42 °C.

Recibido:
25/02/2015
Aceptado:
26/03/2015

El tiempo de incubación por lo general es de 3 a 5 días; sin embargo, se ha observado que a veces se requieren hasta siete días para su crecimiento.^{10,11}

La infección por *H. pylori* ocurre a nivel mundial, aunque es más frecuente en países en vías de desarrollo y en comunidades en condiciones socioeconómicas pobres, donde existe hacinamiento o migración de regiones de prevalencia alta.¹² La infección ocurre principalmente durante la infancia y se incrementa con la edad; existen estudios que sugieren que el núcleo principal de la infección es el hogar durante los primeros años de vida.^{12,13} La prevalencia de la infección en diferentes poblaciones varía entre 10 y 80%. Se ha reportado que existe menor prevalencia de infecciones por *H. pylori* en países de Norteamérica,^{14,15} Europa occidental, así como en Japón y algunos países asiáticos. Sin embargo, se han encontrando prevalencias altas en África, India, Bangladesh y Latinoamérica. En México, Torres y col, en 1997, realizaron un estudio seroepidemiológico para el cual utilizaron un banco de suero representativo de la población mexicana; los resultados obtenidos mostraron que 20% de niños de un año de edad presentaban anticuerpos contra *H. pylori* con un incremento de seropositividad superior al 50% en niños de 10 años de edad.¹⁶

Se desconoce cuál es exactamente la vía de transmisión; sin embargo, se ha sugerido que ocurre por contacto directo de persona a persona, por vía oral-oral, gastro-oral o fecal-oral; diversos estudios sugieren que la infección puede ocurrir a través de aguas contaminadas o a partir de animales domésticos, por ejemplo: perros, gatos; así como de ovejas, borregos, etc.¹⁷⁻¹⁹

La mucosa gástrica se encuentra bien protegida contra infecciones bacterianas; sin embargo, *H. pylori* está altamente protegido dentro de este nicho ecológico con arreglos característicos que le permiten entrar al moco gástrico, por la movilidad con orientación espacial específica en la mucosa del epitelio gástrico que le permiten adherirse a las células de éste, evade la respuesta inmune, y este efecto da origen a la colonización persistente y como consecuencia la transmisión eficiente de este microorganismo.^{20,21}

Las proteínas codificadas en la fase variable de los genes, incluyen enzimas que modifican la estructura antigenica en la superficie de las moléculas, controlando la entrada de DNA extraño dentro de la bacteria para influir en la motilidad, necesaria para la colonización.^{22,23} Los cambios continuos en el genoma de *H. pylori* durante la colonización crónica en pacientes infectados por esta bacteria, se deben a la importación de pequeños fragmentos de DNA extraño obtenido de otras especies de *H. pylori*, durante la infección persistente o transitoria

en el hospedero.²³ Después de que la bacteria ingresa, tiene que evadir la actividad bactericida del contenido del lumen gástrico y penetrar a la capa de la mucosa, a través de la producción de la ureasa y la motilidad, las cuales son esenciales durante la primera etapa de la infección (figura 1). La ureasa hidroliza la urea en dióxido de carbono y amonio, lo que le permite a *H. pylori* sobrevivir en un medio ácido.^{24,25} *H. pylori* se une a las células del epitelio gástrico a través de componentes de la superficie bacteriana.^{26,27} La principal característica para la colonización es la adhesina BabA, una proteína de la membrana externa de 78kDa, que se une a los antígenos de Lewis-b.^{28,29} Otros factores de adhesión a las células epiteliales son la familia de proteínas Hop que median la adherencia a las células del epitelio gástrico.

Existe un gran número de evidencias obtenidas de experimentos en modelos animales que sugieren que la adhesión a través de BabA, es muy importante para *H. pylori*, debido a su asociación con la enfermedad, y la colonización,²⁹ además de influir en el desarrollo en la severidad de la enfermedad. La mayoría de las cepas de *H. pylori* expresan una citotoxina vacuolizante (VacA), codificada por el gene vacA; esta citotoxina se inserta en la membrana de las células del epitelio gástrico que

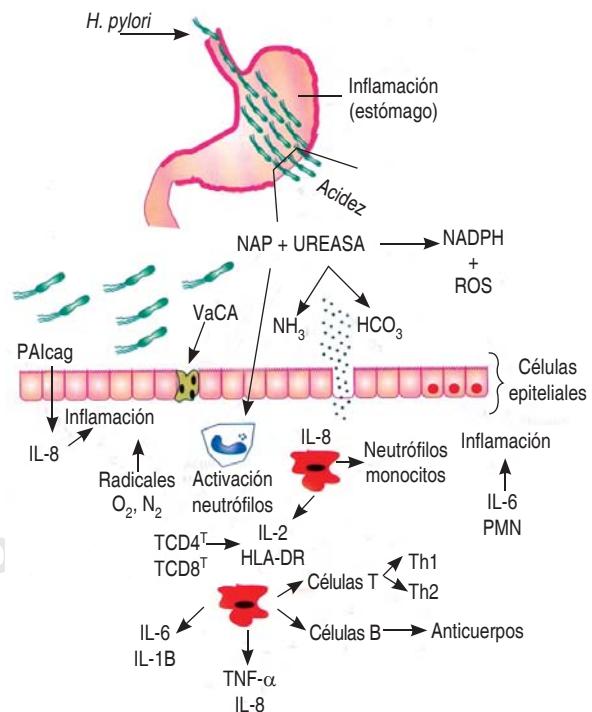


Figura 1. Factores de virulencia de *Helicobacter pylori* involucrados en la respuesta inmune del huésped.

forma aniones hexaméricos, dependiente del voltaje del canal,^{24,30} para liberar aniones orgánicos y bicarbonato, los cuales dan la oportunidad de proveerle nutrientes a la bacteria. VacA es el blanco de la membrana mitocondrial en donde induce la liberación del citocromo C e inicia la apoptosis.^{25,31}

El análisis del papel de VacA en el desarrollo de la enfermedad es complicado, debido a la gran variabilidad presente en el gene vacA. En países occidentales ciertas variantes vacA se asocian a enfermedades más severas.^{32,33}

Otra característica de las cepas de *H. pylori* es que poseen una isla de patogenicidad (PAI-cag), dentro de un fragmento del DNA de la bacteria de 39 kb, que contienen aproximadamente 29 genes,³⁴ varios de estos genes codifican para el sistema de secreción tipo IV, el cual traslada una proteína CagA de 120 kDa dentro de las células del huésped,³⁵ después de entrar la proteína CagA a las células del epitelio gástrico ésta se fosforila y se une a una tirosina fosfatasa SHP-2,³⁶ la cual induce una respuesta inmune celular del huésped a través de la producción de citocinas y del factor de crecimiento.

RESPUESTA INESPECÍFICA

El descubrimiento y caracterización de *H. pylori*, y su relación con la gastritis crónica y con las úlceras gastro-duodenales así como la historia natural de estas afecciones y su abordaje terapéutico han cambiado radicalmente. Desde el momento en que los sujetos se infectan con *H. pylori*, el microorganismo puede persistir en la mucosa gástrica por años o décadas, causando una gastritis crónica, induciendo una respuesta del sistema inmune, que produce una reacción principalmente inflamatoria. La respuesta inflamatoria generalmente se genera por el reconocimiento hacia algún agente externo, además del reclutamiento de células inflamatorias tales como: macrófagos, neutrófilos y linfocitos que contribuyen a la defensa del huésped.^{37,38}

Se ha sugerido que los mecanismos patógenos de la bacteria modularían el curso clínico de la infección, al existir varios factores de virulencia que caracterizan las cepas más agresivas de *H. pylori*. El concepto de que la expresión del genotipo de *H. pylori* y las características fenotípicas de diferentes cepas podría ser un determinante de la intensidad y evolución de la infección, ha surgido de los estudios realizados que demuestran la considerable diversidad genética que existe entre las diversas cepas de *H. pylori* y el desarrollo de diferentes fenotipos.^{39,40}

La naturaleza de la respuesta celular puede variar considerablemente en diferentes circunstancias cambiando las proporciones de neutrófilos, eosinófilos, basófilos,

linfocitos (T y B), linfocitos NK (*natural killer*) y células del linaje de monocitos y macrófagos. La respuesta inflamatoria que se observa durante la infección por *H. pylori*, es una gastritis activa caracterizada por infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en la superficie del epitelio. En un porcentaje muy bajo de pacientes esta gastritis evoluciona con los años a una gastritis atrófica, y en forma poco frecuente a un linfoma tipo MALT o un adenocarcinoma gástrico;^{40,41} la infiltración de PMN juega un papel importante en la patogénesis del daño del epitelio, ya que estas células tienen un efecto directo en la citotoxicidad liberando productos como agentes oxidativos (ROI, RNI) y elastasa.^{42,43}

En la búsqueda de modelos de la respuesta del huésped frente a la infección por *H. pylori*, se ha encontrado que existe una amplia gama de factores que juegan un papel fundamental en la defensa del organismo frente al microorganismo, los cuales pueden generar diferentes respuestas. Dentro de éstos, la interleucina-8 (IL-8), una quimiocina perteneciente a la familia CXC, actúa como quimioatractante en la inmunopatogénesis de la gastritis, induciendo la migración de PMN contra la infección por *H. pylori*. También la IL-8 está relacionada con la respuesta inmune innata y adaptativa contra *H. pylori* aumentando la permeabilidad celular, reclutando y activando neutrófilos, además de aumentar la interacción de la bacteria con células de la lámina propia, incluyendo los macrófagos y las células del tejido linfoide.^{42,43}

La primera etapa para desencadenar una respuesta inmune local o sistémica, es el reconocimiento del antígeno por parte de los macrófagos mononucleares, así como la liberación de citocinas reguladoras capaces de inducir la respuesta de linfocitos T a través de la respuesta inmune celular y humoral.⁴²

La ureasa tiene la capacidad de estimular a los fagocitos mononucleares y producir citocinas proinflamatorias «*in vitro*», con la posibilidad de que esta misma enzima u otras proteínas de *H. pylori* también induzcan la secreción de citocinas reguladoras por parte de los linfocitos locales. De hecho, la ureasa induce una expresión dosis dependiente del receptor de superficie para la interleucina-2 (IL-2), e incrementa sustancialmente la densidad de moléculas HLA-DR en la superficie de los monocitos, indicando que éstos fueron activados.⁴⁴

Por otro lado, se ha demostrado que los anticuerpos contra la bacteria entera, como la ureasa y sus subunidades, inhiben significativamente la activación fenotípica (expresión del receptor de la interleucina-2) y la expresión funcional de la IL-1B de los monocitos. Además, los anticuerpos contra la subunidad A de la ureasa son más efectivos que aquellos contra la subuni-

dad B, reduciendo la activación de los monocitos. Esto se ha visto en los macrófagos de la lámina propia y se ha demostrado la producción de citocinas en un gradiente dosis-dependiente, después de la exposición de los macrófagos a ureasa recombinante.^{45,46}

Por otro lado, la citocina IL-6 aumenta su producción en presencia del microorganismo, induciendo una inflamación crónica, con una infiltración severa de PMN y células mononucleares.^{44,45} Además se han relacionado con la producción de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) (cuadro I).

Existen estudios donde se ha demostrado que los pacientes infectados con *H. pylori* presentan un aumento en la producción del TNF- α , lo que podría relacionarse con un incremento significativo de IL-8, debido a una regulación positiva que existe sobre el TNF- α y la IL-1 bajo estas condiciones.⁴⁵ El-Omar y col, demostraron que existen polimorfismos en la IL-1b, los cuales pueden estar relacionados con los antecedentes de algunos pacientes al presentar una respuesta de hipoclorhidria crónica y el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, ya que cambios en la secuencia de esta citocina linfocitos Th-1 o Th-2, por la secreción diferencial de las citocinas de esta citocina a nivel genético está relacionada a desarrollar atrofia gástrica. De esta manera, se ha sugerido, que una forma

de disminuir el riesgo a desarrollar cáncer gástrico podría ser inhibiendo la producción de IL-1b.^{46,47}

RESPUESTA REGULADORA DE LOS LINFOCITOS TH

En los últimos años se han buscado modelos para estudiar las citocinas durante la respuesta inmune del huésped frente a la infección por *H. pylori*, se han estudiado citocinas que podrían regular la diferenciación de los Th-0. Los linfocitos T (CD4+), no diferenciados Th-0, los cuales se pueden diferenciar en cualquiera de los linfocitos Th-1 o Th-2, por la secreción diferencial de las citocinas predominantemente IL-10 e IL-12 (figura 2). El compromiso de un linfocito Th-0 hacia alguna de las dos vías de respuesta puede ser influenciado por la presencia de citocinas en la mucosa al momento de la presentación del antígeno.^{48,49}

La IL-10 y la IL-12 son las más estudiadas. La IL-10 es característica de una respuesta antiinflamatoria tipo Th-2, que regula negativamente un aumento de la respuesta proinflamatoria o inhibe la diferenciación de los linfocitos Th-1, por lo que podría existir la posibilidad de que la IL-10 pueda ser un factor dominante en el control de la

Cuadro I. Producción de interleucinas frente a la infección por *Helicobacter pylori*.

Interleucina	Efectos
IL-8	Induce la migración de polimorfonucleares, aumenta la permeabilidad y recluta y activa neutrófilos
IL-6	Induce la respuesta inflamatoria crónica y la infiltración de polimorfonucleares
IL-10	Inhibe la respuesta por linfocitos Th-1
IL-12	Favorece la respuesta por linfocitos Th-1 e inhibe la producción de Th-2
TNF- α	Incrementa la producción de IL-8 y de IL-1 β
IL-8, IL-1 β , IL-16 y TNF- α	Macrófagos y células epiteliales inducen e inicien la respuesta inmune y la liberación de diferentes interleucinas, además de mediar la inducción de radicales de O ₂ y N ₂

IL = Interleucina; TNF- α = Factor de necrosis tumoral alfa; O₂ = Oxígeno; N₂ = Nitrógeno.

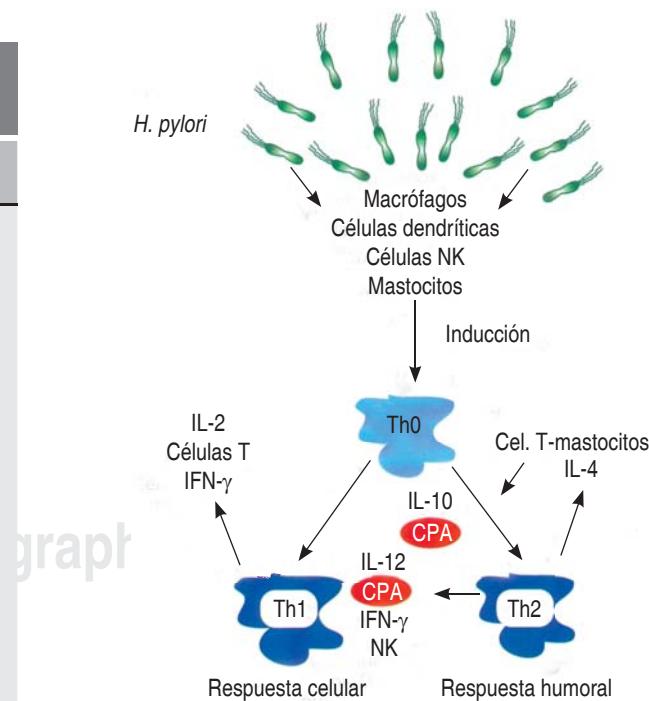


Figura 2. Respuesta inmune del huésped ante la infección por *Helicobacter pylori*.

gástritis por *H. pylori*, y la producción de IL-12 y el IFN- γ ser anuladas por las células accesorias.⁴⁷⁻⁴⁹

La respuesta celular está mediada por citocinas producidas por los linfocitos Th tipo 1 (Th-1) como el gamma interferón (IFN- γ), IL-2, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α que promueven una reacción de hipersensibilidad retardada, mientras que las citocinas Th-2), como el factor de crecimiento tumoral (TGF), IL-4, IL-5, IL-13, promueven una respuesta humoral.⁵⁰⁻⁵² Las células T tienen el potencial para diferenciarse en cada uno de los dos tipos de respuesta y es probable que la mayoría de los antígenos induzcan una respuesta mixta de los linfocitos Th-1 y Th-2. Sin embargo, la estimulación crónica antigénica puede llevar a una respuesta que predomine en algún sentido Th-1 o Th-2. Esta respuesta se ha verificado examinando los perfiles de las citocinas de linfocitos T derivados de sujetos con diferentes infecciones; por ejemplo, la respuesta de los linfocitos T a la infección por *Toxocara canis* tiende a ser Th-2 (IL-4/IL-10), mientras que la respuesta a *Mycobacterium tuberculosis* produce un perfil Th-1 (IL-2/IFN- γ).⁵³ Además, esta polaridad en subpoblaciones linfocitarias está asociada a un gran número de enfermedades crónicas con un fuerte componente inmunológico en el que predomina ya sea una respuesta Th-1 (esclerosis múltiple, artritis de Lyme, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis de contacto) o una respuesta Th-2 (asma alérgica, dermatitis atópica).^{43,54-56}

La selección de las células tipo Th-1 o Th-2 está también controlada por el medio local de citocinas, así como por la producción de IL-12 y IL-10 por macrófagos residentes, estimulados por antígenos, que seleccionan la respuesta ya sea Th-1 o Th-2, respectivamente.^{52,53} Los linfocitos T forman parte de un mecanismo complejo que afecta el balance entre el incremento y la disminución en la inflamación. La presencia de IL-12 favorece la respuesta Th-1 y la presencia de IL-10 favorece la respuesta Th-2.⁵¹

Estudios inmunológicos realizados en humanos, ratones y en monos (*macacus rhesus*) demostraron que la mucosa gástrica frente a una infección aguda por *H. pylori* produce un aumento de linfocitos T CD4+ y CD8+ que producen IL-2, IFN- γ y la proteína de membrana-1 (MIP-1), en cambio se observó una disminución en la producción de IL-4 e IL-13.^{50,57} Estos hallazgos sugieren que la infección aguda induce una respuesta proinflamatoria, mientras que durante la gastritis crónica por *H. pylori* los linfocitos CD4+ y CD8+ con fenotipo Th0 o Th-1 infiltran la mucosa gástrica, la IL-12 se produce principalmente por macrófagos y monocitos después de un estímulo con antígenos bacterianos como medida de defensa del hospedero en contra de este microorganismo.⁴⁸⁻⁵⁷

Se desconoce en gran medida si estos eventos participan en alguna función en la infección por *H. pylori* en el estómago humano. La respuesta de los linfocitos Th-1 y la producción de IFN- γ , probablemente llevan a interacciones linfocito-epitelio que promueven el daño tisular.

De hecho, las citocinas IFN- γ y TNF- α , pueden estimular la expresión de la IL-8 por parte de las células epiteliales.⁴⁶ A su vez la IL-8 puede reclutar y activar a los neutrófilos. El IFN- γ sólo o en conjunto con otras citocinas presentes en la mucosa gástrica durante la infección por *H. pylori* puede amplificar la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II (MHC-I y MHC-II), así como de algunas moléculas de adhesión de muchas células de la mucosa, incluso las células epiteliales. Existen reportes de que las citocinas ya mencionadas afectan la secreción de moco, ácido y electrolitos. Por lo tanto, existe la posibilidad de que la IL-10 pueda ser un factor dominante en el control de la gastritis provocado por *H. pylori* y la producción de IL-12 y el IFN- γ , sean anulados por las células accesorias.^{48,52,57} Existen otros reportes donde demostraron que la IL-10 puede inhibir la producción del TNF- α y IL-1 asociándose con la severidad de la inflamación.^{54,55}

En experimentos en ratones knock-out (KO), se observó que hay un aumento en la secreción de la citocina IL-10 que sugiere podría controlar la inflamación.⁵⁵ Sin embargo, las investigaciones realizadas sobre la respuesta inmune del hospedero no se ha centrado sólo en la caracterización de las citocinas, sino en observar la dinámica entre ellas por su comparación en la secreción en pacientes infectados por *H. pylori*. Dentro de estos estudios se ha comparado la expresión de la IL-10 contra la IL-12, en pacientes adultos y niños infectados con *H. pylori*, y con el desarrollo de gastritis y úlcera y pacientes normales. Estos estudios sugieren que pacientes infectados con *H. pylori* presentan concentraciones altas de IL-12 en contraste con la IL-10, en cambio en pacientes no infectados se observó que expresaron mayoritariamente IL-10 en contraste con la IL-12; como resultado, la respuesta inmune de los niños y adultos contra la infección por *H. pylori* es la expresión de los linfocitos Th-1. El aumento en la IL-12 es directamente proporcional con el grado de gastritis que se observa y con la inflamación de la mucosa gástrica.^{51,55,57}

RESPUESTA ESPECÍFICA

En los últimos años han adquirido una gran importancia el papel del TNF- α e IL-4 frente a la infección por *H. pylori*. Las células CD4+ y CD8+ en pacientes con gastritis infectados por *H. pylori* producen concentraciones

altas de TNF- α en comparación con la IL-4.^{43,48} Smyties y col, realizaron estudios en ratones KO para demostrar la producción de la IL-4 y TNF- α mostraron que en animales el TNF- α frente a la infección por *H. pylori*, presentaron menos gastritis que en los ratones silvestres; además, los ratones KO para la IL-4 presentaron un nivel mayor de gastritis histológica sugiere que el modelo animal infectado por la cepa humana de *H. pylori* produce una respuesta Th-1.

Un posible mecanismo del efecto del TNF- α producido por los linfocitos Th-1 durante la gastritis por *H. pylori* podría ser mediado por la inducción y regulación de la expresión de proteínas que pertenecen al complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II), en las células epiteliales, lo cual puede aumentar la adherencia de *H. pylori* al epitelio gástrico e inducir apoptosis.^{43,48,52}

Existen estudios «in vitro» que sugieren que la estimulación antígenica por *H. pylori*, la IL-4 tiene una acción sobre las células B en reposo con el aumento de la expresión del MHC-II así como un incremento en la producción de los isotipos de inmunoglobulinas IgG e IgE en a población de los linfocitos B estimulados por el lipopolisacárido.

En conclusión, a pesar de los conocimientos científicos y médicos acerca de cómo actúa el hospedero ante la infección por *H. pylori*, ha progresado en los últimos años; sin embargo, todavía quedan grandes desafíos y preguntas por responder sobre los aspectos moleculares de la respuesta inmune del hospedero infectado por esta bacteria. La respuesta inmune local, aun cuando corresponde a una compleja interacción, la cual es sólo parcialmente entendida, *H. pylori* es quizás el agente causal responsable de la infección bacteriana crónica más diseminada en el mundo. Por lo que se postula como modelo de una respuesta inmune frente a esta bacteria, ya que ésta secreta varias proteínas entre las que se encuentran CagA y VacA. Estás interactúan con las células epiteliales del estómago, las cuales responden liberando la interleucina IL-8, lo que permite que se inicie el reclutamiento de neutrófilos. Simultáneamente, la bacteria libera una potente citotoxina vacuolizante que altera la morfología y el funcionamiento del epitelio gástrico, el aumento de la permeabilidad celular, además de permitir que sustancias como la ureasa penetren a la célula. Posteriormente, estos antígenos son reconocidos por macrófagos, inducción de la producción del IFN- γ , el cual está regulado de forma positiva, al igual que la IL-12. Sin embargo, la IL-10 y la IL-4 se encuentran reguladas negativamente, respondiendo el hospedero por medio de la vía Th-1. La producción local del IFN-

γ , aumenta la expresión del MHC-clase II que induce la apoptosis celular.

REFERENCIAS

- Warren R, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983; 1: 1273-1275.
- Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Godwin CS, Pearman JW, Warren JR. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. Microbiol Lett. 1984; 25: 83-88.
- Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol. 1994; 89: S116-S128.
- Goodwin CS, Armstrong JA, Celewers T. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen.nov.as *Helicobacter pylori* comb. nov and *Helicobacter mustelae* comb. nov.respectively. Int J Syst Bacteriol. 1989; 39: 397-405.
- Stephen LW, Haynes S, Wadstrom T. Extragastric *Helicobacter* species. Helicobacter. 2002; 7: 63-67.
- Gasbarrini A, Carloni E, Gasbarrini G, Chisholm SA. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases-other *Helicobacters*. Helicobacter. 2004; 9: 57-66.
- Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9: 93-103.
- Dubois A, Berg DE, Incecik ET, Fiala N. Transient and persistent infection in non-human primates with *Helicobacter pylori*: Implications for human disease. Infect Immunol. 1996; 64: 2885-2891.
- Buzas GM. *Helicobacter pylori*-2014. Orv Hetil. 2015; 156: 203-210.
- Cervantes-García E. *Helicobacter pylori* e infecciones asociadas. Rev Fac Med. 2006; 49: 163-168.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberg PC, Winn WC Jr. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins.
- De Falco M, Lucariello A, Iaquito S, Esposito V, Guerra G, De Luca A. Molecular mechanisms of *Helicobacter pylori* patogénesis. J Cell Physiol. 2015; 29: doi:10.1002/jcp.24933.
- Mitchell HM. Epidemiology of infection. In: Moberly HLT, Méndez GL, Hazell SL. Ed. *Helicobacter pylori*: Physiology and genetics. Washington, DC: ASM Press. 2001.
- Rothenbacher D, Brener H. Burden of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter pylori*-related disease in developed countries: recent developments and future implications. Microbes Infect 2003; 5: 693-703.
- Cave DR. Epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection. How is *Helicobacter pylori* transmitted? Gastroenterology. 1997; 113: S9-S14.
- Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. J Infect Dis. 1998; 178: 1089-1094.
- Parsonnet J, Shmuely H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. JAMA. 1999; 282: 2240-2245.
- Allakee RP, Young KA, Hardee JM. Prevalence of *Helicobacter pylori* at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. J Med Microbiol. 2002; 51: 312-317.
- Hegarty JP, Dowd MT, Baker KH. Occurrence of *Helicobacter pylori* in surface water in the United States. J Appl Microbiol. 1999; 87: 697-701.
- Gerhard M, Rad R, Prinz Ch, Naumann M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2002; 7: 17-23.
- Surenbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
- Boneca IG, De Reuse H, Epinat JC, Pupin M, Labigne A. A revised annotation and comparative analysis of *Helicobacter pylori* genomes. Nucleic Acids Res. 2003; 31: 1704-1714.

23. Mobley HLT. *Helicobacter pylori* urease. IN: Achtman M, Suerbaum S, eds. *Helicobacter pylori*: Molecular and cellular biology, Wymondham, United Kingdom: Horizon Scientific Press, 2001. pp. 171-184.
24. Dundom WG, De Bernard M, Montecucco C. Virulence factors of *Helicobacter pylori*. Int J Med Microbiol. 2001; 290: 647-658.
25. Harris PR, Cover TL, Crowe DR, Orenstein JM, Graham MF, Blaser MJ et al. *Helicobacter* citotoxin induces vacuolization primary human mucosal epithelial cell. Infect Immunol. 1996; 64: 4867-4871.
26. Ottemann KM, Lowenthal AC. *Helicobacter pylori* uses motility for initial colonization and to attain robust infection. Infect Immunol. 2002; 70: 1984-1990.
27. Rad R, Gerhard M, Lang R, Schoniger M, Rosch T, Schepp W, Becker I, Wagner H, Prinz C. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augment a nonspecific immune response. J Immunol. 2002; 168: 3033-3041.
28. Ilver D, Arnquist A, Ogren J. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. Science. 1998; 279: 373-377.
29. Hennig EE, Mernaugh R, Edl J, Cao P, Cover TL. Heterogeneity among *Helicobacter pylori* Strains in expression of outer membrane protein BabA. Infect Immunol. 2004; 72: 3429-3435.
30. Hofman P, Wainder B, Hofman V, Bereswill S. Patogénesis de *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2004; 9: 15-22.
31. Salama NR, Otto G, Tompkin L, Falkow S. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* plays a role during colonization in mouse model of infection. Infect Immunol. 2001; 69: 730-736.
32. Galamiche A, Rassow J, Doye A. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. EMBO. 2000; 19: 6361-6370.
33. Atherton JC, Peek RM, Than KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology. 1997; 112: 92-99.
34. Censini S, Lange C, Xiang Z. cag, A pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93: 14648-14653.
35. Odenbreit S, Plus J, Sedlmair B, Gerland E, Fisjer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. Science. 2000; 287: 1497-1500.
36. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target *Helicobacter pylori* CagA protein. Science. 2002; 295: 683-686.
37. Ihan A, Pinchuck IV, Beswick EJ. Inflammation, immunity and vaccines for *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2012; S1: 16-21.
38. Hofman V, Ricci V, Galimche A. Effect of *Helicobacter pylori* on polymorphonuclear leukocyte migration across polarized T84 epithelial cell monolayers: role of vacuolating toxin VacA and cag pathogenicity island. Infect Immunol. 2000; 68: 5225-5233.
39. Ando T, Gots G, Ishiguro K, Malda O, Watanabe O, Omuya N. The interaction of host genetic factors and *Helicobacter pylori* infection. Inflammation Pharmacology. 2007; 15: 10-14.
40. Rugeiro P. *Helicobacter pylori* and inflammation. Curr Pharm Dis. 2010; 16: 4225-4236.
41. Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes. Clin Sci (Lond). 2006; 110: 305-314.
42. Meyer F, Wilson K, James SP. Modulation of innate cytokine responses by products of *Helicobacter pylori*. Infect Immunol. 2000; 68: 6265-6272.
43. Agnihotri N, Bhasin DK, Vohra H, Ray P, Singh K, Ganguly NK. Characterization of lymphocytic subset and cytokine production gastric biopsy samples from *Helicobacter pylori* patients. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 704-709.
44. Karttunen RA, Karttunen TJ, Yousfi MM, El-Zimaity H, Graham DY, El-Zaatari F. Expression of mRNA for interferon-Gamma, Interleukin-10 and Interleukin-12 (p40) in normal gastric mucosa and mucosa infected with *Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol. 1997; 32: 22-27.
45. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hock FJ, van Deventer SJ, Tytgat GN. Mucosal tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter* infection. Scand J Gastroenterol. 1994; 29: 425-429.
46. El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000; 404: 398-402.
47. Sommer F, Faller G, Konturek P. Antrum and corpus mucosa-infiltrating CD4+ lymphocytes in *Helicobacter pylori* gastritis display a Th1 phenotype. Infect Immunol. 1998; 66: 5543-5546.
48. Bauditz J, Ortner M, Bierbaum M, Niedobitek G, Lochs H, Schreiber S. Production of IL-12 in gastritis relates infection with *Helicobacter pylori*. Clin Exp Immunol. 1999; 117: 316-323.
49. Hilda N, Shimoyama T, Neville P. Increased expression of IL-10 and IL-12 (p40) mRNA in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa: relation to bacterial cag status and peptic ulceration. J Clin Pathol. 1999; 52: 658-664.
50. Mattapalli JJ, Dandekar S, Canfield DR, Solnick JV. A predominant th1 type of immune response is induced early during acute *Helicobacter pylori* infection in rhesus macaques. Gastroenterol. 2000; 118: 307-315.
51. Mohammadi M, Nedrud J, Redline R, Lycke N, Czinn SJ. Murine CD4 T-cell response to *Helicobacter pylori* infection: Th1 cells enhance gastritis and Th2 cells reduce bacterial load. Gastroenterol. 1997; 113: 1848-1857.
52. Romagnani S. Biology of human Th1 and Th2 cells. J Clin Immunol. 1995; 15: 121-129.
53. Romagnani S, Maggi E, Parronchi P. Increased numbers of Th2-like CD4+ T cells in target organs and in the allergen-specific of allergic patients: possible role of IL-4 produced by non-t cells. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1991; 94: 133-136.
54. Liblau R, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. Immunol Today. 1995; 16: 34-38.
55. Flach CF, Osteberg AK, Nilsson AT, Malefyt R de W, Raghavan S. Proinflammatory cytokine gene expression in the stomach correlates with vaccine-induced protection against *Helicobacter pylori* infection in mice: an important role for interleukin-17 during the effector phase. Infect Immune. 2011; 79: 879-886.
56. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, Harris PR. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not INF-γ gene deficient mice. J Immunol. 2000; 165: 1022-1029.
57. D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M. Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon? Production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. J Exp Med. 1993; 178: 1041-1048.