

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"DR. AGOSTINHO NETO"
GUANTANAMO

RESPUESTA INMUNITARIA ANTE LA INFECCION POR *Helicobacter pylori*.

Dr. Leopoldo M. Lage Canedo¹, Dra. Coralia E. Fabra Ricardo², Dra. Olga M. Hano García³, Dra. Elizabeth Pereira Relis⁴.

INTRODUCCION

El descubrimiento, en 1983, por Warren y Marshall del *Helicobácter pylori* ha provocado una revolución en el estudio de la gastritis crónica y de la enfermedad úlcero péptica. Indiscutiblemente, esta bacteria gramnegativa, curva y microaerofílica tiene una importancia decisiva en la fisiopatología de estas enfermedades.

La respuesta inmune ha sido objeto de estudio por múltiples investigadores, que tratan de desentrañar los mecanismos por los cuales se perpetúa su infección en la mucosa gástrica. La invasión microbiana de la mucosa gástrica es, en parte, prevenida por las uniones estrechas entre las células epiteliales, y se suma la producción de moco y varias proteínas de acción antibacteriana, tales como lisozima, lactoferrina, interferón y defensina. En respuesta a la agresión epitelial se inician cambios inflamatorios por la liberación de citoquinas y posibles productos del metabolismo del ácido araquidónico, que reclutan y activan las células polimorfonucleares, monocitos y células cebadas. Algunas de estas respuestas del epitelio pueden ser beneficiosas y protectoras, mientras que otras, crónicamente activadas, pueden conducir a alteraciones funcionales, muerte de las células epiteliales y erosiones.

DESARROLLO

Como parte de los mecanismos de defensa no específica actúan las respuestas adaptativas antígeno específicas, que son relativamente escasas en estómagos no

¹ *Especialista de I Grado en MGI. Especialista de I Grado en Gastroenterología HGD "Dr. A. Neto", Guantánamo.*

² *Especialista de I Grado en Gastroenterología. Hospital Clínico Quirúrgico, Santiago de Cuba.*

³ *Especialista de II Grado en Gastroenterología, Aspirante a investigador, Instituto de Gastroenterología. Ciudad de la Habana.*

⁴ *Especialista de I Grado en Farmacología. Instructor FCM, Guantánamo.*

infectados. La inmunoglobulina A (IgA) es el anticuerpo que predomina en las secreciones mucosas, y se produce en grandes cantidades.

El transporte de la IgA se realiza a través del epitelio, mediante el comportamiento secretor, y es capaz de resistir la acción hidrolítica del ácido o la proteólisis; permite la protección inmunitaria sin inducir excesiva inflamación por su escasa eficacia en cuanto a su capacidad de activar el sistema del complemento. Con menor frecuencia, también se pueden encontrar células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina G (IgG), que aumentan su concentración en caso de infección por H P. Esta inmunoglobulina alcanza la luz en pequeña cantidad, tras atravesar el epitelio por difusión intracelular pasiva, y protegen de alguna forma contra la infección bajo la capa de moco.

Las citoquinas son importantes en la iniciación de la respuesta inflamatoria. El epitelio gástrico responde a la infección, luego de que el HP penetra la capa de moco. Este, ayudándose de los flagelos y de su forma en espiral, se adhiere al epitelio gástrico mediante los "adhesivos", e inducen su activación, evidenciada por la polimerización de actina y la inducción de inositol trifosfato; así mismo, algunas cepas de esta bacteria pueden ocasionar vacuolización epitelial, con lo que contribuyen a la irritación reiterada epitelial y a la producción de mediadores tales como interleukina 8 (IL-8).

La producción de IL-1, IL-6 y del factor de necrosis tumoral alfa (INFALFA) en la mucosa gástrica infectada aumenta con respecto a la mucosa gástrica con histología normal. La IL-8 es importante como factor activador y quimioatrayente de neutrófilos, por lo que la infección por el HP está particularmente caracterizada por una infiltración neutrofílica. En caso de gastritis activa pueden encontrarse infiltrando el epitelio, con elevación considerable de la secreción de TNF-alfa e IL-8, lo cual es un factor importante en la defensa del huésped. Al pasar la infección a la cronicidad, ocurre un incremento en la generación de radicales libres y la liberación de enzimas proteolíticas por los neutrófilos activados, lo que afecta la integridad de la mucosa.

Las citoquinas (especialmente IL-1), pueden aumentar la secreción de gastrina, y alteran la secreción de ácido directa o indirectamente por su influencia en la liberación de esta hormona. Además de la respuesta local, se genera una respuesta inmune sistémica al inducirse anticuerpos específicos en el suero, principalmente de tipo IgG-1; también, anticuerpos IgA; no así IgM, que son raros, ya que es una infección crónica; sin embargo, pocos de los antígenos de HP son reconocidos por el sistema inmune. Entre los reconocidos están el antígeno asociado a la citoquina de 120 Kda, las subunidades de 62 y 30 Kda de la ureasa y la proteína Hp 54K, homóloga de la familia cpn 60 de proteínas de choque térmico.

Los individuos infectados no tratados permanecen con niveles altos de IgG e IgA; tras la erradicación bacteriana los niveles de anticuerpos específicos disminuyen típicamente en 6 meses hasta la mitad del valor previo; sin embargo, pueden persistir bajos niveles de anticuerpos específicos durante años, incluso después de la erradicación bacteriana. Algunos antígenos inducen anticuerpos muy persistentes; por ejemplo, la citotoxina de 120 Kda; es por ello que la serología es poco confiable como control de la respuesta al tratamiento erradicador de HP.

La respuesta inmune humoral local se produce porque, a pesar de que el HP no es un microorganismo intracelular, el material antigénico, incluyendo la ureasa, se desprende constantemente desde la superficie bacteriana. Estos antígenos penetran en la lámina propia gástrica mediante un proceso que aún no se conoce con certeza, bien sea tras la endocitosis, por las células epiteliales gástricas, o bien por un transporte pasivo a través de las uniones estrechas.

Algunas veces, el microorganismo penetra las uniones dañadas, lo que puede ser más frecuente en la fase aguda de la infección; mediante técnicas basadas en el método de la inmunoperoxidasa se ha demostrado la existencia de bacterias recubiertas de IgA en las secreciones de biopsias gástricas, especialmente en gastritis crónica activa, y la mayoría a nivel superficial; sin embargo, las bacterias localizadas cerca de la base de las criptas gástricas tienden a estar sin recubrir, lo que sugiere que esta localización puede representar un lugar relativamente protector ante la IgA secretada.

La infección por HP perdura toda la vida; aún no se conocen los mecanismos mediante los cuales se puede evitar la respuesta inmune, aunque recientemente se ha descubierto la capacidad de la bacteria para sintetizar y secretar una proteasa capaz de degradar inmunoglobulinas, lo cual podría explicar esto. También, se plantea que las células B podrían estar implicadas, así como la activación del complemento, mediada por anticuerpo en la mucosa gástrica, al inducir infiltración de células polimorfonucleares y el daño hístico consecuente.

En la mucosa gástrica también se desarrolla una respuesta inmune celular; en el examen histopatológico se revela una pronunciada asociación entre la presencia bacteriana y la intensidad de los infiltrados celulares, la gastritis crónica presenta marcada acumulación de neutrófilos polimorfonucleares en la mucosa; estas células, atraídas quimiotácticamente por las proteínas de H P, son la primera línea de defensa inmune no específica que se puede observar, una vez que ocurre la infección.

El reclutamiento de neutrófilos ocurre por más de una vía: el tejido gástrico dañado libera factores quimioatrayentes para neutrófilos (leukotrieno 4, IL-8, c5a, factor activador de plaquetas, y otros) que estimulan la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio.

Se plantea que la infección crónica por HP puede inducir linfomas MALT, ya que las células B, que forman el núcleo central de los folículos linfoides en las gastritis asociadas a HP, expresan el marcador de proliferación CD 71 (receptor de transferrina), lo que podría significar que bajo el estímulo crónico de la infección estos folículos que aparecen como una formación reactiva inicial, lleguen a transformarse en linfoma al cabo de un tiempo determinado.

BIBLIOGRAFIA

1. Bruce ED, Newell DG. Alterations in serum and mucosal antibodies directed against *H. pylori*. Mucosal Immunology Update. 1994; 2:5-6.
2. Crabtree JE, Peil P, Wyatt JI, Stachle U, Lindley IJD. Gastric interleukin-8 and IgA IL-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. Scand J Immunol 1993; 37:65-70.
3. Crabtree JE. The role of cytokines in *H. pylori* infection Scand J Immunol 1993; 37:65-70.
4. Dunn BE, Roop RM, Sung CC, Sharma SA, Pérez Pérez GI, Blaser JM. Identification and purification of a 60 kDa heat shock protein homolog from *H. pylori* Infect Immunol 1992; 60:1946-51.
5. Dytoc M, Gold B, Lowre M. Comparison of *H. pylori* and attaching and effacing *Escherichia coli* adhesion to eukaryotic cells. Infect Immunol 1992; 61:448-56.
6. Ernest PB, Jin Navarro J, Reyes V, Crowe S. Overview of the immune response to *H. pylori*. En: Hunt RH, Tytgat GNJ. *H. pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. Boston: Kluwer Academic Publisher Dordrecht 1994: 295-305.
7. Fox JG, Perkins S, Yan L, Shen. Attardo L, Rappo J. Local immune response in *Helicobacter pylori* infected cats and identification of *H. pylori* in saliva, gastric fluid and faeces. Immunology. 1996; 88:400-6.
8. Mai UI, Pérez Pérez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from *H. pylori* exhibit chemostatic activity for human leukocytes and presenting gastric mucosa. J. Exp Med 1992; 75:517-25.
9. Newell DG, Stacey AR. B cell responses in *H. pylori* infection. En: Hunt RA, Tytgat GNJ. *H. Pylori*: Basic mechanisms to clinical cure. Boston: Kluwer Academic Publisher Dordrecht. 1994:309-20.
10. Newell DG. Virulence factors of *H. pylori*. Scand J Gastroenterol. 1991; 26(suppl 187):31-38.
11. Seifarth C, Deusch K, Reich K, Clossen M. Local cellular immune response in *Helicobacter pylori* associated type B gastritis selective increase of CD 4 Gamm delta T cell in the immune response to *H. pylori* antigens. J Gastroenterol 1996; 34:215-24.

12. Terres AM, Pajares J M. Respuesta inmunológica en la infección gástrica por *H. pylori*. Rev Esp Enf Digest 1996; 88(9):625-629.
13. Windle HJ, Keller D. Identification and characterization of a metalla proteasa activity from *H. pylori*. Which is capable of degraain immunoglobulins. Gut 1995; 37:50.
14. Wyatt CS. The mucosal immune response to *H. pylori* En: Cripps AW, Neweyy, Beath. Mucosal Immunology. London New Castle 1991: 149-153.