



Apoptosis y *Helicobacter pylori*: un nuevo modelo en oncogénesis infecciosa

Ylec Cárdenas¹.
Verónica Castro².
Alexandra Nevett³.
Patricia Patiño⁴.
Gisel Urdaneta⁵.
Marcel Jesús Marcano-Lozada⁶.

¹Estudiante III año de Medicina

²Estudiante III año de Medicina

³Estudiante III año de Medicina

⁴Estudiante III año de Medicina

⁵Estudiante III año de Medicina

⁶Médico Microbiólogo

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 28 de Noviembre del 2006 a la Revista Vitae Academia
Biomédica Digital.

RESUMEN

En los últimos 60 años se ha apreciado una clara disminución en la incidencia del cáncer gástrico; producida de manera paulatina y global con gran variabilidad geográfica; ya que en países como Chile, China, Colombia o Irlanda mantienen una prevalencia alta, llegando a ser la neoplasia más frecuente para ambos sexos; representando la segunda causa de mortalidad relacionada con cáncer en el mundo. El nexo de unión entre carcinoma gástrico e infección por *Helicobacter pylori* cada vez adquiere más relevancia reforzando el papel de esta infección como factor de oncogénesis, siendo recientemente clasificado por la Organización Mundial de Salud

(OMS) como carcinoma tipo I, y que una vez que ingresa a la cavidad gástrica por vía oral, gracias a sus determinantes de patogenicidad logra evadir los mecanismos de defensa del huésped y se adhiere, coloniza y multiplica en las células epiteliales gástricas, liberando una serie de citocinas que producen un infiltrado inflamatorio, ocasionando gastritis aguda que puede evolucionar tras un proceso prolongado a crónica y luego a la aparición de úlcera péptica (enfermedad ulcero-péptica), que finalmente y junto a la atrofia gástrica con zonas de metaplasia entérica, se constituye en condición de riesgo para el cáncer gástrico, el cual se relaciona con una alta proliferación celular y una disminución de la apoptosis, asociado principalmente a proteínas muy patogénicas presentes en *H. pylori*, denominadas CagA y VacA. Intentamos revisar la influencia de la infección por *H. pylori* en la génesis del cáncer gástrico asociando la apoptosis como nexo principal

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, apoptosis, VacA, CagA, cáncer gástrico.

APOPTOSIS AND HELICOBACTER PYLORI: A NEW MODEL FOR INFECTIOUS ONCOGENESIS

SUMMARY

In the last 60 years the incidence of gastric cancer has clearly come to a diminution. This type of cancer has been produced gradually and with a great geographic variability around the globe, since in countries like Chile, China, Colombia or Ireland have maintained a high prevalence, becoming the most common neoplasm for both sex in these regions and representing the second cause of death related to cancer. The bond between gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori* has become more relevant, emphasizing the role of this infection as a factor on carcinoma and has been recently classified by the World Organization of Health as a type I cancer risk infection, because the gastric cavity colonization, avoiding the host defences, using its pathogenic determinants, leads to an effective multiplication and infection. A series of cytokines that produce an inflammatory infiltrate are liberated by the microorganism, generating a keen gastritis that can evolve after a prolonged process into a chronic gastritis and then it might transform into peptic ulcers. These last ones may conduce to gastric atrophy with zones of enteric neoplasm, a risky condition for gastric cancer which relates to a high cell proliferation and diminution of the apoptosis, normally associated to very pathogenic proteins called CagA and VacA which are present in the bacilli. We review the link among *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer taking into account the apoptosis process

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, apoptosis, VacA, CagA, gastric cancer.

INTRODUCCIÓN

Hace más de dos décadas fue descrita por primera vez la asociación de un microorganismo a la gastritis crónica en humanos. La existencia de bacterias espiraladas en la mucosa gástrica de mamíferos era conocida desde hace mas de cien años y fue descrita por Bizzozzero en 1892, quien observó microorganismos Gramnegativos en la mucosa gástrica, específicamente en las células parietales (productoras de ácido). En los siguientes 50 años unos diez investigadores describieron este organismo e incluso lo asociaron con la presencia de gastritis. Por otra parte se estudió la ureasa gástrica sin saberse que esta enzima era producida por ese microorganismo.

En 1980 Robin Warren, médico e investigador, junto con su colega Barry Marshall, en Perth, Australia relacionaron todas estas observaciones previas con sus propios estudios y demostraron que los organismos espiralados podían cultivarse, que producían ureasa, que causan inflamación gástrica (gastritis) y estaban fuertemente asociados con ulceraciones gástricas y duodenales ⁽¹⁾.

En 1985 frente a la incredulidad del ambiente médico, Marshall demostró la capacidad de la bacteria de causar enfermedad, al ingerir un cultivo de la misma y controlarse mediante repetidas endoscopias (observación del interior del estómago con un delgado instrumento iluminado por fibras ópticas). A partir de ese momento hubo una explosión de información sobre el tema, la que continúa en la actualidad. La gran cantidad de información médica desde 1986 hasta el presente culminó en un importante estudio que demostró la aparente curación de la úlcera gastroduodenal luego de erradicarse la bacteria. En el 2005, los Drs. Warren y Marshall fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología, por el descubrimiento del *Helicobacter pylori* y su papel en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la gastritis crónica, úlceras gástrica y duodenal, linfoma gástrico y en cierta forma el cáncer gástrico ⁽²⁾.

Éste bacilo previamente fue clasificado como una Campylobacteria: *Campylobacter pyloridis* o *Campylobacter pylori*, luego del análisis de secuencias del ácido ribonucleico ribosomal 16S (RNAr) permitió demostrar que: *Campylobacter* y *Helicobacter* son dos géneros diferentes ⁽³⁾ lo que determinó una reorganización taxonómica y actualmente se ubica dentro de un nuevo género: *Helicobacter*, especie: *pylori*.

Los datos epidemiológicos revelan que los patrones de adquisición de la infección varían dependiendo de interacciones complejas entre: localización geográfica, nivel socioeconómico del país, condiciones del individuo (edad en que fue adquirida la infección, dieta, mecanismos de respuesta inmune, predisposición genética, tabaco, alcohol, condiciones sanitarias: hacinamiento intrafamiliar, y condiciones del microorganismo como la virulencia) ⁽³⁾. El hallazgo de fragmentos de ADN de *H. pylori* en ejemplares de la mosca doméstica ha hecho pensar en la posibilidad de su papel como agente de contagio ⁽⁴⁾.

Cuando las condiciones sanitarias son deficientes el microorganismo se adquiere a edades tempranas; el hábitat del *Helicobacter* en humanos es la mucosa gástrica, y de esta puede aislarse en menos de un 20 % el microorganismo en personas menores de 30 años, pero este porcentaje puede aumentar a 40 - 60 % en personas mayores de 60 años e incluso puede llegar a 80 % o mas, pero ya no por la edad sino por otro factor mencionado: condiciones de vida en los países desarrollados. Una vez que se adquiere la infección esta tiende a permanecer en el hospedero durante toda la vida, sin embargo, puede o no presentar manifestaciones clínicas ⁽⁵⁾.

H. pylori no puede asociarse únicamente a la gastritis crónica (donde el microorganismo es detectable en casi un 100 %) se sospecha que el resultado final de la infección esta determinado por la extensión y severidad de la inflamación gástrica (hipoclorhidria, atrofia epitelial, producción de radicales libres, compuestos N-nitrosos, mutaciones...) sino también con la dispepsia sintomática (40 %) enfermedad ulceropéptica (15 %), duodenitis, pólipos hiperplásicos, el linfoma de células T asociado a mucosa gástrica (MALT) y adenocarcinoma gástrico ⁽⁶⁾.

Marshall el codescubridor del *H. pylori* (1983) propuso la probabilidad de la existencia de un nexo, entre la infección por este agente y el cáncer gástrico; para 1.994 *The International Agency for*

Research on Cancer (IARC) clasificó a la bacteria como el principal agente carcinogénico, a pesar de los conflictos entre estudios realizados simultáneamente que fallaron en la detección de esta asociación, aún en las poblaciones de mayor incidencia tanto del adenocarcinoma gástrico, como de *H. pylori*, es por esto que todos se preguntan si realmente existe tal ?NEXO?.

Investigaciones recientes muestran que los pacientes infectados y que presentan gastritis atrófica severa, gastritis predominante en el cuerpo o metaplasia intestinal, tienen mayor riesgo de cáncer gástrico, así como también aquellas personas con úlceras gástricas y pólipos hiperplásicas. Pero este riesgo no existe en pacientes con úlceras duodenales.

Estadísticamente en Venezuela se asocia el *H. pylori* solo en un 2% al cáncer gástrico, los estados con mayor índice de morbi-mortalidad por esta patología son: Táchira, Mérida, Trujillo, Sucre, Caracas y Delta Amacuro. En el estado Táchira existe una de la más alta prevalencias de infección (90 a 96%) y es allí donde también se reporta alta incidencia de carcinoma gástrico que se ha asociado a la presencia de *H. pylori* en numerosos estudios ⁽⁷⁾.

DEFINICIONES DE INTERÉS

Acidez gástrica: Provocada por el aumento de producción del jugo gástrico del estomago. La acidez varía durante un periodo de veinticuatro horas, aunque se mantiene por termino medio en un pH de 0,9 a 1,5. La principal fuente de acidez gástrica es el ácido clorhídrico segregado por las glándulas, que provoca un desequilibrio entre el ácido clorhídrico y las barreras físicas y funcionales, lo que puede provocar una sensación quemante en la parte superior del abdomen ⁽⁸⁾.

Anticuerpos: Inmunoglobulina esencial en el sistema inmunitario, producido por el tejido linfoide en respuesta a bacterias, virus y otras sustancias antigénicas. Cada anticuerpo es específico para un antígeno. Cada tipo de anticuerpo se denomina según su acción. Entre los numerosos anticuerpos existen las aglutininas, bacteriolisinas, opsoninas, precipitinas ⁽⁹⁾.

Antigenicidad: Capacidad de producir anticuerpos. El grado de antigenicidad depende de la clase y cantidad de una sustancia determinada, el estado del huésped y del grado de sensibilidad de este al antígeno, así como de su capacidad de producir anticuerpos ⁽⁹⁾.

Antígeno: Sustancia generalmente proteica que da lugar a formación de anticuerpo con el que reacciona específicamente ⁽¹⁰⁾.

Apoptosis: Fenómeno biológico fundamental, permanente, ordenado y silencioso dinámico e interactivo, es el proceso de muerte celular caracterizado por la escisión del ADN, la condensación y la fragmentación del núcleo y la vesiculación de la membrana plasmática que provoca la fagocitosis de la célula sin inducir una respuesta inflamatoria. Este tipo de muerte celular es importante en el desarrollo de los linfocitos, en la regulación de las respuestas linfocíticas a los antígenos extraños y en el mantenimiento de la tolerancia a los antígenos. Es uno de los principales tipos de muerte celular programada (PCD) encaminada a producir la muerte de la célula de manera controlada, puede tener dos motivos fundamentales, como parte del desarrollo de estructuras corporales o bien para eliminar células que supongan una amenaza

para la integridad del organismo, desencadenada por señales celulares controladas genéticamente. Estas señales pueden originarse en la célula misma o de la interacción con otras células ⁽⁹⁾.

Atrofia: Disminución del tamaño de un órgano por pérdida de masa protoplasmática, afecta principalmente al parénquima de los órganos, por eso en los órganos atróficos el estroma suele ser prominente y parecer aumentado ⁽¹¹⁾.

Cáncer gástrico: Enfermedad crónica que empieza con un tumor maligno en la mucosa del estómago. Aunque con frecuencia se asocia a gastritis y a metaplasia intestinal, su etiología es desconocida. En la etapa inicial no existen síntomas específicos. Los trastornos como anemia, astenia, pérdida de peso y malestar epigástrico pueden sugerir úlcera péptica, disfagia u otras alteraciones digestivas ⁽¹¹⁾.

Cascada de las caspasas: Complejo enzimático formado por al menos 14 subtipos, se encuentran en el citosol de las células en forma de zimógenos (enzimas inactivas). Por la unión de un ligando a su receptor de forma específica se genera un estímulo que actúa sobre la procaspasa 8 experimenta una activación autocatalítica y es capaz de dirigir la activación del resto del complejo, actúan sobre diversos sustratos y se encuentran directamente relacionadas con la muerte celular ⁽¹⁰⁾.

Células T CD4 o linfocitos T cooperadores (TH): Estas células pueden subdividirse en dos categorías principales, dependiendo de su función, respuesta a diferentes citocinas y capacidad para secretar citocinas. La opinión actual es que las células TH comienzan como células precursoras que sintetizan IL-2 ⁽⁹⁾.

CagA: proteína de acción citotóxica, localizada en el fragmento de DNA denominado ?islote de patogenicidad (PAI)? ⁽¹²⁾.

VacA: Citotoxina de *H. pylori* asociada a la formación de vacuolas ⁽¹²⁾.

Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC): Locus genético de gran tamaño que consta de genes muy polimórficos que codifica las moléculas de unión al péptido que son reconocidas por los linfocitos T ⁽¹⁰⁾.

Determinantes de patogenicidad: Factores que determinan la virulencia bacteriana, esto es su capacidad para causar infección y enfermedad ⁽⁸⁾.

Displasia: situación en que las células retienen su capacidad mitótica, pero no se diferencian adecuadamente conforme ascienden en el epitelio, por lo que dicha proliferación es desordenada ⁽¹¹⁾.

Duodenitis: Inflamación del duodeno, suele estar acompañada de hemorragias y causadas por infecciones ⁽¹⁰⁾.

FAS: Miembro De la familia de receptores del TNF que se expresa en la superficie de las células T y en muchos otros tipos celulares y que inicia una cascada de señalización que conduce a la muerte apoptótica de la célula. ⁽⁹⁾.

FAS-L: Ligando de la proteína FAS que se expresa en las células T activadas y que al unirse a FAS se inicia la vía de muerte celular programada ⁽⁹⁾.

Factor de necrosis tumoral (TNF): citocina producida fundamentalmente por fagocitos mononucleares activados que actúa estimulando el reclutamiento de los neutrófilos y los monocitos a los sitio de infección y activando estas células para erradicar a los microorganismo. Estimula las células del endotelio vascular para que expresen nuevas moléculas de adhesión, induce a la secreción de quimiocinas por los macrófagos y las células endoteliales y promueve la apoptosis de las células diana ⁽⁹⁾.

Gastritis: Inflamación de las capas mucosas del estómago, que se presenta de dos formas: aguda o crónica ⁽¹⁰⁾

Gen p53: Gen supresor de tumores p53 está localizado en el brazo corto del cromosoma 17, codifica una fosfoproteína nuclear de 53Kd que le otorga su nombre. Ésta actúa como un factor regulador transcripcional, especialmente en respuesta al daño de ADN por radiación gama, ultravioleta y cancerígenos. El p53 juega un importante rol en el mantenimiento de la integridad del genoma debido a que la pérdida de la función de p53 permite la supervivencia de elementos celulares genéticamente dañados que eventualmente conducen a transformación celular tumoral ⁽¹⁰⁾.

Inflamación: Respuesta defensiva del organismo frente a un organismo inerte o infeccioso. Puede ser agudo o crónico. Los signos cardinales son rubor, tumor, calor y dolor, junto con trastornos o impotencia funcional. En un segundo estadio la permeabilidad vascular aumenta más, produciéndose exudación de líquido, agrupamiento de leucocitos a lo largo de la pared vascular, fagocitosis de microorganismo, depósitos de fibrina en el vaso, destrucción de detritus por los macrófagos y finalmente migración de fibroblastos a la zona y desarrollo de células normales nuevas. La gravedad, tiempo de duración y características peculiares de cada respuesta inflamatoria depende de la causa, el área afectada y el estado previo del huésped. El proceso inflamatorio esta mediado por histamina, cininas y diversas sustancias ⁽¹²⁾.

Linfomas MALT: Son poblaciones linfoides de células B malignas restringidas monoclonalmente causadas por *H. pylori*. Este trastorno se asocia con frecuencia a una úlcera gástrica superficial y se descubrió de pasada en biopsias del borde ulcerado y de la mucosa que lo rodea ⁽⁹⁾.

Metaplasia: Sustitución del epitelio glandular endocervical por otro de tipo escamoso en respuesta a diversos estímulos (pH, endocrinos, trauma, inflamación, etc.). La zona es entre epitelio original escamoso y el endocervical se denomina zona de transformación, sitio donde se van a originar la gran mayoría de los carcinomas escamosos, de ahí que sea fundamental tomar de aquí suficiente número de células ⁽¹³⁾. Con este término se define también a los cambios que ocurren en un epitelio por la acción de diferentes estímulos y que se verifican histológicamente como una transformación?

Neoplasia: Cuando se afecta el control de división celular y se pierden gradualmente el control de las funciones básicas celulares, tales como la división y la diferenciación ⁽¹¹⁾.

Neutrófilo: Leucocito polimorfonuclear que se tiñe con facilidad con colorantes neutros. Su núcleo que se tiñe de azul oscuro, contiene de tres a cinco lóbulos conectados por delgados filamentos de cromatina; su citoplasma contiene finos gránulos apenas visibles. Son los leucocitos circulantes esenciales para la realización de la fagocitosis y proteólisis, procesos en los que se eliminan y destruyen las bacterias; restos celulares y partículas sólidas. Su aumento es la forma mas frecuente de leucocitosis y puede ser el resultado de un gran número de fenómenos patológicos, como infección aguda, intoxicación, hemorragia y enfermedad neoplásica maligna ⁽⁹⁾.

Oncogénesis: proceso que inicia y facilita el desarrollo de una neoplasia mediante la acción de agentes biológicos, químicos o físicos ⁽⁸⁾.

Oncogén: Un oncogén es un gen anormal o activado que procede de la mutación o activación de un gen normal llamado protooncogén. Los oncogenes son los responsables de la transformación de una célula normal en una maligna que desarrollará un determinado tipo de cáncer ⁽⁸⁾.

Protooncogen: Son genes normales responsables de la codificación de proteínas nucleares, citoplasmáticas y de membrana, que intervienen en la proliferación y diferenciación celular, por lo que su nivel de expresión está estrictamente regulado. Muchos están muy expresados durante ciertas etapas del ciclo celular, y muy relacionados con determinadas fases del desarrollo embrionario ⁽⁸⁾.

Reacción antígeno-anticuerpo: Proceso del sistema inmunitario en el que el linfocito B, recubiertos de inmunoglobulinas, reconocen una sustancia extraña o antígeno y estimulan la producción de anticuerpos para proteger al organismo frente a la infección. Las reacciones antígeno-anticuerpo implican la unión de los antígenos a los anticuerpos para formar complejos antígeno-anticuerpo, que neutralizan el antígeno tóxico, aglutinan los antígenos sobre las superficies de los gérmenes o ponen en marcha el sistema del complemento al descubrir los puentes de unión de este en la molécula del anticuerpo. ⁽⁹⁾.

Reflujo gastroesofágico: consiste en el paso del contenido gástrico al esófago, a través del esfínter esofágico inferior. El material refluido puede ser gástrico o intestinal ⁽¹⁰⁾.

TGF (Factor trasformador de crecimiento): Citocina producida por las células T activadas, fagocitos mononucleares y otras células y cuyas principales acciones consisten en inhibir la diferenciación y proliferación de las células T, inhibir la activación de los macrófagos y contrarrestar los efectos de las citocinas inflamatorias ⁽⁹⁾.

Th0: Son células que evolucionan de los linfocitos T CD4 ante una estimulación inicial de las mismas., éstas células pueden secretar varias citocinas, como IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 y IL-10. Dependiendo de la citocina disponible, las células Th0 pueden evolucionar a células Th1 o Th2 ⁽⁸⁾.

Th1: Evolución de las células Th0, gracias a la expresión de diversas citocinas tipo: el IFN- γ y la IL-2 que favorecen su desarrollo; las TH1 favorecen la inmunidad celular ⁽⁸⁾.

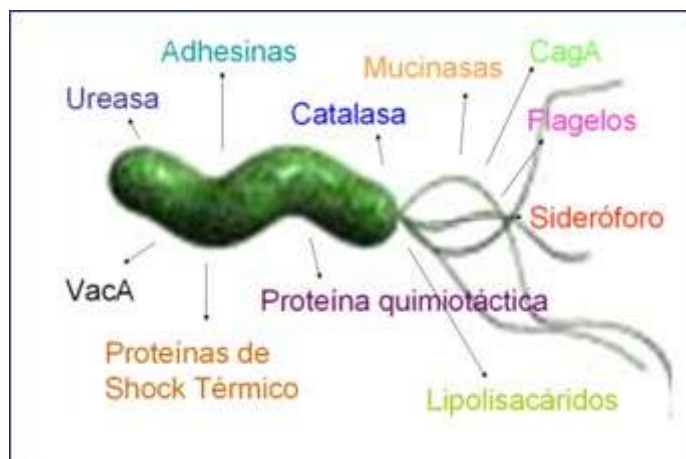
Th2: Evolución de las células Th0, gracias a la expresión de diversas citocinas tipo: IL-4 y la IL-10 favorecen su desarrollo. En general, las Th2 favorecen la inmunidad humoral ⁽⁸⁾.

Úlcera: Lesión en forma de cráter, circunscrita, que afecta piel o mucosas. Consecutiva a la necrosis que acompaña a ciertos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos ⁽¹⁰⁾.

Úlcera gastroduodenal: Erosión de la capa mucosa del estómago o el duodeno, que puede traspasar la capa muscular y perforar la pared gástrica. Tiende a la recidiva con el estrés, es decir, a reaparecer y se caracteriza por episodios de dolor punzante en el centro del abdomen y náuseas, especialmente cuando el estómago está vacío o después de comer ciertos alimentos ⁽¹⁰⁾.

DETERMINANTES DE PATOGENICIDAD

FIGURA 1: Determinantes de patogenicidad



Conociendo un poco más al *Helicobacter pylori*

- Bacilo Gram negativo.
- Morfología curva, en espiral o recta.
- Mide entre 0,3 - 1 μm de ancho y 1,5 - 10 μm de largo.
- Provisto de motilidad activa por la presencia de flagelos polares envainados. Posee de 4 a 6 flagelos polares. ⁽¹⁴⁾
- No forman esporas.
- No fermentan, ni oxidan carbohidratos.
- Su vía de transmisión es la fecal-oral u oral-oral.

- En medios de cultivo necesitan atmósferas de ambiente microaerofílico entre 35 - 37 °C (no mayor porque se inhibe su crecimiento a 42 °C) con contenido entre 10 - 20% de CO₂ (capnofílico) y requieren humedad, todos estos factores promueven su crecimiento en aproximadamente 3 a 10 días.

- Se observan en cultivos colonias grises y translúcidas.

- Débil β ? hemólisis.

El papel de *H. pylori* en la patogénesis de las lesiones gástricas, esta basado en su capacidad para sobrevivir dentro del mucus, que cubre y protege al epitelio gastrointestinal, atravesarlo y luego se adhiere al epitelio, venciendo todas las barreras del estomago (pH, mucus, bicarbonato, IgA secretoria entre otros). Un dato importante a resaltar es su capacidad de estimular el crecimiento de células parietales, células G y células principales gástricas en el propio estómago y en locaciones diferentes al mismo (duodeno), a esto lo denominamos: Metaplasia.

Los factores que permiten esta reacción son los determinantes de patogenicidad del microorganismo (ver Figura 1):

Existen tres grupos en los cuales se pueden dividir estos factores:

1. Los factores que le confieren habilidad al microorganismo para adherirse a las células de la mucosa gástrica y atravesar moco:

- Flagelos: le confieren al bacilo motilidad, de manera de poder atravesar la barrera mucosa y alojarse en el epitelio gástrico, de manera de no ser barrido por los movimientos de peristalsis del estómago. Actualmente se ha sugerido que el flagelo es determinante como sensor de cambios de pH entre la luz gástrica y la capa de moco.

- Adhesinas: son proteínas presentes en la pared exterior del bacilo que le permiten el alojamiento en el endotelio gástrico por unión al factor XII. Las adhesinas del *H. pylori* están constituidas por una hemaglutinina radiante desde la superficie de la bacteria con estructura de tipo afimbrial y un diámetro de 2 nm. y perteneciente al grupo de los sialoconjugados. La adhesión es ventajosa para la supervivencia del patógeno y para favorecer la liberación de las toxinas de los gérmenes directamente sobre las células epiteliales

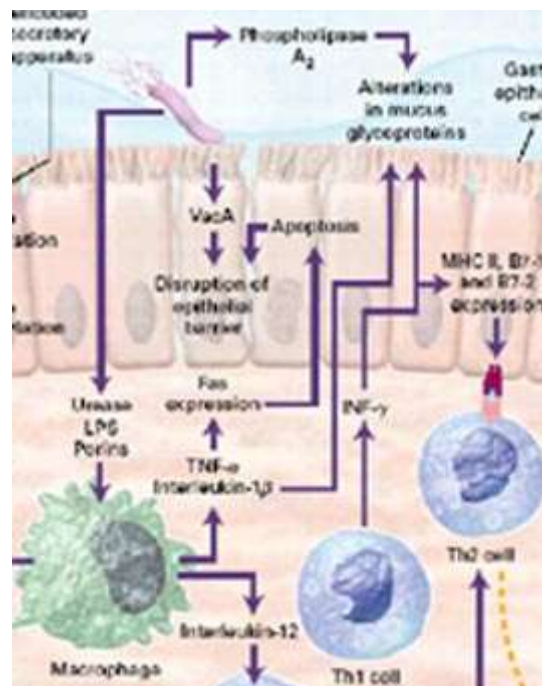
- Receptores para células epiteliales, que permiten que la bacteria se adhiera fuertemente al epitelio y así protegerse del ácido clorhídrico.

- Lipopolisacáridos: son componentes de la membrana celular de la bacteria y se encargan de retardar la respuesta inflamatoria y de causar daño a las células mucosas.

2. La forma y los movimientos espirales: el bacilo Gram negativo, es muy móvil y activo, lo cual es resultado de su forma espiral y de los flagelos unipolares; ésta estructura le permite introducirse a través de la capa de moco gástrico actuando de forma similar a un sacacorchos y favoreciendo por lo tanto el acercamiento a las células epiteliales gástricas ⁽¹⁴⁾ y no ser eliminado por los mecanismos defensivos del huésped.

3. Enzimas y proteínas de adaptación

- Ureasa: es una proteína que al hidrolizar o desdoblar la urea y convertirla en amonio, neutraliza el ácido del estómago en su entorno, mecanismo por el cual se protege del medio externo. aparentemente estos procesos proveen a la bacteria de la habilidad de exportar iones de hidrógeno desde dentro del citoplasma, regulando así el pH, y también crea un microambiente alcalino que lo protege de la acidez del estómago.
- Mucinasas: se encargan de degradar el mucus de la capa mucosa del estómago de manera de poder alcanzar el epitelio.
- Catalasa: degrada el peróxido de hidrógeno, bloqueando el bombeo de protones. Así mismo, inhibe la lisis de la bacteria por el sistema mieloperoxidasa.
- Xideróforos: proteínas que se encarga de secuestrar el hierro y lo usa en su propio metabolismo.
- Proteínas de Shock Térmico.
- Proteína quimiotáctica de neutrófilos: atrae los mediadores de inflamación, es decir, promueve la activación de neutrófilos, activación de monocitos y macrófagos, leucotrienos, fenómenos autoinmunes, infiltración y desgranulación de eosinófilos.
- Proteínas muy antigénicas:
 - VacA
 - CagA



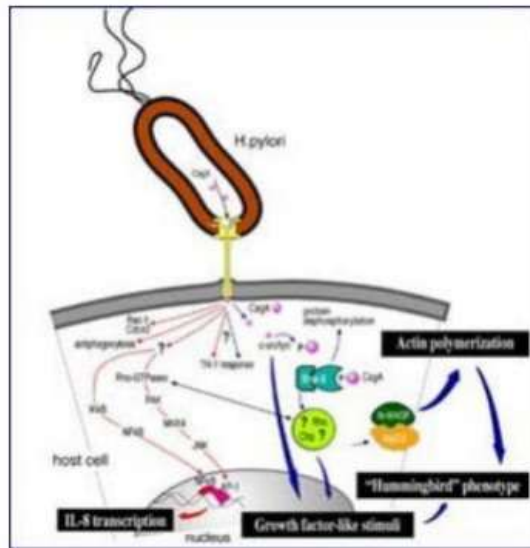
Fuente: Lira M, Mora J, Ortiz C, Pellizzani P, Ramírez D. *Helicobacter pylori* y úlcera.

- El gen que codifica esta proteína se encuentra presente en todas las cepas, pero su expresión es variable de allí que posea diversos genotipos; el genotipo VacA s 1 es el que está asociado

realmente al desarrollo de la enfermedad, porque posee mayor virulencia. (4, 9, 5)

- Citotoxina asociada a la formación de vacuolas en células epiteliales gastrointestinales y ulceraciones superficiales. (14)
- Interrumpe la maduración de los fagosomas en los macrófagos.
- Modula e interfiere con las funciones inmunológicas de los linfocitos T, disminuyendo la expresión del HLA o CMH tipo II. (17)

FIGURA 3: Mecanismo de acción de CagA



· El gen CagA está localizado en el extremo de un fragmento de DNA de aproximadamente 40 Kb, denominado "islote de patogenicidad" (PAI), que codifica los componentes de un sistema de secreción y cuya presencia está asociada con una mayor respuesta inflamatoria gástrica, al igual que con la enfermedad ulcero péptica, atrofia gástrica, metaplasia y adenocarcinoma gástrico (21)

· La presencia de CagA, es reportada con valores significativamente más altos en pacientes con úlcera duodenal y gastritis severa, incluyendo también gastritis atrófica y gastritis superficial.

Según análisis de expresión de estas proteínas y sus genes, *H. pylori* puede ser clasificado en dos tipos: el tipo I donde la bacteria tiene el gen que codifica para CagA y expresa la proteína CagA y VacA. El tipo II donde la bacteria no tiene el gen que codifica para el CagA y no expresa por consiguiente la proteína CagA, ni la VacA. Existe otro fenotipo intermedio que expresa CagA independientemente de VacA o viceversa lo que hace pensar que CagA no es necesario para la expresión de la VacA. En la actualidad se considera que la mayoría de estas bacterias expresan la proteína VacA de manera constitutiva.

Como se mencionó anteriormente gran parte de las patologías gástricas asociadas a *H. pylori* se encuentran determinadas por la cepa bacteriana que afecte al individuo, por lo tanto la severidad de la enfermedad estará directamente relacionada con el genotipo de la bacteria, lo que determina la expresión de proteínas inductoras de apoptosis y/o proliferación celular,

supresión de genes protectores, secreción de citocinas, entre otros? lo que ha permitido asociar a este bacilo al desencadenamiento de un posible proceso oncogénico, ya que se ha observado la alteración, por numerosos factores (estrés oxidativo, la radiación ionizante, la hipoxia), del ciclo normal de proliferación y muerte celular programada que se encuentran genéticamente controlados, lo que conlleva a una gastritis, en donde ocurre un proceso de metaplasia y a causa de respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas, la mucosa gástrica se atrofia, lo que puede convertirse en una úlcera y como respuesta a este daño, se genera un aumento en la proliferación epitelial y una disminución en la tasa apoptótica, ésta desmedida ocurre en los estadios mas avanzados de la enfermedad y pueden conducir en último término a mutaciones en oncogenes reguladores del proceso de apoptosis/proliferación celular, las cuales pueden desequilibrar la homeostasis gástrica y promover el desarrollo de procesos tumorales lo que puede culminar en un adenocarcinoma gástrico.

- El gen CagA está localizado en el extremo de un fragmento de DNA de aproximadamente 40 Kb, denominado "islote de patogenicidad" (PAI), que codifica los componentes de un sistema de secreción y cuya presencia está asociada con una mayor respuesta inflamatoria gástrica, al igual que con la enfermedad ulcero péptica, atrofia gástrica, metaplasia y adenocarcinoma gástrico ⁽²¹⁾

- La presencia de CagA, es reportada con valores significativamente más altos en pacientes con úlcera duodenal y gastritis severa, incluyendo también gastritis atrófica y gastritis superficial.

Según análisis de expresión de estas proteínas y sus genes, *H. pylori* puede ser clasificado en dos tipos: el tipo I donde la bacteria tiene el gen que codifica para CagA y expresa la proteína CagA y VacA. El tipo II donde la bacteria no tiene el gen que codifica para el CagA y no expresa por consiguiente la proteína CagA, ni la VacA. Existe otro fenotipo intermedio que expresa CagA independientemente de VacA o viceversa lo que hace pensar que CagA no es necesario para la expresión de la VacA. En la actualidad se considera que la mayoría de estas bacterias expresan la proteína VacA de manera constitutiva.

Como se mencionó anteriormente gran parte de las patologías gástricas asociadas a *H. pylori* se encuentran determinadas por la cepa bacteriana que afecte al individuo, por lo tanto la severidad de la enfermedad estará directamente relacionada con el genotipo de la bacteria, lo que determina la expresión de proteínas inductoras de apoptosis y/o proliferación celular, supresión de genes protectores, secreción de citocinas, entre otros? lo que ha permitido asociar a este bacilo al desencadenamiento de un posible proceso oncogénico, ya que se ha observado la alteración, por numerosos factores (estrés oxidativo, la radiación ionizante, la hipoxia), del ciclo normal de proliferación y muerte celular programada que se encuentran genéticamente controlados, lo que conlleva a una gastritis, en donde ocurre un proceso de metaplasia y a causa de respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas, la mucosa gástrica se atrofia, lo que puede convertirse en una úlcera y como respuesta a este daño, se genera un aumento en la proliferación epitelial y una disminución en la tasa apoptótica, ésta desmedida ocurre en los estadios mas avanzados de la enfermedad y pueden conducir en último término a mutaciones en oncogenes reguladores del proceso de apoptosis/proliferación celular, las cuales pueden desequilibrar la homeostasis gástrica y promover el desarrollo de procesos tumorales lo que puede culminar en un adenocarcinoma gástrico.

MECANISMOS DE APOPTOSIS

La infección por *H. pylori* desencadena un gran daño en la mucosa gástrica, causada ésta por la apoptosis, que es el proceso de muerte celular programada que se encuentra mediada por diversos mecanismos. (Ver Figuras 4 y 5).

Las rutas de apoptosis mejor conocidas son las que se inician con los "receptores de muerte" como:

- **CD95/ APO-1/ receptor Fas y Fas ligando:** El *H. pylori* desencadena el incremento en la expresión del receptor Fas por las células gástricas epiteliales y el ligando de Fas por las células mononucleares de la lámina propia, y en linfocitos T tanto CD4⁺ como CD8⁺ (inducidos estos también por el IFN-gamma) ^(9, 21).

- **Receptor de Factor de necrosis tumoral (TRAIL-R) y TNF- α ligando inductor de apoptosis (TRAIL):** igualmente inducidos por la infección por *H. pylori*; TRAIL se expresa constitutivamente en las membranas de los linfocitos y de diversos tejidos, por otra parte el receptor de TNF- α es una proteína transmembrana que posee 4 subtipos, 2 receptores de muerte TRAIL-R1 (DR4) y TRAIL-R2 (DR5) y 2 receptores con ausencia del dominio de muerte TRAIL-R3 y TRAIL-R4, quienes contra-atacan o inhiben la apoptosis, formando complejos mixtos con DR4 y DR5 por la estimulación del factor nuclear kB (NF-kB) ⁽¹¹⁾.

TNF- α al unirse con su receptor TNFR1, produce un reclutamiento de moléculas mensajeras TRADD, a través de interacciones proteicas conocidas como "dominios de la muerte" DD. Si TRADD recluta a RIP (receptor interacting protein) y al factor asociado a TNFR 2 (TRAF2) se induce la activación del factor nuclear kB (NF-kB), el cual suprime la apoptosis inducida por TNF- α . En cambio, el reclutamiento de FADD (Fas-asociado a dominio de muerte) por Fas o por TNFR1 (en este último caso también a través de TRADD) resulta en apoptosis. ⁽²³⁾

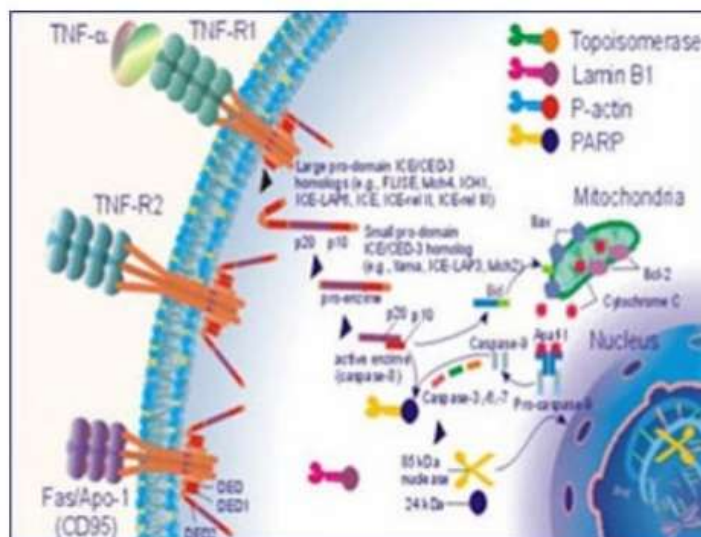
Ambos mecanismos desencadenan la muerte celular programada, luego de ser reconocido el CMH por el TCR se reorganiza el citoesqueleto y existe un desplazamiento del centro organizador de los microtúbulos al área del citoplasma próxima al punto de contacto con la célula diana, igualmente aquí se concentran los gránulos y por un aumento del GTP se desencadena la fusión de éstos a la membrana en un proceso de exocitosis a la superficie de la célula diana. Estos gránulos son dos grupos enzimáticos bien específicos:

- Las perforinas: al aumentar las concentraciones de calcio en la célula éstas enzimas se polimerizan en la bicapa lipídica de la membrana de la célula diana y forman un conducto acuoso extenso cuya apertura, inducida por TNF desencadena 2 procesos:

1. El ingreso del segundo grupo enzimático: Las granzimas, son serina proteasas; la granzima B (la más importante), escinde sustratos proteicos por los residuos de ácido aspártico y activa una cascada enzimática denominada: Cascada de las caspasas; principalmente activa a la procaspasa 8 en caspasa 8 que experimenta una activación autocatalítica y es capaz de estimular las caspasas efectoras tipo: 3,6 y 10, éstas enzimas actúan sobre diversos sustratos, incluidas las nucleasas y proteínas de envoltura nuclear, para posteriormente iniciar la escisión del núcleo y luego la fragmentación del DNA, causando vesiculación de la membrana, cambios en la

distribución de los lípidos de la misma, desprendimiento de la célula de la matriz extracelular y eventualmente muerte celular. (ver Figura 5) ⁽¹²⁾

FIGURA 4: Mecanismo de apoptosis I



La infección por *H. pylori* desencadena un gran daño en la mucosa gástrica, causada ésta por la apoptosis, que es el proceso de muerte celular programada que se encuentra mediada por diversos mecanismos. (Ver Figuras 4 y 5).

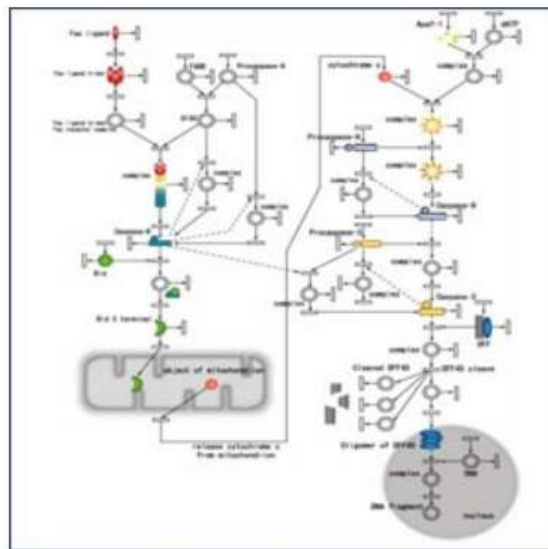
Las rutas de apoptosis mejor conocidas son las que se inician con los "receptores de muerte" como:

- **CD95/ APO-1/ receptor Fas y Fas ligando:** El *H. pylori* desencadena el incremento en la expresión del receptor Fas por las células gástricas epiteliales y el ligando de Fas por las células mononucleares de la lámina propia, y en linfocitos T tanto CD4⁺ como CD8⁺ (inducidos estos también por el IFN-gamma) ^(9, 21).
- **Receptor de Factor de necrosis tumoral (TRAIL-R) y TNF- α ligando inductor de apoptosis (TRAIL):** igualmente inducidos por la infección por *H. pylori*; TRAIL se expresa constitutivamente en las membranas de los linfocitos y de diversos tejidos, por otra parte el receptor de TNF- α es una proteína transmembrana que posee 4 subtipos, 2 receptores de muerte TRAIL-R1 (DR4) y TRAIL-R2 (DR5) y 2 receptores con ausencia del dominio de muerte TRAIL-R3 y TRAIL-R4, quienes contra-atacan o inhiben la apoptosis, formando complejos mixtos con DR4 y DR5 por la estimulación del factor nuclear kB (NF-kB) ⁽¹¹⁾.

TNF- α al unirse con su receptor TNFR1, produce un reclutamiento de moléculas mensajeras TRADD, a través de interacciones proteicas conocidas como "dominios de la muerte". Si TRADD recluta a RIP (receptor interacting protein) y al factor asociado a TNFR 2 (TRAF2) se induce la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B), el cual suprime la apoptosis inducida por TNF- α . En cambio, el reclutamiento de FADD (Fas-asociado a dominio de muerte) por Fas o por TNFR1 (en este último caso también a través de TRADD) resulta en apoptosis. ⁽²³⁾

- Las perforinas: al aumentar las concentraciones de calcio en la célula éstas enzimas se polimerizan en la bicapa lipídica de la membrana de la célula diana y forman un conducto acuoso extenso cuya apertura, inducida por TNF desencadena 2 procesos:

Figura 5: Mecanismo de apoptosis II



GENES IMPLICADOS EN LA APOPTOSIS

La clonación y caracterización del oncogén *bcl-2* estableció la importancia de la apoptosis en el desarrollo de tumores. *Bcl-2* promueve la supervivencia celular bloqueando la muerte celular programada, la sobreexpresión de *Bcl-2* promueve una linfoproliferación y acelera la linfomagénesis inducida por c-Myc. Junto con *Bcl-2*, *Bcl-XL* es un potente supresor de la muerte celular, que es sobreexpresado en algunos tipos de tumor. ⁽²³⁾

Por otra parte, p53 fue el primer gen supresor de tumores descrito asociado a apoptosis. En la mayoría de tumores humanos hay mutaciones en el gen p53, incrementando la viabilidad y la inestabilidad cromosómica. La disrupción de varios efectores de la proteína p53, puede promover la transformación oncogénica y el desarrollo tumoral. Se ha observado que la proteína p53 mutada activa los promotores de ciertos genes que se relacionan con el incremento en la proliferación celular.

Entre los estímulos que pueden activar a la proteína p53 para promover la apoptosis, se encuentran la hipoxia y los oncogenes mitógenos. Si ocurren mutaciones en alguno de los genes relacionados con el cáncer, pueden suprimir la apoptosis. Por ejemplo, el malfuncionamiento de la ruta del receptor Fas/CD95, que controla el número de células del sistema inmune eliminándolas por apoptosis, puede conducir a desórdenes linfoproliferativos e incluso cáncer.

Hay una variedad de señales que disparan la apoptosis. Entre los desencadenantes extracelulares se incluyen la depleción de factores de crecimiento, hipoxia, radiación y pérdida de interacción célula-matriz. Entre los internos están el daño en el DNA producido por defectos en los puntos de control del ciclo celular, por toxinas endógenas, malfuncionamiento de la telomerasa (el enzima encargada de replicar los telómeros) o por señales proliferativas inapropiadas producidas por mutaciones oncogénicas.

PROTOGENIA DEL CÁNCER GÁSTRICO

Desde 1982, cuando Warren y Marshall descubrieron el *Helicobacter pylori*, automáticamente se dio a conocer el agente etiológico de la gastritis aguda y actualmente se asocia a diferentes enfermedades, principalmente gastrointestinales, como el adenocarcinoma gástrico, el cual ha causado mucha controversia.

El *H. pylori* ingresa al organismo por la cavidad oral ⁽¹⁾. Este bacilo tiene mucha motilidad y actividad producto de su forma espiralada y flagelos polares, permitiéndole alcanzar su hábitat natural, la mucosa gástrica, tras lograr evadir los mecanismos defensivos del huésped.

Una vez dentro de la cavidad gástrica, se puede inferir que el pH ácido y las condiciones hostiles de este ambiente evitarían su estadía. Sin embargo, la ureasa, determinante de patogenicidad del microorganismo, le permite desdoblar la urea en amonio, rápida y permanentemente, creando a su alrededor un microambiente alcalino que le permite su supervivencia al neutralizar la acidez del medio ⁽⁷⁾.

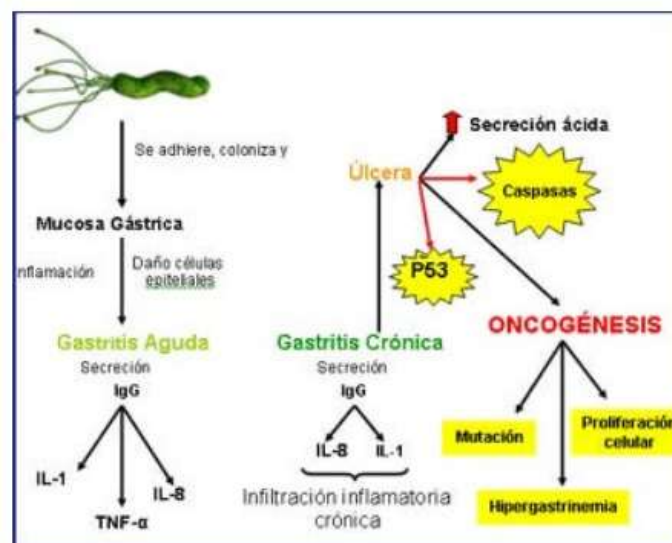
En mayo del año 2000, Sachs y colaboradores identificaron una proteína a la que denominaron UREL (miembro de las amidoporinas) que regula la transformación de la urea del medio externo del estómago hacia el citoplasma del *H. pylori* mediante canales transmembrana; los cuales a medida que disminuye el pH incrementan en número, llegando a alcanzar hasta trescientas veces

la cantidad de urea que podía penetrar inicialmente, lo que conlleva a una suficiente producción de amonio para neutralizar el periplasma (si esta proteína se encuentra ausente disminuyen los canales para el transporte de urea y el *H. pylori* se hace vulnerable al pH del estómago) ⁽¹⁷⁾.

Vencida esta primera barrera el microorganismo se debe enfrentar al mucus gástrico, el cual degrada con una proteasa denominada mucinasa, especial para esa función y así puede acceder a la superficie epitelial, a la cual se adhiere fuertemente mediante las moléculas de adhesión (hemaglutininas). El *H. pylori* posee gran variedad de adhesinas que reconocen de forma específica los receptores de la mucosa gástrica, se unen a ellos y se promueve la liberación de toxinas directamente sobre estas células y propiciando la colonización bacteriana ⁽⁷⁾.

Entre las toxinas liberadas se encuentran: IL-1(beta), IL-8, IL-9, TNF (alfa), factor de activación plaquetaria, INF (gamma), hemolisinas, especies reactivas de oxígeno (gracias a la presencia de superóxido dismutasa), lipopolisacáridos y fosfolipasas (principales responsables del daño de la mucosa que genera la bacteria).⁽²³⁾

Después de la liberación de estas citocinas, relacionadas directamente con la regulación del sistema inmune, se produce un infiltrado inflamatorio producto de la liberación de los mediadores de la inflamación, como histamina, citocinas, leucotrienos, prostaglandinas (la ciclooxigenasa y la sintasa inducible se encuentran incrementadas en las células epiteliales gástricas, durante la infección por *H. pylori*, lo que induce un aumento en la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos) activándose: neutrófilos, monocitos, macrófagos y leucotrienos (la ciclooxigenasa y la sintasa inducible se encuentran incrementadas en las células epiteliales gástricas, durante la infección por *H. pylori*) ⁽²⁵⁾

FIGURA 6: Patogenia de la infección por *Helicobacter pylori*

Como principales determinantes de patogenicidad, El *H. pylori* posee dos proteínas antigénicas:

- VacA: la polimerización de esta proteína en la superficie de las membranas lipídicas de las células del organismo, permite la formación de canales de transporte aniónico selectivo. Estos canales pueden ser endocitados y llegar luego a los endosomas activando una bomba V-ATPasa electrogénica, que permite la entrada de cloruro dentro de este compartimiento. Posteriormente el cloruro se unirá al amonio y se formará la toxina de efecto vacuolizante. Esta citotoxina disminuye la producción de ácido clorhídrico en el estómago, causando apoptosis en las células aprietales y ayudando así en la colonización. Por otra parte, se ha relacionado su difusión a través de los espacios paracelulares con la movilización de los iones níquel y hierro., sin modificar el grosor ni la permeabilidad de estos espacios. Además la proteína VacA codifica una proteína VIP-54 que induce la inhibición selectiva del MHC II, impidiendo la presentación antigénica. (ver Figura 2 y 7)

- CagA: esta proteína citotóxica, induce la producción de citoquinas proinflamatorias por el epitelio gástrico, entre las que se encuentra el MIF (factor inhibidor de la migración de macrófagos), expresado por linfocitos, macrófagos, células gástricas y monocitos ⁽²⁵⁾, e induce un aumento en la expresión de su receptor, CD74. durante la infección por *H. pylori*, la unión de este ligando con su receptor induce la proliferación celular, e incrementa los eventos procarcinogénicos. También se le atribuye un aumento notable de la expresión de IL-8. (ver Figura 3 y 7) ⁽²⁶⁾

Secundario a todos los mecanismos patogénicos mencionados anteriormente se produce inflamación súbita del revestimiento del estómago, conocida como gastritis aguda. Si esta persiste durante un tiempo prolongado, se produce GASTRITIS CRÓNICA, en donde la inflamación afecta sólo la mucosa y puede ser asintomática. ⁽²⁴⁾

Los síntomas característicos de la enfermedad son: dolor abdominal en la parte superior que puede empeorar al comer, indigestión abdominal, pérdida del apetito, náuseas, vómitos con o sin sangre y heces oscuras.

La morfología de las lesiones se caracterizan por:

- Pérdida parcial de las glándulas gástricas, células aprietales, y las células principales se sustituyen por células mucosecretoras. ⁽²⁴⁾

- Infiltrado inflamatorio: destacan los neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y a veces eosinófilos, en toda la profundidad de la lámina propia. ⁽²⁴⁾

- En las células epiteliales de superficie aparecen alteraciones, como variaciones de la dimensión forma y orientación, a veces acompañado de crecimiento y atipia nuclear. Estas alteraciones histológicas, pueden explicar un aumento de peligro de carcinoma gástrico concomitante con gastritis y atrofia gástrica ⁽²⁴⁾.

Se puede dividir en dos grupos

- **Gastritis crónica superficial:** caracterizada por alteraciones degenerativas en las células del istmo, infiltración de linfocitos y plasmocitos preponderantemente en la porción superficial de la

lámina propia, entre las foveolas gástricas; la infiltración generalmente incluye variable cantidad de neutrófilos.

- **Gastritis crónica atrófica:** mucosa adelgazada, con disminución de glándulas y simplificación de las glándulas remanentes; infiltración linfocitaria y plasmocitaria en todo el espesor de la lámina propia, acompañada de neutrófilos, en la mucosa fúndica puede producirse un reemplazo de las glándulas características por glándulas de tipo pilórico (metaplasia pilórica); tanto en la mucosa fúndica como en la pilórica puede haber también una metaplasia intestinal: el epitelio de las foveolas y de las glándulas está reemplazado principalmente por células caliciformes y células cilíndricas similares a las células de función absortiva del intestino (enterocitos) ⁽²²⁾.

Como consecuencia de la gastritis crónica se produce una excesiva secreción de ácido clorhídrico como mecanismo de defensa por parte del organismo ante la presencia de la bacteria, que ocasiona la ruptura en el tejido normal que recubre el estómago, es decir, una pérdida focal de tejido que compromete al menos todo el espesor de la mucosa y parte de la submucosa, pudiendo extenderse a todo el espesor del órgano, denominado úlcera gástrica., exacerbándose esta patología por el aumento absoluto o relativo de ácido clorhídrico y pepsina (por aumento de la masa de las células aprietales y principales de la mucosa fúndica y mayor respuesta de las células G del antro productoras de gastrina, por aumento en su número o en su función), por encima de la proliferación epitelial, coexistiendo con hemorragias, desencadenándose episodios de isquemia focal, por apertura de anastomosis arteriovenosas de la submucosa; menor síntesis de prostaglandinas (las prostaglandinas son inhibidas por el uso de antiinflamatorios, que favorecen la aparición de úlcera péptica). Ésta puede curarse por reparación de las túnicas subyacentes a la mucosa y por regeneración atípica de la mucosa, por esta razón se asocia a la formación de maltomas y/o adenocarcinoma gástrico. ^(24, 22)

El aspecto característico de una úlcera activa que ha sufrido varias crisis previas es el siguiente: el fondo de la úlcera está formado, desde la superficie a la profundidad, por las siguientes capas: tejido necrótico y fibrina; polimorfonucleares; tejido granulomatoso; tejido conectivo fibroso (base de la úlcera o callo). La mucosa de los bordes presenta anaplasia de regeneración, con formación de pequeñas foveolas y una capa de epitelio aplanado que comienza a reepitelizar el fondo de la úlcera. La muscular de la mucosa y la muscular propia están interrumpidas; los cabos de la muscular propia, a ambos lados del callo, están ascendidos hacia la muscular de la mucosa. ⁽²⁴⁾

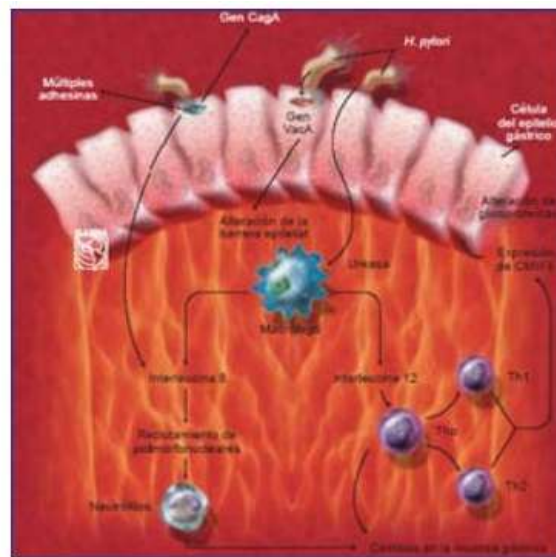
Las lesiones mencionadas anteriormente, causan un desequilibrio en los procesos apoptóticos, proliferativos, moleculares y de cualquier índole en diversas poblaciones celulares, entre las que encontramos las células gástricas, leucocitos y linfocitos; estableciéndose así lesiones precancerosas, entre las cuales encontramos las metaplasias, y la que se ha asociado en mayor grado al cáncer gástrico es el tipo lib en el que se aprecia un mayor grado de diferenciación celular ⁽⁷⁾.

Las células epiteliales tras la adhesión bacteriana liberan IL-8 que junto con factores citotóxicos del propio germen favorecen a la activación de estos polimorfonucleares y la consiguiente liberación de proteasas y metabolitos reactivos de oxígeno (como consecuencia de la síntesis de la superóxido dismutasa), ésta situación provoca un estallido oxidativo y la activación de la

cascada de las caspasas quienes escinden el ADN induciendo mutaciones en las células germinales mucosas que de no repararse culminaría con la aparición del carcinoma

Otro de los posibles mecanismos de carcinogénesis observado en sujetos infectados por *H. pylori* es el aumento del grado de proliferación celular, condicionado por un incremento en la producción del factor de crecimiento epidérmico (TGF- β) con relación a factores liberados por el germen y a la situación de hipergastrinemia secundaria, que remite tras la erradicación bacteriana. El aumento en la velocidad de replicación celular podría aumentar la posibilidad de mutaciones espontáneas, algunas de las cuales podrían incorporarse de forma permanente al ciclo celular, y de esta forma perpetuar un nuevo linaje celular completamente diferente al que codificaría el DNA del huésped en condiciones normales. La ureasa liberada por el bacilo para su protección, causa efectos similares al TGF- β , esta enzima genera grandes cantidades de amonio para la neutralización del pH en su periplasma, y aunque promueve su protección, es otra de las sustancias que se ha implicado en la acción estimuladora de la replicación celular produciendo asimismo un efecto celular mutagénico.⁽²⁷⁾

FIGURA 7: PATOGENIA DEL CÁNCER GÁSTRICO



RELACIÓN ENTRE HELICOBACTER PYLORI, APOPTOSIS Y PROLIFERACIÓN CELULAR

El *H. pylori* induce la apoptosis en pacientes con úlcera gastroduodenal y gastritis

Tanto la apoptosis como la proliferación celular están aumentadas en las lesiones precancerosas en presencia de la infección por *H. pylori*. La desregulación de los genes que la controlan y por tanto, regulan la homeostasis que se mantiene entre ésta y la proliferación celular, puede conducir en última instancia al desarrollo de tumores.

El proceso degenerativo de la mucosa gástrica comienza con la inflamación, conduciendo a la destrucción de las glándulas gástricas (atrofia), su reemplazo con un epitelio de tipo intestinal

(metaplasia intestinal), y su progresión a displasia.

Si la mucosa infectada por *H. pylori* está invadida por infiltrado celular inflamatorio, las glándulas se separan y comprimen, y pueden aparentar una falsa atrofia. Por supuesto, cuando las glándulas se destruyen y son sustituidas por otro tejido (epitelio metaplásico o fibroblastos y matriz extracelular) realmente desaparecen (verdadera atrofia) y en ambos casos presentan consecuencias fisiopatológicas similares, como la reducción en la producción de ácido, resultando en una hipoclorhidria. Tan sólo la atrofia caracterizada por una metaplasia intestinal y por fibrosis, y por tanto una pérdida verdadera de glándulas, se ha asociado con el desarrollo de cáncer gástrico, pudiendo en el caso de la atrofia aparente llegarse a una regeneración glandular y a la recuperación funcional de la producción de ácido. El caso de la atrofia aparente llegarse a una regeneración glandular y a la recuperación funcional de la producción de ácido. ⁽²³⁾

Estos péptidos mitógenos, tales como el Factor de crecimiento epitelial (EGF), el factor de crecimiento del hepatocito (HGF, responsable de tumores epiteliales y no epiteliales), y el factor- α transformador del crecimiento (TGF- α) se sintetizan en la mucosa gástrica, especialmente tras el daño producido por *H. pylori*, interaccionando con sus receptores de superficie en las células epiteliales e induciendo la expresión de los oncogenes c-myc, c-jun y c-fos, que estimulan el crecimiento celular. La proteína p53 mutada, seguida de la fosforilación y activación de algunas quinasas, provocan el crecimiento tumoral. ⁽²³⁾

La gastrina, sintetizada principalmente por las células G de la mucosa gástrica, es otro factor implicado en la carcinogénesis relacionada con *H. pylori*. Esta hormona al ser segregada a la luz gástrica en respuesta a la bacteria, bloqueando la expresión del gen *p21*, regulado por p53 e implicado en la parada del ciclo celular y en la apoptosis y sobreexpresando la proteína p53 mutada. ⁽²³⁾

El sistema Fas/Fas-Ligando está implicado en la apoptosis inducida por *H. pylori* en células epiteliales y células de la lámina propia. La expresión de mRNA de FasL está también aumentada en células epiteliales gástricas durante la infección, sugiriendo que puede haber también apoptosis inducida por las propias células epiteliales, provocando su propia muerte y la de las células epiteliales vecinas, y no sólo mediada por el FasL de los linfocitos T. ⁽²³⁾

Citocinas liberadas en respuesta a la infección por *Helicobacter pylori* y la respuesta inflamatoria asociada

La respuesta inflamatoria/inmune del huésped estimulada por *H. pylori* conduce a la liberación de citocinas producidas por las células Th1, tales como TNF- α , interferón-g (INF-g) o IL-2, que potencian la apoptosis. Esta respuesta está mediada por el sistema Fas y conduce a la activación de las caspasas 3 y 8 tras la fragmentación del DNA, y aumenta la expresión de MHC II y su unión a *H. pylori*. Por el contrario, las citocinas producidas por los Th2, como IL-10, previenen la apoptosis. ⁽²³⁾

La IL-8 es una citocina quimiotáctica activadora de linfocitos y neutrófilos, secretada por las células gastrointestinales epiteliales en respuesta a infecciones bacterianas, estableciendo un gradiente quimiotáctico hacia la superficie epitelial.

Relación entre el genotipo de *Helicobacter pylori* y su patogenicidad

Se ha observado que las cepas *CagA*⁺ de *H. pylori* inducen elevados niveles de inflamación, y una gastritis más intensa que, además de un riesgo mayor de padecer cáncer gástrico o úlcera péptica, además de provocar una mayor proliferación celular. Se ha comprobado que las cepas *CagA*⁺ aumentan notablemente la expresión de IL-8, induciendo por tanto una respuesta inflamatoria más acentuada, igualmente causan un aumento inicial en la expresión de las proteínas p53 y p21, seguido de un descenso, teniendo en cuenta que el gen p53 pertenece a la serie de genes de supresión tumoral, nos damos cuenta que existe aquí una evidencia clara de su participación en procesos carcinogénicos, además, la expresión de Bcl-2 está aumentada, traducándose esto en una disminución de la apoptosis y un incremento persistente de la proliferación celular. (28)

CONCLUSIONES

De acuerdo a la información recopilada, se pudo determinar la relación existente entre la infección por *H. pylori* y el cáncer gástrico. Todas las reacciones desencadenadas por el organismo del individuo, así como sus barreras de protección primaria, de algún modo son evadidas por este bacilo y son utilizadas para su protección y supervivencia.

La colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* condiciona distintas lesiones inflamatorias. Inicialmente favoreciendo el desarrollo de gastritis superficial que puede evolucionar o no, a través de procesos multifactoriales hacia gastritis cónica, luego a la aparición de úlceras pépticas hasta llegar a la atrofia gástrica con zonas metaplasicas, condición asociada a la aparición de cáncer gástrico.

El adenocarcinoma gástrico está relacionado con la apoptosis, que se define como un proceso de muerte celular programada, genéticamente controlado, que pueden conducir en último término a mutaciones en oncogenes reguladores del proceso de apoptosis/proliferación celular, las cuales pueden desequilibrar la homeostasis gástrica y conducir al desarrollo de procesos tumorales. El *H. pylori* promueve una tasa de apoptosis desmesuradamente elevada, lo cual puede conducir a procesos de gastritis o úlceras, o bien producir un aumento en la proliferación celular en conjunto con una disminución de la apoptosis; este desbalance es lo que puede conducir potencialmente hasta un proceso de metaplasia, displasia y finalmente a un adenocarcinoma, todo esto gracias a sus determinantes de patogenicidad (VacA, CagA, Ureasa, entre otros).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Bondi JL. Aparato digestivo - *Helicobacter pylori*. [Citado 28 Junio 2006] URL: <http://www.bondisalud.com.ar/34.html>

(2) Moreno R. La bacteria que destronó el estrés. El País. En prensa

(3) González E. *Helicobacter pylori* su asociación con enfermedad. VI Congreso Regional de Químicos Farmacéuticos Biólogos; 2004 Ago 25-27; Méjico; 2006 p. 5, 8, 14-15, 17, 19, 29

- (4) Martínez A, González C, Kawaguchi F, Montoya R, Corvalán A, Madariaga J, et al. *Helicobacter pylori*: análisis de cagA y genotipificación de vacA en Chile. Detección de una cepa s2/ml. Rev méd Chile [online] oct 2001 [citado 2005 Jun]; 129 (10): [1147-1153] URL: . ISSN 0034-9887
- (5) Eslick G. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic and experimental evidence. World J Gastroenterol [online] 2006 Ene [citado 2006 May 21];12 (19): [2991- 9]. URL:
- (6) Rivera M, Contreras F, Terán A, Fouillieux C. *Helicobacter pylori*: Enteropatógeno frecuente del ser humano. AVFT [online] jul 2004 [citado 2005 Jun]; 23 (2): [109-117] URL: . ISSN 0798-0264
- (7) Restrepo A, Robledo J. Fundamentos de Medicina, Enfermedades Infecciosas. 5^{ta} ed. p. 418.
- (8) Wikipedia, Enciclopedia libre electrónica. Wales J, SAnger L, Wikimedia Foundation, Inc, producers. 2001 Ene 15. Material electrónico. URL:
- (9) Neu B, Rad R, Reinde W, Neuhofer M, Gerhard M, Shepp W, et al. Expression of Tumour Necrosis Factor- α - related apoptosis-inducing ligand and Its proapoptotic receptors is down-regulated during gastric infection with virulent CagA+ y VacAs1+ *Helicobacter pylori* strains. J Infect Dis [online] 2005 Feb 15 [citado 2006 Jun 5]; 191 (4): [571-8], URL: