

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*: GENES ASOCIADOS A GASTRITIS Y OTRAS PATOLOGÍAS

Hugo Alfaro Oviedo*, Omar Ponce Arghata*, Katherine Rodriguez Ortiz**

* Estudiantes de medicina UNSLP

** Docente de Microbiología UNSLP

RESUMEN

Helicobacter pylori descubierto en 1983 es conocido como el agente causal de gastritis crónica. Los genes de *helicobacter pylori* poseen distinta afinidad que tiene relación a procesos patológicos gástricos. El gen *vacA* (citotoxina activa vacuolizante), codifica una cepa que tiene mayor daño a las células epiteliales con mayor afinidad al carcinoma gástrico. El gen *cagA* (citotoxina asociada al gen A) está asociada a la úlcera péptica, ya que induce a una mayor inflamación de la mucosa. Los genes *sabA* (adhesina de unión al Acido Siálico) y *babA* (adhesina de unión a antígeno de grupo sanguíneo) son asociados a metaplasia intestinal y atrofia gástrica ya que sus productos desencadenan la pérdida de células parietales. Los genes *iceA* y *cagE* relacionados a dispepsia debido a la producción de IL-8 en las células parietales.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, gastritis, *vacA*, *cagA*, *iceA*, *baba*, *sabA*.

INTRODUCCIÓN

En 1983 los trabajos de los científicos Robín Warren y Barry Marshall, identificaron la presencia de bacilos curvados flagelados en el estómago de pacientes con úlcera gástrica este microorganismo fue denominado *Helicobacter pylori*, su descubrimiento fue galardonado con el premio Nobel de fisiología en 2005.(1-2)

La colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* induce una inflamación del epitelio gástrico (gastritis). La infección por *H. pylori* ocurre a nivel mundial y se considera que el 50% de los seres humanos están colonizados por esta bacteria.

La infección no solo presenta relación con la gastritis crónica, también presenta relación con otras enfermedades gástricas como: úlcera péptica y linfoma de MALT. Es un

factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma gástrico.(3-4)

La gastritis presenta distintos síntomas como inapetencia, náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, sangrado de la mucosa ocasionando heces con presencia de sangre (disentería).

Actualmente *Helicobacter pylori* cuenta con una importante diversidad genética bacteriana, debido a esto ciertas cepas están asociadas a distintas enfermedades gástricas.

En este artículo de revisión tenemos como objetivo informar la diversidad genética de *H. pylori*.

METODOLOGIA

Para este trabajo de investigación se realizó una búsqueda bibliográfica en noviembre de 2013 de artículos de investigación en revistas médicas, que tuvieron como finalidad el estudio de genes de *Helicobacter pylori* relacionados a la gastritis.

Los artículos de investigación fueron obtenidos utilizando palabras clave (*Helicobacter pylori*, gastritis, gen *vacA*, *cagA*, *iceA*, *baba*, *sabA*).

DESARROLLO

H. pylori es el agente causal de enfermedades gástricas, estas

patologías tienen directa relación con su asociación genética que presentan los genes de *H. pylori*. La infección por *Helicobacter pylori* está distribuida a nivel mundial y cada vez adquiere una mayor relevancia debido a los distintos tipos de cepas que causan daños al ser humano.

La diversidad genética que está presente en la infección de *Helicobacter pylori* ocasiona: gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma de MALT y es factor de riesgo de carcinoma gástrico.

GENES DE H. PYLORI ASOCIADOS A GASTRITIS.

Los genes que interfieren en la relación de patogenicidad del *H. pylori* con el ser humano son:

vacA

(Citotoxina activa vacuolizante) este gen codifica la proteína *vacA*, la citotoxina forma poros en las membranas de las células epiteliales, permite la salida de aniones y urea, esto es importante porque la hidrólisis de urea protege a la bacteria de la acidez gástrica, esta proteína también favorece la labilidad de las uniones epiteliales, lo que hace posible el paso de los nutrientes a través de la barrera mucosa en beneficio de la bacteria. (1) (4-8)

La toxina codificada por el gen vacA induce formación de vacuolas en células epiteliales, causa degeneración vascular de las células gástricas y ulceración de la mucosa.(9)

VacA tiene efecto de supresión de la respuesta inmune específica mediante:

- La inhibición de a maduración de los fagosomas en los macrófagos.
- La inhibición selectiva de la presentación de los antígenos a las células T.
- El bloqueo de la proliferación de dichas células e induce a la apoptosis.

Las cepas de *H. pylori* con diferentes alelos de vacA exhiben una gran variedad de fenotipos relacionados con diversas enfermedades gástricas.(2-9-16)

El gen VacA tiene dos regiones diferenciadas, una corresponde a la región de una secuencia señal denominada vacA (s), la variante alélica s1 es completamente activa mientras que la s2 tiene un extremo amino corto que bloquea la formación de vacuolas y disminuye la formación de poros en la membrana eucariotas, otra corresponde a la región media,

conocida como vacA m con dos tipos de alelos: alelo tipo m1 con actividad citotóxica y m2 para las cepas que carecen de esta citotoxina. (1- 4 -8)

Las formas s1/m2 interactúan y vacuolizan un rango menor de células e inducen menor daño que las formas s1/m1.

En general las cepas vacA s1/m1 están asociadas a patologías graves como el carcinoma gástrico.

cagA

El gene cagA (citotoxina asociada al gen A) induce la expresión de IL-8 en las células epiteliales gástricas. (4-16).

La infección por cepas cagA (+), induce una respuesta inflamatoria, se distingue por una gran densidad de células polimorfonucleares en la mucosa gástrica.

Existe la presencia de una isla de patogenicidad cagA-PAI que se compone de 31 genes, responsables de la codificación de los componentes del sistema de secreción tipo IV, cagA-PAI afecta al estado inflamatorio de la mucosa gástrica por la inflamación de las células polimorfonucleares y aumenta la producción de interleucina 8, las cepas de *H. pylori* que presentan el gen cagA han sido

asociada con ulcera péptica y con cáncer gástrico. (4-7-16-6)

iceA

(Inducida por el contacto con el epitelio)

Tiene dos principales variantes alélicas designados como iceA1 e iceA2. El alelo iceA1 está regulado por el contacto de *H. pylori* con las células epiteliales gástricas y se ha asociado con la enfermedad de ulcera péptica. Mientras tanto el alelo iceA2 se ha relacionado con la gastritis asintomática y la dispepsia no ulcerosa. (3-16)

babA

(Adhesina de unión a antígeno del grupo sanguíneo)

Este gen codifica una proteína de membrana una adhesión llamada babA, las cepas *H. pylori* pueden tener tres grupos de alelos del gen: babA 1, babA y BabB solo la proteína de membrana sintetizada por el gen babA, tiene la capacidad de unirse al antígeno de Lewis , permitiendo la colonización de la mucosa gástrica, facilitando la unión de la bacteria con epitelio del hospedero y facilita la liberación de otros factores patogenicidad, además se ha relacionado con la presencia de los genes vacA y cagA. (4,16,17,9)

Los antígenos de Lewis son antígenos fucosilados de grupo sanguíneo Son expresados, además por los eritrocitos, por células epiteliales humanas.

H. pylori se une con la adhesina BabA a las células epiteliales gástricas a través de los antígenos de Lewis

La adhesina esta codificada por los genes babA1 y babA2, aunque solo el gen babA2 es funcionalmente activo.

Se ha comprobado cómo la unión de *H. pylori* al receptor gástrico de Lewis promueve una respuesta inmune no específica y el desarrollo de auto anticuerpos frente a las células productoras de ácido, lo que contribuye a la gastritis crónica y a la pérdida de células parietales. Además, la adherencia mediada por BabA participa en la distribución de los factores de virulencia que dañan al tejido del hospedador, pudiendo llevar al desarrollo de ulcera péptica y cáncer gástrico. (17)

sabA

(Adhesina de unión al Acido Sialico)

El gen produce una proteína de membrana que Tiene función similar al babA al sintetizar una proteína de unión pero esta lo hace con el antígeno sialico de Lewis el cual esta

presente en grandes cantidades cuando se desencadena una respuesta inflamatoria y origina la activación de la respuesta oxidativa. El gen *sabA* y su producto se ha encontrado en cepas relacionadas con el desarrollo de metaplasia intestinal, atrofia gástrica y adenocarcinoma (16).

cagE

(Gen asociado a citotoxina E)

Está relacionado con un aumento de la producción IL-8 en las células epiteliales gástricas, asociado a los genes *cagA* y *vaca* (4).

ENFERMEDADES GÁSTRICAS ASOCIADAS A *HELICOBACTER PYLORI*

GASTRITIS CRÓNICA:

Es la inflamación de la mucosa gástrica, que en la gastroscopia se ve enrojecida, presentándose en forma de manchas rojizas, las cuales representan irritación o hemorragias subepiteliales. (12)

La colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* induce a una reacción inflamatoria de carácter agudo difuso en el cuerpo y en el antro del estómago que posteriormente evoluciona a una cronicidad, la producción del ácido gástrico se ve alterada esto se

traduce en aumento de pH hasta valores neutros sobre la superficie de los enterocitos que favorece al desarrollo de una respuesta inflamatoria, otro factor es la presencia de antígeno de Lewis que tiene una relación importante con la expresión del gen *babA* favoreciendo a una respuesta inmune cruzada atacando también a las células epiteliales.(12-15)

El gen *cagA* induce una inflamación debido a que induce la expresión de interleucina – 8 por parte de las células epiteliales gástricas, la respuesta inflamatoria desarrollada induce apoptosis del epitelio gástrico. (7-8-13-15)

GASTRITIS EROSIVA

La determinación de este tipo de gastritis es tratada por la asociación de genes:

cagA/cagE/babA2/vacA/S1m1/iceA1. (11-16)

ULCERA PEPTICA:

La ulcera es considerada una pérdida de la continuidad del epitelio, la ubicación se encuentra en la primera porción del duodeno, debido a la presencia de *Helicobacter pylori* en el antro, favoreciendo el aumento de la cantidad del ácido que llega al epitelio del duodeno.(15)

La severidad de la ulcera depende de la presencia de las cepas cagA positivas del *H.pylori* (que afectan al estado inflamatorio de la mucosa gástrica por la inflamación de las células polimorfonucleares, aumenta la producción de interleucina 8) y de la presencia del gen babA que participa en la distribución de los factores de virulencia que dañan al tejido del hospedador, pudiendo llevar al desarrollo de ulcera péptica.

CANCER GASTRICO

La infección con *H.pylori* se asocia con la presencia de cáncer gástrico, debido a que esta bacteria incrementa el riesgo de desarrollar el cáncer en 6 veces por esta razón el *Helicobacter pylori* es clasificado como un carcinógeno de tipo 1.

No solo la infección por cepas de *H.pylori* y sus genes vacA y cagA determinan el desarrollo del cáncer, también está presente la susceptibilidad del huésped.

El cáncer por infección de *H.pylori* no solo se ubica en la región antral de estómago, sino que además es de variante intestinal. (10-14-16)

LINFOMA DE MALT

(Tumor de Tejido linfático asociado a mucosa)

Es un cúmulo no encapsulado delimitado de linfocitos B debido a la presencia de la infección de *H.pylori*

se inicia la activación de la respuesta inmune secundaria a diferentes antígenos.

El gen cagA interactúa con los linfocitos B uniéndose con receptores de tirosinasa estimulando su activación frenando la apoptosis y favorece al desarrollo tipo MALT.

CONCLUSIONES

Concluimos que los genes de *Helicobacter pylori* poseen distinta afinidad que tiene relación a procesos patológicos gástricos.

El gen vacA codifica una cepa que tiene mayor daño a las células epiteliales (la cepa s1/m1 tienen mayor afinidad al carcinoma gástrico).

El gen cagA está asociada a la ulcera péptica, ya que induce a una mayor inflamación de la mucosa.

Los genes sabA y babA son asociados a metaplasia intestinal y atrofia gástrica debido a que sus productos desencadenan la pérdida de células parietales.

Los genes iceA y cagE relacionados a dispepsia debido a la producción de IL-8 en las células parietales.

Debido a estos genes *Helicobacter pylori* es un patógeno que cada vez adquiere mayor importancia a nivel mundial por las distintas

enfermedades que están relacionadas a la diversidad de cepas que contiene distintas asociaciones genéticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Author:L.J Van Doorn/ Typing of Helicobacter pylori vacA gene and detection of cagA gene by PCR and reverse hybridization/Journald of clinical microbiology/mayo 2008/vol36/n~5
2. Author:Daniela Basso-Carlos Federico/clinical relevance of Helicobacter pylori and vacA gene Polymorphisms/clinical alimentary tract/2008/vol135/n99
3. Autor Dr. Felipe N. pinol jimenez y Dr.Manuel Paniagua Estevez/ Mediadore bacterianos da la inflamación en la gastritis crónica por Helicobacter pylori/revista cubana medica 1999 volumen 48/ p276-283/
4. Autor J. M. Piqué Badía / Relacion entre Helicobacter pylori, gastritis cronica y cáncer gástrico/MEDICINE/vol 9 /2004/p 62 a 66
5. Author: Chiou c-c chan/helicobacter pylori infection induced alteration of gene expressionin human gastric cells/GUT/octubre 30, 2013/n599-605
6. Author: Ivy bastosramis, Julia SilveiraVianna/cagE as a biomarker of the pathogenicity of Helicobacter pylori/revista de sociedadbrazilera de medicina tropical/abril2013/185-189
7. Author: Tamer Essawi, Wail hammoudeh/determination of Helicobacter pylori virulence genes in gastric biopsies by PCR/Hindawi publishing corporation/vol2013/febrero24/4
8. Author: Fransico Rivas-Fransiscohernandez/helicobacter pylori: factores de virulencia,patología y diagnostico/revista biomed/200/11/187-205
9. Author: Gloria Luz-Mayra alcantara-octavio Gonzales/prevalencia de helicobacter pylori y de los genotipos vacA y cagA en la saliva de pacientes con gastritis/hospital general/vol 70/julio-septiembre 2007/107-114
10. Autor: A.M lopez,M,p delgado/caracterización del gen de la citotoxina vacuolizante de helicobacterpyloi a partir de biopsias gástricas de pacientes residentes en Tolima,colombi/revista argentina de microbiología/2009/4-10
11. Autor: felix Jiménez-pamela buch/detección molecular y genotipificacion de helicobacter pylori en biopsias gástricas de pacientes adultos sintomáticos de la ciudad de sante fe,

- argentina/revista argentina de microbiología/2013/vol45/39-43
12. Autor Rodolfo Ocadiz/Relación entre la infección por Helicobacter pylori y el desarrollo de metaplasia en pacientes con gastritis crónica /BIOQUIMIA/volumen 30 /No 1 Enero-Marzo/ 2005/ pagina 13-22
 13. Autor Luis benitez-bribiesca/Las estrategias de helicobacter pylori/La biología molecular en la clínica/2004/vol 2/ numero1/paginas 49a50
 14. Autor Dr. Felipe N. pinol jimenez y Dr.Manuel Paniagua Estevez/Citocinas, gastritis crónica y Helicobacter pylori/2000/volumen 16 / p184-189
 15. Autor pablo Bilbao - Maysa Claros – Esther Damiani/infección por Helicobacter pylori: asociación a patologías gástricas y métodos de diagnostico/BIOFARBO/2007/ vol XV / pag 51 a 54
 16. Autor Jorge Luis zuares Guerrero / genny carolina reyes vera/ revista de estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander/vol 1/2011/sep/p 288 a 296
 17. Autor: Sonia agudo pena/estudio moléculas de los factores de virulencia y de la resistencia a claritromicina en el helicobacter pylori/universidad complutense de madrid/vol1/2010/1-211