

## Vacunas contra *Helicobacter pylori*: ¿una alternativa con impacto global contra el cáncer gástrico? \*

Fernando García, PhD <sup>1</sup>

### Introducción

*Helicobacter pylori* es una bacteria Gram-negativa microaerofílica que está presente en la mucosa gástrica de aproximadamente la mitad de la población mundial (1). La infección por *H. pylori* ha sido asociada al desarrollo de gastritis, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico de células B, aunque la mayoría de los individuos infectados no desarrollan sintomatología (1, 2). En países subdesarrollados, la bacteria se adquiere usualmente durante la infancia y, una vez establecida, puede persistir por décadas o por toda la vida (1). Su presencia en la mucosa gástrica genera una respuesta inmunológica celular y humoral, la cual es incapaz de eliminar la bacteria. Aunque la bacteria muestra susceptibilidad a diversos antibióticos *in vitro*, las infecciones por *H. pylori* son difíciles de tratar. La bacteria se encuentra muy bien adaptada al nicho gástrico, muchos antibióticos tienen poca actividad antimicrobiana en el pH gástrico y las combinaciones de antibióticos recomendadas para la erradicación son relativamente caras y poseen un éxito limitado. Adicionalmente existe un incremento en la incidencia de aislamientos de *H. pylori* que muestran resistencia a varios de los antibióticos utilizados en las terapias de erradicación, incluyendo claritromicina y metronidazole (3). Estas características limitan grandemente la utilización de antibióticos, de manera que se hace necesaria la búsqueda de alternativas para el control de la infección por *H. pylori*. En este contexto, la vacunación es una alternativa que promete tener un impacto global en la prevalencia de la infección y, consecuentemente, en la morbilidad y la mortalidad de las patologías gástricas asociadas a *H. pylori*. En este trabajo se discuten las características generales de la infección por *H. pylori*, la respuesta inmune generada en el hospedero y el desarrollo de vacunas contra *H. pylori*.

### ***Helicobacter pylori* y patología gástrica.**

*H. pylori*, al igual que muchos otros microorganismos patógenos gastrointestinales, se transmite preferentemente por la ruta fecaloral (1). Otras rutas, como la ruta oral-oral o la ruta iatrogénica, tienen probablemente muy poco impacto en la prevalencia de la infección. La infección aguda por *H. pylori* es subclínica en la mayoría de los individuos (1, 2). En pocos casos, usualmente en la infancia, el proceso infeccioso es autolimitado y se resuelve espontáneamente. En la mayoría de los casos, sin embargo, el sistema inmune no logra eliminar la infección y durante las siguientes semanas ocurre una acumulación gradual de células de inflamación crónica, dando lugar a la presentación más común de la infección, la gastritis crónica superficial. Este proceso inflamatorio crónico es subclínico en la gran mayoría de los individuos con la infección y puede durar por años, incluso décadas o por toda la vida, sin implicar mayores complicaciones para las personas. A partir de la gastritis crónica superficial, en una minoría de los individuos infectados, se pueden derivar dos cuadros histopatológicamente divergentes (1, 2). Por un lado, se puede desarrollar una gastritis predominantemente antral, la cual puede evolucionar hacia una úlcera pilórica o duodenal. Por otra parte, a partir de la gastritis crónica superficial se puede derivar una gastritis atrófica multifocal, la cual, a su vez, puede evolucionar, alternativamente, hacia una úlcera gástrica o hacia un proceso crónico que resulta en metaplasia intestinal, un estado precursor del adenocarcinoma gástrico (4). El linfoma derivado del tejido linfoide asociado a la mucosa

gástrica (MALToma) puede surgir en el contexto de cualquier de las manifestaciones histopatológicas indicadas (4). El tratamiento con antimicrobianos que logra erradicar la infección por *H. pylori*, favorece la cicatrización de la úlcera y promueve la reversión del MALToma (2, 4).

*H. pylori* parece ser un factor más en la cadena causal del cáncer gástrico e incluso ha sido considerado, basándose en estudios epidemiológicos, como un carcinógeno definitivo (5). Sin embargo, la aparición del cáncer gástrico no se debe única y -exclusivamente a la infección por *H. pylori*, sino también a factores ambientales como el consumo de antioxidantes y de sal, entre otros, así como probablemente a factores genéticos del hospedero (6). Así, el proceso de carcinogénesis gástrica es considerado como multifactorial y complejo, en el cual el papel de la infección por *H. pylori* debe ser aún esclarecido. Dependiendo de la participación de *H. pylori* en el proceso de carcinogénesis gástrica, así será el impacto de una vacunación contra *H. pylori* sobre la morbilidad y mortalidad debida al cáncer gástrico. La asociación entre *H. pylori* y el cáncer gástrico podría ser explicado por, al menos, dos posibles mecanismos (4, 7). *H. pylori* podría sintetizar o modificar componentes con propiedades mutagénicas o carcinogénicas. Por ejemplo, la modificación del metronidazole por una reductasa bacteriana genera radicales oxidativos que dañan componentes bacterianos esenciales, pero que también podrían ser mutagénicos para las células gástricas, o que componentes bacterianos inhiban los procesos de apoptosis. Alternativamente, el proceso inflamatorio crónico genera radicales oxidativos que podrían también ser mutagénicos para las células gástricas.

### **Respuesta inmune en la infección por *Helicobacter pylori***

La respuesta inmune ante la infección por *H. pylori* es particularmente diversa (8), aunque no logra eliminar la bacteria ni evitar la reinfección luego de una exitosa terapia con antibióticos. Una vez establecida la infección, los antígenos bacterianos logran permear hacia los órganos linfoides periféricos y a nivel de mucosa, generando una respuesta de anticuerpos séricos IgG e IgA. Además, en el tejido gástrico se localizan linfocitos B y células secretoras de anticuerpos IgG e IgA específicos contra antígenos de *H. pylori*. Adicionalmente, la presencia de *H. pylori* provoca la progresiva acumulación de linfocitos T en el tejido gástrico proximal y distal. Estos infiltrados de células T son frecuentemente dominados por células T cooperadoras CD4+ (células Th). El tipo y la magnitud de la respuesta inmune son gobernados por citoquinas derivadas de las diferentes subpoblaciones de células Th. Las células Th1 generan una respuesta inflamatorio y de inmunidad mediada por células por la producción de interferón gamma (IF-g), interleucina 2 (IL-2), IL12, IL18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), una respuesta usualmente eficaz contra microorganismos patógenos intracelulares, mientras que las células Th2 son asociadas preferentemente con la inducción de anticuerpos IgA mediante la producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, entre otras citoquinas (9). Siendo *H. pylori* un microorganismo extracelular, la infección por *H. pylori* modifica la diferenciación de las células Th hacia una respuesta inmune dominada por una respuesta inflamatorio tipo Th1 (8). Aunque aún no es claro cómo ocurre esa modulación de la respuesta inmune, el proceso inflamatorio y la respuesta inmune celular contribuyen significativamente a la patología gástrica asociada a la infección por *H. pylori*. De esta forma, la inmunización contra *H. pylori* busca estimular una respuesta inmunológica humoral mediada por células Th2, revirtiendo la diferenciación que ocurre durante la infección natural.

### **Vacunas contra *Helicobacter pylori***

*H. pylori* es una bacteria que presenta una gran variabilidad genética y fenotípica. En efecto, se ha descrito una gran variabilidad en los aislamientos de *H. pylori* y se ha pretendido establecer una relación entre ciertas variantes genéticas de *H. pylori* y las formas más graves de patología gástrica. La presencia del locus *cag* y genes de la región de plasticidad del genoma de *H. pylori*, como los genes JHP940 y JHP949, han sido asociados con cáncer gástrico (10, 11, 12). Así, los constituyentes de una vacuna deben ser componentes bacterianos que intervengan directamente en el proceso de patogénesis y cuya función pueda ser bloqueada por una respuesta inmune inducible, que sean producidos por todas las cepas de *H. pylori*, o por lo

menos por aquellas que estén asociadas a las patologías gástricas más graves, como úlcera péptica y cáncer gástrico, y que sean antigénicamente conservados (13). Algunos de los componentes bacterianos que han sido ensayados como antígenos en esquemas de inmunización en modelos animales son la enzima ureasa y sus subunidades (UreA y UreB), la proteína CagA, la toxina vacuolizante VacA y las proteínas de choque térmico HspA y HspB, entre otros (13). Estos antígenos son producidos mediante técnicas recombinantes principalmente o, alternativamente, son expresados en bacterias acarreadoras como cepas avirulentas de *Salmonella typhimurium* (14, 15, 16). El principal modelo animal utilizado para el ensayo de las vacunas ha sido el modelo murino usando *H. pylori* o *H. felis* (17, 18). En este modelo, la principal ruta de administración ha sido la orogástrica, aunque también se han empleado las rutas nasales y subcutáneas (17, 18, 19). Con el objetivo de favorecer la respuesta humoral tipo Th2, los antígenos bacterianos son administrados conjuntamente con conocidos adyuvantes de mucosa, como la toxina cólera (TC) o la toxina termolábil (TL) de *Escherichia coli* (20). Los esquemas de inmunización en los modelos murinos han sido diseñados para evaluar la vacuna profiláctico o terapéuticamente la vacuna. Los resultados en los ensayos murinos indican que la vacunación con antígenos seleccionados de *H. pylori* en combinación con los adyuvantes TC o TL reduce significativamente la presencia de la bacteria en la mucosa gástrica, aunque usualmente no han sido capaz de prevenir o erradicar la infección completamente (9).

Recientemente se ha ensayado una vacuna recombinante de *H. pylori*, constituida por la enzima ureasa y la toxina termolábil, la cual fue administrada en un grupo de individuos infectado (21). El esquema de inmunización fue similar al utilizado en los modelos murinos, logrando la inducción de una respuesta inmune secretora de IgA, aunque solamente una modesta reducción de la carga bacteriana en algunos individuos. Aproximadamente dos tercios de los individuos inmunizados experimentaron una diarrea atribuible a la toxina termolábil utilizada como adyuvante. Utilizando una variante no tóxica de la toxina termolábil como adyuvante y células completas de *H. pylori* se realizó otro ensayo (22), logrando menores efectos adversos y elevados niveles de anticuerpos IgA e IgG séricos y gástricos, aunque no se logró ningún efecto protector en los individuos vacunados. De esta manera, la búsqueda de mejores adyuvantes de mucosa, antígenos más inmunogénicos y futuros ensayos clínicos son elementos aún necesarios para lograr una vacuna eficaz contra *H. pylori* y, eventualmente, las patologías gástricas asociadas a la infección.

## Conclusiones y perspectivas

*H. pylori* ha sido asociado al adenocarcinoma gástrico y al MALToma, aunque el mecanismo de carcinogénesis no ha sido esclarecido. Sin embargo, estudios sobre la diversidad genética de *H. pylori* sugieren que no todas las cepas poseen el mismo potencial para generar un proceso de carcinogénesis. El desarrollo de vacunas contra *H. pylori* se presenta como una alternativa para el control de la infección, aunque de poco impacto directo sobre la morbilidad y la mortalidad del cáncer gástrico si no se controlan otros factores ambientales involucrados en la carcinogénesis gástrica. Diversas vacunas contra *H. pylori* han sido diseñadas basadas en los principales factores de virulencia bacterianos y con la incorporación de adyuvantes de mucosa para modular la respuesta inmune contra la bacteria. Estas vacunas han sido ensayadas en modelos animales con resultados bastante prometedores, aunque los pocos estudios clínicos en humanos sugieren que aún falta mucha investigación y mejoramiento de las vacunas actualmente disponibles para que puedan ser utilizadas masivamente.

## Referencias

1. Breuer, T., H. M. Malaty, D. Y Graham. 1997. The epidemiology of *H. pylori*-associated gastroduodenal diseases, pp. 1- 14. En P. B. Ernst, R Michetti, P. D. Smith, The Immunobiology of *H. pylori*: from pathogenesis to prevention. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
2. Blaser, M. J., J.Parsonnet. 1994. Parasitism by the "slow" bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. J.Clin. Investig. 94:4-8.

3. Mégraud, F. 1998. Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 115:1278-1282.
4. Asaka, M., A. R. Sepulveda, T. Sugiyama, D. Y. Graham. 2001. Gastric cancer, pp. 481-498. En H. L. T. Mobley, G. L. Menz, S. L. Hazell, *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. American Society for Microbiology Press, Washington D. C.
5. International Agency for Research on Cancer. 1994. Live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, 7-14 June 1994. *Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 61:1-241.
6. Correa, P. 1992. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 52:6735-6740.
7. Lax, Al. J., W. Thomas. 2002. How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends in Microbiology* 10:293-299.
8. Mohammadi, M., S. Czinn, R. Redline, J. Nedrud. 1996. *Helicobacter*-specific cell-mediated immune response display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in stomachs of mice. *J. Immunol.* 156:4729-4738.
9. Pappo, J., S. Czinn, J. Nedrud. 2001. Vaccines, pp. 441-455. En H. L. T. Mobley, G. L. Menz, S. L. Hazell, *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. American Society for Microbiology Press, Washington D. C.
14. En P.B. Ernst, P. Michetti, P.D. Smith. *The Immunobiology of H. pylori: from pathogenesis to prevention*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
10. Blaser, M. J., G. I. Perez-Perez, H. Kleanthous, T. L. Cover, R. M. Peck, P. H. Chyou, G. N. Stemmermann, A. Nomura. 1995. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 55:2111-2115.
11. Occhialini, A., A. Marais, R. Alm, F. García, R. Sierra, E Mégraud. 2000. Distribution of ORFs of the plasticity region in *Helicobacter pylori* gastric carcinoma strains from Costa Rica. *Infect. Immun.* 68:6240-6249.
12. Occhialini, A., A. Marais, M. Urdaci, R. Sierra, N. Muñoz, A. Covacci, F. Mégraud 2001. Composition and gene expression of the *cag* pathogenicity island in *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric carcinoma and gastritis patients in Costa Rica. *Infect. Immun.* 69:1902-1908.
13. Suerbaum, S., C. Josenhans. 1999. Virulence factors of *Helicobacter pylori*: implications for vaccine development. *Mol. Med. Today* 5:32-39.
14. Corthesy-Theulaz, I., N. Porta, M. Glauser, E. Saraga, A. C. Vaney, R. Haas, J. P. Kraehenbuhl, A. L. Blum, P. Michetti. 1995. Oral immunization with *Helicobacter pylori* urease B subunit as a treatment against *Helicobacter* infection in mice. *Gastroenterology* 109:115-121.
15. Corthesy-Theulaz, I. E., S. Hopkins, D. Bachmann, P. F. Saldinger, N. Porta, R. Haas, Y. Zheng-Xin, T. Meyer, H. Bouzourene, A. L. Blum, J. P. Kraehenbuhl. 1998. Mice are protected from *Helicobacter pylori* infection by nasal immunization with attenuated *Salmonella typhimurium* phopc expressing urease A and B subunits. *Infect. Immun.* 66:581-586.
16. García, F. 1999. Métodos moleculares para el desarrollo de vacunas. *Acta Pediátrica Costarricense.* 13:55-59.

17. Lee, A., J. G. Fox. 1997. Animal models for vaccine development, pp. 255-271. En P. B. Ernst, P. Michetti, P. D. Smith, The Immunobiology of *H. pylori*: from pathogenesis to prevention. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
18. Nedrud, J. G. 1999. Animal models for gastric *Helicobacter* immunology and vaccine studies. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 24:243-250.
19. Nedrud, J. G., S. J. Czinn. 1997. Oral immunization for the prevention and treatment of infection with *H. pylori*, pp.273-286. En P. B. Ernst, P. Michetti, R D. Smith, The Immunobiology of *H. pylori*: from pathogenesis to prevention. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
20. Raghavan, S., A.-M. Svennerholm, J. Holmgren. 2002. Effects of oral vaccination and immunomodulation by cholera toxin on experimental *Helicobacter pylori* infection, reinfection and gastritis. Infect. Immun. 70:4621-4627.
21. Michetti, P., C. Kreiss, K. L. Kotloff, N. Porta, J.-L. Blanco, D. Bachmann, M. Herranz, P. F. Saldinger, I. Corthésy Theulaz, G. Losonsky, R. Nichols, J. Simon, M Stolte, S. Ackerman, T. S. Monath, A. L. Blum. 1999. Oral immunization with urease and Escherichia coli heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. Gastroenterology 116:804-812.
22. Kotloff, K., G. Losonsky, S. Wasserman, R. Walker. 1999. Safety and immunogenicity of a *Helicobacter pylori* vaccine in human volunteers. Third Annual Winter *H. pylori* Workshop, Orlando, FL.
- 

Por ser una Exposición no tiene estilo Vancouver

\* Ponencia presentada en el VIII Congreso Nacional de Salud Pública.

1 Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica. 2060 Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, Costa Rica. Tel.: 207 - 4275, Fax: 225 - 2374, E-mail: [fgarcia@cariari.ucr.ac.cr](mailto:fgarcia@cariari.ucr.ac.cr)