

Artículos

- [Introducción](#)
- [¿Por qué elaborar una vacuna contra *H. pylori*?](#)
- [¿Cómo se puede elaborar una vacuna eficaz contra *H. pylori*?](#)
- [Conceptos básicos](#)
- [Desarrollo](#)
- [Primer modelo de vacuna](#)
- [Segundo modelo de vacuna](#)
- [Discusión](#)
- [Conclusión](#)
- [Referencias bibliográficas](#)



Microbiología

Modelo teórico para una vacuna efectiva contra la infección por *Helicobacter pylori*

Fecha de recepción: 27/07/2006

Fecha de aceptación: 14/08/2006

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa que habita la mucosa gástrica humana, es causante de diversas patologías tales como gastritis, úlcera gástrica y duodenal, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT, por lo que se clasifica como carcinógeno de tipo I según la O.M.S. Presenta una amplia distribución e incidencia a nivel mundial y se adquiere desde edades tempranas de la vida. Por lo cual es importante plantear medidas profilácticas, tanto en recién nacidos como en individuos de cualquier edad que estén exentos de la bacteria, para evitar infección, patologías e inconvenientes del tratamiento frente a *H. pylori*. Partimos de esto para formular dos modelos teóricos de vacunas efectivas contra este microorganismo, basados en evitar la adhesión de la bacteria para impedir el desarrollo de respuesta inmune y en dirigir la respuesta inmune del hospedador para inducir memoria inmunológica y una efectiva respuesta de Inmunoglobulina G.

Palabras Claves: *Helicobacter pylori*, vacuna, respuesta inmune.

Mónica Núñez

monicanunez86@yahoo.com

Estudiante IV año de Medicina, Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.



Abstract

The Gram-negative rod *Helicobacter pylori* is a human gastric pathogen that causes many several diseases such as gastritis, Peptic and duodenal ulcer, and gastric. Worldwide distribution and a highest incidence, in addition to a premature acquisition leads to the research and development of prophylactic measures to avoid the infection. We proposed two theoretical pathways for a vaccine model against *H. pylori*, in order to prevent colonization and conducting the immune response to the development of immunological memory and an effective IgG response.

Key Word

H. pylori, vaccine, immune response.

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un bacilo Gram negativo, microaerófilo, curvo, que posee flagelos recubiertos en un polo que le proveen de motilidad, son extracelulares y se muestran positivos ante las pruebas bioquímicas de oxidasa, catalasa y ureasa. Habita en la mucosa gástrica humana, donde siempre causa una respuesta inflamatoria y está asociado a patologías como gastritis antral, úlcera gástrica y duodenal (1), carcinoma gástrico (2,3) y linfoma gástrico (4).

La producción de ureasa le permite a la bacteria crear un medio apto para su supervivencia en la muy ácida mucosa gástrica, pues con esta crea un efecto tampón formando lo que se conoce como "nube de amonio" a su alrededor (5), protegiéndose así del ácido gástrico. A *H. pylori* también se le ha dado un papel, que no esta claramente definido, como inductor o participante en la génesis y mantenimiento de múltiples afecciones cardiovasculares, respiratorias, digestivas -extragastroduodenales-, neurológicas, autoinmunes, del crecimiento (6) y dermatológicas como la urticaria crónica idiopática (7), entre otras.

Victoria Scialom

vicky28a@hotmail.com

Estudiante IV año de Medicina, Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

David Silva

daviaco@yahoo.es

Estudiante IV año de Medicina, Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.



Yenimar Ventura

yeni_vp@yahoo.es

Estudiante IV año de Medicina, Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Vanessa Zampella

vanezampella@yahoo.es

Estudiante IV año de Medicina, Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.



Marcel Marcano-Lozada

marcelmarcano@yahoo.com

Médico Microbiólogo
Docente Asistente Cátedra de Microbiología Escuela de Medicina "José María Vargas", Universidad Central de Venezuela.

Además de habitar en el tracto gastrointestinal humano también se puede encontrar en la mucosa gástrica de los animales y aún no se ha podido determinar cuál es el nicho ecológico de la bacteria. La incidencia de la infección por *H. pylori* varía en diferentes partes del mundo y es mayor en relación con la edad (8). En los países en vías de desarrollo hay una mayor prevalencia en personas de edades tempranas que la que se puede evidenciar en los países desarrollados (9), mientras que en personas de edades adultas la prevalencia se iguala (8,10).

Cabe mencionar el caso de Venezuela, en el cual se observa una incidencia mayor del 50% en casi todos los estados, destacándose Zulia, Táchira, Trujillo y Sucre en donde la incidencia puede alcanzar cifras mayores al 80% (11). Sin embargo, a pesar de la altísima incidencia, son muy pocas las personas que desarrollan síntomas de enfermedades como úlcera péptica o cáncer gástrico (12). Factores como el hacinamiento probablemente favorecen su transmisión persona a persona (13) por vías propuestas como la oral-oral y fecal-oral (14).

¿Por qué elaborar una vacuna contra *H. pylori*?

- Por su alta incidencia mundial: se ha determinado que hasta un 50% de la población mundial presenta *H. pylori* en su mucosa gastrointestinal y más en países en vías de desarrollo (hasta 90% en la edad adulta) (15).
- Por la temprana adquisición de la infección (9,10): algunas personas, pueden cursar asintomáticas por mucho tiempo y persistir de esta manera hasta que, ante la presencia de ciertos factores, desarrollan los síntomas y la enfermedad según el modelo de patogénesis tiempo-dependiente y de etiopatogénesis multiestacional de las neoplasias, donde se plantea que las injurias repetitivas en el tiempo combinadas con la falla en los mecanismos de reparación celular y/o apoptosis, pueden promover el desarrollo de células con alteraciones funcionales y replicativas.
- Para evitar enfermedades agudas, crónicas y sus secuelas: como ya se mencionó está asociado a patologías del tracto gastrointestinal (1,2,4) y se encuentra clasificado como carcinógeno de tipo I según la O.M.S.
- Disponibilidad del tratamiento: la terapia de erradicación de *H. pylori* para personas de bajos recursos económicos puede resultar costosa y de difícil acceso.
- Para evitar la reincidencia: se ha observado que aunque se elimine el *H. pylori* de la persona sintomática, no se elimina de las posibles fuentes que lo rodean, por lo tanto puede volver a infectarse.
- Por su creciente implicación en enfermedades ajenas a la esfera gástrica (6,7).
- Por la falta de una respuesta de inmunoglobulinas con carácter protector contra la reinfección.

¿Cómo se puede elaborar una vacuna eficaz contra *H. pylori*?

Algunos investigadores han planteado varios modelos de vacuna contra esta bacteria, a continuación mencionaremos brevemente algunos de ellos.

Gómez-Duarte y sus colaboradores (1998) administraron por vía oral una vacuna recombinante de *Salmonella typhimurium* atenuada, que expresaba las subunidades A y B de la enzima ureasa de *H. pylori* (UreA y UreB, respectivamente) a ratones experimentales. Estos fueron infectados a las 5 semanas con cepas de *H. pylori*, y a las 6 semanas fueron sacrificados y se confirmó 100% de protección, a diferencia de los ratones no inmunizados que presentaron 100% de infección (16).

El modelo anterior de administración oral de una vacuna recombinante en la que se usaba la *S. typhimurium* atenuada, fue replanteado por **Liu y colaboradores (2005)** con la diferencia de que solo utilizaron la UreB. La conclusión de su trabajo fue que la inmunización oral múltiple puede desencadenar una respuesta inmune sistémica significativa, por lo que sugieren que esta podría ser útil para una vacunación contra la infección por *H. pylori* (17).

Kleanthous y colaboradores (1998) también utilizaron la ureasa en la elaboración de su vacuna. La administraron a ratones a través de 3 vías: oral, intranasal y rectal, con el fin de investigar cuál de ellas era la más efectiva. Obtuvieron los títulos de IgA anti-ureasa gástrica más altos con la vía rectal (18).

Vargas y Skromne (2001) vacunaron a cuatro individuos que presentaban pruebas ELISA positivas para *H. pylori*, con cepas de esta bacteria sometidas a radiaciones β . Tres meses después de la vacunación sus pruebas se hicieron negativas, sin haber sido sometidos a ningún otro tratamiento. Uno de los pacientes voluntarios ingirió cultivo activo de la bacteria sin presentar prueba ELISA seropositiva para *H. pylori* post-ingesta. Ninguno de los pacientes tratados presentó reacciones secundarias durante los seis meses de vigilancia luego de la vacunación (19).

Smythies y colaboradores (2005) vacunaron ratones con el virus de la polio como vector al

modificar los genes que codifican su cápside por genes para la UreB. Los resultados fueron altos niveles de anticuerpos anti-ureasa en los ratones vacunados, muy por encima de los que presentó el grupo control. Ellos concluyeron que la vacunación provee una significativa profilaxis y una buena terapéutica contra *H. pylori* en estos ratones (20).

Dzwonek y colaboradores (2004) realizaron un trabajo donde aplican el uso de la vacunación genética mediante el uso de plásmidos de ADN circular recombinante insertados en fragmentos de la UreB o de DNA de la biblioteca genómica de *H. pylori*. La vía de administración fue la intradérmica y la intramuscular. Los resultados del trabajo mostraron un aumento significativo de la respuesta IgG, y revelaron que la vacuna con ADN de la biblioteca genómica de la bacteria tiene una eficacia aceptable (21).

Hatzifoti y colaboradores (2004) también trabajaron con un prototipo de vacunación genética. Utilizaron el ADN que codifica para la UreB con la idea de inducir una respuesta innata y adaptativa en ratones, los cuales fueron inmunizados con este compuesto por vías subcutánea e intramuscular. Se observó un aumento en los títulos de anticuerpos contra *H. pylori* a la sexta semana posterior a la vacunación. El estudio demostró que se estimuló ambos tipos de respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, en el estómago de los ratones (22).

En un estudio realizado por Kotloff **y colaboradores (2001)** publicado en la revista **Infection and Immunity** se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de una vacuna de células inactivadas junto a un coadyuvante de la mucosa derivado de *E. coli*, administrados por vía oral a pacientes infectados por *H. pylori*. Las conclusiones del estudio no sugirieron una erradicación de la infección por la bacteria, pero si demostraron haber estimulado la inmunidad sistémica y de mucosa frente a los antígenos de *H. pylori* (23).

Conceptos básicos

Para una mayor comprensión de los puntos que serán tratados en esta disertación es necesario tener claros los siguientes conceptos a nivel operacional:

Inmunidad:

El término inmunidad se refiere a la capacidad de defensa de nuestro organismo contra enfermedades, principalmente infecciosas. Ésta es mediada por el sistema inmune, el cual está compuesto por diversas células, moléculas y tejidos (24).

Inmunidad de mucosas:

En un sentido práctico la inmunidad de mucosa comprende todos aquellos mecanismos que tienen la capacidad de responder ante sustancias extrañas, sean microorganismo vivos, o moléculas inertes, que entren en contacto con las mucosas de los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. Tenemos entonces que está integrada por: una barrera mecánica que la compone el epitelio y su mucus; y un conjunto de células linfoides que colonizan el sitio y forman el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT, del inglés *mucosal associated lymphoid tissue*) (24,25).

Inmunógeno:

Molécula que se une a un anticuerpo o TCR (receptor de linfocito T, por sus siglas en idioma inglés) y es capaz de inducir una respuesta inmunológica adaptativa mediada por células T y/o B. La respuesta de células T es inducida únicamente por el reconocimiento de antígenos proteicos, mientras que las células B responden ante estimulación por antígenos proteicos y no proteicos (24). Esta capacidad no depende solamente de las características propias de la molécula, tales como el tamaño y la complejidad, sino también de otras condiciones como son:

- Dosis del inmunógeno.
- Vía de administración del inmunógeno.
- Presencia o no de adyuvantes (25).

Vacuna:

Es un inmunógeno no patógeno que al inocularse al huésped “induce la expansión clonal de las células T y/o B específicas, dando lugar a la formación de células memoria. Éstas inducen una respuesta inmunitaria secundaria ante una nueva exposición al mismo antígeno, que es más

rápida y eficaz que la respuesta primaria normal”

En términos prácticos una vacuna debe tener las siguientes características:

- Seguridad, es decir, que induzca el tipo de inmunidad adecuado.
- De bajo costo, para que sea accesible a la población.
- De fácil almacenamiento y administración (25).

El inmunógeno puede ser en 4 formas:

- Microorganismo vivo pero no virulento (atenuado).
- Microorganismo muerto.
- Componentes macromoleculares purificados de un microorganismo.
- Un plásmido que contiene ADN de cadena que codifica un inmunógeno microbiano (24).

Desviación inmunológica:

Es el fenómeno por el cual los linfocitos T ayudadores (Th, -h, por “helpers” del idioma inglés) van a orientar la respuesta inmunológica hacia una vía de acción humoral y/o celular dependiendo del patrón de citocinas que ellos produzcan. Esta desviación es influenciada por el tipo de infección, por factores que dependen de las células presentadoras de antígeno (CPA) y otras características intrínsecas de cada individuo.

Según el patrón de citocinas producido por las células Th se producirá un tipo de respuesta. Éstas se pueden clasificar de la siguiente manera:

- **Respuesta tipo Th0:** normalmente se da al inicio de toda respuesta inmune y son mediadas por células Th no diferenciadas, que producen un patrón de citocinas con altas cantidades de IL-2, bajas cantidades de IL-4 y moderadas cantidades de IFN- γ .
- **Respuesta tipo Th1:** guían la respuesta inmunológica a la vía celular. Son mediadas por linfocitos ya diferenciados que tienen un patrón de citocinas que incluye principalmente IFN- γ , además de IL-2, IL-3, TNF- α y TNF- β . El IFN- γ inhibe la respuesta inmune tipo Th2.
- **Respuesta tipo Th2:** guían la respuesta inmunológica a la vía humoral. También son mediadas por linfocitos diferenciados pero éstas tienen un patrón de citocinas que incluye principalmente IL-4, además de IL-3, IL-5, IL-6, IL-10 y TGF- β . La IL-10 es un inhibidor de la respuesta Th1.
- **Respuesta tipo Th3:** participan en la tolerancia oral. Mediada por linfocitos diferenciados que producen principalmente TGF- β , además de IL-4 e IL-10. Es poco lo que se conoce de este tipo de respuesta, pero se dice que son células reguladoras de la respuesta inmune.

Efecto Booster o efecto de empuje:

Un ejemplo para comprender este efecto es la prueba de la tuberculina (PT) que consiste en poner en contacto al individuo con un derivado de proteína purificado (PPD, por sus siglas en idioma inglés) de bacilo tuberculoso, la tuberculina, para detectar su sensibilización a la infección tuberculosa. Esta prueba puede presentar un inconveniente, el denominado **efecto Waning o efecto debilitador**, que consiste en lo siguiente: individuos que poseen desde hace tiempo sensibilidad tuberculínica causada por *Mycobacterium tuberculosis* o por una antigua vacunación con BCG, con el transcurso del tiempo tienen disminuida la capacidad de respuesta a la tuberculina, y pueden manifestar resultado negativo en la prueba de la tuberculina. Este falso negativo se puede corregir con una nueva prueba 7 días después de la primera, en la que se puede detectar la capacidad de respuesta del sistema inmune, que fue estimulada en la primera prueba, y el resultado de la segunda será positivo. Esto sucede ya que los antígenos de la tuberculina pueden activar a los linfocitos memoria, causando un estímulo de la inmunidad celular que es conocido como **efecto Booster**. Este fenómeno se ha observado más que todo en personas de edad avanzada. Este efecto no solo se limita a la inmunidad celular, también es aplicable para la inmunidad de tipo humoral (26).

“Conducción Inmunológica”:

Nos permitimos intentar acuñar este término para nuestro planteamiento teórico, ya que uno de los modelos discutido posteriormente requiere conocer la posibilidad de dirigir una respuesta inmunológica hacia un patrón deseado de citocinas, donde en conjunto con la administración de

un inmunógeno adecuado pueda obtenerse la deseada respuesta inmunológica protectora (diferente a la encontrada en la infección por *H. pylori*, donde los niveles de inmunoglobulinas funcionan más como “marcadores” que a nivel específico antiinfeccioso).

Desarrollo

Para poder comprender cómo sería el mecanismo de acción de una vacuna frente a *H. pylori* es necesario conocer un poco acerca de la patogenia y del proceso de respuesta inmune que se genera en el huésped.

Como ya se mencionó, se cree que la puerta de entrada de la bacteria es por vía oral (14), a partir de aquí ésta desciende a lo largo del tubo digestivo hasta llegar al estómago y adherirse a su capa mucosa. Esta adherencia sucede por la interacción entre las adhesinas bacterianas (proteínas) y los receptores del huésped representados por algunas proteínas de la matriz extracelular.

Es importante mencionar que las lesiones inducidas por la adherencia son de tipo adhesión-esfacelación y se distinguen por la pérdida de microvellosidades del epitelio gástrico en el sitio de la adhesión (27). Otra estructura que está asociada al proceso de adhesión son los flagelos, que además de ser la principal estructura proveedora de movimiento de la bacteria están recubiertos de una proteína denominada flagelina, la cual junto con otras proteínas (que aún no son muy bien conocidas) forman la vaina o cobertura flagelar y es a esta parte del flagelo a la que se le ha establecido un rol en la adherencia y protección del filamento flagelar (28).

Se ha estudiado que existen también ciertos factores que influyen en el proceso de adhesión como la presencia del IFN- γ que podría mediar la inducción y la expresión de proteínas que pertenecen al complejo de histocompatibilidad tipo II (MHC-II) en células epiteliales, aumentando la adherencia de *H. pylori* al epitelio gástrico e induciendo apoptosis (29).

Es entre el moco y la célula parietal donde *H. pylori* coloniza y se multiplica. Inmediatamente, se lleva a cabo el mecanismo de respuesta inmune innata, siendo a este nivel donde ocurre la formación del infiltrado inflamatorio característico de la patogenia de esta bacteria. La reacción inflamatoria implica la activación de mediadores plasmáticos proinflamatorios y citocinas quimiotácticas como IL-8, IL-1, TNF- α , que en conjunto producen un aumento de la permeabilidad vascular y una mayor atracción de células inmunitarias hacia la mucosa gástrica que trabajan activamente para eliminar la bacteria (30), tales como: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos (células T y B), linfocitos tipo “natural killer” (NK) y células del linaje de monocitos y macrófagos (29), constituyéndose de esta manera el infiltrado inflamatorio. Un aspecto importante en la patogenia de *H. pylori* es la capacidad que tiene de producir factores quimiotácticos como por ejemplo la Proteína Activadora de Neutrófilos (NAP, por sus siglas en idioma inglés) (14), entre otros, que son capaces de atraer mayor cantidad de células inmunitarias hacia el lugar de la infección, agravando y manteniendo el cuadro inflamatorio, el cual, junto con otros factores como la producción de toxinas por parte de *H. pylori*, la generación de radicales libres del oxígeno por parte de los fagocitos en actividad, entre otros, causan daños y lesiones permanentes a nivel de la mucosa gastrointestinal.

A medida que la bacteria va colonizando y se va produciendo el infiltrado inflamatorio, se lleva a cabo el proceso de inmunidad adaptativa, en el cual se produce la presentación antigénica de *H. pylori* por parte a las células presentadoras de antígeno (APC) a los linfocitos TCD4+. Los macrófagos, junto con las células dendríticas, células “Natural Killer” (NK) y mastocitos son participantes cruciales en este proceso, ya que la liberación de citocinas reguladoras por parte de ellas en la mucosa gástrica en el momento de la presentación antigénica, es capaz de inducir la respuesta de linfocitos T nativos (Th0) a una vía de predominio celular (Th1) o de predominio humoral (Th2). La diferenciación de los linfocitos T en alguna de estas dos vías encamina al proceso inflamatorio hacia su resolución o su continuidad, diciéndose entonces, que la vía de diferenciación Th1 se asocia a la inflamación y posterior desarrollo de gastritis crónica y otras patologías; y la vía Th2 antiinflamatoria será la resolutoria, produciéndose ciertos títulos de anticuerpos de tipo IgM, IgG, IgA e IgE cursando con la eliminación de la bacteria (29).

Para entrar en materia se plantea entonces, que las células Th0 retienen el potencial para diferenciarse en cada uno de los dos tipos de células y producir respuestas de tipo Th1 y Th2, por la secreción diferencial de citocinas. Así, la presencia predominante de IL-12 favorecerá una respuesta Th1 (inflamatoria) y la de IL-10 favorecerá una respuesta Th2 (antiinflamatoria) (29).

Una vez diferenciados ambos linajes mantendrán la secreción de determinadas citocinas que promueven y mantienen la sucesión de su determinada vía, tenemos entonces que la IL-2, TNF- α y el IFN- γ mantendrán la respuesta Th1 y las citocinas como IL-4, IL-5, IL-13 y TGF- β

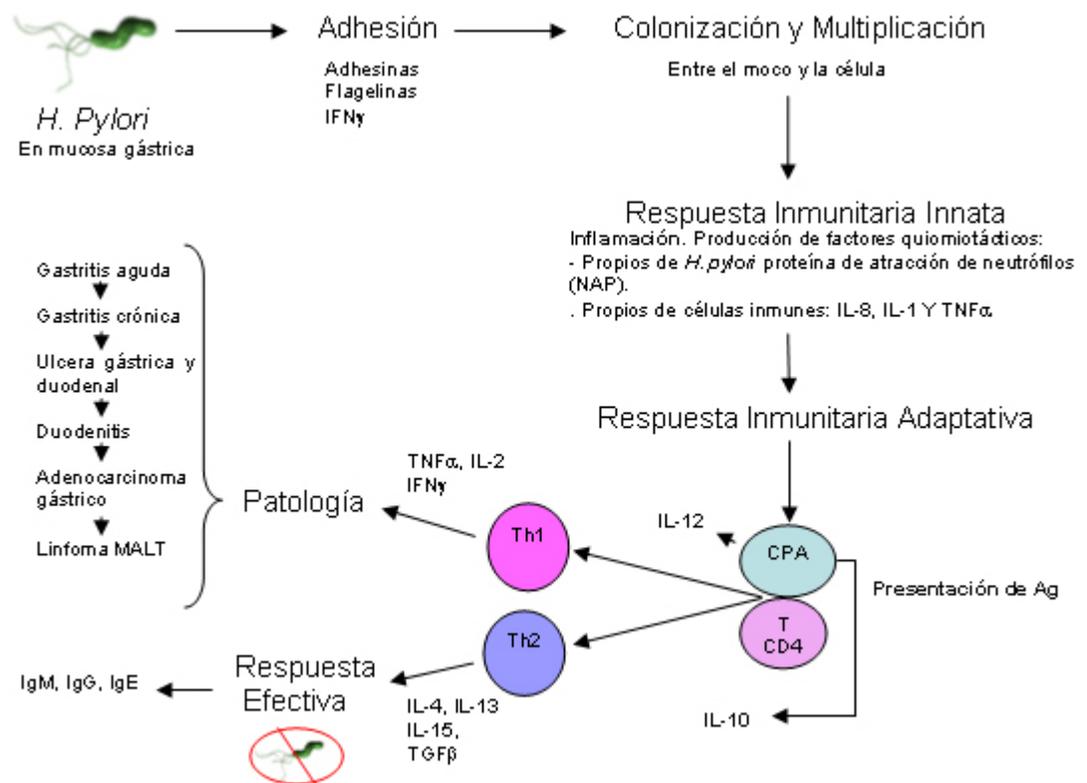
producidas por los Th2 potenciaran esta vía (29).

Es importante recordar que lo que determina que la respuesta inmune tome alguna de las dos vías no son solamente los patrones de citocinas, sino también factores intrínsecos de la bacteria y del huésped como tal. Los patrones de respuesta inmunológica propuestos para la infección gástrica por *H. pylori* se resumen en la figura N° 1.

Si se tiene en cuenta todo este proceso, nosotros planteamos **dos modelos teóricos de posibles vacunas frente a *H. pylori***. Comentaremos brevemente el postulado de cada modelo y luego se hará una presentación detallada de cada uno de ellos:

- **Primer modelo** que se basa en **impedir la adhesión de la bacteria a las células de la mucosa gástrica**, de esta manera se **evitaría que se genere un proceso de repuesta inmune**.
- **Segundo modelo** en el cual la administración de un **preparado de antígenos específicos bacterianos más citocinas como inmunomoduladores** permitirá **dirigir la respuesta inmune hacia la vía resolutive**. Es aquí donde aunque existen elevados valores de IgG, esta por alguna razón no es protectora, y la idea básica es tornarla en un mecanismo de defensa efectivo.
- La posibilidad de un **tercer modelo** en el cual planteamos la administración de **anticuerpos monoclonales específicos** para un determinado antígeno de la bacteria lo cual podríamos denominar **inmunidad pasiva**, sin embargo, esta tercera acepción no será considerada en los planteamientos posteriores ni en la discusión debido a la complejidad que presenta su instrumentación y los recientes desalientos que han ocurrido en el campo terapéutico con el empleo de anticuerpos monoclonales humanizados en otras patologías humanas. Por ello resumiremos la exposición al primer modelo con sus tres mecanismos propuestos y al segundo modelo de una vacuna asociada a terapia inmunológica conductiva.

Figura 1. Modelo de respuesta inmunológica frente a la infección gástrica por *H. pylori*



Primer modelo de vacuna

Impedir la adhesión de *H. pylori* a las células de la mucosa gástrica

En este modelo de vacunación se plantea impedir que *H. pylori* colonice al hospedador y de esta manera prevenir que el microorganismo infecte y cause enfermedad en el humano. Sabemos que la bacteria se adhiere a los receptores que se encuentran en el glucocáliz de las células parietales, a los que llegan luego de haber atravesado el mucus que se encuentra sobre el epitelio. La vía ideal de administración de esta vacuna sería la oral, pues se trata de impedir uniones a receptores mucosos, pero hay que considerar los detalles de la acidez del medio donde se dará el impedimento a la adherencia.

¿Cómo se puede realizar esto?

Lo que se plantea es el bloqueo de la unión de la bacteria a su receptor a través de varios mecanismos, que actuarían como ligandos al unirse a dichos receptores. Planteamos tres mecanismos, que son los siguientes:

1. Interferencia bacteriana.
2. Anticuerpos (Ac) específicos contra el sitio de unión de antígenos (Ag) de *H. pylori*.
3. Proteínas específicas que bloqueen receptores a los que se une *H. pylori*.

Es importante acotar en este punto que al bloquear la unión del microorganismo al humano, se evita que se genere infección y las patologías asociadas a esta, pero no se va a desarrollar una respuesta inmune adaptativa que defiende contra el microorganismo, lo que significa que este tipo de vacunación solo sería efectivo en personas cuyo epitelio gástrico no se encuentre colonizado por *Helicobacter pylori*.

Entonces nos realizamos la siguiente pregunta: ¿Quiénes no están infectados por *H. pylori* de manera que se les pueda administrar la vacuna y se produzca un bloqueo total? Sabemos que la infección por esta bacteria se adquiere en edades tempranas en aquellos países en vías de desarrollo (9,10), por lo que este tipo de vacuna solo sería eficaz cuando se administra a niños recién nacidos, que aún no han sido expuestos al patógeno; o bien, otro razonamiento nos lleva a que es posible administrar la vacuna en pacientes que presenten el microorganismo en su mucosa gástrica, cuando primero les sea eliminado el patógeno mediante el uso de la terapia de erradicación contra el mismo, lo que dejaría el epitelio "limpio", con todos sus sitios de unión libres de manera que puedan ser ocupados de nuevo por los mecanismos planteado.

Estos ligandos confieren un bloqueo duradero ya que las células parietales a las que se unen no presentan un recambio significativo como el del epitelio intestinal y la piel, por lo que no se pierde la protección que ellos confieren en un tiempo razonable, pero sería necesario establecer el lapso temporal en el cual "revacunar", ya que no se genera una respuesta protectora de memoria, simplemente se evita la génesis de una respuesta inmunológica con su componente inflamatorio.

1.- Interferencia bacteriana.

Este término se refiere a la acción que ejerce la microbiota bacteriana que se encuentra colonizando un epitelio, la cual impide que otros microorganismos se adhieran al mismo, puesto que ésta se hace acreedora de los sitios donde se pueden unir los microorganismos extranjeros, de manera que estos no se puedan quedar y colonizar el lugar.

La microbiota habitual de un epitelio puede ser modificada. El método consiste en cultivar cepas no patógenas de una bacteria *in vitro* que luego van a ser administradas al hospedador, con la finalidad de lograr que las estas se adhieran con gran avidéz a los receptores y así el hospedador no pueda ser infectado por patógenos del medio ambiente a los que puede ser expuesto.

La interferencia ha sido utilizada con este fin en situaciones como en las que se coloniza la mucosa nasal del personal de salud intrahospitalario con cepas no patógenas de algún microorganismo, de manera que estos interfieran en la unión de patógenos como son los bacilos gramnegativos y en especial con un gran éxito en la disminución de las ratas de portación nasal de *Staphylococcus aureus* resistente a Metilicina (MRSA, por sus siglas en idioma inglés), en el personal de salud y en grupos especiales de pacientes.

Se conoce de *H. pylori* que existen dos tipos: los tipo I que presenta el gen que codifica para la toxina citotóxica denominado CagA; y los tipo II que no presentan este gen. Las cepas de la bacteria tipo I (CagA+) son mas patógenas que las de tipo II (CagA-). Sabemos entonces de la existencia de cepas de *Helicobacter* que son menos patógenas, que podrían ser manipuladas para ser convertidas en no patógenas (atenuadas). Una vez cultivadas las bacterias no patógenas se podrían administrar por vía oral a la persona de manera que estas lleguen al epitelio gástrico donde se va adherir, colonizar y causar la interferencia a nivel del receptor (14).

Otro tipo de interferencia que ocasionan las bacterias es debida a productos de estas mismas. Se puede citar el caso estudiado en *Bifidobacterium sp.* extraídas de heces humanas, es decir que pertenecen a la microbiota habitual, donde se han identificado antimicrobianos proteináceos que se muestran activos ante bacterias gramnegativas y grampositivas (31).

Se ha comprobado que el efecto inhibitor sobre la colonización por patógenos al hospedador por parte de la microbiota habitual no se debe a que ésta consume los nutrientes necesarios para que el patógeno se establezca, sino que produce sustancias inhibitorias que impiden su establecimiento (32). Estas diferentes y exitosas experiencias previas brindan una consideración a esta opción teórica.

2.- Anticuerpos específicos contra el sitio de unión de antígenos de *H. pylori*.

Se pueden crear anticuerpos monoclonales que interactúen con los receptores de la matriz extracelular de la mucosa gástrica del hospedador a los que se unen específicamente las adhesinas y flagelinas de *H. pylori*, de manera que también se produzca un bloqueo que no permita que la bacteria colonice el epitelio gástrico.

La síntesis de Ac monoclonales se logra obtener por la técnica de hibridación que fue descrita por primera vez por César Miltein y George Köhler en 1975, lo que les valió el premio Nobel en 1984.

En la actualidad han surgido nuevas técnicas basadas en la ingeniería genética, en las cuales se utilizan fragmentos de ADN que codifican las regiones variables del Ac específicas para el antígeno (24). Con estos nuevos métodos la síntesis de anticuerpos puede ser más veloz y ser incluso aminoácido-específica (33). Hoy en día a nivel mundial existen laboratorios comerciales que se dedican a las síntesis de estos anticuerpos monoclonales.

Básicamente con la administración por vía oral de estos anticuerpos monoclonales se busca producir una inhibición competitiva que tendrá las mismas consecuencias que las explicadas en el primer mecanismo, es decir, no se va a adherir la bacteria patógena porque no tiene receptores disponibles, impidiendo así su colonización en el hospedador.

3.- Proteínas específicas que interactúan con receptores a los que se une *H. pylori*.

Gracias a la genómica, se ha logrado descifrar el conjunto de genes (genoma) que posee un organismo. Cada uno de estos genes codifica para un tanto de proteínas, el conjunto de proteínas que sintetiza todo un genoma se conoce como proteoma. Esto ha planteado una serie de interrogantes como: ¿Qué determina el momento de expresión de una proteína y no otra de las que codifica ese gen? ¿Cuándo se activa la síntesis de estas proteínas y por qué? ¿Cómo se “apagan” y “encienden” los genes que codifican proteínas en las distintas etapas del ciclo vital de un organismo? ... Es aquí donde viene la proteómica como ciencia que trata de aclarar estas dudas.

La proteómica estudia los proteomas, así como la genómica estudia los genomas. Esta ciencia estudia a gran escala las proteínas, habitualmente por medio de métodos bioquímicos, y en términos más prácticos se puede definir como la genómica funcional.

Se sabe que las flagelinas y las adhesinas de *Helicobacter pylori* son las responsables de su unión a receptores específicos de la mucosa gástrica del hospedador, por ende se busca mimetizar la estructura de estas proteínas. Para lograr esto es necesario conocer el genoma y más aún, el proteoma de la bacteria. Una vez conocido éste, entra la proteómica en la elaboración de estas proteínas.

Estas proteínas se administrarían por vía oral de esta manera descienden por vía digestiva superior hasta llegar al epitelio gástrico donde se encontrarían con los receptores y se llevaría a cabo la unión específica, que terminaría por producir una inhibición de tipo competitiva.

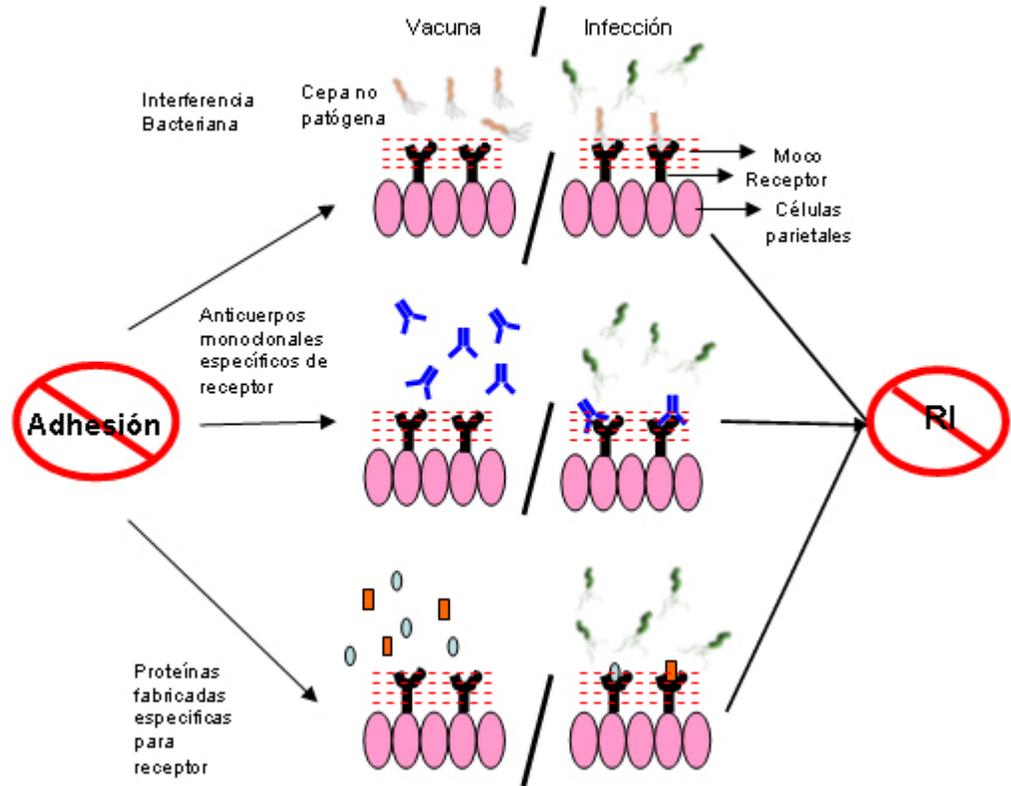
La vacunación mediante estos tres mecanismos es probable que necesite refuerzos.

En el caso de la interferencia bacteriana, las bacterias no patógenas, que se administran con la finalidad de colonizar el epitelio gástrico, pueden morir ante la propia respuesta inmune del individuo o por su mismo envejecimiento fisiológico; o también eventualmente podrían ser desplazadas por otro tipo de microorganismos. Esto amerita una administración de las mismas con cierta frecuencia, para mantener siempre una población constante de *H. pylori* no patógeno que interfiera con las cepas patogénicas.

Al administrar anticuerpos monoclonales por vía oral, estos se unen por interacciones débiles a los receptores de las células parietales. Estas uniones eventualmente pueden perderse por diversas causas, por lo que se requeriría un reforzamiento periódico.

Otro punto a tratar es el refuerzo de las vacunas por medio de proteínas sintéticas que presenta la misma complicación que los anticuerpos monoclonales en cuanto al tipo de interacción débil. Aunado a esto dichas proteínas podrían degenerar por diversas causas como: acción enzimática y cambios químicos de la mucosa estomacal, entre otros; requiriendo entonces de una administración de estas macromoléculas en relación a su vida media, de manera que siempre exista una determinada cantidad unida a los receptores de *H. pylori* que bloqueen su adherencia al hospedador.

Figura 2. Resumen de los vías y mecanismos de intervención propuestos para bloquear la adherencia y colonización gástrica por *H. pylori*



Segundo modelo de vacuna

Administración de un preparado con antígenos específicos de *H. pylori* y citocinas como terapia inmunomoduladora

Este modelo propone, en términos teóricos, la elaboración de una vacuna que contenga una estructura antigénica de *H. pylori* que pueda ser reconocida por el sistema inmunológico del hospedador, produciéndose entonces una respuesta inmune adaptativa. Además, se propone la utilización de un tipo de terapia inmunomoduladora con la cual se podrá dirigir la respuesta hacia el tipo Th2, que permite la activación de células B, las cuales se diferenciarán en células efectoras productora de IgG específicas y células memoria. Estas últimas son las responsables de mediar la respuesta inmune efectiva ante una nueva exposición a la bacteria.

La parte inmunogénica de la vacuna y el “componente conductiva de la respuesta inmunológica” (terapia inmunomoduladora) deberían de intentar ser administrados por vía sistémica, ya que ello permitiría una mejor respuesta del sistema inmunológica y sus efectos podría hacerse extensivos a la mucosa oral e intestinal.

Antes de explicar el mecanismo de este modelo, consideramos necesario tener claras ciertas características de algunos antígenos de *H. pylori* que pueden utilizarse para la elaboración de una vacuna:

1.- Proteína Activadora de Neutrófilos (NAP): polímero de 150KDa, compuesto por 12 subunidades, capaz de promover la adhesión y quimiotaxis de polimorfonucleares y fagocitos mononucleares al endotelio, mediante la regulación a la alza de los receptores de adhesión de la familia de integrinas $\beta 2$ (34). Además, induce la liberación de radicales de oxígeno por parte de los neutrófilos en actividad, causando daño a la mucosa gástrica (36).

Se puede afirmar que esta proteína presenta ciertas características que la hacen apta para incluirla en el diseño de la vacuna: es altamente antigénica y todas las cepas de *H. pylori* examinadas poseen el gen de la NAP. Sin embargo, la expresión de la proteína es muy variable y hasta ahora ha sido poco estudiada (34).

2.- CagA o Antígeno A asociado a la citotoxina: es un factor de virulencia que causa cambios morfológicos y funcionales en las células de la mucosa gástrica (14). Constituye además una estructura antigénica para el reconocimiento de *H. pylori* por parte del sistema inmunológico.

Sin embargo, su utilización en la elaboración de una vacuna no es totalmente favorable debido a: la variabilidad de su expresión, lo cual no permite elaborar una vacuna que sea eficaz para toda la población en general; y aunque el gen CagA siempre se expresa, sólo se encuentra presente en el 80% de la cepas de *H. pylori* (tipo I) (36), lo cual disminuiría aproximadamente en un 20% la cobertura de la vacuna.

3.- VacA o Citotoxina vacuolizante: es un importante determinante de patogenicidad de *H. pylori* cuya función principal es la formación de vacuolas en el citoplasma de las células eucariotas (14). Esta proteína está muy bien estudiada, gracias a ello, se puede escoger que porciones antigénicas son las más adecuadas para la elaboración de la vacuna en este modelo.

La forma secretada de la proteína 95KDa consta de 2 dominios (14): el dominio de 37KDa del extremo N-terminal, es esencial para la actividad citotóxica vacuolizante; vale acotar que la modificación de su secuencia de aminoácidos inactiva la toxina. Y el dominio de 58KDa relacionado con la unión de la bacteria a la célula del huésped.

Por otra parte, un aspecto ventajoso para la elaboración de la vacuna con esta proteína como antígeno, es el hecho de que su secuencia de aminoácidos está bien conservada, excepto en dos regiones: la “región s”, correspondiente al dominio de secuencia señal en el extremo N-terminal inicial; y la “región m”, representada por la porción de 58KDa (14).

La “región s” sólo está presente en la forma precursora de la citotoxina, lo cual quiere decir, que normalmente no se expone a la respuesta inmune del huésped y por lo tanto no sería necesario incluirla en la estructura antigénica de la vacuna.

La “región m” presenta dos variantes posibles: m1 y m2. Por tal motivo, su inclusión dentro de la vacuna podría realizarse utilizando un 50% de antígeno con la variante m1 y otro 50% con la variante m2, de forma tal que aquellos individuos que se expongan a cada una de las variantes de *H. pylori* posean los anticuerpos específicos de m1 o m2.

En este sentido, es posible la utilización de VacA como estructura antigénica de *H. pylori* mediante la modificación del dominio de 37KDa y la combinación de las variantes m1 y m2 del dominio de 58KD.

A pesar que todas las cepas de *H. pylori* poseen el gen para VacA, este no siempre se expresa, es decir, aunque un individuo fuese inmunizado frente al Ag, puede que sea infectado por alguna cepa de la bacteria que posea el gen de VacA y no exprese el Ag como tal, en este caso la inmunización no sería eficaz en absoluto.

4.- Ureasa: enzima que cataliza la conversión de la urea gástrica en CO₂ y amonio (14); este último participa como buffer, aumentando el pH del entorno gástrico de la bacteria. Formando así lo que se denomina “nube de amonio”, que favorece la colonización de *H. pylori* al protegerla de la acidez gástrica (37). Algunas características de esta proteína permiten considerarla un buen antígeno a utilizar:

- Representa el 5 a 10% del total de proteínas que contiene *H. pylori* (14).
- Su secuencia de aminoácidos es altamente conservada (38).
- Presenta reacción cruzada entre cepas de *H. pylori* y también con helicobacterias heterólogas como *H. felis* y *H. mustelae* (38).
- De los genes que codifican para ureasa el llamado UreB, que codifica la subunidad UreB de la enzima, presenta una fuerte antigenicidad (35).

Tomando en cuenta las características de las estructuras de *H. pylori* antes mencionadas, se propone la utilización del antígeno que presente la mayor cantidad de ventajas para elaborar una

vacuna, en términos teóricos, lo mas eficaz posible.

En este sentido, elegimos la **ureasa** debido, principalmente a que su secuencia de aminoácidos es altamente conservada, por lo tanto se garantizará que el individuo vacunado tenga anticuerpos que respondan ante cualquier cepa de dicho microorganismo. En segundo lugar, es una molécula de naturaleza proteica, de gran peso molecular (550kDa), que está presente en cantidad considerable en la bacteria, por lo tanto, no sólo representa un buen antígeno sino también un buen inmunógeno. Es importante destacar que la presencia de los genes que codifican para la ureasa, siempre determinarán la expresión de dicha proteína como Ag, al contrario de lo que ocurre con VacA.

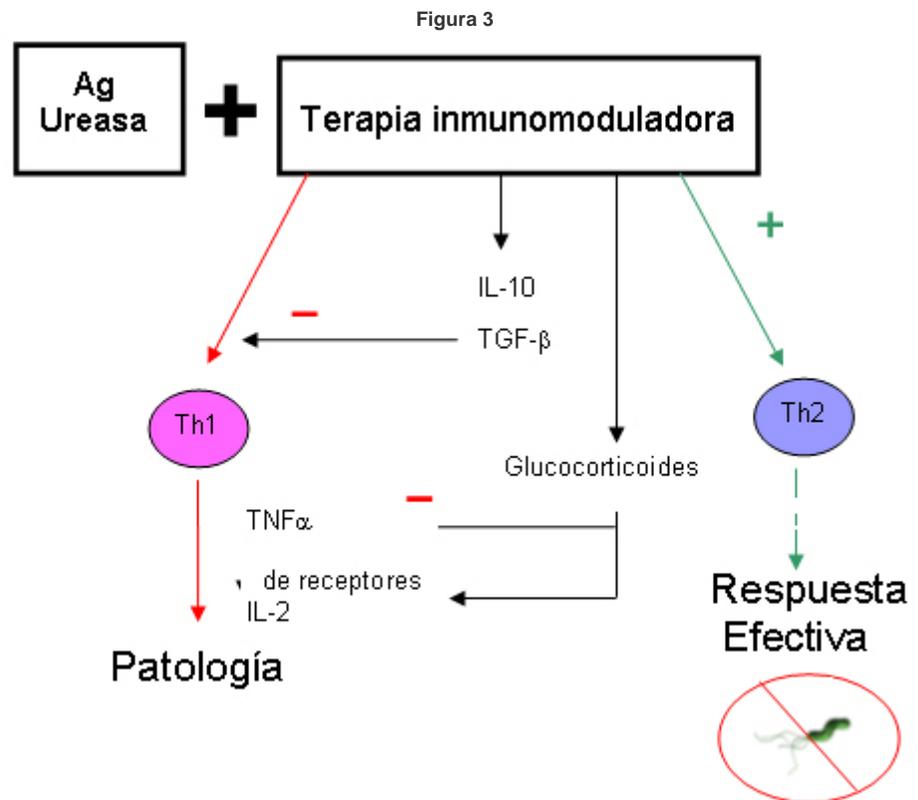
La respuesta inmunológica del huésped generada frente a la infección por *H. pylori* puede ser de dos tipos: Th1 o Th2 y las respectivas consecuencias de cada respuesta son patología o eliminación efectiva del microorganismo. Lo que se desea con la administración de esta vacuna es que el individuo desarrolle respuesta inmune tipo Th2 y por ende, se produzcan células memorias capaces de secretar Ac específicos ante un posterior contacto con la bacteria.

Al partir de estas premisas, cabe preguntarse **¿se inducirá el tipo de respuesta inmune adecuada (Th2) frente al antígeno ureasa administrado en la vacuna?**. Para asegurar que se produzca la respuesta favorable proponemos la aplicación de terapia inmunomoduladora.

Esta terapia inmunomoduladora consiste en la administración de sustancias que permitan la alteración del balance de citocinas proinflamatorias (Th1) y citocinas del tipo Th2. La balanza debe inclinarse hacia la producción de citocinas de tipo Th2, para ello pueden hacerse dos cosas:

- Inhibirse la secreción de citocinas de tipo Th1 mediante la administración de citocinas como IL-10 y TGF- β , lo cual potencia la vía Th2.
- La administración de glucocorticoides bloquea el paso de proTNF- α a TNF- α y reduce el nivel de receptor soluble IL-2.

Un resumen de la propuesta de este modelo se presenta en la figura Nro. 3.



Discusión

Como ya vimos en el primer modelo se plantean tres mecanismos cuyos procesos tienen el mismo fin, anular la respuesta inmune, para llegar a este fin común todos se basan en bloquear la adhesión de la bacteria a la mucosa gástrica. Los mecanismos de cada modelo son diferentes,

como se explicó en el desarrollo. A continuación exponemos:

En el primer mecanismo puede que se presente una dificultad al momento de obtener la cepa no patógena de la bacteria, porque todavía no se ha descubierto una cepa de *H. pylori* que no produzca infiltrado inflamatorio cuando coloniza la mucosa. Es probable que se requiera de tecnologías que aún se encuentran en desarrollo, como la ingeniería genética, para fabricar dicha cepa. A pesar de esto, es un mecanismo alentador ya que es de esperarse que la cepa no patógena no induzca ningún tipo de proceso inmune ni daños en el huésped, y además se una con especificidad al receptor por su complementariedad estructural, impidiendo la infección por cepas patógenas.

En el segundo mecanismo el sitio de unión de *H. pylori* en el receptor de la mucosa gástrica es ocupado por anticuerpos específicos dirigidos contra estos receptores. Una complicación del uso de una vacuna con este modelo podría ser que células efectoras se unan a estos anticuerpos y desaten una respuesta inmune contra el hospedador, e incluso desarrollen una reacción de hipersensibilidad tipo II. Dichas células llegan a la mucosa cuando se produce inflamación debido a procesos infecciosos o no infecciosos.

Sin embargo, si se lograra sintetizar anticuerpos cuya porción Fc se modifique para impedir la unión a los receptores de las células de la inmunidad, se evitaría esta complicación. Este concepto ha sido explorado en algunas patologías mediante el empleo de anticuerpos monoclonales humanizados, pero los resultados iniciales aunque prometedores se han visto comprometidos por los efectos secundarios observados luego del uso de esta inmunoterapia (39), por lo cual aún falta mucha investigación en este campo de aplicación.

El tercer mecanismo plantea un reto en su elaboración, ya que se requiere de proteínas muy estables y que posean una larga vida media para que la vacunación por este mecanismo confiera una protección duradera contra *H. pylori*, y no requiera de constantes refuerzos.

El segundo modelo de vacuna, que utiliza la ureasa como inmunógeno, podría generar efectos secundarios. Uno de ellos sería que durante la interacción de la ureasa con el receptor, dicha enzima convirtiera la urea en CO_2 y amonio, y éste último actúe como buffer aumentando el pH gástrico, acercándolo a la neutralidad y favoreciendo un medio propicio para la colonización de otros microorganismos patógenos. Por tal motivo, es de suma importancia el cálculo adecuado de las dosis del inmunógeno de manera que induzca la generación de una respuesta inmune adaptativa sin generar modificaciones perjudiciales en la mucosa gástrica.

La combinación de la terapia conductiva inmunológica con una inmunogénesis efectiva parece ser una vía de acción eficaz al menos desde el punto de vista teórico. Aunque debe tomarse en cuenta que el uso de inmunoterapia conductiva con citocinas que desvíen hacia un tipo de respuesta humoral es efectivo frente a *H. pylori*, pero no frente a otros microorganismos presentes en el momento de la vacunación y que para ser eliminados requieran una respuesta celular.

En otras palabras, si el individuo llegase a necesitar una respuesta inmune celular, ésta pudiese estar inhibida, en teoría, por IL-10, TGF- β y los glucocorticoides, que son los inmunomoduladores usados en esta terapia. Se piensa que mediante una adecuada conducción inmunológica podrían estimularse niveles de IgG quizás menores a los que se observan en la infección pero con actividad protectora de la inmunoglobulina ya mencionada. Será necesario un estudio del tiempo estimado para que se instaure la respuesta protectora efectiva contra *H. pylori* y permitir luego que la actividad inmunológica retorne a su homeostasis natural, bien sea de manera natural o ayudada por otros fármacos inmunomoduladores. Aunque ya es conocido que en un lapso aproximado de 6 meses se observan modificaciones en los títulos de anticuerpos tipo IgG anti-*H. pylori* cuando la erradicación del microorganismo es efectiva, existen reportes donde luego de 6 semanas de la erradicación exitosa se observan reducciones importantes en estos títulos y tendencia a mantenerse en el tiempo y seronegativizar; ello nos permite inferir que un período prudencial debe ser considerado para valorar la respuesta a la "vacunación conductiva" o conducida, lo cual puede permitir posteriormente emplear otro sistema terapéutico de inmunomodulación para restaurar el equilibrio original de la respuesta inmunológica normal y evitar riesgos de otras infecciones o complicaciones inmunológicas.

El mismo razonamiento con diferentes temporalidades es aplicable a los títulos de IgM, IgE e IgA (esta última de capital importancia en la respuesta inmune en mucosas), recordando y tomando en cuenta las propiedades y características de cada una de estas inmunoglobulinas, pues hay que recordar la consideración hecha en las primeras reflexiones de esta disertación, los niveles de inmunoglobulinas aunque muy elevados, no actúan de manera preventiva o protectora, más bien se les da importancia médica como marcadores de infección (diagnóstico y seguimiento),

que a nivel defensivo.

Conclusión

Los dos modelos planteados deben ser aplicados a pacientes cuya mucosa gástrica no se encuentre colonizada por *H. pylori*, ya que son modelos preventivos. Por lo tanto se recomienda su utilización en niños recién nacidos que no han sido expuestos a los patógenos o en pacientes en quienes se logre una exitosa erradicación terapéutica de la infección.

La vacunación mediante el primer modelo se caracteriza porque confiere protección al individuo sin generar respuesta inmune, actuando como prevención de la infección al impedir la colonización.

La vacunación mediante el segundo modelo permitirá al individuo generar una respuesta inmune secundaria amplificada, más rápida y efectiva, ante una posterior infección por *H. pylori*, actuando como una combinación de efecto Booster y terapia inmunológica conductiva junto a una vacuna inmunogénicamente eficaz, con la capacidad de inducir una eficaz respuesta de inmunoglobulinas (diferente a la observada en la infección).

La vía de administración dependerá del modelo seleccionado. La oral es adecuada para los mecanismos y fines de la primera concepción, mientras que la vía sistémica (parenteral) será idónea para el segundo modelo planteado, e incluso para la restauración de la homeostasis inmunológica si se emplean fármacos inmunomoduladores.

Nosotros planteamos estos modelos teóricos de vacunas frente a *H. pylori* como guías, para que puedan ser aplicados de manera práctica. Consideramos que no existen limitaciones teóricas teniendo en cuenta todo lo anteriormente planteado, pero si existen restricciones de otra índole como por ejemplo: el conocimiento de todas las técnicas y procedimientos de laboratorio que serían necesarios manejar para la realización práctica del modelo, el hecho de no disponer de la tecnología adecuada y los recursos económicos suficientes para dar vida a estos proyectos teóricos; pero de manera alentadora, creemos que todas estas limitaciones y muchas otras que podrían presentarse en el camino hacia la creación de la vacuna, podrían ser subsanadas.

Referencias bibliográficas

1. **Correa P.** Anatomía patológica de la infección por *Helicobacter pylori*. En: *Helicobacter pylori: retos para el siglo XXI*. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science SA 1999;213-8.
2. **Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al.** *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127-31.
3. **Buiatti E, Muñoz N, Vivas J, Cano E, Peraza S, Carillo E, et al.** Difficulty in eradicating *Helicobacter pylori* in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela. Cancer Causes Control 1994;5:249-54.
4. **Parsonnet J, Hansen S, Rodrigue L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al.** *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994;330:1267-71.
5. **el Nujumi AM, Rowe PA, Dahill S, Dorrian CA, Neithercut WD, Mc-Coll KE.** Role of ammonia in the pathogenesis of the gastritis, hypergastrinaemia, and hyperpepsinogaemia I caused by *Helicobacter pylori* infection. Gut 1992;33:1612-6.
6. **Tsang KW, Lam SK.** Extragastrroduodenal conditions associated with *Helicobacter pylori* infection. HK Med J 1999;5:169-74.
7. **Marcano L MJ, Urrestarazu MI, Serrano N.** *Helicobacter pylori* en Dermatología. Breve revisión de la literatura. Derm Venz 2003;41(2):3-7.
8. **Thomas J.** Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*. En: *Helicobacter pylori: retos para el siglo XXI*. Microbiología, clínica y tratamiento. Barcelona: Prous Science SA 1999;135-56.
9. **Ernst PB, Gold BD.** *Helicobacter pylori* in childhood: new insights into the immunopathogenesis of gastric disease and implications for managing infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:462-73.
10. **Rothenbacher D, Inceoglu J, Bode G.** Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. J Pediatr 2000;136:744-8.
11. **Cavazza ME, Correnti M, Urrestarazu MI, Vivas JV, Perrone M, Serrano N, et al.** *Helicobacter pylori* infection in Venezuela. Clin Microbiol Infect 2001;7(1):331.
12. **Harris P, Godoy A, Guiraldes E.** Dolor abdominal, dispepsia y gastritis en pediatría. Rol del *Helicobacter pylori*. Rev Chil Pediatr 2001;72(2):81-91.
13. **Brooks GF, Butel JS, Morse SA.** Vibriones, campilobacterias, helicobacterias y bacterias relacionadas. En: Brooks GF, Butel JS, Morse SA, editores. Microbiología médica de

- Jawetz, Melnick y Adelberg. 17 ed. México: El Manual Moderno;2002. p. 299-301.
14. Del Giudice G, Covacci A, Telford JL, Montecucco C, Rappuoli R. The design of vaccines against *Helicobacter pylori* and their development. Annual Review of Immunology 2001;19:523-63.
 15. **Hernández M.** *Helicobacter pylori*. La bacteria que más infecta al ser humano. Rev Cubana Aliment Nutr 2001;15(1):42-54.
 16. **Gómez Duarte OG, Lucas B, Yan ZX, Panthel K, Haas R, Meyer TF.** Protection of mice against gastric colonization by *Helicobacter pylori* by single oral dose immunization with attenuated *Salmonella typhimurium* producing urease subunits A and B. Vaccine 1998;16(5):460-71.
 17. **Liu XF, Hu JL, Quan QZ, Sun ZQ, Wang YJ, Qi F.** Systemic immune responses to oral administration of recombinant attenuated *Salmonella typhimurium* expressing *Helicobacter pylori* urease in mice. World J Gastroenterol 2005;11(14):2154-6.
 18. **Kleanthous H, Myers GA, Georgakopoulos KM, Tibbitts TJ, Ingrassia JW.** Rectal and intranasal immunizations with recombinant urease induce distinct local and serum immune responses in mice and protect against *Helicobacter pylori* infection. Infect Immun 1998;66(6):2879-86.
 19. **Vargas J, Skromne G.** Experiencia en el uso de una vacuna contra *Helicobacter pylori*. Rev Imagen Med 2001 [citado 14 May 2005] [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.imagenmedica.com.mx/datos/modules.php?name=Sections&op=printpage&artid=72>.
 20. **Smythies LE, Novak MJ, Waites KB, Lindsey JR, Morrow CD, Smith PD.** Poliovirus replicons encoding the B subunit of *Helicobacter pylori* urease protect mice against *H. pylori* infection. Vaccine 2005;23(7):901-9.
 21. **Dzwonek A, Mikula M, Woszczynski M, Hennig E, Ostrowski J.** Protective effect of vaccination with DNA of the *H. pylori* genomic library in experimentally infected mice. Cell Mol Biol Lett 2004;9(3):483-95.
 22. **Hatzifoti C, Bajaj-Elliott M, Dorrell N, Anyim M, Prentice MB, Nye KE, Wren B, Morrow WJ.** A plasmid immunization construct encoding urease B of *Helicobacter pylori* induces an antigen-specific antibody response and upregulates the expression of beta-defensins and IL-10 in the stomachs of immunized mice. Vaccine 2004;22(20):2651-9.
 23. Kotloff KL, Sztein MB, Wasserman SS, Losonsky GA, DiLorenzo SC, Walter RL. Safety and immunogenicity of oral inactivated whole-cell *Helicobacter pylori* vaccine with adjuvant among volunteers with or without subclinical infection. Infect Immun 2001;69(6):3581-590.
 24. **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.** Inmunidad frente a los microorganismos. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Inmunología celular y molecular. 4 ed. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana;2003. p.355-75.
 25. **Playfair J.** Vacunación. En: Roitt I, Brostoff J, Male D. Inmunología. 5 ed. Madrid: Elsevier;2003. p. 263-72. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin 1999;112:151-6.
 26. **Rivas TF, Hernández F.** *Helicobacter pylori*: factores de virulencia, patología y diagnóstico. Rev Biomed 2000;11:187-205.
 27. *Helicobacter pylori*. Primer consenso argentino para su diagnóstico y tratamiento. IIIº Simposio Internacional de Patología Gastroduodenal - Neuquén, 2000. Disponible en: http://www.caded.org/helicobacter_pylori.htm.
 28. **Arenillas S, Godoy A, Einisman H, García D, Harris P.** Regulación de la respuesta inmune frente a la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Chil Pediatr 2002;73(2):108-15.
 29. **Butcher E, Picker LJ.** Lymphocyte homing and homeostasis. Science 1996;272:60.
 30. **Collado MC, Hernandez M, Sanz Y.** Production of bacteriocin-like inhibitory compounds by human fecal *Bifidobacterium* strains. J Food Prot 2005;68(5):1034-40.
 31. **Pultz NJ, Stiefel U, Subramanyan S, Helfand MS, Donskey CJ.** Mechanisms by which anaerobic microbiota inhibit the establishment in mice of intestinal colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus*. J Infect Dis 2005;191(6):949-56.
 32. **Mertens N, Devos F, Leoen J, Van Deynse E, Willems A, Schoonooghe S, et al.** New strategies in polypeptide and antibody synthesis: an overview. Cancer Biother Radiopharm 2004;19(1):99-109.
 33. **Allen, LH.** Modulating phagocyte activation: the pros and cons of *Helicobacter pylori* virulence factor. J Experimental Med 2000;191(9):1451-4.
 34. **Yan J, Mao Y, Shao Z.** Frequencies of the expression of main protein antigens from *H. pylori* isolates and production of specific serum antibodies in infected patients. World J Gastroenterol 2005;11(3):421-5.
 35. **Delgado JD.** *Helicobacter pylori*: una bacteria relacionada con la patología gastroduodenal. Disponible en: <http://gastrohvm.medynet.com/>.
 36. **Piñol FN, Paniagua M.** Mediadores bacterianos de la inflamación en gastritis crónica para *H. pylori*. Rev Cubana Med 1999;38(4):276-83.
 37. **Muñoz N.** Cáncer gástrico y *H. pylori*: evidencia epidemiológica y perspectivas para la prevención. Anales 1998;21(3).
 38. **Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL.** Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N

NOTA: Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.