

Instituto de Gastroenterología

CITOCINAS, GASTRITIS CRÓNICA Y *HELICOBACTER PYLORI*

Dr. Felipe Piñol Jiménez y Dr. Manuel Paniagua Estévez

RESUMEN

El *Helicobacter pylori* es una bacteria curva, gramnegativa, que exclusivamente habita en la mucosa gástrica. Desde su descubrimiento y caracterización ha sido implicada en la fisiopatología de las enfermedades gastroduodenales, que incluyen gastritis, úlcera péptica, carcinoma gástrico, y linfoma MALT, dando origen a numerosas hipótesis que tratan de explicar los diferentes eventos que ocurren en el proceso inflamatorio del estómago a su llegada, caracterizado por una marcada infiltración de células inflamatorias (neutrófilo, monocitos, linfocitos y otras), que al ser activadas liberan localmente varios mediadores químicos, responsables del daño tisular; se destacan las citocinas como mediadores importantes de tal proceso. Se realiza una revisión actualizada de las diversas funciones biológicas de las citocinas en el daño tisular de la mucosa gástrica.

Descriptor DeCS: HELICOBACTER PYLORI; MUCOSA GÁSTRICA, CITOCINAS.

En la etapa inicial de la infección, la bacteria libera varias sustancias tóxicas que se disuelven en el *mucus* gástrico y difunden fácilmente a la lámina propia, donde estimulan la migración de neutrófilos, monocitos, linfocitos y otras células inflamatorias hacia el sitio de la lesión, que una vez activadas, comienzan a liberar diversos mediadores químicos como citocinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno, componentes del sistema de complemento y neuropéptidos, que son los encargados de amplificar la respuesta inflamatoria. Entre estos mediadores, las citocinas tienen una función importante en el proceso inflamatorio de la mucosa gástrica. Por tal

motivo se presenta una revisión minuciosa de las diferentes acciones biológicas en el daño tisular.¹⁻⁴

CITOCINAS

Son antígenos no específicos o proteínas generadas por monocitos, linfocitos y otros tipos de células que actúan como mediadores intercelulares de la respuesta inflamatoria al ser liberadas de forma transitoria durante la activación celular.⁵

Algunas citocinas funcionan como hormonas del sistema inmune local o sistémico a muy bajas concentraciones

sobre receptores específicos y son consideradas sustancias pleiotrópicas, es decir, que actúan sobre varias células en las que inducen múltiples efectos contradictorios. También son redundantes, lo que significa que muchos de los efectos de una citocina se solapan con los de otras.⁶

Los estudios de la población de linfocitos T en animales de experimentación, han permitido clasificarlos en varios subtipos, con funciones muy bien determinadas: linfocitos TCD4 y TCD8, entre otros.

Los linfocitos TCD4 son de gran interés en las enfermedades gastrointestinales. Se subdividen en 2 tipos de poblaciones funcionales denominadas T auxiliaoras 1 y 2 (del inglés T *helper*, Th1 y Th2) caracterizados por la producción de citocinas, entre ellas las interleucinas (IL). Los Th1 producen IL-2, interferones (IFN) alfa y gamma, IL-3 y factor de necrosis tumoral (FNT); mientras que los Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6. Ambos subtipos responden a la activación de la IL-2, pero solo el Th2 responde a la IL-4. La IL-1 y la IL-8 son producidas directamente por los monocitos y los macrófagos que participan en la activación celular.⁷

Según sus funciones biológicas en el organismo, las citocinas se dividen en 2 grupos: inmunorreguladoras y proinflamatorias (tabla 1).

TABLA 1. Clasificación de las citocinas

Clasificación	Citocinas
Inmunorreguladoras	IL-2
	IL-4
	IL-10
	IFN-gamma y alfa
Proinflamatorias	IL-1
	IL-6
	IL-8
	FNT-alfa

CITOCINAS INMUNORREGULADORAS Y *HELICOBACTER PYLORI*

Estudios realizados en poblaciones de linfocitos T de la mucosa gástrica infectada por *Helicobacter pylori* han demostrado la existencia de un aumento en la secreción de citocinas que derivan de los linfocitos TCD4, subtipo Th1, por lo tanto, se considera que las citocinas sirven como marcadores sistémicos y de tejidos en sujetos afectados (tabla 2).^{4,8-10}

TABLA 2. Comportamiento de los niveles de citocinas en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*

Citocinas	Presencia en el tejido dañado
IL-2	Disminuido
IL-4	Disminuido
IL-10	Disminuido
INF-gamma	Aumentado
IL-1	Disminuido
IL-6	Aumentado
IL-8	Aumentado
FNT-alfa	Aumentado

IL-2. Descubierta en 1976 como factor de crecimiento de los linfocitos T; es producida por los propios linfocitos T al ser estimulados por mitógenos o antígenos. Desempeña una función importante en el desarrollo de la respuesta inmune mediada por células T y B y promueve en estas últimas su proliferación y diferenciación.

Diversos trabajos señalan que la *IL-2* tiene un papel significativo como inmunorreguladora de la respuesta inflamatoria en las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, pero estudios en tejidos gástricos infectados por *Helicobacter pylori* demuestran que los niveles de *IL-2* son prácticamente nulos, lo cual sugiere que en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori* la *IL-2* no es determinante y la proliferación de linfocitos T está determinada por otras citocinas.^{4,11,12}

IL-4 e IL-10. Es poco conocida la implicación funcional de estas citocinas en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*, no obstante, se señala la presencia de ARNm de IL-4 en la mucosa gástrica de sujetos infectados. Desempeñan un papel importante en la proliferación de monocitos y en la activación de monocitos y macrófagos, en los que aumenta la actividad tumoricida y promueven su fusión, lo cual da lugar a las células gigantes de Langherans, características de los granulomas inmunes. También promueven la proliferación de las células B, las activa y produce IgG e IgE, hecho que se correlaciona con el aumento de IgG sistémica en pacientes adultos colonizados por *Helicobacter pylori*. En la actualidad se plantea que la IL-4 tiene actividad antineoplásica.^{4,13-15}

Las IL-4 e IL-10 se destacan por sus funciones inmunorreguladoras en la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 beta y el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa. El fallo de la función inmunorreguladora provoca el aumento de la producción de citocinas, lo que facilita aún más la amplificación de la respuesta inflamatoria.^{16,17}

Interferón gamma. Es una proteína multifactorial, producida por los linfocitos T de los subtipos CD4 y CD8, y las células NK (*natural killer*). En la actualidad, el IFN gamma es reconocido como un potente inhibidor de la regulación viral, antiparasitario y regulador de numerosas funciones inmunológicas. Recientemente se han comunicado niveles elevados de INF gamma en sujetos con gastritis crónica por *Helicobacter pylori*, y se plantea que este no solo actúa como mediador de la inmunidad por anticuerpos que son producidos por las células B, sino que incrementa la expresión del antígeno HLA-DR-clase II en los sitios inflamados por el

Helicobacter pylori, con lo cual contribuye a la exposición del antígeno frente al anticuerpo.^{18,19}

CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y *HELICOBACTER PYLORI*

El grupo de las citocinas proinflamatorias, representadas por las IL-1, IL-6, IL-8 y el FNT alfa, tiene una gran importancia, pues en él recae el mayor peso de la respuesta inflamatoria y del daño tisular producido en la gastritis crónica.

IL-1. Se subdivide en 2 tipos: IL-1 alfa y IL-1 beta. Estas citocinas se relacionan con el proceso inflamatorio, desencadenado por agentes inflamatorios, infecciones o endotoxinas bacterianas. Son producidas por gran variedad de células, tales como osteoblastos, monocitos, macrófagos, células de kupffer, hepatocitos y glándulas salivales. Poseen una gran variedad de efectos biológicos, como son: inducción de la síntesis de prostaglandinas en las células endoteliales de los vasos y la musculatura lisa, incremento de los niveles de síntesis de las proteínas hepáticas en presencia de daño, disminución de los niveles de albúmina hepática e inducción de la producción de colágeno y fibroblasto en el hueso.

La IL-1 también está relacionada con la quimiotaxis de los leucocitos por inducción de la IL-8, con la inducción de expresión de las moléculas de adhesión celular y la generación de metabolitos reactivos de oxígeno, entre otras funciones.

En la enfermedad inflamatoria del estómago infectado por *Helicobacter pylori*, la presencia de hipoclorhidria observada en los sujetos afectados se desencadena por la acción de la IL-1, beta, por lo que se le considera como antise-

cretora, estimulante de prostaglandina E2 (PGE2) citoprotectora y que retarda el vaciamiento gástrico.²⁰⁻²³

IL-6. Proteína multifactorial que desempeña un papel importante en los mecanismos de defensa durante la fase aguda de las reacciones, en la respuesta inmune y en la hematopoyesis. Es producida por las mismas células que la *IL-1*, por lo que presentan características comunes. Su relación con el proceso inflamatorio crónico del estómago infectado por *Helicobacter pylori* está dado por la diversidad de informes que exponen el incremento de los niveles de *IL-6* de la región antral en la gastritis crónica tipo B, lo que sugiere su posible papel patogénico en este tipo de gastritis.^{4,8,24-26} Las *IL-6* e *IL-8* se encuentran elevadas, tanto en aquellos pacientes que tienen daños muy severos por *Helicobacter pylori*, como en los que presentan daños ligeros.

La *IL-6* estimula la diferenciación de células B y produce IgM e IgG.

IL-8. Ejerce una potente acción quimiotáctica del neutrófilo, es liberada por macrófagos, monocitos, neutrófilos células endoteliales, epiteliales, fibroblastos y hepatocitos. En pacientes con gastritis crónica tipo B se han encontrado niveles elevados en la sangre periférica y en el cultivo de tejidos.^{8,27}

Actualmente se reconoce que el epitelio gástrico es la fuente más importante de *IL-8*. La secreción rápida de *IL-8* por las células epiteliales gástricas, demuestra que el epitelio contribuye activamente a la regulación de la respuesta celular mucosal al agente patógeno. La unión de *IL-8* a glicosaminoglicanos en el tejido parece facilitar la persistencia de gradientes bioactivos importantes para el reclutamiento celular, por lo tanto, tiene una función

destacada en la amplificación de la respuesta celular a la infección, no sólo por su acción quimiotáctica, sino también por provocar falla respiratoria celular, activar la lipooxigenasa (pero no la liberación de ácido araquidónico), por inducir la liberación de Ca⁺⁺ intracelular e incrementar la formación de metabolitos reactivos de oxígeno.²⁸⁻³⁰

Con las evidencias anteriores se puede sustentar que la secreción de *IL-8* se asocia con la infección por *Helicobacter pylori*, ya sea por estímulo directo o mediado por el FNT alfa u otras citocinas, y el lipopolisacárido bacteriano.

Factor de necrosis tumoral alfa (FNT). Con fuerte actividad proinflamatoria es similar a las *IL-1* e *IL-8*, con un alto potencial citotóxico al causar daño vascular y tisular severo, inducir la lisis de las células epiteliales y estimular enzimas destructivas en condiciones determinadas, como en la inflamación por *Helicobacter pylori*. Estudios recientes señalan su identificación e incremento en la mucosa antral infectada por *Helicobacter pylori*, al igual que como ocurre con la *IL-8*, donde se considera como el primer mediador en la patogénesis de la infección, el daño y la inflamación de la mucosa gástrica.^{21,28,31}

El FNT alfa, en particular, ayuda a que los leucocitos se adhieran a las células endoteliales de los capilares, así como también al reclutamiento de leucocitos en el lugar de la infección.^{31,32} Todos estos hallazgos nos permiten plantear que en la fisiopatología de la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*, las citocinas como mediadores sistémicos de la inflamación ejercen funciones específicas, que según su intensidad y duración, provocarán más o menos daños anatomofuncionales del estómago que se expresa en la clínica como síndrome dispeptico de tipo no ulceroso.

SUMMARY

The *Helicobacter pylori* is a curve, Gram-negative bacteria that lives exclusively in the gastric mucosa. Since its discovery and characterization it has been involved in the physiopathology of gastroduodenal diseases, including gastritis, peptic ulcer, gastric carcinoma and MALT lymphoma. This has given rise to numerous hypotheses that try to explain the different events that occur in the inflammatory process of the stomach on its arrival, characterized by a marked infiltration of inflammatory cells (neutrophils, monocytes, lymphocytes and others) that once activated release locally various chemical mediators, which are responsible for the tissue damage. Cytokines outstand as important mediators of such a process. An updated review of the different biological functions of cytokines in the tissue damage of the gastric mucosa is made.

Subject headings: HELICOBACTER PYLORI; GASTRIC MUCOSA; CYTOKINES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crabtree JE. Immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 1 215):3-10.
2. ———. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(Suppl 1): 29-33.
3. Shimada T, Terano A. Chemokine expression in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa. *J Gastroenterol* 1998;33:613-7.
4. Ishihara S, Fukuda R, Fukumoto S. Cytokine gene expression in the gastric mucosa: its role in chronic gastritis. *J Gastroenterol* 1996;31:485-90.
5. Brynskou J, Nielsen OH, Ronne IA, Bendtzen K. Cytokines immunoinflammatory hormones and the natural regulation in inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis): a review. *Dig Dis* 1994;12:290-304.
6. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:127-39.
7. Fauchere JL, Anseren CP. Immunological aspects. *Curr Opin Gastroenterol* 1995;11:21-4.
8. Moss SF, Legon S, Davies J, Calam J. Cytokine gene expression in *Helicobacter pylori*-associated antral gastritis. *Gut* 1994;35:1567-70.
9. Gillesen A, Domschke W. The significance of cytokines and extracellular matrix for stomach ulcer healing. *Z Gastroenterol* 1994;32:691-3.
10. Kouturek PC, Kouturch SU. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastro-duodenal secretion and in pathogenesis of peptic ulcer and gastritis. *J Physiol Pharmacol* 1994;45:333-50.
11. Mueller CH, Knoflach P, Zienlinski CC. T-cell activation in Crohn's disease. Increased levels of soluble interleukin-2 receptor in serum and in supernatants of stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Gastroenterology* 1990;98:639-46.
12. Karttunen R. Blood lymphocyte proliferation cytokine secretion and appearance of T cells with activation surface markers in cultures with *Helicobacter pylori*. Comparison of the responses of subjects with and without antibodies to *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Immunol* 1991;83:396-400.
13. Doweck J. Respuesta inmune al *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996;5(Suppl):33-6.
14. Newell DG, Stacey AR. B cell responses in *Helicobacter pylori* infeccion. En: Hunt R, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* basic mechanisms to clinical cure. Proceeding of International Symposium. Florida USA Nov. 3-6. Dordrecht Boston: Kluwer Academic Publishers, 1994.
15. Morisaki T, Uchiyama A, Yuzuki D, Essner R, Morton DL, Hoon DS. Interleukin 4 regulate G1 cell cycle progression in gastric carcinoma cells. *Cancer Res* 1991;54:1113-8.
16. Scheeiber S, Heing T, Panzer U, Reinking R, Bouchard A, Stalil PD, et al. Impaired response of activated mononuclear phagocytes to interleukin 4 in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:21-3.

17. Scheeiber S, Heining T, Thiele HG, Reedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:1434-44.
18. Deuren M van, Dofferhaff ASM, Meer JWM, van der. Cytokines and the response to infection. *J Pathol* 1992;168:349-56.
19. Fan XJ, Chua A, O'Connell MA, Kelleher D, Keelins PW. Interferon-gamma and tumor necrosis factor production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Ir J Med Sci* 1993;162:408-11.
20. McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric acid: biological and therapeutic implications. *Gastroenterology* 1996;110:926-38.
21. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hock FJ, Deventer SJH van, Tytgat GNJ. Mucosal tumor necrosis factor-alpha interleukin 1 beta and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:425-9.
22. Robert A, Olafsson AS, Lancaster C, Zhang WR. Interleukin-1 is cytoprotective antisecretory stimulates PGE2 synthesis by the stomach and retards gastric emptying. *Life Sci* 1991;48:123-4.
23. Saperas E, Cominelli F, Tache Y. Potent inhibition of gastric acid secretion by intravenous interleukin-1 beta and 1 alfa in rats. *Peptides* 1992;13:221-6.
24. Deprez P, Calam J. Nouveaux mécanismes d'hypergastrinémie en rapport avec la gastritis atrophique autoimmune et l'infection á *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Belg* 1993;56:245-50.
25. Grionchetti P, Vaira D, Campieri M, Halton J, Menegatti M, Belluzi A, et al. Enhanced mucosal interleukin-6 and 8 in *Helicobacter pylori*-positive dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89:883-7.
26. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JL. Mucosal tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991;32:1473-7.
27. Crabtree JE, Lindley IJ. Mucosal interleukin-8 and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6(Suppl 1):533-8.
28. Fan XG, Chua A, Fan XJ, Keeling PWN. Increased gastric production of interleukin-8 and tumor necrosis factor in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 1995;48:133-6.
29. Sharma SA, Tummuru MK, Miller GG, Blaser MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation in vitro. *Infect Immunol* 1995;63:1681-7.
30. Crabtree JE, Farmery SM, Lindley IJD, Figura N, Peichl P, Tompkins DS. CagA/cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric epithelial cell lines. *J Clin Pathol* 1994;47:945-50.
31. Fan XJ, Chua A, O'Cannell M, Kelleher D, Keeling PWN. Interferon-gamma and tumor necrosis factor production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Ir J Med Sci* 1993;162:408-11.
32. Dixon MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(Suppl 201):7-10.

Recibido: 2 de julio de 1999. Aprobado: 25 de noviembre de 1999.

Dr. *Felipe Piñol Jiménez*. Instituto de Gastroenterología. Calle 23 No. 503e/ H e I, el Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.