

# Formas cocoides de *Helicobacter pylori*: viables o degenerativas

Felipe Cava<sup>1</sup> y Guillermo Cobas<sup>2</sup>

1. Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España. E-mail: fcava@cbm.uam.es
2. Centro de Estudios de Biotecnología. Universidad de Oriente. Santiago de Cuba. Cuba. E-mail: gcobas@cbm.uam.es

De los trabajos presentados acerca de las formas cocoides de *Helicobacter pylori* se deduce una controversia mucho mayor que la resultante del mero estudio clínico de este microorganismo. Parece claro que existe una conversión tanto *in vivo* como *in vitro* de las formas espirales a las formas cocoides inducida por varios motivos, como cultivos prolongados, estrés físico y químico, y agentes antimicrobianos. En esta revisión repasamos los puntos de vista que han dividido a investigadores de esta área en dos grupos bien definidos: Los que consideran a estas formas cocoides como un producto no viable de degeneración celular y los que piensan que estas formas son estructuras viables, durmientes o de resistencia frente a condiciones ambientales adversas. Esta discrepancia conlleva a que interrogantes sobre la relación entre la transmisión de la enfermedad y estas formas cocoides permanezcan sin respuesta todavía.

**Palabras claves:** *Helicobacter pylori*, formas cocoides, viabilidad, cultivabilidad.

## Introducción

En el *Bergey's Manual of Determinative Systematic Bacteriology*, una característica común entre la gran mayoría de bacterias con forma espiral era que en cultivos viejos o prolongados asumían formas cocoides. En los casos de *Leptospira*, *Borrelia*, *Treponema*, *Cristispira*, *Spirochaeta*, *Aquaspirillum*, *Oceanospirillum*, y *Campylobacter*, estas formas cocoides han sido consideradas como resultado de un proceso de degeneración bacteriano (12).

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un patógeno microaerófilo gramnegativo que infecta la mucosa gástrica de la mitad de la población mundial (6, 7, 9, 10, 11, 18, 20). Tanto *in vitro* como *in vivo*, puede encontrarse en forma cocoide o bacilar (espiral o helicoidal) (6).

Los primeros estudios específicos sobre las formas cocoides de *H. pylori* salen a la luz en 1993. En estos, básicamente se estudia el mecanismo por el cual se induce el paso de forma espiral o bacilar a la forma cocoide. Se especula que este cambio morfológico pudiera ser clave en su ciclo de transmisión y por tanto responsable de la reinfección (1, 2, 4, 7, 17, 18).

La existencia de formas viables pero no cultivables habían sido estudiadas en otros patógenos entéricos como *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter coli* y *Campylobacter*

*jejuni*, (18) indicando que tras pasar a otro organismo se transformarían de nuevo en patógenos cultivables y en forma de varilla espiral.

Características morfológicas como el flagelo, la capacidad de incorporar 5-Bromo-2'-deoxiuridina (BrdU) y la presencia de polifosfatos sugieren que estas formas son viables (2, 3, 10, 13, 16, 20). En contradicción con otros estudios se deduce la no viabilidad de las formas cocoides por pérdida de cultivabilidad, disminución de densidad celular, cambios en la pared y en otras estructuras asociadas con la transformación (1, 7, 9, 11, 18). Algún otro estudio sugería que existían dos formas distintas de *H. pylori*: una era una forma latente y la otra era un estado degenerativo no viable (23).

## Discusión

### Conversión morfológica

En el año 1993 ya se conocía que la morfología bacilar de *H. pylori* cambiaba a cocoide en situaciones de estrés físico o químico (15, 19). Estas formas cocoides no eran cultivables, y posiblemente, sustancias que se usan para tratar úlceras pépticas fueran inductoras de esta transformación de *H. pylori* (12).

Un inóculo de *H. pylori* en fase exponencial fue expuesto a 50 mL de medio de cultivo conteniendo subcitrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, amoxicilina y eritromicina (2). Después de 72 horas

las bacterias fueron aisladas, observándose que 9 cepas de *H. pylori* eran inducidas a formas cocoides en su mayoría, mientras que las cepas que fueron cultivadas en ausencia de estas sustancias bactericidas mostraban entre un 4-10% de formas cocoides en el cultivo después de 72 horas. Al cabo de tres meses, casi todas las células espirales de *H. pylori* se encontraban en forma cocoide (2).

Los resultados muestran que *H. pylori* es capaz de transformarse a formas cocoides en presencia de agentes antimicrobianos (2, 15). Después de tres meses, las formas cocoides conservan cierto metabolismo que les permite mantener estructuras como citoplasma, membrana, flagelo y DNA (2, 3, 15).

Queda claro, por tanto, que la conversión a formas cocoides es resultado de cultivos prolongados, de privación de nutrientes o exposición a antibióticos (2, 3, 15). Se ha sugerido que estas formas constituyen un estado durmiente de la bacteria a la espera de un ambiente óptimo, no hostil para su adaptación y división (3, 15).

Las formas cocoides son capaces de sintetizar DNA, probado mediante experimentos en los que se analizaba la incorporación de BrdU al DNA recién sintetizado (2). Según esto, las formas cocoides de *H. pylori* podrían ser un importante vehículo de transmisión de enfermedades.

La demostración de la capacidad de sintetizar DNA (2), la preservación de estructuras celulares intactas (22, 23) y ciertas enzimas (14, 17) han confirmado que estas formas cocoides son viables pero no cultivables.

#### **Retroconversión a formas helicoidales**

El significado biológico de estas formas no cultivables *in vitro* de *H. pylori* fue estudiado por Cellini y colaboradores en 1994 (4). La inoculación directa de formas cocoides al estómago de ratones daba como resultado una posterior recuperación de formas bacilares.

En 1995 se estudió la capacidad de virulencia de las formas cocoides y de las formas bacilares, observándose que de seis cerdos inoculados con formas cocoides ninguno mostró colonización, al contrario ¿qué ocurrió con los seis cerdos que fueron inoculados con *H. pylori* bacilares? Los resultados fueron positivos en cuanto a su colonización y desarrollo de gastritis linfocítica (9).

Se administraron como inóculo de formas bacilares, aproximadamente  $1,2 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colonia (cfu) por animal (valoradas por hemocitómetro).

El inóculo de formas cocoides fue estimado por exceso debido a que estas no son cultivables, administrando en torno a  $2,4 \times 10^{10}$  cfu por cerdo (9).

Si las formas cocoides fueran virulentas, la dosis administrada a los cerdos sería más que suficiente para causar colonización. Según esto, parece ser que estas formas generadas por cultivos prolongados, no se tratan de formas latentes sino un estado degenerativo y no infeccioso para animales (9).

Este resultado de Eaton y colaboradores en cerdos sirvió para restar fuerza al trabajo de Cellini, publicado un año antes, pudiendo ser que lo que en realidad se hubiese inoculado a los ratones fuera una mezcla de formas cocoides y bacilares enriquecida en formas cocoides. De esta forma la colonización sería debida a las formas bacilares y no a una hipotética reversión *in vivo* de las formas cocoides.

#### **Interacciones *in vivo* con epitelio gástrico**

De la observación de ensayos de interacción entre la línea celular de carcinoma gástrico Kato III (ATCC HTB 103) y las formas cocoides, se deduce que estas producen unos cambios muy similares a los que producen las formas espirales sobre el epitelio gástrico *in vivo* (20).

Las formas cocoides se adhieren íntimamente a las células Kato III dando lugar a una pérdida de la integridad estructural de la célula hospedadora (estudios de microscopía electrónica de transmisión). La membrana externa se hace más gruesa, se producen invaginaciones, pérdida de microvilli (20).

Las formas cocoides en contraste con las espirales, se adhieren peor a las células del epitelio gástrico e inducen poca o nada secreción de interleuquina 8 (IL-8) por estas células (7). Esto tiene grave repercusión en la patogénesis de la infección debido a que *H. pylori* parece ser una bacteria cuya alimentación o adquisición de nutrientes depende del daño que provoca la respuesta inmune del hospedador. Por ello, en principio a la bacteria le interesa permanecer dentro del hospedador. Sin embargo, la pérdida de adherencia sugiere que las formas cocoides se desprenden del epitelio gástrico y son menos dependientes de la adhesión a este para sobrevivir (7).

#### **Cambios morfológicos de la pared celular**

Los datos de Benaissa y Sörberg refuerzan la descripción de las formas cocoides de *H. pylori* como formas no cultivables *in vitro*, por lo que continúa la duda sobre si realmente se tratan de un estado de latencia (1, 18).

La conversión morfológica de *H. pylori* ocurre a través de una etapa intermedia en la que la bacteria pasa por forma de "U" para finalmente terminar como forma cocoide no cultivable (1, 18, 14). En contraste con otras formas cocoides de bacterias microaerófilas como *Campylobacter jejuni* que perdían la integridad celular, *H. pylori* la conserva, manteniendo las membranas intactas.

Las membranas interna y externa se separaban notablemente aumentando el espacio periplásmico, debido a la acumulación de material denso (22).

Por microscopía electrónica, dos tipos de formas cocoides se muestran evidentes, una que presenta una membrana celular intacta y flagelo indicando que parece ser muy probable su viabilidad, y otra menos electrodensa, con mayor espacio periplásmico, indicando que pueda tratarse de una forma degenerativa (18, 23).

La mureína de *H. pylori* tiene una composición única de mureopéptidos y sin embargo sufre algunas modificaciones producidas por la activación de enzimas específicos que dan lugar a una transición morfológica (8).

Estudios de HPLC (high-performance liquid chromatography) de la mureína de *H. pylori* determinan una mayor simplicidad en el entrecruzamiento que en otros gramnegativos. La proporción de monómeros de dipéptidos y la reducción de tripéptidos y tetrapéptidos (por la activación de una  $\gamma$ -glutamil diaminopimelato endopeptidasa) sugiere la conversión masiva de éstos hacia la forma dipeptídica. Esto se ha visto como una característica común en el paso de *H. pylori* y *Bacillus sphaericus* a estructuras de resistencia tales como formas cocoides y endosporas.

La proporción elevada de mureopéptidos anhidro y otros terminados en glicina, aumentan en el peptidoglicano de las formas cocoides con respecto a las espirales, variando la extensión del entrecruzamiento.

No obstante, parece ser que las variaciones en el porcentaje de entrecruzamiento y mureopéptidos anhidro se relacionan más con el estado de crecimiento, mientras que la acumulación de unidades de dipéptidos se alcanza cuando más del 95% de las bacterias son formas cocoides, indicando su relación con los cambios morfológicos (8).

#### **Fuentes de energía como indicadores de viabilidad**

El ATP está implicado en procesos energéticos de las bacterias, por lo que los niveles de ATP serán

informativos sobre el estado metabólico de estas. El incremento de los niveles de ATP intracelular tras la adición de medio fresco a cultivos que presentan formas cocoides de *H. pylori*, indican que estas células pueden ser cultivables y que potencialmente podrían revertir a formas bacilares bajo condiciones óptimas de cultivo que todavía no se han encontrado (18).

Resultados recientes de Nilsson y colaboradores revelan la rápida producción de ATP y transcripción del gen *ureA* en respuesta a los estímulos que proporciona la lisis eritrocítica (15).

La presencia de grandes agregados de polifosfatos en las formas cocoides apoya la idea de que los polifosfatos son esenciales para el mantenimiento del metabolismo cuando predomina la ausencia de nutrientes (15).

La presencia de polifosfatos e inclusiones de hierro podría permitir un cierto metabolismo endógeno. Se podría entender que las formas cocoides tuvieran diferentes estados de desarrollo y experimentasen distintos niveles de actividad metabólica. Sin embargo, sería necesario un nivel crítico de actividad metabólica para la inducción de la reversión a formas bacilares metabólicamente activas e infectivas (20, 15). El empleo de una sonda sensible a potencial que se activa y fluoresce solo en presencia de potencial de membrana, es otro punto que da fuerza a la hipótesis que defiende Kusters porque solo se observaba una fuerte señal fluorescente en cultivos que consistían principalmente en bacterias *H. pylori* bacilares mientras que los cultivos cocoides no daban señal de fluorescencia (11).

Por ello Kusters y colaboradores proponen que las formas cocoides de *H. pylori* no son otra cosa que el resultado de la muerte bacteriana. La pérdida de RNA durante la conversión a forma cocoide proporciona más fuerza aún a esta propuesta.

#### **Síntesis proteica**

La cultivabilidad y la capacidad de síntesis proteica por las formas cocoides ha sido estudiada por M.I. Brenciaglia y colaboradores. La actividad mostrada por antibióticos que afectan a la división bacteriana y a la síntesis de proteínas sugerían que las formas cocoides son viables y metabólicamente activas, capaces de revertir a formas helicoidales incluso después de cuatro semanas (3).

La evolución de los perfiles antigénicos durante conversión de *H. pylori* bacilar a forma cocoide fue estudiada por *Western Blot* usando diferentes sueros de pacientes seropositivos. Se compararon perfiles

proteicos con 0%, 50%, 80%, 99% de formas cocoides observando que una fracción antigénica de alto peso molecular, no detectada en formas bacilares, aumentaba su intensidad proporcionalmente al aumento de formas cocoides en cultivo. De la misma forma, otros marcadores antigénicos disminuían su intensidad paralelamente (1).

Las formas cocoides retienen estructuras funcionales, y exhiben componentes antigénicos reconocidos por el suero de pacientes infectados que están ausentes en las formas bacilares (1).

Varios autores han descrito diferencias significativas en SDS-PAGE de los perfiles proteicos de las dos formas diferentes de *H. pylori* (1, 14), sugiriendo que no es la conversión a cocoide la que conduce a la pérdida de cultivabilidad, sino más bien que la pérdida de cultivabilidad causa la formación de estas morfologías cocoides. Sin embargo, resultados más recientes caracterizando preparaciones antigénicas de formas cocoides y bacilares, datan patrones proteicos similares en electroforesis unidimensionales y bidimensionales, y reconocimiento antigénico en ambos casos por sueros de pacientes infectados (10).

En 1998, Hiromoto Mizoguchi presenta un trabajo en el que continúa el estudio sobre la viabilidad de las formas cocoides de *H. pylori*, pero esta vez describiendo el comportamiento de la maquinaria de síntesis proteica en respuesta a varios estímulos.

El estudio se basa en investigar si formas cocoides inducidas por distintos estímulos muestran distintos patrones de síntesis proteica.

Bajo condiciones desfavorables, el metabolismo parece ser más estable en las formas cocoides que en las bacilares (13). Después de tres días de cultivo aerobio, las formas cocoides sintetizan proteínas, y esta habilidad la mantienen hasta cultivos de 7 días en aerobiosis. En general, las formas cocoides producen menos del 1% de las proteínas que producen las formas espirales. Además, los perfiles proteicos de unas formas y otras son aparentemente distintos (13).

Un shock ácido induce la expresión de proteínas en formas cocoides. Para determinar la respuesta de *H. pylori* al estrés ácido en un medio sin urea, se expusieron formas espirales y cocoides durante tres días en cultivos aeróbicos, en un medio con bajo pH durante el marcaje metabólico (13).

La exposición de las formas espirales a un pH de 5.0 potenciaba la producción de proteínas con pesos moleculares de 68, 40 y 30 KD. En contraste, la

síntesis proteica disminuía cuando el pH bajaba a 3.5 y a 2.0. Sin embargo, en las formas cocoides, la bajada del pH a 3.5 inducía la expresión de las proteínas de 90 y 68 KD, y si el pH era de 2.0 se expresaba la proteína de 35 KD.

Los miembros de la familia de hsp's (*heat shock proteins*) actúan como chaperonas moleculares y protegen a las proteínas intracelulares de la desnaturalización, pero además, parecen relevantes en la progresión del ciclo celular y en la reordenación de las proteínas del citoesqueleto.

Por tanto, parte de las proteínas que se inducen por shock ácido podrían ser proteínas de la familia hsp, las cuales estarían involucradas en un primer paso de crecimiento de las formas cocoides por conversión a formas espirales.

Si el estrés ácido es un iniciador para la retroconversión de forma cocoide a la espiral, deberíamos pensar que otros estímulos adicionales adecuados contribuirían a concluir este evento (13).

#### **Actividad metabólica como indicador de viabilidad**

En la literatura se ha descrito ampliamente la presencia de actividad metabólica (enzimática) en cultivos cocoides frescos (2, 7, 18, 14, 15). Otro resultado positivo que apoya la viabilidad de las formas cocoides, se basa en cómo la actividad de algunos enzimas de cocoides estaba completamente conservada por encima de los 35 días de cultivo con niveles tan altos como los de las formas espirales, mientras que otros disminuían gradualmente al cabo de 21 días de cultivo, sin alteración del nivel de DNA (13).

Las formas cocoides retienen importantes enzimas como la fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida.... Es también muy interesante el hecho que las formas cocoides conserven la actividad catalasa por más de 160 días (bastante alejado de lo que es la vida media de la enzima). La actividad catalasa es muy importante para que la bacteria pueda contrarrestar los efectos de especies tóxicas de oxígeno producidas durante el proceso inflamatorio, muy importante para la supervivencia en un nicho hostil (14).

Sin embargo, lo más probable es que la explicación se deba a que las enzimas bacterianas tienen en su mayoría vidas largas y por ello, la actividad enzimática no se corresponde con la viabilidad celular (14, 2).

Un cultivo de formas cocoides que han sido inducidas mantienen la integridad del DNA y la

capacidad de expresar los genes de *ureA*, *cagA* y *vacA* (17). Los niveles de DNA y RNA han disminuido después de 31 días pero no hay degradación y la síntesis de ureasa, la isla de patogenicidad y la toxina que induce la formación de vacuolas son argumentos para apoyar la viabilidad de las formas cocoides, así como, su posible papel como agente transmisor de la patología (1, 2, 4, 7, 17, 18).

Los estudios llevados a cabo por Z. Ren y colaboradores (1999) detallan la parada en la producción de ureasa debida a un apagado específico de la transcripción de su mRNA, lo cual determina una adaptación al ambiente no ácido del agar (16).

Igualmente hay una pérdida coordinada de la capacidad de producir mRNA de proteínas ya no secretadas sugiriendo que la conversión a formas cocoides es una respuesta genéticamente codificada a estrés, dando lugar a un microbio más resistente y atenuado. La retención de la integridad genética es esencial para la supervivencia durante largos períodos de tiempo (17).

## Conclusión

Diversas condiciones ambientales adversas conducen a una rápida conversión de las formas bacilares a cocoides no cultivables (20). La cuestión sobre si las formas cocoides son un mecanismo de supervivencia es crucial para entender la epidemiología y las rutas de transmisión de este patógeno. En la naturaleza, gran número de *H. pylori* replicativas se han encontrado solo en estómagos humanos (6).

Por esto, es probable que cuando la bacteria abandona su hábitat natural, queda expuesta a estreses químicos y físicos que inducen conversión a formas cocoides no cultivables. Si realmente, las formas cocoides estuvieran implicadas en la supervivencia bajo condiciones desfavorables, debería suceder un cambio de regulación rápida que indujese un encendido del metabolismo de la bacteria de forma parecida al mecanismo de esporulación de *Bacillus subtilis*, en el cual se transcriben activamente genes específicos de esporulación.

De ser así, sería casi obligado hablar de una activa transcripción y traducción que de no ocurrir, indicaría la imposibilidad de conversión de forma bacilar a cocoide.

Sin embargo, estos resultados no han sido los observados, y la inhibición de la síntesis de RNA y

proteínas conducen a un tránsito aún más rápido hacia forma cocoide (3), que implica que la conversión es un fenómeno pasivo y que la síntesis activa de RNA y proteínas no es necesaria para la transformación de la forma helicoidal de *H. pylori* a su forma cocoide.

Las pocas evidencias de viabilidad de las formas cocoides se deben a los resultados positivos de Wang (21) y de reversión *in vivo* de Cellini (4), los cuales no gozaron de mucha trascendencia debido al intento fallido de Eaton con cerdos cuando trató de reproducir la conversión *in vivo* a formas bacilares (9).

En la actualidad, cuando ya se cumplen 20 años desde el primer aislamiento de *H. pylori* por Marshall y Warren, el significado biológico y clínico de las formas cocoides sigue siendo motivo de discrepancia entre investigadores. Los avances tecnológicos han posibilitado un mejor nivel experimental para dar respuesta a las cuestiones que se plantean entorno a estas formas cocoides. Pese a todo, los resultados siguen equilibrando la balanza y futuros trabajos deberán discernir sobre el posible papel fisiopatológico de estas formas no cultivables.

## Referencias

1. Benaissa M *et al.* Changes in *Helicobacter* ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. *Infection and Immunity*. 1996;64:2331-2335.
2. Bode G, Mauch F y Malferttheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiology and Infection*. 1993; 111:483-490.
3. Brenciaglia M.I, Fornara A. M, Scaltrito M.M y Dubini F. *Helicobacter pylori*: cultivability and antibiotic susceptibility of coccoid forms. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000; 13:237-241.
4. Cellini, L *et al.* Coccoid *H. pylori* non culturable *in vitro* reverts in mice. *Microbiology and Immunology*. 1994; 38(11):843-50.
5. Cellini, L. Coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *The Journal of Infection Diseases*. 1996; 173(5):1288-1289.
6. Chan, W-Y, *et al.* Coccoid forms of *Helicobacter pylori* in human stomach. *American Journal of Clinical Pathology*. 1994; 102:503-507.
7. Cole S. P, Cirillo D, Kagnoff M. F, Guiney D. G y Eckmann L. Coccoid and spiral *Helicobacter pylori* differ in their abilities to adhere to gastric epithelial cells and induce IL-8 secretion. *Infection and Immunity*. 1997; Feb: 843-846.
8. Costa, K *et al.* The morphological transition of *Helicobacter pylori* cells from spiral to coccoid is preceded by a substantial modification of the cell wall. *Journal of Bacteriology*. 1999; June:3710-3715.

9. Eaton K. A, Catrenich C. E, Makin K. M y Krakowka S. Virulence of coccoid and bacillary forms of *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *The Journal of Infection Diseases*. 1995; 171:459-462.
10. Figueroa G, Faundez G, Troncoso M, Navarrete P y Toledo M. S. Immunoglobuli G antibody response to infection with coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *Clinical and Diagnostic Laboratory. Immunology* 2002; 9(5):1067-71
11. Kusters J. G, Gerrits M. M, Van Strijp J. A. G y Vandenbroucke-Grauls C. M. J. E. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infection and Immunity*. 1997; Sep:3672-3679.
12. Lee A y O'Rourke J. Ultrastructure of *Helicobacter pylori* and possible relevance for pathogenesis. En: Goodwin C. S y Worsley B. W. *Helicobacter pylori: Biology and Clinical Practice*. 1993; Chapter 2:15-35
13. Mizoguchi H et al. Diversity in protein synthesis and viability of *Helicobacter pylori* coccoid forms in response to various stimuli. *Infection and Immunity*. 1998; Nov:5555-5560.
14. Nilius M, Ströhle A, Bode G y Malferteiner P. Coccoid like forms (CLF) of *Helicobacter pylori*. Enzyme activity and antigenicity. *Zbl. Bakt*, 1993; 280:259.272.
15. Nilsson, H et al. Effect of cold starvation, acid stress, and nutrients on metabolic activity of *Helicobacter pylori*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2002; Jan. 68(1):11-19.
16. Ren, Z. et al. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* can be viable. *Microbios*. 1999; 97:153-163.
17. Sisto F, Brenciaglia M.I, Scaltrito M. M y Dubini F. *Helicobacter pylori: ureA, cagA and vacA* expression during conversion to the coccoid form. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000;15(4):277-282.
18. Sörberg, M, Nilsson M, Hanberger H y Nilsson L.E.. Morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid form. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1996; 15:216-219.
19. Tominaga K, et al. Effect of culture conditions on morphological changes of *Helicobacter pylori*. *Journal of Gastroenterology*. 1999; 34:28-31(suppl 11).
20. Vijayakumari S, Khin M. M, Jiang B y Ho B. The pathogenic role of the coccoid form of *Helicobacter pylori*. *Cytobios* 1995; 82:251-260.
21. Wang, X. et al. Infection of BALB/c A mice by spiral and coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *Journal of Medical Microbiology*. 1996; 46:657-663.
22. Willen R, et al. Morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from spiral to coccoid form. Scanning (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) suggest viability. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2000;105(1):31-40
23. Zheng, P. Y, Hua J, Ng H. C y Ho B. Unchanged characteristics of *Helicobacter pylori* during its morphological conversion. *Microbios*. 1999:51-63.

## Coccoid forms of *Helicobacter pylori*: viable or degenerative forms

### Abstract

From the work on *Helicobacter pylori* coccoid forms, a much bigger controversy than the simple clinical study of this microorganism is inferred. It seems clear that there is a conversion between spiral forms and coccoid forms, which occurs both *in vivo* and *in vitro*. Several factors such as prolonged culture; physical and chemical stresses and antimicrobial agents induce this conversion. In this review we examine the points of view that have divided researchers working in this field into two well-defined groups. One group considers coccoid forms as a non-viable product of cellular degeneration and the other considere that these forms are viable structures: latent or resistance forms to face adverse environmental conditions. Such disagreement causes that questions concerning the link between disease transmission and these coccoid forms still remain unanswered.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, coccoid forms, viability, cultivability.