

Regulación de la respuesta inmune frente a la infección por *Helicobacter pylori*

Silvana Arenillas P.¹, Alex Godoy F.¹, Helly Einisman F.²,
Daniela García P.², Paul Harris D.³

Resumen

Frente a una infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), el huésped desarrolla una respuesta inmune que es inefectiva en eliminar la bacteria. El sistema inmune innato, juega un rol central procesando y presentando antígenos de *H. pylori*. La presencia de citoquinas reguladoras (IL-10 o IL-12) podrían modular una respuesta linfocítica (Th) tipo 1 estableciendo una gastritis crónica, o una respuesta Th2 con producción de anticuerpos y la erradicación de la bacteria. IFN- γ (respuesta Th1) podría mediar la inducción y la expresión de proteínas que pertenecen al complejo de histocompatibilidad tipo II (HLA-II) en células epiteliales, aumentando la adherencia de *H. pylori* al epitelio gástrico e induciendo apoptosis. IL-4 (respuesta Th2) podría aumentar la expresión del HLA-II, la producción de IgG e IgE, el crecimiento de células T. Finalmente estudios recientes se han focalizado en la inducción de apoptosis celular como un mecanismo de proliferación celular balanceada y como método de defensa del huésped frente a la infección por *H. pylori*.

(**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, respuesta linfocítica, infección, *H. pylori*, gastritis.)

Regulation of the immune response against infection caused by *Helicobacter pylori*

The host response against *H. pylori* infection is ineffective in eliminating the bacteria. The innate immune system plays a central role in processing and displaying antigens from *H. pylori*. Regulatory cytokines (IL10 and IL12) might regulate a T-lymphocyte (Th) response type 1, leading to a chronic gastritis or a Th2 response with antibody production and bacterial eradication. IFN- γ (Th1 response) might regulate the induction and expression of human leucocyte antigen-IIs (HLA-II) in epithelial cells, increasing *H. pylori*'s adherence to the gastric epithelium and inducing apoptosis. IL-4 (Th2 response) might increase the expression of HLA-II, IgG, IgE viability and stimulation of T-cell growth. Finally recent studies are focussed on cellular apoptosis induction as a cellular growth control and as a defense response of the host to *H. pylori* infection.

(**Key words:** *Helicobacter pylori*, lymphocytic response, *H. pylori*, infection, gastritis).

1. Licenciado en Ciencias Biológicas. Departamento de Pediatría y Centro de Investigaciones Médicas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.
2. Estudiante de Medicina. Departamento de Pediatría y Centro de Investigaciones Médicas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.
3. Médico. Departamento de Pediatría y Centro de Investigaciones Médicas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria Gram-negativa patógena del tracto gastrointestinal y es el principal agente etiológico de la gastritis crónica superficial y de la úlcera péptica¹. Los mecanismos por los cuales *H. pylori* infecta al ser humano aún son controversiales. Se sabe que el huésped desarrolla una respuesta inmune que es inefectiva en eliminar la bacteria, pero que puede tener un rol fundamental en la evolución de la infección hacia distintas formas clínicas tan variadas como una gastritis superficial leve a una ulceración gastroduodenal². En efecto, uno de los desafíos más notables en la investigación del *H. pylori* es la identificación de los factores del huésped o de la bacteria que den cuenta de la notable variación en la modalidad de evolución clínica.

Con la finalidad de contextualizar los distintos factores que juegan un rol en la infección y los cursos clínicos producidos por *H. pylori*, en la siguiente revisión se intenta resumir los avances más recientes, en relación a la respuesta inmune del huésped frente a la infección por *H. pylori* y las líneas de investigación actuales en dicha área.

RESPUESTA INFLAMATORIA INESPECÍFICA: CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

Desde que la persona es infectada por *H. pylori*, la bacteria puede persistir en el estómago por décadas, gatillando la respuesta del sistema inmune, que produce una reacción principalmente inflamatoria. La incapacidad de esta respuesta del huésped para lograr la erradicación de la bacteria no previene la instalación de una respuesta inflamatoria como parte de la reacción del huésped hacia el daño de parte o todo el tejido por algún agente externo. Una respuesta inflamatoria generalmente se genera por el reconocimiento inicial de la noxa o el agente externo, con el siguiente reclutamiento de células inflamatorias que contribuyen a esta defensa. En el curso normal de la inflamación, generalmente es eliminada la noxa y reparado el daño, si esto no ocurre y el daño continúa, la respuesta del huésped sigue con el persistente reclutamiento de células inflamatorias en el área. La naturaleza de la respuesta celular puede variar consi-

derablemente en diferentes circunstancias, cambiando las proporciones de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos (células T y B), linfocitos tipo "natural killer" (NK) y células del linaje de monocitos y macrófagos³.

La respuesta inflamatoria que se observa en la infección por *H. pylori* es una gastritis activa caracterizada por la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en la superficie del epitelio. En un porcentaje muy bajo esta gastritis evoluciona con los años a una gastritis atrófica, y en forma poco frecuente a un linfoma tipo MALT o un adenocarcinoma gástrico⁴. La infiltración de PMN juega un rol importante en la patogénesis del daño del epitelio ya que estas células tienen un efecto directo en la citotoxicidad liberando productos como agentes oxidativos y elastasa⁵.

En la búsqueda de patrones de respuesta del huésped frente a una infección por *H. pylori*, se ha encontrado que existe una amplia gama de factores que juegan un rol fundamental en la defensa del organismo frente a la bacteria, los cuales pueden generar distintas respuestas. De ellos, la interleuquina (IL)-8, una quimoquina perteneciente a la familia C-X-C, actúa como un quimioattractante en la inmunopatogénesis de la gastritis induciendo la migración de PMN frente a una infección por *H. pylori*⁵. También la producción de IL-8 está relacionado con la respuesta inmune innata y adaptativa frente a *H. pylori* lo que aumenta la permeabilidad celular, puede reclutar y activar neutrófilos, y aumentar la interacción de la bacteria con células de la lámina propia incluyendo macrófagos y células pertenecientes al linaje linfóide⁶. De la misma manera, citoquinas como IL-6 han estado asociadas con un incremento de su producción frente a la presencia de la bacteria induciendo una inflamación crónica, con una severa infiltración de PMN y células mononucleares (MNC)⁷⁻⁹. Efectos sistémicos también se han relacionado a la producción de mediadores inflamatorios como lo es el factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Estudios han demostrado que en pacientes infectados por *H. pylori* se presenta un aumento en la producción de TNF- α , lo que podría estar relacionado con un incremento significativo de IL-8 debido a una regulación positiva que existe sobre TNF- α e IL-1 bajo estas condiciones⁸⁻¹³ (figura 1).

El-Omar et al¹⁴ demostraron que existen

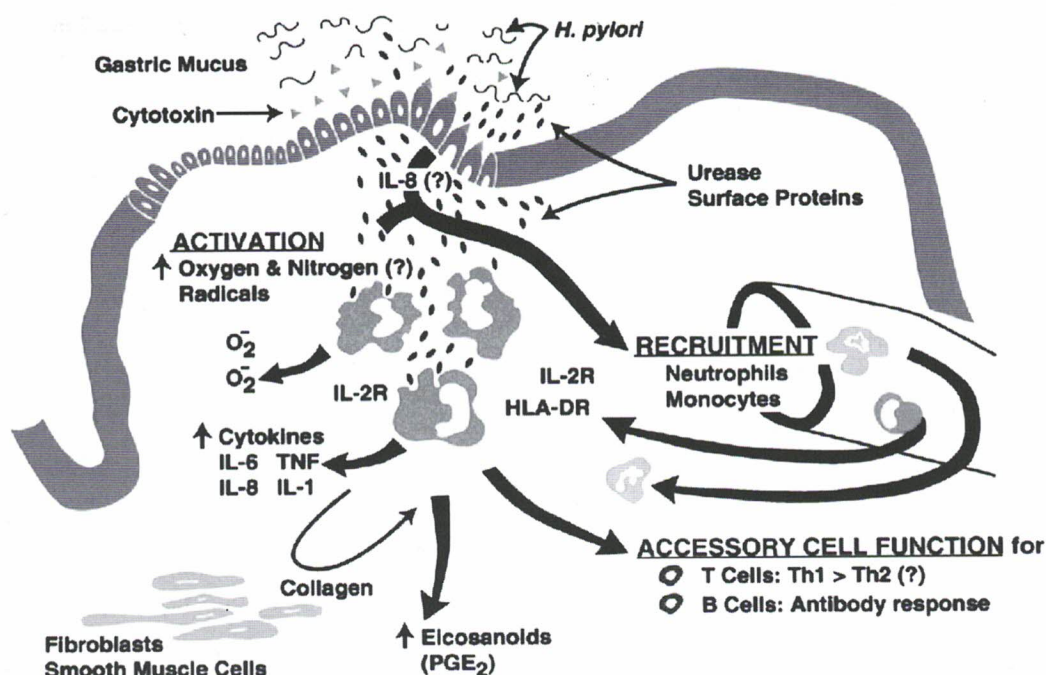


Figura 1. Diagrama que muestra la respuesta inmune del huésped frente a una infección por *H. pylori*. Los macrófagos juegan un rol central orquestando las etapas iniciales de la respuesta inmune. La liberación de IL-8 por las células epiteliales y posteriormente por los macrófagos, en conjunto con IL-1 β , IL-6 y TNF- α , actúan como principales agentes proinflamatorios que median la liberación de radicales libres, la activación de fibrogénesis, el aumento de prostaglandinas, el reclutamiento de más células y la función accesoria al presentar antígenos a los linfocitos T. (De: Harris P., Smith P.: Role of mononuclear phagocytes in *H. pylori*-associated inflammation. En: The immunobiology of *Helicobacter pylori*: from pathogenesis to prevention. P.B. Ernst, Michelti P., Smith P.D. (eds). Lippincott-Raven, New York, N.Y. 127-137; con autorización del autor).

polimorfismos en IL-1 β , los cuales pueden estar relacionados con la tendencia de algunas personas a presentar una respuesta de hipoclorhidria crónica y el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, ya que cambios en la secuencia de esta citoquina a nivel génico está relacionada a la capacidad de desarrollar atrofia gástrica. De esta manera, se ha sugerido, que una manera de disminuir el riesgo de desarrollar un cáncer gástrico podría estar enfocado en lograr una inhibición de la producción de IL-1 β ¹⁴.

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA T HELPER: IL-10 E IL-12

Los macrófagos, junto con las células dendríticas, células "natural killer" y mastocitos son participantes cruciales en el sistema inmune innato o no adaptativo, cuya liberación de citoquinas reguladoras es capaz de

inducir la respuesta de linfocitos T a una vía de predominio celular o de predominio humoral^{2,15}. La respuesta celular es mediada a través de citoquinas producidas por linfocitos T-helper tipo 1 (Th1) como son: el interferón (IFN)- γ , la IL-2 y el TNF- α , que, por tanto, promueven una reacción celular de hipersensibilidad retardada; mientras que las citoquinas tipo Th2, tales como el factor de crecimiento tumoral (TGF), IL-4, IL-5 e IL-13, promueven una respuesta de tipo humoral^{2,8}. Las células T nativas retienen el potencial para diferenciarse en cada uno de los 2 tipos de respuesta. Sin embargo, la estimulación crónica antigénica puede llevar a una respuesta que predomine en algún sentido (Th1 o Th2). Los linfocitos T forman parte de un complejo mecanismo que afecta el balance entre aumentar o disminuir la inflamación. Un linfocito T (CD4⁺), no diferenciado (Th0), se puede diferenciar en dos vías: Th1 y Th2, por la secreción dife-

rencial de citoquinas predominantemente IL-10 e IL-12. El compromiso de un linfocito Th0 hacia alguna de las vías de respuesta, puede ser influido en una forma sustancial por la presencia de citoquinas en la mucosa al momento de la presentación antigénica. Así, la presencia predominante de IL-12 favorecerá una respuesta Th1 y la presencia de IL-10 favorecerá una respuesta Th2 (figura 2). Estudios inmunológicos en humanos, ratones y en *macacus rhesius* demostraron que en la mucosa gástrica frente a una infección aguda por *H. pylori* se produce un aumento de la presencia de linfocitos T CD4+ y CD8+ que producen IL-2, IFN- γ , TNF- α y MIP-1. En cambio se observó una disminución en linfocitos productores de IL-4 e IL-13. Estos hallazgos sugieren que la infección aguda induce mayormente una respuesta proinflamatoria y que durante la gastritis crónica por *H. pylori*, linfocitos CD4+ y CD8+ que tienen un fenotipo Th0 o Th1 infiltran la mucosa gástrica¹⁶⁻¹⁸.

IL-12 es producida principalmente por macrófagos y monocitos después de la estimulación con antígenos bacterianos como

una medida de defensa del huésped en contra de bacterias, productos de bacterias o parásitos intracelulares, y puede jugar un rol importante en el inicio de la cascada inflamatoria (figura 2)¹⁹.

En los últimos años con el objeto de buscar patrones de citoquinas en la respuesta inmune del huésped frente a una infección por *H. pylori*, se han estudiado cuales citoquinas podrían regular la diferenciación de Th0. Dentro de ellas IL-10 e IL-12 son las más estudiadas. IL-10 es característica de una respuesta Th2, antiinflamatoria, que debería regular negativamente un aumento de la respuesta proinflamatoria o inhibir la diferenciación Th1. Por lo tanto, existe la posibilidad de que IL-10 pueda ser un factor dominante en el control de la gastritis por *H. pylori*, siendo la producción de IL-12 y por lo tanto IFN- γ anulada por células accesorias^{15,19,20}. De la misma manera, otros autores demostraron que IL-10 puede inhibir la producción de citoquinas como TNF- α e IL-1 y estaría asociada con la severidad de la inflamación²¹. Por medio del uso de ratones knock out (KO) IL-10 -/- se propuso que el

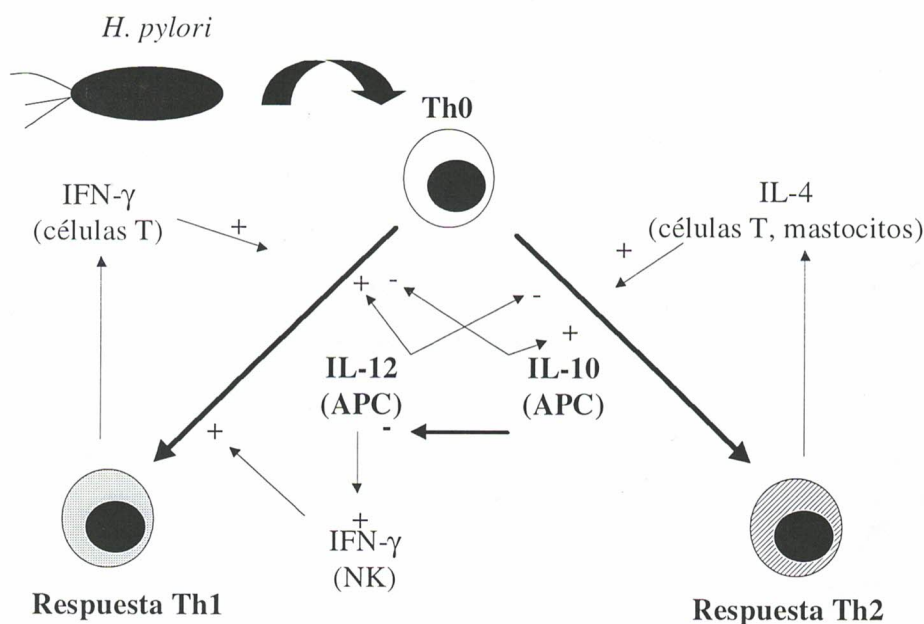


Figura 2. Regulación de la respuesta T helper frente a una infección por *H. pylori*. En este esquema se representan los dos caminos que en los cuales las células T nativas (Th0) pueden diferenciarse ya sea por una vía celular (Th1) o vía humoral (Th2). Esta diferenciación del linfocito, hacia una u otra vía puede estar mediado por la secreción de citoquinas característica de cada respuesta. IL-10 inhibe el desarrollo de una respuesta Th1, dejando sin contraregulación la diferenciación a una respuesta Th2. IL-12 favorece una respuesta tipo Th1 o celular, e inhibe una respuesta Th2. Th: respuesta linfocítica de ayuda.

aumento de la secreción de esta citoquina podría ser un intento por controlar la inflamación¹⁵.

Sin embargo, la investigación acerca de la respuesta inmune del huésped no ha estado sólo centrada en la caracterización de citoquinas, sino en observar cierta dinámica entre ellas comparando su secreción en distintos pacientes. Dentro de estos estudios se ha comparado la expresión tanto de IL-10 vs IL-12, en pacientes adultos y pediátricos, infectados con gastritis o úlcera, frente a pacientes normales. Dichos estudios sugieren que pacientes infectados por *H. pylori* presentan mayores concentraciones de IL-12 vs IL-10, en cambio, en pacientes no infectados se observó mayor expresión de IL-10 vs IL-12^{9,19,20,22}, sugiriendo que la respuesta inmune de niños y adultos frente a una infección por *H. pylori* sigue una vía Th1 principalmente. Este aumento de IL-12 es directamente proporcional al grado de gastritis que se observa y por lo tanto a la inflamación de la mucosa gástrica. Esta diferencia en la secreción de esta citoquina frente a pacientes *H. pylori*-positivos en comparación a pacientes *H. pylori*-negativos puede indicar un rol importante de esta citoquina frente a una gastritis producida por *H. pylori*^{9,22} (figura 2).

RESPUESTA LINFOCÍTICA ESPECÍFICA: IL-4 E IFN- γ

En los últimos años ha adquirido una gran importancia el rol de IFN- γ e IL-4 frente a la infección por *H. pylori*. Células CD4+ y CD8+ del antro de pacientes con gastritis por *H. pylori*, producen altas concentraciones de IFN- γ en comparación con IL-4^{16,18,23,24}. Estudios realizados por Smythies et al²⁵ en ratones KO para IFN- γ e IL-4, mostraron que en animales IFN- γ -/-, frente a una infección por *H. pylori*, presentaron significativamente menos gastritis que en ratones "wild type" (silvestres) y que ratones KO para IL-4 presentaban el mayor nivel de gastritis histológica sugiriendo que en este modelo animal, infectado por la cepa humana de *Helicobacter*, se produce una respuesta de predominio Th1²⁵. Un posible mecanismo del efecto de IFN- γ producido por las células Th1 durante la gastritis por *H. pylori*, podría ser mediado por la inducción y regulación de la expresión de proteínas que pertene-

cen al complejo de histocompatibilidad tipo II en células epiteliales, lo cual puede aumentar la adherencia de *H. pylori* al epitelio gástrico e inducir apoptosis^{6,16,22,23}.

Estudios *in vitro* sugieren que bajo estimulación antigénica por *H. pylori*, IL-4 tiene una acción sobre las células B en reposo aumentando la expresión del mecanismo de histocompatibilidad tipo II y un aumento en la producción de IgG e IgE por la población de células B estimulados por lipopolisacáridos. Además, IL-4 ha demostrado un incremento en la viabilidad y estimulación del crecimiento de células T normales y algunas líneas de células T⁷. Se puede plantear, que una vacuna que logre inducir una respuesta Th2 efectiva, puede asociarse a la prevención o erradicación de la bacteria.

APOPTOSIS

El efecto que tiene *H. pylori* en la mucosa gástrica no se centra solo en producir una respuesta inflamatoria, sino que también en la inducción de apoptosis celular. Con el fin de mantener estable el número de células gástricas epiteliales, y mantener una proliferación celular balanceada, existe la muerte programada de células (apoptosis), la cual también se presenta como mecanismo de defensa sobre infecciones bacterianas y virales.

Fas es una proteína de transmembrana, la cual cuando es expresada se une específicamente a su ligando (FasL) produciendo una cascada de eventos que resultan con la apoptosis celular²⁶. Estudios realizados por Houghton et al²⁶ han demostrado la asociación de Fas y el nivel de apoptosis en una infección por *H. pylori*. La vía podría ser regulada tanto a nivel de este receptor como de su ligando (FasL) como por la expresión de IL-1, IL-2, INF- γ y principalmente TNF- α lo cual sugiere un posible rol de Fas en la patogénesis de la úlcera^{4,26} (figura 3).

También la apoptosis ha estado asociada con la activación de caspasas, específicamente la caspasa-3, la cual es conocida como una pieza clave dentro de la cascada apoptótica, ya que esta proteína activa las DNAsas citoplasmáticas, las cuales subsecuentemente migran al núcleo y degradan el DNA^{27,28}. Un mecanismo propuesto por Kim et al.²⁸, sugiere que el aumento en la secre-

Apoptosis

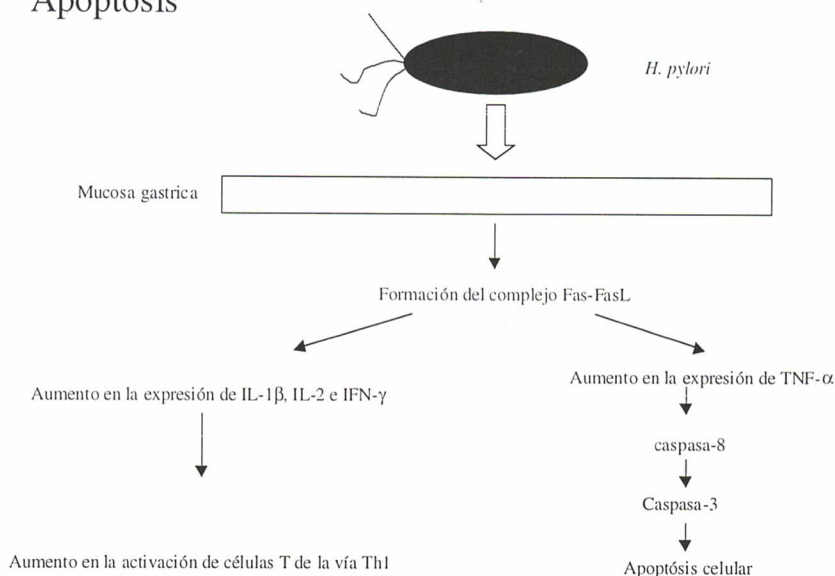


Figura 3. Diagrama de flujo que muestra la cascada de reacciones que existiría frente a una infección por *H. pylori*, con el resultado de apoptosis celular. La presencia de *H. pylori* en la mucosa gástrica induciría la unión de la proteína Fas con su ligando (FasL) formando un complejo que aumentaría la expresión de IL-1β, IL-2, IFN-γ y por lo tanto una respuesta tipo Th1. De la misma manera la formación de este complejo aumentaría la expresión de TNF-α, el cual mediado por la acción de la caspasa-8 y caspasa-3 inducirían la apoptosis celular.

ción de TNF-α debido a la infección de la mucosa gástrica por *H. pylori*, contribuiría al aumento de la apoptosis celular y la actividad de la caspasa-3, vía la activación de la caspasa-8. De igual manera la activación de células T, especialmente del tipo Th1, por esta infección que expresan FasL, y el sistema Fas-FasL, aumentarían la apoptosis^{27,30} (figura 3).

Estudio *in vitro* en células del epitelio gástrico humano demostraron que bajo una estimulación con *H. pylori*, no todas las células entran en una fase apoptótica, paradójicamente existen algunas que poseen algún grado de resistencia a este cambio. Sirin H. *et al*³¹, demostraron que las células que poseen un fenotipo de resistencia a la apoptosis se encuentran detenidas entre las fases G1 a S. En esas células se observó una disminución en la concentración de p27^{kip1}, una quinasa inhibidora dependiente de ciclina, la cual fue asociada a la vez con la disminución del crecimiento celular.

CONCLUSIONES

La respuesta inmune local, aun cuando corresponde a una compleja red de interacción y es sólo parcialmente entendida, se postula como un modelo de respuesta inmune frente a esta bacteria, en donde *H. pylori* secreta diferentes proteínas (CagA, VacA, entre otras. Algunos de estos productos interactúan con las células epiteliales del estómago, estas responden liberando IL-8, lo que permite que se inicie el reclutamiento de neutrófilos. Simultáneamente la bacteria libera VacA, una potente toxina que altera morfológicamente y también funcionalmente el epitelio, aumentando la permeabilidad celular y permitiendo que ciertas sustancias, entre las cuales podría estar la ureasa, penetren en la célula. Posteriormente estos antígenos son reconocidos por macrófagos, gatillando la respuesta proinflamatoria. *H. pylori* también activaría a células NK por medio de la producción de IFN-γ, el cual

estaría regulado de manera positiva, al igual que IL-12. En cambio IL-10 e IL-4 estarían reguladas de manera negativa, respondiendo el huésped, por medio de una vía Th1. La producción local de IFN- γ aumentaría la expresión del sistema de histocompatibilidad tipo II induciendo la apoptosis celular.

A pesar de que el conocimiento científico y médico acerca del modo de actuar del huésped frente a la infección por *H. pylori* ha progresado en los últimos años, todavía quedan grandes desafíos y preguntas por responder sobre los aspectos moleculares de la respuesta inmune del huésped frente a una infección por *H. pylori*.

REFERENCIAS

1. Walker MM, Crabtree JE: *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of duodenal ulceration. Ann N Y Acad Sci 1998 Nov 17; 859: 96-111.
2. Harris PR, Smythies LE, Smith PD, and Dubois A: Inflammatory cytokine mRNA expression during early and persistent *Helicobacter pylori* infection in nonhuman primates. J Infect Dis 2000; 181: 783-6.
3. Bamford Kathleen B: Chronic gastrointestinal inflammation. FEMS Immunol Med Microbiol 1999; 24: 161-8.
4. Harris P, Guiraldes E: Algunos aspectos epidemiológicos del cáncer gástrico y su relación con *Helicobacter pylori* en Chile. Rev Chil Pediatr 1996; 67: 87-91.
5. Hofman V, Ricci V, Galmiche A, et al: Effect of *Helicobacter pylori* on polymorphonuclear leukocyte migration across polarized T84 epithelial cell monolayers: role of vacuolating toxin VacA and cag pathogenicity island. Infect Immun 2000; 68: 5225-33.
6. Meyer F, Wilson K, James SP: Modulation of innate cytokine responses by products of *Helicobacter pylori*. Infect Immun 2000; 68: 6265-72.
7. Agnihotri N, Bhasin D.K., Vohra H, Ray P, Singh K, Ganguly NK: Characterization of lymphocytic subset and cytokine production gastric biopsy samples from *Helicobacter pylori* patients. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 704-9.
8. Harris P, Godoy A, Guiraldes E: Análisis inmunológico de la patogenia en la infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades asociadas. Gastr Latinoam 2000; 11: 39-50.
9. Karttunen RA, Karttunen TJ, Yousfi MM, El-Zimaity H MT, Graham DY, El-Zaatari FAK: Expression of mRNA for Interferon-Gamma, Interleukin-10, and Interleukin-12 (p40) in normal gastric mucosa and mucosa infected with *Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 22-7.
10. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J: Expression of cytokine mRNA in gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 1153-9.
11. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JI: Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. Gut 1991; 32: 1473-7.
12. Crabtree JE, Peichl P, Wyatt JI, Stachl U, Lindley IJD: Gastric interleukin-8 and IgA IL-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. Scand J Immunol 1993; 37: 65-70.
13. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hock FJ, van Deventer SJH, 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.
14. El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404: 398-402.
15. Sutton P, Kolesnikow T, Danon S, Wilson J, Lee A: Dominant nonresponsiveness in *Helicobacter pylori* infection is associated with production of interleukin 10 but not gamma interferon. Infect Immun 2000; 68: 4802-4.
16. Sommer F, Faller G, Konturef P, et al: Antrum- and corpus mucosa-infiltrating CD4⁺ lymphocytes in *Helicobacter pylori* gastritis display a Th1 phenotype. Infect Immun 1998; 66: 5543-6.
17. Mattapallil JJ, Dandekar S, Canfield DR, Solnick JV: A predominant Th1 type of immune response is induced early during acute *Helicobacter pylori* infection in rhesus macaques. Gastroenterol 2000; 118: 307-15.
18. Mohammadi M, Nedrud J, Redline R, Lycke N, Czinn SJ: Murine CD4 T-cell response to *Helicobacter pylori* infection: Th1 cells enhance gastritis and Th2 cells reduce bacterial load. Gastroenterol 1997; 113: 1848-57.
19. Bauditz J, Ortnier M, Bierbaum M, Niedobitek G, Lochs H, Schreiber S: Production of IL-12 in gastritis relates infection with *Helicobacter pylori*. Clin Exp Immunol 1999; 117: 316-23.
20. Hilda N, Shimoyama T. Jr, Neville P, et al: Increased expression of IL-10 and IL-12 (p40) mRNA in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa: relation to bacterial cag status and peptic ulceration. J Clin Pathol 1999; 52: 658-64.
21. D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G: Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon γ -production by suppressing natural killer cell stimulatory fac-

- tor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med* 1993; 178: 1041-8.
22. Haeberle HA, Kubin M, Bamford KB, et al: Differential stimulation of interleukin-12 (IL-12) and IL-10 by live and killed *Helicobacter pylori* in vitro and association of IL-12 production with gamma interferon-producing T cell in human gastric mucosa. *Infect Immun* 1997; 65: 4229-35.
23. Karttunen R, Karttunen T, Ekre H-PT, MacDonald TT: Interferon gamma and interleukin 4 secreting cells in the gastric antrum in *Helicobacter pylori* positive and negative gastritis. *Gut* 1995; 36: 341-5.
24. Lindholm C, Quiding-Järbrink M, Lönnroth H, Hamlet A, Svennerholm A-M: Local cytokine response in *Helicobacter pylori*-infected subjects. *Infect Immun* 1998; 66: 5964-71.
25. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, Harris PR, Ghiara P, Smith PD: *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not INF- γ , gene-deficient mice. *J Immunol* 2000; 165: 1022-9.
26. Houghton J, Macera-Bloch LS, Harrison L, Kim KH, Korah RM: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 β up-regulate gastric mucosal Fas antigen expression in *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 2000; 68: 1189-95.
27. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS, Kim CY: Apoptosis of human gastric epithelial cells via caspase-3 activation in response in *Helicobacter pylori* infection: possible involvement of neutrophils through tumor necrosis factor α and soluble fas ligands. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 40-8.
28. Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S: A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature* 1998; 391: 43-0.
29. Bamford KB, Fan X, Crowe SE, et al: Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. *Gastroenterol* 1998; 114: 482-92.
30. Wang J, Fan X, Lindholm C, et al: *Helicobacter pylori* modulates lymphoepithelial cell interactions leading to epithelial cell damage through Fas/Fas ligand interaction. *Infect Immun* 2000; 68: 4303-11.
31. Shirin H, Sordillo EM, Kolevska TK, et al: Chronic *Helicobacter pylori* infection induces an apoptosis-resistant phenotype associated with decreased expression of p27^{Kit1}. *Infect Immun* 2000; 68: 5321-8.

AVISO A LOS AUTORES

Se recuerda a los autores que los artículos publicados en otro idioma en revistas extranjeras pueden ser propuestos para publicación secundaria si se ajustan a las recomendaciones del Comité Internacional de Revistas biomédicas, *Rev Chil Pediatr* 1999; 70 (2): 145-161