

Modelos Animales para el Estudio de la Infección por el Género *Helicobacter* en Humanos

Abelardo Morales Briceño, Víctor Bermúdez.

Departamento de Patología Veterinaria Facultad de Ciencias Veterinarias Universidad Central de Venezuela. Maracay, Estado Aragua, Venezuela.

Resumen

El uso de los modelos animales para el estudio de la Helicobacteriosis ha sido amplio a nivel mundial, lo cual ha permitido grandes avances en cuanto al conocimiento de la infección y patogenia de *Helicobacter* especies en la enfermedad gástrica humana. El objetivo de este trabajo fue revisar los modelos animales para el estudio de Helicobacteriosis en humanos. En la literatura existen modelos específicos para *H. pylori* utilizando *Mustela furo*, *Mus musculus*, *Hapalemur aureus* y *Sus scrofa* inclusive cerdos gnotobioticos; logrando colonización en 100% de las inoculaciones vía gastrointestinal. Estos modelos son una gran herramienta para la evaluación terapéutica de fármacos. En el país no contamos con muchos de los animales señalados lo cual es una gran limitante. Es importante destacar que se han reportado en el país infecciones naturales por *Helicobacter* especies en caninos, equinos y cerdos, siendo un potencial amplio de investigación. Los modelos animales utilizando equinos atletas son de gran importancia ya que permite conocer el impacto del estrés del entrenamiento, ejercicio y la colonización de *Helicobacter*. El cerdo por su condición anatómica presenta mucha similitud con el humano siendo el modelo de elección para el estudio de la infección por *Helicobacter* y su interacción con otros agentes patógenos virus-bacteria.

Palabras Clave: Helicobacteriosis, modelos experimentales, *Helicobacter sp.* *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon* 2008; 39(1):30-33. Recibido 29 Diciembre 2007, Aceptado 21 Enero 2008.

Introducción

Helicobacter pylori y organismos asociados a *Helicobacter* (HLO: *Helicobacter* like organisms), son microorganismos espiralados-curvos o coccoides, Gram negativos, habitantes de las glándulas gástricas, células parietales y del moco estomacal. Estas bacterias están asociadas a enfermedad inflamatoria y ulceración de la mucosa gástrica (gastritis aguda, gastritis crónica, ulceración gástrica y gastropatías). El número de especies del género *Helicobacter* rápidamente se ha expandido desde la pasada década (Fox, 2002). El género ahora incluye por lo menos 24 nombres formales de especies, así como existen numerosas especies de *Helicobacter* esperando por su identificación formal (Fox, 2002). Ellos han sido clasificados en base a su secuencia 16rRNA, DNA hibridización y su morfología en microscopia electrónica en especies de *Helicobacter* Gástricas: *Helicobacter mustelae*, *H. felis*, *H. bizzozeronii*, *H. salomonis*, *H.*

heilmannii, *H. acinonychis*, *H. nemestrinae*, *H. suncus*, *Candidatus Helicobacter bovis*, *Candidatus Helicobacter suis*, *Gastrospirillum suis* y especies de *Helicobacter* Enterohepáticas: *Helicobacter hepaticus*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. pametensis*, *H. pullorum*, *H. canadensis*, *cholecystus*, *H. mesocricetorum*, *H. rodentium*, *H. typhlonicus*, *H. muridarum*, *H. flexispira*, *H. bilis*, *H. trogontum*. La patogénesis de la virulencia de *H. pylori*- HLO se sustenta en la presencia de dos subunidades compuestas de UREASA (564 kDa) y un porcentaje total de proteína celular (2%) que se asocia con fallas en el efecto buffer del moco, acúmulo excesivo de Amoníaco y fallas del metabolismo de éste, por las células gástricas. La presencia de flagelos en el *Helicobacter* indican que la motilidad juega un papel fundamental en la colonización de esta bacteria en las células gástricas (Solnick and Schauer, 2001). La adherencia de *Helicobacter* a la mucosa gástrica, previa a la colonización

intracelular gástrica se conoce que ocurre pero se desconocen los mecanismos envueltos. Sin embargo, la bacteria posee aglutininas que pueden ser inhibidas por proteasas, calor y tripsina. La presencia de Lipopolisacáridos (LPS) capsulares ha sido observado en *H. pylori*. Aunque este aspecto no ha sido definido en la virulencia del género *Helicobacter*, se acepta el rol que juega el LPS en combinación con los antígenos de las células del huésped para evadir y regular la respuesta inmune contra *Helicobacter*, favoreciendo así la colonización e infección crónica de esta importante bacteria (Solnik and Schauer, 2001). El uso de los modelos animales para el estudio de la Helicobacteriosis ha sido amplio a nivel mundial, lo cual ha permitido grandes avances en cuanto al conocimiento de la epidemiología, infección y patogenicidad de *Helicobacter* especies en la enfermedad gástrica humana. El objetivo de este trabajo fue revisar los modelos animales para el estudio de Helicobacteriosis en humanos y sus posibles aplicaciones.

Materiales y Métodos

En la literatura han sido descritos modelos animales experimentales específicos para *H. pylori* y otras *Helicobacter* (HLO) específicos por especies. Los hurones o ferrets (*Mustela furo*), han sido ampliamente utilizados para la infección por *H. mustelae* con 99% de colonización exitosa a su vez se logró colonización de *H. pylori* con 50% de colonización proveniente de aislados humanos (Dubois, 1998). En ratones y ratas de laboratorio (*Mus musculus*) son los de mayor uso y aplicación principalmente en la terapéutica. Los ratones y ratas son colonizados por *H. muridarum*, *H. mustelae*, *H. felis*, *H. heilmannii*, e inclusive *H. pylori* con 100% de colonización. Primates no humanos: son de gran importancia por las características genéticas e inmunológicas con los humanos. Los lémures (*Hapalemur aureus*) han sido ampliamente utilizados, seguidos por el mono rhesus (*Macaca mulatta*), el mono japonés (*Macaca fuscata*) e inclusive chimpancé (*Pan troglodytes*),

principalmente con *H. pylori* y en la antibióticoterapia (Dubois, 1998). El modelo animal del canino y felino también ha sido utilizado para las infecciones por *H. pylori*, *H. felis* y *H. heilmannii* con buenos resultados 99% de colonización en infecciones experimentales (Dubois, 1998). El cerdo (*Sus scrofa*) inclusive cerdos gnotobioticos han sido usados ampliamente ya se han logrado 100% de colonización en inoculaciones vía oral, de *H. pylori* y *H. heilmannii* (Dubois, 1998, Krakowka and Ellis 2006). También se ha ampliado su uso en nuevas terapias para el tratamiento de *H. pylori*.

Planteamos el modelo del cerdo para establecer la interacción de bacterias del género *Helicobacter* con agentes virales como: coronavirus, circovirus, pestivirus, entre otros, en el desarrollo de úlceras gástricas, es decir la interacción virus-bacterias en la ulcerogénesis gástricas. A la vez el modelo experimental del cerdo, nos permite estudiar la carcinogénesis gástrica asociada a la infección por *H. pylori* y HLO. El desarrollo de tumores asociados a la infección crónica por *H. pylori* ha sido reportada asociada a una hiperplasia del tejido linfóide asociado a mucosa (MALT), reseñados pólipos gástricos, linfomas y adenocarcinomas gástricos. Varios estudios han asociado la inflamación y citocinas a la carcinogénesis (Kountouras y col. 2007). El aumento de la producción de IL-1b inducida por *H. pylori* e hipoclorhidria se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico. Además, el TNF- α xenografted promueve la metástasis de las células del cáncer gástrico humano. Ha sido propuesta la activación de las factor kB nuclear (NF-kB), una característica distintiva de respuestas inflamatorias que con frecuencia se detectan en los tumores (Nardone y col. 2007). En la literatura no está descrito el modelo animal del caballo atleta que planteamos en este trabajo pueda ser el modelo experimental para el estudio de la Helicobacteriosis en el atleta de alta competencia. Caballos bajo condiciones rigurosas de entrenamiento a nivel de hipódromos son importantes por la similitud con atletas humanos en deportes de alta

exigencia y su impacto en el desempeño atlético. En todos los casos se han logrado colonizar el 100% de los animales inoculados logrando vía gastrointestinal.

Resultados

Los modelos animales experimentales para el estudio de la Helicobacteriosis y HLO, se basan en carnívoros (caninos y felinos), roedores (ratones y ratas de laboratorio), mustélidos (hurón), primates no humanos y omnívoros (cerdo).

El modelo del cerdo permite estudiar la carcinogénesis gástrica asociada a la infección por el género *Helicobacter*.

Planteamos el modelo de equino atleta para el humano de alta competencia y su rendimiento atlético en infecciones por *H. pylori*.

Discusión

En el país no contamos con muchos de los animales señalados lo cual es una gran limitante (hurones, primates no humanos experimentales). Tenemos limitaciones en la producción de cerdos gnotobioticos que son una gran herramienta de estudio de la infección por *H. pylori*. Estos modelos están limitados en Venezuela. Sin embargo los modelos murinos, de carnívoros utilizando colonias experimentales de caninos, el modelo del cerdo y el modelo del caballo atleta son una alternativa altamente factible para desarrollar en las condiciones de nuestro país. Los modelos animales utilizando equinos atletas son de gran importancia ya que permite conocer el impacto del estrés del entrenamiento, ejercicio y la colonización de *Helicobacter*. El cerdo por su condición anatómica presenta mucha similitud con el humano siendo el modelo de elección para el estudio de la infección por *Helicobacter*, su interacción con otros agentes patógenos virus-bacteria y la carcinogénesis gástrica. Es importante destacar que se han reportado en el país infecciones naturales por *Helicobacter* especies en caninos 87% (Polanco y col. 2006), y en caninos asintomáticos 47%, en equinos Pura Sangre de Carrera 91% (Contreras y col. 2007, Contreras y col 2006 y

Morales y col. 2006) y en cerdos, siendo un potencial amplio de investigación. En conclusión señalamos los modelos animales experimentales para el estudio de la Helicobacteriosis descritos en la literatura y planteamos el modelo animal experimental del caballo atleta y el modelo animal experimental del cerdo para el estudio de la carcinogénesis gástrica. El estudio de investigación multidisciplinaria que adelantamos en Venezuela junto a otros estudios internacionales contribuirá a dilucidar esta condición y su definición como promotor de inflamación y ulceración gástrica, como cofactor o iniciador de la carcinogénesis gástrica, y su valiosa información en relación con la Helicobacteriosis Humana.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (CDCH) PG 116631-06.

Referencias

1. Contreras M, García-Amado MA, Morales A, Bermúdez V, Devera M, Gueneau P. Detection of the Genus *Helicobacter* in Racehorses gastric mucosa. *Helicobacter* 2006; 4:1 411.
2. Contreras M, Morales A, García-Amado MA, Bermúdez V, Devera M, Gueneau P. Detection of the *Helicobacter*-like DNA in the gastric mucosa in Thoroughbred horses. *Letters in Applied Microbiology* 2007; 45 5 553-557.
3. Dubois A. Animal Models of *Helicobacter* Infection. *Laboratory Animals Science* December 1998; 48: 6 596-603.
4. Fox J. The non-*H. pylori* *Helicobacters*: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 2002; 50:273-283.
5. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D, Katsinelos P. New aspects of *Helicobacter pylori* infection involvement in gastric oncogenesis. *J Surg res* 2007 July; 27; 178.
6. Krakowka S. and Ellis J. Reproduction of severe Gastroesophageal Ulcers (GEU) in Gnotobiotic Swine Infected with Porcine *Helicobacter pylori*-like Bacteria. *Vet Pathol* 2006; 43:956-962.
7. Morales A, Bermúdez V, Devera M, Contreras M, García-Amado MA, Gueneau P. A multidisciplinary study of gastric ulcers in Thoroughbreds of Venezuela. *Vet Pathol* 2006; 43:5, 822.
8. Nardone G, Compare D, De Colibus P, De Nucci G, Rocco A. *Helicobacter pylori* and epigenetic mechanisms underlying gastric carcinogenesis. *Dig Dis.* 2007; 25 3:225-9.

9. Polanco R, Bermúdez V, Vivas I, Saldivia C, Saldivia V, Arevalo L. Lesiones gástricas asociadas a la presencia de bacterias del Género *Helicobacter* en caninos. *Revista Científica FCV-LUZ* 2006; 6:16, 585-592.
10. Solnick J and Schauer D. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan, 2001; 1:14, 59-89.

Autor Corresponsal: Abelardo Morales Briceño, Departamento de Patología Veterinaria Facultad de Ciencias Veterinarias Universidad Central de Venezuela. Maracay, Estado Aragua, Venezuela. E-mail: aamorales13@gmail.com.

Conflictos de Interés: No declarados.