

Evaluación de subpoblaciones linfocitarias en individuos seropositivos a *Helicobacter pylori*

Evaluation of lymphocyte subpopulations in seropositive individuals to *Helicobacter pylori*

M. Palacios Martínez^{1*}, O. Nájera Medina², M. González López³, K. Ramírez Navarro²,
P.C. Solís Chávez², E. M. Gutiérrez Cárdenas²

¹Departamento de Producción Agrícola y Animal, CBS. Unidad-Xochimilco, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calzada del hueso # 1100, Colonia Villa Quietud, Alcaldía Coyoacán. Ciudad de México, México. C.P. 04960. Tel: 5554837000 ext. 2124. Correo electrónico: monikapm@hotmail.com. ORCID: 0000-0001-67779918.

²Departamento de Atención a la Salud, CBS. Unidad-Xochimilco, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. onajera@correo.xoc.uam.mx, mgcard@correo.xoc.uam.mx, karina-navarro@live.com.mx, petri10@hotmail.com

³Departamento de Genética, Universidad Autónoma de la Ciudad de México. arconyqfb@yahoo.com.mx

*Autor de correspondencia

Resumen

Las infecciones por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) son consideradas un problema de salud pública debido a su alto índice de morbilidad en la población mexicana. Por ello, este trabajo está enfocado a la detección de anti- IgA-*H. pylori* por medio de la prueba de ELISA y la evaluación de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo en sangre periférica de población adulta de una zona rural del estado de Morelos. Se trabajó con 79 participantes adultos (edad de 42 ± 13.7 años), de los cuales 57% ($n = 45$) fueron seropositivos y 43% ($n = 24$) seronegativos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en leucocitos, ni en células efectoras, solo una pequeña tendencia a aumentar las células de memoria CD4+ y CD8+ en individuos seropositivos a *H. pylori*, así como una disminución en células CD8+ dobles positivos (CD8+CD45RA+CD45RO+, $p < 0.05$). Probablemente no existen diferencias relevantes debido a la capacidad de la bacteria para evadir la respuesta inmunológica.

Palabras clave: Linfocitos; células de memoria; células efectoras; *Helicobacter pylori*.

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infections are considered a public health problem due to its high morbidity rate in the Mexican population. Therefore, this work is focused on the detection of anti-IgA-*H. pylori* by ELISA blood test and the evaluation of lymphocyte subpopulations by flow cytometry in peripheral blood of adult population from a rural area of the state of Morelos. We worked with 79 adult participants (aged 42 ± 13.7 years), of which 57% ($n = 45$) were seropositive and 43% ($n = 24$) seronegative. No statistically significant differences were found in leukocytes, or effector cells, only a small tendency to increase both CD4+ and CD8+ memory cells, in *H. pylori* seropositive individuals, and a decrease in double positive CD8+ cells (CD8+CD45RA+CD45RO+, $p < 0.05$). There are probably no relevant differences due to the capacity of the bacterium to evade the immune response.

Keywords: Lymphocytes; memory cells; effector cells; *Helicobacter pylori*.

Recibido: 10 de mayo de 2021

Aceptado: 18 de octubre de 2021

Publicado: 02 de febrero de 2022

Cómo citar: Palacios Martínez, M., Nájera Medina, O., González López, M., Ramírez Navarro, K., Solís Chávez, P. C., & Gutiérrez Cárdenas, E. M. (2022). Evaluación de subpoblaciones linfocitarias en individuos seropositivos a *Helicobacter pylori*. *Acta Universitaria* 32, e3221. doi: <http://doi.org/10.15174/au.2022.3221>

Introducción

Las infecciones originadas por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) son consideradas un problema de Salud Pública debido a su alto índice de morbilidad, ya que afectan a un 50% de la población mundial (Chey *et al.*, 2017). Se considera que el estado socioeconómicamente bajo es el principal factor de riesgo de esta infección, lo cual implica una carencia de medidas de higiene en la población afectada (Bandy-Nacif *et al.*, 1999). El agente causal es una bacteria gram-negativa, microaerofílica, móvil, con forma espiral y única especie del género *Helicobacter* que posee múltiples flagelos unipolares envainados que le confieren movilidad y movimientos rápidos, originando alteraciones gástricas y duodenales en el huésped (Graham, 2014; Kusters *et al.*, 2006), las cuales con el tiempo pueden llegar a ser causantes de cáncer gástrico (Moreira & Garrido, 2013).

La infección por *H. pylori* es típicamente adquirida en la infancia temprana y es transmitida de persona a persona por medio de aerosoles, vía oral-oral o vía oral-fecal. La mayoría de los individuos infectados son asintomáticos y solo 5%-15% desarrollan complicaciones. La bacteria coloniza la mucosa no secretora de ácido del estómago y la parte alta del tracto intestinal, incluyendo el duodeno. Sobrevive en condiciones ácidas del estómago por la generación de amonio proveniente de la urea, el cual neutraliza la acidez gástrica alrededor de *H. pylori* (Satoh *et al.*, 2012).

La infección crónica es principalmente conocida como factor de riesgo para úlceras gástricas o duodenales y cáncer, por lo que ha sido catalogada como carcinógeno clase I por la Agencia Internacional de Estudio de Cáncer (Romi *et al.*, 2011).

La respuesta inmunológica innata ante la presencia de *H. pylori* es localizada y comienza desde la infiltración de neutrófilos, células dendríticas y macrófagos que reconocen a la bacteria por medio de los receptores tipo toll (TLR), para posteriormente dar paso a la presentación del antígeno a los linfocitos T (Mayer, 2000; Segal, 2005; Zhuang *et al.*, 2011).

Varios estudios reportan en personas infectadas que la respuesta inmunológica contra *H. pylori* es prevalentemente de tipo celular (Th1), con una alta participación de linfocitos TCD4+ y con alta producción de interferón gama (IFN- γ) secretado por las células localizadas en el sitio de daño (Romi *et al.*, 2011). También se ha señalado niveles elevados de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 e IL-18 (Moyat & Velin, 2014), donde algunas citocinas actúan como quimioatrayentes locales e inducen la infiltración de granulocitos, como los neutrófilos (Mahdi, 2013).

Por otra parte, también se ha reportado la presencia de la respuesta Th17 *in vitro* en respuesta a la secreción de peptidil prolil cis-trans-isomerasa de *H. pylori* (Amedei *et al.*, 2014). Al tratarse de epitelio de mucosa donde se lleva a cabo la infección, también se tiene la presencia de inmunoglobulinas como IgA, IgG e IgM, las cuales confieren protección al individuo contra la invasión bacteriana (Moyat & Velin, 2014).

Algunos estudios han descrito la función de las células Treg en gastritis originada por *H. pylori*, donde se les ha relacionado con inmunotolerancia, lo cual puede contribuir a la persistencia crónica de la bacteria y eventualmente al desarrollo de la patología gástrica (Romi *et al.*, 2011; Sun *et al.*, 2017). También existen otros mecanismos de evasión como la expresión de antígenos de Lewis en la superficie de *H. pylori* para poder camuflar a la bacteria entre los antígenos de la mucosa gástrica (Cava & Cobas, 2003).

El objetivo de este estudio fue detectar la seropositividad a *Helicobacter pylori* en una población rural del estado de Morelos, México. Para poder evaluar la proporción de poblaciones leucocitarias (monocitos, granulocitos y linfocitos), y subpoblaciones linfocitarias como células de memoria (CD3+CD45RO+, CD4+CD45RO+ y CD8+CD45RO+) y células efectoras (CD4+CD62L- y CD8+CD28-) en sangre periférica de adultos asintomáticos, con la finalidad de poder comprender mejor el comportamiento de la respuesta inmune ante este patógeno en una parte de la población mexicana, ya que en nuestro país no existen estudios similares al respecto.

Materiales y Métodos

Participantes y muestras de sangre

Se obtuvieron muestras de sangre periférica (5 ml) de 79 participantes adultos que no presentaban sintomatología, usuarios del centro de salud de Tlayacapan, Morelos, quienes fueron invitados para realizarse la detección de anticuerpos anti-*H. pylori* por medio de la prueba de ELISA y evaluar si a nivel de sangre periférica había cambios en los leucocitos y subpoblaciones linfocitarias por la presencia de la seropositividad. Los criterios de exclusión para todos los participantes fueron que presentaran algún tipo de enfermedad crónica o proceso infeccioso y que hubieran consumido algún tipo de antibiótico o antiparasitario previo al estudio.

Determinación de la presencia de anticuerpos anti-*H. pylori* por medio de ELISA directa

Para la detección de anticuerpos anti-IgA-*H. pylori* en el plasma, se tomó 1 ml de las muestras de sangre de todos los participantes y se centrifugó a 1500 rpm durante 5 min para obtener el plasma. Posteriormente, para determinar las concentraciones de anticuerpos anti-IgA-*H. pylori*, se utilizó un kit comercial para la realización de la prueba de ELISA directa (enzyme-linked immuno-sorbent assay, IgA Chemistry, DRG Instruments GmbH, Germany).

Para diferenciar a los participantes seropositivos de los seronegativos, se graficaron las medias de los valores del control negativo y de los tres estándares. Con estos valores se realizó una curva estándar (absorbancia contra concentración), y los valores de absorbancia obtenidos de cada participante fueron interpolados en esta curva. Se realizó la regresión lineal de la curva. El punto de corte fue de 15 DU/ml. Una muestra se consideró positiva si tenía un valor por arriba de 20 DU/ml, dudoso si su valor osciló entre 15 DU/ml y 20 DU/ml, y negativo si el valor fue menor a 15 DU/ml.

Tinción de células de sangre periférica

La sangre (5 ml) fue colectada en tubos (Becton Dickinson Vacutainer Systems, Franklin Lakes, NJ) con anticoagulante EDTA y procesada el mismo día de su obtención. Los fluorocromos que se emplearon fueron: fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE), proteína piridina cloridina (PerCP) y afidil colina (APC). La combinación de anticuerpos conjugados utilizados fue: FITC-anti-CD45/PE-anti-CD14; FITC-anti-CD45RA/PE-anti-CD45RO/PerCP-anti-CD3/APC-anti-CD4; FITC-anti-CD45RA/PE-anti-CD45RO/PerCP-anti-CD3/APC-anti-CD8; FITC-anti-CD4/PE-anti-CD62/PerCP-anti-CD3 y FITC-anti-CD8/PE-anti-CD28/PerCP-anti-CD3 (Becton Dickinson, San José CA). Cada combinación de anticuerpos (20 µl) fue incubada con 100 µl de sangre completa por 20 min en obscuridad a temperatura ambiente. Posteriormente a la incubación, la solución de lisis fue añadida a cada tubo para la eliminación de eritrocitos, y las células fueron lavadas con PBS. Las células fueron fijadas usando paraformaldehído al 1% (Nájera-Medina et al., 2017).

Análisis por citometría de flujo

Los datos fueron obtenidos y analizados usando el software FACSDiva y el citómetro de flujo modelo FACSCanto II (Becton Dickinson Immunocytometry Systems; San Jose, CA), calibrado con perlas CaliBRATE. En cada evento se analizaron 10 000 células. La región para el análisis de las proporciones de leucocitos y las diferentes subpoblaciones de linfocitos se realizó en base a forward-scatter, FL-3-scatter o FL-4-scatter para obtener la subpoblación deseada, y se realizaron gráficas de puntos de dos fluorescencias, como se muestra en la Figura 1 (Nájera-Medina et al., 2017).

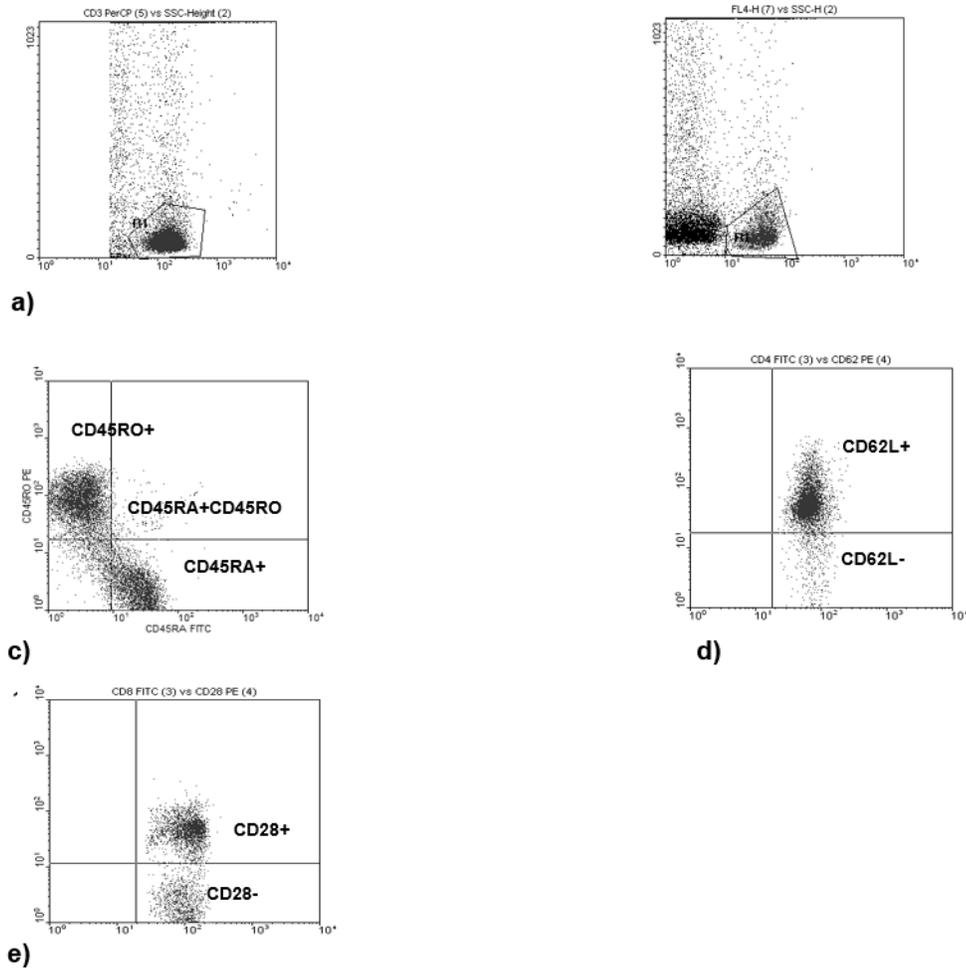


Figura 1. Gráficas y Regiones de puntos. a) y b) Regiones en FL-3-SSC y FL-4 para las subpoblaciones CD3+, CD4+ o CD8+; c) Dot Plot FL-1-FL-2 para definir células vírgenes y de memoria (CD45RA+ y CD45RO+); d) Dot Plot FL-1, FL-2 para definir células ayudadoras (CD4+CD62L-); e) Dot Plot FL-1-FL-2 para definir células citotóxicas (CD8+CD28-).

Fuente: Elaboración propia.

Análisis estadístico

Para el análisis de las subpoblaciones se determinaron por grupo de estudio la media o los porcentajes, así como el error estándar de cada población celular. Para hacer el análisis de varianza entre los grupos de estudio se utilizó el programa JMP y las diferencias estadísticas se definieron con la prueba t de student, la significancia estadística fue establecida cuando $p \leq 0.05$.

Resultados

Se trabajó con 79 participantes con una media de 42 ± 13.7 años, de los cuales el 65.8% ($n = 52$) fueron del sexo femenino y el 34.2% ($n = 27$) masculino. El 57% fueron positivos a IgA-anti-*H. pylori* y el 43% negativos. El grupo seropositivo estuvo conformado por 45 individuos, de los cuales 25 fueron mujeres y 20 hombres; el grupo seronegativo estuvo conformado por 34 personas (27 mujeres y 7 hombres) (Tabla 1). Cabe mencionar que los resultados obtenidos de las muestras analizadas son de sangre periférica, por lo que la respuesta inmunológica a evaluar fue sistémica no local, además de que los individuos no presentaban ningún signo o sintomatología de la enfermedad, solo eran usuarios del centro de salud antes mencionado, desconociendo el tiempo de evolución de la enfermedad. Por otra parte, tampoco se les hizo la detección de la presencia de la bacteria, debido a los recursos con los que se contaban para el presente trabajo.

Tabla 1. Características de los grupos de estudio.

Grupo	Sexo	Presencia de anticuerpos anti- <i>H. pylori</i>
Individuos ($n = 34$)	Femenino ($n = 27$)	Seronegativos
	Masculino ($n = 7$)	
Individuos ($n = 45$)	Femenino ($n = 25$)	Seropositivos
	Masculino ($n = 20$)	

n = número de muestra.

Fuente: Elaboración propia.

Subpoblaciones linfocitarias

En el análisis de los distintos tipos de leucocitos por citometría de flujo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en individuos seropositivos a *H. pylori* en comparación con los individuos seronegativos, ni por sexo (no se muestran esos resultados). Sin embargo, en los granulocitos se observó una tendencia a disminuir su porcentaje en los individuos seropositivos respecto a los individuos seronegativos ($74.3\% \pm 1.6\%$ vs. $78.2\% \pm 1.8\%$, $p < 0.09$) (Tabla 2); no obstante, en ambos grupos se encontraban por arriba de la normalidad (51%-68%), de acuerdo con estudios previos en sujetos con normo peso.

Tabla 2. Porcentaje. Datos expresados como media \pm error estándar; n = número de participantes.

Tipo celular	Individuos seronegativos n = 34	Individuos seropositivos n = 45
Linfocitos	12.1 \pm 1.3	14.5 \pm 1.1
Monocitos	7.0 \pm 0.4	7.3 \pm 0.4
Granulocitos	78.2 \pm 1.8	74.3 \pm 1.6

Fuente: Elaboración propia.

Células efectoras

Con respecto a las células efectoras, se encontró que los individuos seropositivos mostraron una disminución en el total de las células ayudadoras (CD4+CD62L-) con relación a los individuos seronegativos sin ser estadísticamente significativa (51.5% \pm 3.3% vs. 58.8% \pm 4.0%, $p < 0.18$). En lo que respecta a las células citotóxicas (CD8+CD28-), tampoco se encontró ningún cambio estadísticamente significativo entre los dos grupos de estudio (68.5% \pm 2.3% vs. 66.3% \pm 2.7%, $p < 0.54$, respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. Porcentajes de poblaciones de células ayudadoras (CD4+CD62L-) y citotóxicas (CD8+CD28-) en sangre periférica de individuos seronegativos y seropositivos.

Tipo celular	Individuos seronegativos n = 33	Individuos seropositivos n = 42
CD4+	70.1 \pm 2.6	71.2 \pm 2.3
CD4+CD62L-	58.8 \pm 4	51.5 \pm 3.5
CD8+	21.1 \pm 2.3	22.8 \pm 2
CD8+CD28-	66.3 \pm 2.7	68.3 \pm 2.3

Nota. Datos expresados como media \pm error estándar; n = número de participantes.

Fuente: Elaboración propia.

Células de memoria

El análisis de los linfocitos CD3+, CD4+ y CD8+ vírgenes (CD45RA+) y de memoria (CD45RO+) no presentaron diferencias estadísticas entre los dos grupos de estudio. Con relación a las células CD8+ dobles positivos (CD45RA+CD45RO+), se encontraron diferencias estadísticamente significativas, los individuos seropositivos las mostraban disminuidas con relación a los individuos seronegativos (15.5 \pm 4.8% vs. 31.5 \pm 6.6%, $p \leq 0.05$) (Tabla 4).

Tabla 4. Porcentajes en sangre periférica de células vírgenes (CD45RA+) y de memoria (CD45RO+) en individuos seronegativos y seropositivos a *H. pylori*.

Tipo celular	Individuos seronegativos n = 14	Individuos seropositivos n = 24	p
CD3+	12.0 ± 1.8	12.9 ± 1.4	0.68
CD3+CD45RA+	25.0 ± 3.9	27.4 ± 2.5	0.56
CD3+CD45RO+	49.3 ± 5.2	45.8 ± 3.9	0.60
CD3+CD45RA+CD45RO+	21.5 ± 4.7	20.9 ± 3.4	0.93
CD4+	5.3 ± 1.6	6.3 ± 1.1	0.61
CD4+CD45RA+	11.8 ± 3.1	10.7 ± 2.3	0.76
CD4+CD45RO+	63.1 ± 8	66.8 ± 5.8	0.70
CD4+CD45RA+CD45RO+	26.5 ± 6.7	13.6 ± 4.5	0.09
CD8+	5.0 ± 0.9	4.6 ± 0.7	0.79
CD8+CD45RA+	10.4 ± 3.8	9.9 ± 2.7	0.90
CD8+CD45RO+	60.7 ± 8.6	64.9 ± 6.2	0.69
CD8+CD45RA+CD45RO+	31.5 ± 6.6	15.5 ± 4.8*	0.05

Nota. Datos expresados como media ± error estándar; *Diferencia estadística entre los grupos de estudio; *Diferencia estadística $p \leq 0.05$; n = número de participantes.

Fuente: Elaboración propia

Discusión

Este estudio estuvo encaminado a evaluar los cambios que se presentan en las poblaciones de leucocitos y células funcionales, como son las células efectoras y de memoria, en individuos mexicanos con seropositividad a *H. pylori*. Hasta el momento, en población mexicana de una localidad específica, no habían existido estudios similares que evalúen dichos cambios en circulación periférica, con el objetivo de entender más los procesos inmunológicos desarrollados en individuos seropositivos, pudiendo así contribuir en estudios a futuro acerca de este tema.

En estos resultados se observó que el 57% de los participantes fueron seropositivos a *H. pylori*, sin manifestar ninguna sintomatología. En el análisis de las células de la inmunidad innata, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los seronegativos y seropositivos. Algunos autores han señalado que la infección de la mucosa gástrica se acompaña por una exacerbada infiltración de leucocitos en el sitio de daño (específicamente neutrófilos) (Stubljár, 2015). En el presente trabajo, la detección de las células inmunes se realizó en sangre periférica sin encontrar cambios en individuos seropositivos. Sin embargo, sí se detectaron tendencias a aumentar en los linfocitos totales, probablemente esto responde a que se ha observado que existe una proliferación de linfocitos T CD4+, principalmente, y linfocitos TCD8+ desde las 42 a 72 horas post infección hasta las 4 semanas. Por su parte, se observó que la tendencia de los granulocitos es disminuir con relación a los individuos seronegativos, quizá por la infiltración de polimorfonucleares que se lleva a cabo para contribuir con la liberación de gránulos en la eliminación del patógeno (Sánchez-Zauco *et al.*, 2010).

Satoh *et al.* (2012) encontraron en una población de adultos infectados por *Helicobacter pylori* una disminución de linfocitos CD8+ y de la relación CD4+/CD8+ en comparación a individuos no infectados, así como un aumento de la polarización del porcentaje de las células Th2 (respuesta humoral), lo cual interpretaron como una posibilidad de desencadenar enfermedad autoinmune como gastritis.

En el presente estudio tampoco se encontraron cambios respecto a las células con funciones efectoras (CD4+CD62L- y CD8+CD28-) entre ambos grupos de estudio a nivel periférico. Pero se ha señalado que la disminución de células efectoras a nivel periférico se relaciona con la migración de estas células hacia los sitios de inflamación, para la producción de citocinas y orientar hacia un tipo de respuesta, ya sea celular (Th1) o humoral (Th2) (Nakagome *et al.*, 2005). En las infecciones crónicas de *H. pylori* se ha observado que la respuesta inmune adaptativa predominante además de la respuesta Th1 es la respuesta Th17 (Ihan & Gubina, 2014; Ito *et al.*, 2020). La respuesta Th1 se relaciona con la producción de niveles elevados de citocinas como factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 e IL-18 (Moyat & Velin, 2014).

Hay que mencionar que el lipopolisacárido (LPS) de *H. Pylori* tiene un efecto antiinflamatorio que selectivamente regula a las interleucinas 12 y 18 inhibiendo a otras citocinas, favoreciendo la supresión de las células T, lo cual promueve el inicio y progreso del cáncer gástrico (Ito *et al.*, 2020).

Por otra parte, también se ha reportado la infiltración en mucosas de células T $\gamma\delta+$, estas células son células TCD3+ poco convencionales que estimulan y modulan la infección, provocando inflamación local crónica productora de lesiones y cáncer, además de que *H. pylori* tiene la capacidad de inducir la respuesta T reguladora, propiciando un ambiente de inmunotolerancia, idóneo para el desarrollo de la infección. Un ejemplo de esto es la presencia de CCR2, las cuales modulan la respuesta del huésped a la de la bacteria (Romi *et al.*, 2011; Sun *et al.*, 2017). Asimismo, se ha visto el involucramiento de la respuesta Th2 en la producción de anticuerpos contra diferentes patógenos bacterianos del tipo IgG, sin embargo, estos no confieren ninguna protección para futuras infecciones (Larussa *et al.*, 2015; Vinagre *et al.*, 2018). Probablemente esta inmunotolerancia se relaciona con los pocos cambios encontrados en la presente investigación, en personas que, aunque fueron seropositivas, no presentan sintomatología.

Respecto a las células de memoria (CD45RO+) y vírgenes (CD45RA+), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, lo cual coincide con un estudio realizado por Kayhan *et al.* (2008), donde tampoco se observan diferencias estadísticas en CD4+ ni CD8+ y sus subpoblaciones. Probablemente esto se debe a que la respuesta inmunológica para este patógeno es local y las células migran justamente al sitio de infección. Sin embargo, en personas con sobrepeso y obesidad, se han encontrado células de memoria aumentadas y se han relacionado con el proceso inflamatorio crónico de baja intensidad (Rodríguez *et al.*, 2018). En la presente investigación solo se encontró una tendencia a aumentar tanto las células CD4+ como CD8+ de memoria (CD45RA+CD45RO+). Las células de memoria son relevantes tanto para la inmunidad innata como para la adaptativa, debido a que estas células tienen la facultad de fortalecer la respuesta inmunológica, al tener la capacidad de activar y reclutar las células de la inmunidad innata (macrófagos, células dendríticas y NK) y adaptativa (linfocitos T y B), que en conjunto potencializan la eliminación de agentes infecciosos como bacterias y virus (Booth *et al.*, 2010; McKinstry *et al.*, 2010).

Los linfocitos CD8+ dobles positivos (CD45RA+CD45RO+) se encontraron con cambios estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$) y las CD4+ con una tendencia a disminuir en los individuos *H. pylori* seropositivos, en comparación con los seronegativos. Las células dobles positivas son células que se encuentran en proceso de diferenciación para la formación de células de memoria, pero en este caso las encontramos disminuidas en nuestros participantes, lo cual se podría relacionar con la evasión de la bacteria a la respuesta inmunológica, para no desarrollar una memoria inmunológica a largo plazo.

Es conocido que *H. pylori* desarrolla una serie de mecanismos para evadir la respuesta inmunológica tanto innata como adaptativa y permitir la tolerancia en el huésped (Cava & Cobas, 2003; Larussa et al., 2015). Se ha observado que *H. Pylori* puede evadir el reconocimiento de los receptores tipo Toll, pertenecientes a la inmunidad innata, como los lipopolisacáridos que no son reconocidos por los receptores Toll tipo 4 de macrófagos y célula epiteliales, debido que se remueve un grupo fosfato de la posición 1' y 4' del lípido A del lipopolisacárido de la bacteria, pudiendo así escapar de la respuesta inmunológica. También se ha descrito la evasión al reconocimiento de los receptores tipo Toll 5 y Toll 9, además de otra clase de receptores como los RLR (receptores tipo RIG) , NLR (receptores tipo NOD) y CLR, (receptores de lectina tipo C) entre otros mecanismos que incluyen a la inmunidad adaptativa (Karkhah et al., 2019). Probablemente, es como se podría interpretar el haber encontrado pocas diferencias significativas en las poblaciones leucocitarias y algunas subpoblaciones linfocitarias, entre individuos seropositivos y seronegativos.

Conclusiones

En el presente trabajo se buscaron cambios en poblaciones de leucocitos y subpoblaciones linfocitarias a nivel periférico entre individuos seropositivos y seronegativos a *H. pylori*, debido a que en México no existen estudios similares, ni con poblaciones tan específicas, pudiendo de esta manera contribuir a la investigación básica en este tema. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en células efectoras y de memoria, solo en dobles positivas de linfocitos T CD8+ (CD45RA+CD45RO+). Esto se podría relacionar a la inmunotolerancia que pueden desarrollar las personas ante *H. pylori*. Asimismo, los individuos asintomáticos seropositivos a *H. pylori* probablemente desarrollen una respuesta inmunológica local más que sistémica, por lo que se considera importante realizar más estudios al respecto para poder comprender mejor la respuesta inmunológica que puede desarrollar esta bacteria en sus diferentes estados, que en casos graves puede ser causante de cáncer.

Agradecimientos

El trabajo fue financiado por la Universidad Autónoma Metropolitana y se apejó a las normas éticas preestablecidas.

Conflictos de interés

No existe conflicto de intereses entre los autores del manuscrito.

Referencias

- Amedei, A., Munari, F., Della, C., Niccolai, E., Benagiano, M., Bencini, L., Cianchi, F., Farsi, M., Emmi, G., Zanotti, G., Bernard, M., Kundu, M., & D'Elis, M. (2014). *Helicobacter pylori* secreted peptidyl prolyl cis, trans-isomerase drives Th17 inflammation in gastric adenocarcinoma. *Internal and Emergency Medicine*, 9, 303–309. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0867-9>
- Bandy-Nacif, Y., Tovar-Calderón, S., Cáceres-Mendoza, C., Zelaya-Lozano, E., Murillo-Castillo, E., & Zelaya-Mendoza, R. (1999). Aspectos epidemiológicos en niños con enfermedad ácido péptica por *Helicobacter Pylori*. *Revista Médica Postgrado UNAH*, 4(2), 99-105. <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/1999/pdf/Vol4-2-1999.pdf>
- Booth, N. J., McQuaid, A. J., Sobande, T., Kissane, S., Agius, E., Jackson, S. E., Salmon, M., Falciani, F., Yong, K., Rustin, M. H., Akbar, A. N., & Vukmanovic-Stejjic, M. (2010). Different proliferative potential and migratory characteristics of

- human CD4+ regulatoryT cells that express either CD45RA or CD45RO. *The Journal of Immunology*, 184(8), 4317-4326. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903781>
- Cava, F., & Cobas, G. (2003). Dos décadas de *Helicobacter pylori*. *Vaccimonitor*.
- Chey, W., Leontiadis, G., Howden, C., & Moss, S. (2017). ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(2), 212–238. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
- Graham, D. Y. (2014). History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), 5191-5204. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5191>
- Ihan, A., & Gubina, M. (2014). The immune response to *Helicobacter pylori*. *Food Technol. Biotechnol.* 52:204–209. <https://hrcak.srce.hr/122345>
- Ito, N., Tsujimoto, H., Ueno, H., Xie, Q., & Shinomiya, N. (2020). *Helicobacter pylori*-mediated immunity and signaling transduction in gastric cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3699. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9113699>
- Karkhah, A., Ebrahimpour, S., Rostamtabar, M., Koppolu, V., Darvish, S., Vasigala, V. K. R., Validi, M., & Nouri, H. R. (2019). *Helicobacter pylori* evasion strategies of the host innate and adaptive immune responses to survive and develop gastrointestinal diseases. *Micobiological Research*, 218, 49-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.09.011>
- Kayhan, B., Arasli, M., Eren, H., Aydemir, S., Kayhan, B., Aktas, E., & Tekin, I. (2008). Analysis of peripheral blood lymphocyte phenotypes and Th1/Th2 cytokines profile in the systemic immune responses of *Helicobacter pylori* infected individuals. *Microbiology and Immunology*, 52(11), 531–538. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00066.x>
- Kusters, J. G., van Vliet, A. H. M., & Kuipers, E. J. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Microbiology Review*, 19(3), 449-490. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>
- Larussa, T., Leone, I., Suraci, E., Imeneo, M., & Luzzza, F. (2015). *Helicobacter pylori* and T Helper cells: Mechanisms of immune escape and tolerance. *Journal of Immunology Research*, 2015(special issue), 981328. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/981328>
- Mahdi, B. M. (2013). Immune response to *Helicobacter pylori*. En B. M. Roesler (ed.), *Trends in Helicobacter pylori Infection* (pp. 79-96). Baghdad University. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/57480>
- Mayer, L. (2000). Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 30(1), 54-12. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200001001-00002>
- McKinstry, K. K., Strutt, T. M., & Swain, S. L. (2010). The potential of CD4 T-cell memory. *Immunology*, 130(1), 1–9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03259.x>
- Moreira, V. F., & Garrido, E. (2013). Linfoma gástrico MALT. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105(5), 303. doi: <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082013000500011>
- Moyat, M., & Velin, D. (2014). Immune responses to *Helicobacter pylori* infection. *World Journal Gastroenterology*, 20(19), 5583-5593. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5583>
- Nakagome, K., Dohi, M., Okunishi, K., To, Y., Sato, A., Komagata, Y., Nagatani, K., Tanaka, R., & Yamamoto, K. (2005). Antigen-sensitized CD4+CD62Llow memory/effector T helper 2 cells can induce airway hyperresponsiveness in an antigen free setting. *Respiratory Research*, 6(46), 461-466. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-46>
- Nájera-Medina, O., Valencia-Chavarria, F., Cortés-Bejar, C., Palacios-Martínez, M., Rodríguez-López, C. P., & González-Torres, M. C. (2017). Infected malnourished children displayed changes in early activation and lymphocyte subpopulations. *Acta Paediatrica*, 106(9), 1499-1506. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.13930>

- Rodríguez, C. P., González, M. C., Aguilar-Salinas, C. A., & Nájera-Medina, O. (2018). Peripheral lymphocytes, obesity, and metabolic syndrome in young adults: An immunometabolism study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 16(7), 1-8. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2018.0005>
- Romi, B., Soldaini, E., Pancotto, L., Castellino, F., Giudice, G., & Schiavetti, F. (2011). *Helicobacter pylori* induces activation of human peripheral $\gamma\delta$ T lymphocytes. *PLoS one*, 6, 1-9. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019324>
- Sánchez-Zauco, N. A., Giono-Cerezo, S., & Maldonado-Bernal, C. (2010). Receptores tipo Toll, patogénesis y respuesta inmune a *Helicobacter pylori*. *Salud Pública de México*, 52(5), 447-454. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=25966>
- Satoh, Y., Ogawara, H., Kawamura, O., Kusano, M., & Murakami, H. (2012). Clinical significance of peripheral blood T lymphocyte subsets in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012, 819842. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/819842>
- Segal, A. W. (2005). How neutrophils kill microbes. *Annual Review of Immunology*, 23, 197-223. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653>
- Stubljarić, D. (2015). *Helicobacter pylori* vs immune system or antibiotics. *World Journal of Immunology*, 5(3), 142-151. doi: <https://doi.org/10.5411/wji.v5.i3.142>
- Sun, X., Zhang, M., El-Zaatari, M., Huffnagle, G. B., & Kao, J. Y. (2017). CCR2 mediates *Helicobacter pylori*-induced immune tolerance and contributes to mucosal homeostasis. *Helicobacter*, 22(2), e12366. doi: <https://doi.org/10.1111/hel.12366>
- Vinagre, D. F. R. M., Vinagre, D. F. I., Vilar-e-Silva A, Fecury, A. A. & MARTINS, C. L. (2018) *Helicobacter pylori* infection and immune profile of patients with different gastroduodenal diseases. *Arq. Gastroenterol*, 55 (02) 122-127. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-21>
- Zhuang, Y., Shi, Y., Liu, X., Zhang, J., Liu, T., Fan, X., Luo, J., Wu, C., Yu, S., Chen, L., Luo, P., Guo, G., Liu, Z., Tang, B., Mao, X., Guo, Y., & Zou, Q. (2011). *Helicobacter pylori*-infected macrophages induce Th17 cell differentiation. *Immunobiology*, 216(1-2), 200–207. doi: <https://doi.org/10.1159/000446317>