



Un batterio da Nobel

La scoperta che ha rivoluzionato il trattamento delle patologie gastriche.

di Manuel Trambaiolli

Quando si parla di premio Nobel in medicina, viene istintivo pensare a uno studioso o a un gruppo di studiosi che giungono con perseveranza, coraggio e tenacia a compiere fondamentali scoperte e cercano di convincere la comunità scientifica della validità delle loro ricerche. Non sempre questo è possibile, soprattutto agli inizi, perché l'indifferenza e lo scetticismo degli altri scienziati sono spesso di ostacolo. Questo avvenne anche per il prof. Robin Warren, premio Nobel 2005 per le sue ricerche sull'*Helicobacter pylori*.

Fin dagli albori della batteriologia, veniva dato per evidente il fatto che i batteri non sono in grado di so-

pravvivere nell'ambiente acido dello stomaco. Prima del 1961, le biopsie della mucosa gastrica venivano eseguite inizialmente con il gastroscopio rigido e successivamente con quello semiflessibile e servivano per rimuovere tumori o ulcere. Tuttavia le descrizioni microscopiche dei preparati erano maggiormente concentrate sulle caratteristiche anatomico-patologiche di queste malattie più che sull'analisi istologica della mucosa. Durante l'esecuzione dell'esame e la fissazione del campione, la mucosa gastrica subiva un processo di autolisi con conseguente scomparsa di tutti i microrganismi eventualmente adesi ad essa.

L'introduzione del gastroscopio flessibile ad opera di Hirschowitz consentì di eseguire biopsie gastriche sempre più frequenti che permisero al dottor Whitehead, nel 1972, di elaborare una classificazione basata sulle caratteristiche della mucosa dello stomaco. Le immagini relative a pazienti affetti da gastrite cronica che Whitehead osservò al microscopio mostravano un'infiltrazione di tipo infiammatorio e una pronunciata distorsione e atrofia dell'epitelio superficiale, con una marcata irregolarità delle cellule. Warren utilizzò questa classificazione con qualche modifica e le patologie gastriche iniziarono ad apparire sotto una luce diversa.

L'avventura con l'*Helicobacter pylori* iniziò nel giugno 1979. A quel tempo Warren era membro del *College of Pathologists of Australia* e lavorava come patologo al *Royal Perth Hospital*. Durante l'esecuzione di una biopsia, osservò casualmente la presenza di piccoli batteri ricurvi sulla superficie della mucosa gastrica. Incuriosito da questa scoperta, decise di approfondire i suoi studi con l'utilizzo del microscopio elettronico e ottenne



conferma della presenza nel campione biotico esaminato di batteri di forma ricurva, localizzati nello strato superficiale di muco e tra i microvilli delle cellule epiteliali.

I colleghi del professor Warren erano tuttavia molto scettici sull'importanza della sua scoperta: "Tutti sanno che lo stomaco è sterile e i batteri, qualora siano presenti, sono da ritenere solo secondari alla gastrite", si sentì dire. Per questo lo sfidarono a individuare ulteriori casi. Da quanto aveva notato al microscopio, Warren era però convinto del contrario; decise dunque di accettare la sfida e proseguire le ricerche per poter dimostrare scientificamente le sue intuizioni. Con sua grande sorpresa, riuscì a ripetere le stesse osservazioni in un numero significativo di biopsie.

Un'altra domanda che si sentiva spesso porre era perché fino ad allora nessuno scienziato avesse mai descritto la presenza di questi batteri sulla mucosa gastrica. Dopo un'accurata ricerca bibliografica, scoprì che nel corso degli anni molti studiosi avevano osservato e analizzato questi microrganismi su biopsie veterinarie di

cavie, ma queste descrizioni erano generalmente poco conosciute e spesso ritenute irrilevanti dagli stessi autori.

Warren continuò le sue ricerche, ma per dimostrare che *Helicobacter pylori* aveva un ruolo eziologico fondamentale nella genesi delle gastriti croniche e delle ulcere peptiche aveva bisogno di biopsie di mucose apparentemente intatte e non con lesioni visibili, quali ulcere o carcinomi, come aveva sempre avuto in precedenza.

Fu allora che incontrò il dottor Barry Marshall, il quale, interessato al suo lavoro, acconsentì a fornirgli una serie di biopsie da antro gastrico apparentemente normale per confermare tali scoperte. Dopo una serie di biopsie eseguite su pazienti secondo un dettagliato protocollo clinico che elencava ogni tipo di sintomo, i due ricercatori ottennero risultati inaspettati. Prima di tutto i batteri spesso non erano correlati a nessuna sintomatologia significativa e in secondo luogo le descrizioni gastroscopiche mostravano che l'ulcera duodenale era strettamente dipendente dall'infezione batterica.

Confortato da queste evidenze scientifiche, nel 1983 Warren decise di inviare alla rivista *The Lancet* una lettera che illustrava le ricerche svolte prima dell'incontro con Barry Marshall, mentre quest'ultimo allegò un riassunto del loro lavoro congiunto. Proprio Marshall fu poi invitato a esporre le loro scoperte alla conferenza sul *Campylobacter* di Bruxelles, suscitando grande interesse in Martin Skirrow che presiedeva l'assemblea.

Arrivò quindi il momento di inviare in forma ufficiale i risultati degli esperimenti condotti nel periodo 1979-83 a *The Lancet*; in questa occasione, in maniera del tutto inattesa, si ripresentarono i dubbi e le perplessità da parte della comunità scientifica che avevano caratterizzato le prime fasi delle loro ricerche. Fu proprio Martin Skirrow che giocò un ruolo cruciale in questa situazione: informato dello scetticismo e delle riserve dei revisori, decise di ripetere gli esperimenti di Warren e Barry nel suo laboratorio, alla ricerca di conferme. I risultati che ottenne furono identici a quelli dei due ricercatori: questo fu sufficiente per convincere *The Lancet* a pubblicare l'articolo senza alcuna modifica nel 1984.

Le ricerche si moltiplicarono nei decenni successivi ad opera di studiosi di

Helicobacter pylori

H. pylori è un microrganismo a forma di bastoncino ricurvo e rappresenta il principale fattore patogenetico della gastrite cronica, dell'ulcera gastrica e duodenale.

Sono stati sviluppati numerosi test diagnostici per il rilevamento di *H. pylori* che si distinguono in invasivi e non invasivi. Tra le indagini non invasive occorre ricordare il dosaggio degli anticorpi anti-*H. pylori*, l'identificazione del batterio nelle feci e il cosiddetto *urea breath test*, mentre le metodiche invasive sono rappresentate dall'individuazione microscopica del batterio su biopsie gastriche, dall'esame colturale o dalla ricerca del Dna di *H. pylori* tramite Pcr (reazione a catena delle polimerasi).

Gastrite cronica

La gastrite cronica è un'inflammatione cronica della mucosa gastrica causata principalmente da *H. pylori*, che interessa l'antro dello stomaco da sola o unitamente a quella del corpo e del fondo. Nella maggioranza dei pazienti è asintomatica; qualora i sintomi siano presenti, sono rappresentati da dolore o senso di pesantezza post-prandiale, sazietà precoce, meteorismo.

Ulcera peptica

L'ulcera peptica è una lesione che interessa la mucosa di una zona del tratto digerente superiore (stomaco o duodeno) esposta all'azione del succo gastrico ed è causata principalmente da *H. pylori* o da Fans (farmaci antinfiammatori non steroidei).

tutto il mondo e vennero elaborati originali metodi diagnostici e terapeutici dal dottor Marshall. Ai giorni nostri è riconosciuta l'importanza dell'*Helicobacter pylori*, visto e largamente ignorato per oltre 100 anni, ma l'aspetto più significativo del lavoro condotto da questi due scienziati, cui è stato conferito il premio Nobel 2005 per la medicina, è che patologie un tempo a elevata incidenza e gravate da severe complicanze possono essere oggi efficacemente trattate farmacologicamente, evitando in questo modo interventi chirurgici di resezione gastrica altamente demolitivi. ■