

Articoli/Articles

HELICOBACTER PYLORI, LA STORIA

MARIO MILCO D'ELIOS

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, I

SUMMARY

*HELICOBACTER PYLORI, THE STORY SO FAR*

*Helicobacter pylori is a bacterial pathogen infecting the gastric antrum of half the population worldwide. H. pylori has been discovered in 1982 by J. Robin Warren and Barry J. Marshall as the major cause of gastroduodenal pathologies, including gastric and duodenal ulcer, gastric cancer and gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. For this great discovery Warren and Marshall deserved the Nobel Prize for Medicine and Physiology in 2005.*

*La storia*

La prima descrizione scientifica di batteri spiraliformi (*Helicobacter*) nello stomaco di "...animali del tutto sani..." fu presentata da Giulio Bizzozzero l'8 marzo 1892 a Torino presso l'Accademia di Medicina<sup>1</sup>. Bizzozzero, pur non sospettando che questi batteri potessero essere importante causa di patologie gastro-duodenali, percepì che questi organismi non fossero dei semplici saprofiti.

*... Li ho riscontrati nello stomaco di tutti i cani esaminati... in numero di 1-4 spirilli all'interno del protoplasma... talvolta in vacuoli. In molti casi si può osservare che gli spirilli penetrano direttamente dal lume ghiandolare dando origine ad una cavità cellulare che comunica con il lume... gli spirilli, riscontrati pressoché costantemente all'interno dello stomaco dei cani, sono numerosi nello strato mucoso che ricopre la*

**Key Words:** Helicobacter pylori – Urease – Gastric cancer – Therapy – T cells

*mucosa, soprattutto in regione pilorica e fundica... Sono sottili, della lunghezza di 3-8 mm,... si colorano con la fucsina... e perdono la colorazione col metodo di Gram... Gli spirilli venivano riscontrati in piccolo numero nelle porzioni più profonde delle ghiandole gastriche laddove erano molto abbondanti nelle parti superficiali...<sup>2</sup>.*

Bizzozzero descrisse anche la presenza di vacuoli associati alla presenza di organismi spirali nella mucosa gastrica. Uno dei più importanti fattori di virulenza di *H. pylori* è rappresentato proprio da una tossina, denominata VacA, capace di indurre la formazione di vacuoli sia in vitro che in vivo<sup>3</sup>.

Solo nel 1982 gli australiani J. Robin Warren e Barry J. Marshall hanno scoperto che *H. pylori* è un patogeno capace di infettare l'uomo, nonché agente eziologico di ulcera peptica e fattore di rischio per lo sviluppo di cancro gastrico<sup>4</sup>. Scoperta rivoluzionaria, per il panorama della medicina internazionale, per la quale nel 2005 sono stati insigniti del Premio Nobel per la Medicina e Fisiologia.

#### *H. pylori e ospite: "le relazioni pericolose"*

Il tipo di risposta dell'ospite a *H. pylori* influenza enormemente il quadro clinico correlato all'infezione. In alcuni pazienti, per cause genetiche o ambientali non ancora completamente chiarite, una risposta linfocitaria di tipo T helper (Th) 1, caratterizzata da elevata produzione di interferon-gamma, interleuchina (IL)-12 e tumor necrosis factor-alfa, si associa a ulcera peptica mentre la secrezione combinata di citochine Th1 e Th2 (come IL-4) si riscontra nelle gastriti non complicate da ulcera<sup>5</sup>. In una piccola percentuale di pazienti infettati da *H. pylori* i linfociti T gastrici sono incapaci di uccidere i linfociti B autologhi, anzi hanno una spiccata capacità di promuovere la proliferazione cellulare B favorendo lo sviluppo di linfomi gastrici B del tessuto linfoide associato alle mucose<sup>6</sup>. In individui geneticamente predisposti *H. pylori* stimola l'attivazione a livello gastrico di linfociti T, provvisti di attività citotossica e proapoptotica, capaci di "cross"reagire con autoantigeni gastrici, portando allo sviluppo di autoimmunità gastrica e a gastrite atrofica, con un meccanismo di mimesi molecolare<sup>7</sup>.

### *Conclusioni*

L'infezione da *Helicobacter pylori* è una delle infezioni batteriche più diffuse. Si stima che il 50% della popolazione mondiale sia infettata. *H. pylori* ha peraltro una storia antichissima poiché vive da circa 100.000 anni nello stomaco dell'uomo, in virtù del fatto che possiede un enzima denominato ureasi che lo protegge dall'attacco dei succhi gastrici. Grazie all'attività ureasica del batterio è stato possibile mettere a punto un metodo per la diagnosi non invasiva di infezione da *H. pylori*<sup>8</sup>.

Già alla fine dell'800 l'anatomico italiano Giulio Bizzozzero descriveva la presenza di "spirochete" nello stomaco di cani<sup>9</sup>. La presenza di batteri spiraliformi nello stomaco fu descritta a più riprese nel secolo scorso, ad esempio da Freedberg nel 1940 e da Steer e Colin-Jones nel 1975<sup>10</sup>. Tra gli anni 20 e 50 del '900 altri scienziati, quali Luck, comprovarono la presenza di attività enzimatica di tipo ureasica nello stomaco di gatti e cani. Nel 1959 Lieber dimostrò che l'attività ureasica gastrica poteva essere soppressa con una terapia antibiotica a base di tetracicline e parallelamente Delluva osservò che animali mantenuti in condizioni asettiche non presentavano attività ureasica nello stomaco<sup>11</sup>. La presenza di batteri nello stomaco e l'attività ureasica non furono poste in relazione all'insorgenza di patologie gastroduodenali poiché la comunità scientifica riteneva che lo stomaco fosse un ambiente sterile e che il rinvenimento di batteri nello stesso non fosse altro che un episodio "casuale".

Warren e Marshall sono stati i primi a riuscire a coltivare *H. pylori* e, per disvelare il ruolo patogenetico del batterio, Marshall in persona ingerì una coltura del microrganismo. Con l'ausilio di endoscopie ripetute e di biopsie gastriche seriate, dimostrarono la comparsa di *H. pylori* nell'antro, seguita poi da ulcera peptica: la colonizzazione batterica e l'ulcera regredirono dopo terapia antibiotica, a riprova inconfutabile del legame tra il batterio "spiraliforme" e i disturbi allo stomaco.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. BIZZOZZERO G., *Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroenterico e sui rapporti del loro epitelio coll'epitelio di rivestimento della mucosa*. Atti della Reale Accademia delle Scienze di Torino 1892; 28: 233-251. SALOMON H., *Ueber das Spirillum des Saugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen*. Zentralbl Bakteriol Microbiol Hyg 1896; 19: 433-444. KRIENITZ W., *Ueber das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi*. Dtsch Med Wochenschr 1906; 28: 872. TELFORD J.L., GHIARA P., DELL'ORCO M., ET AL., *Gene structure of the Helicobacter pylori cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease*. Journal of Experimental Medicine 1994; 179: 1653-1658.
2. Cfr. op. cit. nota 1.
3. Cfr. op. cit. nota 1.
4. MARSHALL B.J., WARREN J.R., *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*. Lancet 1984; I: 1311-1315.
5. D'ELIOS M.M., MANGHETTI M., DE CARLI M., et al. *T helper 1 effector cells specific for Helicobacter pylori in the gastric antrum of patients with peptic ulcer disease*. Journal of Immunology 1997; 158: 962-967. D'ELIOS M.M., MANGHETTI M., ALMERIGOGNA F., et al., *Different cytokine profile and antigen-specificity repertoire of Helicobacter pylori-specific T cell clones from the antrum of chronic gastritis patients with or without peptic ulcer*. European Journal of Immunology 1997; 27: 1751-1755. BENAGIANO M., AZZURRI A., D'ELIOS M.M. et al., *T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesion*. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2003, 100: 6658-6663. AMEDEI A., CAPPON A., D'ELIOS M.M., et al., *The Neutrophil activating protein of Helicobacter pylori promotes Th1 immune responses*, Journal of Clinical Investigation 2006; 116: 1092-1101.
6. D'ELIOS M.M., AMEDEI A., MANGHETTI M., et al., *Impaired T-Cell Regulation of B-Cell Growth in Helicobacter pylori-Related Gastric Low-Grade MALT Lymphoma*. Gastroenterology 1999; 117: 1105-1112. D'ELIOS M.M., AMEDEI A., DEL PRETE G., *Helicobacter pylori antigen-specific T-cell responses at gastric level in chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and low-grade MALT lymphoma*. Microbes and Infection 2003; 5: 723-730.
7. D'ELIOS M.M., APPELMELK B.J., AMEDEI A., et al., *Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry*. Trends Molecular Medicine 2004; 10: 316-323. D'ELIOS M.M., BERGMAN M.P., AZZURRI A., et al., *H+K+-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis*. Gastroenterology 2001; 120: 377-386. BONCRISTIANO M., ROSSI

## *Helicobacter pylori*

- PACCANI S., D'ELIOS M.M., et al. *The Helicobacter pylori vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms*. Journal of Experimental Medicine 2003; 198: 1887-1897. AMEDEI A., BERGMAN M.P., D'ELIOS M.M., et al., *Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase in human gastric autoimmunity*. Journal of Experimental Medicine 2003; 198: 1147-1156.
8. LUCK J.M., SETH T.N., *Gastric urease* Biochemical Journal 1924; 18: 1227-1231. D'ELIOS M.M., AMEDEI A., BENAGIANO M., et al., *Usefulness of 13C-Urea Breath Test in the diagnosis of gastric Helicobacter pylori infection*. International Journal of Immuno pathology and Pharmacology 2000; 13: 27-30. FALUSH D., KRAFT C., TAYLOR N.S., CORREA P., FOX J.G., ACHTMAN M., SUERBAUM S., *Recombination and mutation during long-term gastric colonization by Helicobacter pylori: estimates of clock rates, recombination size, and minimal age*. Proceedings of the National Academy Sciences USA 2001; 98: 15056-15061.
  9. Cfr. op. cit. nota 1.
  10. FREEDBERG A.S., BARRON L.E., *The presence of spirochetes in human gastric mucosa* American Journal of Digestive Diseases 1940; 7: 443-445. STEER H.W., COLIN-JONES D.G., *Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium*. Gut 1975; 16: 590-597.
  11. LIEBER C.S., LEFEVRE A., *Ammonia as a source of gastric hypo-acidity in patients with uraemia*. Journal of Clinical Investigation 1959; 38: 1271-1277. DELLUVA A.M., MARKLEY K., DAVIES R.E., *The absence of gastric urease in germ-free animals*. Biochimica Biophysica Acta 1968; 151: 646-650.

Correspondence should be addressed to:

Mario Milco D'Elios, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, Viale Morgagni 85 -50134 Firenze, I. e-mail: delios@unifi.it