

# Από την ανακάλυψη του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έως την απονομή του βραβείου Nobel Ιατρικής 2005 (1982-2005): Ιστορική αναδρομή

Θεόδωρος Ροκκάς

Το βραβείο Nobel Ιατρικής για το έτος 2005 απονεμήθηκε στους Αυστραλούς Barry Marshal και Robin Warren για την απομόνωση του μικροβίου Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) και τη σημασία του στην παθολογία και θεραπευτική του ανώτερου πεπτικού, συμπεριλαμβανομένου και του γαστρικού καρκίνου.

## Το μικρόβιο

Παρόλο που η παρουσία σπειροειδών μικροβίων στο γαστρικό βλεννογόνο ήταν γνωστή από πολύ καιρό η καλλιέργειά τους επιτεύχθηκε μόλις το 1983 από τους Marshall και Warren στο Περθ της Αυστραλίας. Τα μικρόβια αυτά είχαν το μορφολογικό χαρακτήρα του γένους *Campylobacter* και αρχικά τους δόθηκε η ονομασία GCLO από τα αρχικά των λέξεων *Gastric Campylobacter Like Organisms*. Ενώ για μεγάλο χρονικό διάστημα η ονομασία του μικροβίου αυτού ήταν *Campylobacter pyloridis*,

αργότερα μετονομάστηκε σε *Campylobacter pylori* και τελικά επικράτησε η ονομασία Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori* και σε διεθνή συντομία *H. pylori*).

Η εντατική έρευνα που επακολούθησε την απομόνωσή του, κατέδειξε ότι το *H. pylori* είναι ένα Gram (-) μικροαερόφιλο μικρόβιο που διακρίνεται για ορισμένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που το ξεχωρίζουν από τα υπόλοιπα μέλη του γένους *Campylobacter*, όπως για παράδειγμα το *Campylobacter jejuni* που προξενεί κολίτιδα. Το *H. pylori* ανήκει στο γένος των *Helicobacters* που αφορούν τον άνθρωπο και άλλα θηλαστικά και που διακρίνονται σε γαστρικά και μη γαστρικά. Έχει σχήμα ελικοειδές ή καμπυλοειδές και σπάνια σφαιρικό με μήκος 2.5-5 μm και πλάτος 0.75-1 μm. Από το ένα άκρο του ξεκινούν 4-6 ελυτροφόρες βλεφαρίδες που καταλήγουν σε διογκωμένο τελικό άκρο και πιστεύεται ότι μέσω των βλεφαρίδων αυτών το μικρόβιο κινείται ταχέως μέσα στο παχύρρευστο στρώμα της βλέννης που επαλείφει το γαστρικό βλεννογόνο. Η σύσταση του κυτταρικού τοιχώματος του *H. pylori* σε λιπαρά οξέα είναι διαφορετική από αυτή των υπολοίπων *Campylobacters*. Τέλος, διακρίνεται για την ικανότητα παραγωγής του ενζύμου ουρεάση σε μεγάλες ποσότητες και επίσης για το γεγονός ότι αντισώματα εναντίον του *H. pylori* δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με άλλα *Campylobacters*. Στην ικανότητα παραγωγής μεγάλων ποσοτήτων του ενζύμου ουρεάση βασίζονται οι δοκιμασίες ουρεάσης για την ανίχνευση της λοίμωξης.

### **Βραχεία ιστορική αναδρομή**

Από το 1900 διάφοροι ερευνητές είχαν παρατηρήσει την ύπαρξη του μικρόβιου σε ιστολογικά παρασκευάσματα, αλλά κανείς δεν κατάφερε να το απομονώσει. Το πέτυχε ο Marshall στις αρχές του 1980, όταν συμπτωματικά άφησε την καλλιέργεια στον κλίβανο λίγο παραπάνω του κανονικού, λόγω διακοπών του Πάσχα. Όταν επέστρεψε, έκπληκτος διαπίστωσε πως είχε ευδοκιμήσει. Ο Παστέρ είχε πει ότι «την τύχη πρέπει να είσαι έτοιμος να την αρπάξεις όταν περνά από μπροστά σου». Ο ερευνητής Marshall την άρπαξε με μυαλό και τόλμη. Έτσι αμέσως μετά την απομόνωση του μικροβίου, πειραματιζόμενος στον εαυτό του και επιχειρώντας να αποδείξει ότι το μικρόβιο ανταποκρίνεται στα κριτήρια του Koch για παθογόνους μικροοργανισμούς, υποβλήθηκε αρχικά σε γαστροσκόπηση με βιοψία άντρου όπου διαπιστώθηκε φυσιολογικός βλεννογόνος μακροσκοπικά και μικροσκοπικά. Στη συνέχεια επιχειρώντας να ενοφθαλμίσει τον εαυτό του, κατάπιε αποικία 10<sup>9</sup> μικροβίων σε αλκαλικό διάλυμα πεπτόνης, που πήρε από θετική καλλιέργεια αρρώστου με γαστρίτιδα. Μερικές ημέρες αργότερα άρχισε να έχει δυσπεπτικά ενοχλήματα, όπως επιγαστρικό πόνο και μεταγευματική διάταση. Νέα γαστροσκόπηση με βιοψία άντρου έδειξε την παρουσία ενεργού γαστρίτιδας ιστολογικά, όπως αυτό κρίθηκε από την παρουσία πολυμορφοπύρηνων, ενώ η καλλιέργεια βιοψίας ήταν θετική για το μικρόβιο. Με τον τρόπο αυτό ο Marshall απέδειξε ότι το *H. pylori* είναι πραγματικά παθογόνο, αφού ανταποκρίνεται στα κριτήρια του Koch για παθογόνους μικροοργανισμούς.

Όλα αυτά ο Marshall τα συνόψισε σε μια επιστημονική εργασία την οποία υπέβαλε στο περιοδικό *Gastroenterology*, αλλά η εργασία απορρίφθηκε και μάλιστα με δριμεία κριτική. Κατόπιν επιχείρησε να την δημοσιεύσει σε γαστρεντερολογικό περιοδικό της Αυστραλίας, όπου είχε την ίδια υποδοχή. Αργότερα το περιοδικό *Lancet* κατάλαβε τη σημασία της ανακάλυψης και δημοσίευσε την εργασία του. Παρόμοιο πείραμα με όμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκε αργότερα από τον Morris στη Νέα Ζηλανδία. Η συμβολή του ιστοπαθολόγου Warren στην καθοριστικής σημασίας ανακάλυψη είναι σημαντική γιατί για πολλά χρόνια επέμενε ότι υπάρχουν παθογόνα μικρόβια στις βιοψίες που έβλεπε. Ο συνδυασμός της επιμονής του Warren για τη σημασία των ιστοπαθολογικών ευρημάτων του και της τόλμης και τύχης του Marshall στο να καλλιεργήσει το μικρόβιο και αποδείξει την παθογόνο δράση του, οδήγησε στην αλλαγή των παθογενετικών και θεραπευτικών αντιλήψεών μας για πολλά νοσήματα του ανώτερου πεπτικού και απέφερε το βραβείο Nobel. Το βραβείο Nobel Ιατρικής για το έτος 2005 ήρθε ως επιστέγασμα της ερευνητικής προσπάθειας των δύο ερευνητών και στα πρόσωπά τους δικαιώνονται όλοι αυτοί που πίστεψαν στη σημασία των μικροβίων στην παθολογία του ανώτερου πεπτικού. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι ο Έλληνας παθολόγος-ερευνητής Γιάννης Λυκούδης που από τη δεκαετία του 1950 είχε την πεποίθηση ότι παθογόνοι μικροοργανισμοί υπεισέρχονται στην αιτιολογία του έλκους και θεράπυε ασθενείς με άλατα βισμούθιου που ασκούν και αντιμικροβιακή δράση. Υπήρξε και ο ίδιος ελκοπαθής και βίωσε την ευεργεσία στον εαυτό του. Ο νομπελίστας Marshall στο βιβλίο του *Helicobacter Pioneers* συμπεριέλαβε τον Λυκούδη μεταξύ αυτών που πρώιμα είχαν τη διαίσθηση ότι μικροβιακοί παράγοντες σχετίζονται με το πεπτικό έλκος. Όπως ο Marshall και αρκετοί άλλοι έτσι και ο Λυκούδης λειοδορήθηκε στην εποχή του για τις απόψεις αυτές. Στην ιατρική συμβαίνει, δυστυχώς, ότι βρίσκεται εκτός κρατουσών απόψεων να είναι δύσκολα αποδεκτά.

## Επίλογος

Ενάντια στην κρατούσα άποψη ότι το πεπτικό έλκος και η γαστρίτιδα δεν οφείλονται σε μικροβιακό παράγοντα ο γαστρεντερολόγος Marshall και ο ιστοπαθολόγος Warren τη δεκαετία του 1980 απέδειξαν το αντίθετο. Στα πρόσωπά τους δικαιώθηκαν όλοι οι ερευνητές που πριν απ' αυτούς πίστεψαν ότι η φλεγμονή του στομάχου και το πεπτικό έλκος προκαλούνται από βακτηριακή λοίμωξη. Στην παρελθούσα εικοσαετία η έρευνα σε βασικό και κλινικό επίπεδο υπήρξε εκρηκτική. Νέες αντιλήψεις επικράτησαν και πολλές παλαιές απόψεις για τη θεραπευτική του πεπτικού έλκους έχουν αναθεωρηθεί ριζικά με αποτέλεσμα να θεραπευθούν οριστικά από τη νόσο εκατομμύρια ανθρώπων παγκοσμίως με παράλληλες οικονομικές ευεργετικές επιπτώσεις. Επιπρόσθετα, όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται η παθογενετική σημασία της λοίμωξης σε πολλά άλλα νοσήματα του ανώτερου πεπτικού, συμπεριλαμβανομένου και του γαστρικού καρκίνου. Ο γαστρικός καρκίνος, παρ' όλο που στη Δύση και την Ελλάδα ακολουθεί

φθίνουσα πορεία, αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως λόγω υψηλότερης συχνότητας στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Σ' αυτούς τους πληθυσμούς αναμένεται να προσφέρει πολλά το εμβόλιο του ελικοβακτηριδίου, για το οποίο πραγματοποιείται εντατική έρευνα.