Colonizzare in modo persistente l’ambiente acido dello stomaco dell’uomo senza essere preda della risposta immunitaria dell’ospite non è impresa facile. Ci riesce però molto bene Helicobacter pylori, il batterio responsabile dell’ulcera e del tumore gastrico. A spiegare come ciò sia possibile ci ha pensato una nuova ricerca, condotta nel Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie (FaBiT) dell'Università di Bologna, in collaborazione con l’Università di Parma, che ha permesso di definire un meccanismo essenziale per l’infezione di Helicobacter pylori della mucosa gastrica.

Lo studio guidato dai ricercatori Unibo ha rivelato infatti che il patogeno è in grado di “sentire” la concentrazione di alcuni ioni metallici e, formando una sorta di “nodo” sul DNA, regola di conseguenza l’espressione genica per la sopravvivenza in ambiente acido. Grazie ai risultati della ricerca, pubblicati sulla rivista Nature Communications, sarà ora possibile comprendere meglio i processi di infezione del batterio, aprendo la via a nuovi trattamenti per combattere gastriti e ulcere, e per prevenire l'insorgenza del tumore allo stomaco.

Ciò che rende Helicobacter pylori così efficace nel colonizzare persistentemente l'uomo è la capacità di modulare molto finemente la propria espressione genica. I principali fattori di virulenza devono infatti essere prodotti a sufficienza per garantire la sopravvivenza e la moltiplicazione batterica, senza stimolare una incontrollata proliferazione e tantomeno la risposta immunitaria dell'ospite. Inoltre, per infettare l’ambiente molto acido della nicchia gastrica dell’uomo, il batterio ha bisogno di alcuni metalli - in particolare ferro e nichel - che Helicobacter pylori ha imparato ad utilizzare neutralizzandone la possibile tossicità, in un processo noto come “omeostasi dei metalli”. Tutto questo avviene attraverso un “circuito di regolazione trascrizionale” che integra diversi stimoli in una risposta coerente del batterio all’ambiente.

“Ci siamo accorti che, quando prevalgono gli stimoli nocivi, si forma un 'nodo' nucleoproteico sul DNA che spegne l'espressione genica di un fattore di virulenza chiave, poiché il batterio non ha alcun vantaggio a proliferare in condizioni non permissive”, spiega il docente Unibo Alberto Danielli, che ha coordinato la ricerca. “Al contrario stimoli positivi, fanno 'snodare' il DNA, e attivano l'espressione genica del fattore e di conseguenza la crescita batterica”.

Centrali, in questo meccanismo, sono le proteine Fur e NikR, che “captano” rispettivamente il ferro e il nichel: quando la concentrazione di ferro aumenta, Fur si aggrega sul DNA e lo condensa, spegnendo l’espressione della proteina ArsR, utile per l’adattamento alle condizioni acide. Quando anche il nichel è presente, NikR compete per il sito di legame di Fur al DNA, impedendone l’impacchettamento e favorendo la produzione di ArsR. “In questa modo – illustrano Davide Roncarati e Simone Pelliciari, primi firmatari del lavoro – la scelta se proliferare o meno viene decisa da un meccanismo di condensazione reversibile del DNA, guidato dai due regolatori trascrizionali, che integra segnali chimicamente simili (ferro e nichel) ma funzionalmente opposti (spegnimento o attivazione)”.

Helicobacter pylori, il cosidetto batterio dell'ulcera è molto diffuso in Italia e in tutto il mondo, ed è il principale fattore di rischio per l'insorgenza di lesioni maligne allo stomaco. Questo patogeno può infettare l'ospite vita natural durante, causando infiammazioni e lesioni ulcerose dell'epitelio gastrico, che predispongo all'insorgenza di tumori allo stomaco. “Nel mondo, il

tumore gastrico è quarto per incidenza di casi e secondo per numeri di decessi. Pertanto la sua prevenzione, che passa attraverso l'eradicazione del batterio, è un obiettivo farmacologico importante", afferma Danielli. "Inoltre, poichè Fur, il principale effettore del meccanismo di compattazione del DNA, è evolutivamente conservato, la scoperta offre nuove possibilità per comprendere meglio i meccanismi di virulenza in altri agenti batteri patogeni".