

La lebbra al microscopio: Intervista a Koichi Suzuki

Il dott. Koichi Suzuki lavora al Centro di ricerca sulla lebbra presso l'Istituto nazionale giapponese di malattie infettive, dove è capo del laboratorio di diagnostica molecolare nel dipartimento di micobatteriologia. E' uno scienziato impegnato nella ricerca di laboratorio, che lavora al servizio della società, ed è franco in modo disarmante.

Da quanto tempo lavora nel campo della lebbra?

Sono entrato nel centro di ricerca circa 10 anni fa. Fino ad allora non ero coinvolto direttamente nella ricerca sulla lebbra, sebbene io avessi interesse per la lebbra. Lavoravo nell'immunologia e in altri campi.

Che cosa l'ha indotta a interessarsi di lebbra?

Vidi una colonia di batteri di *M. leprae* al microscopio e pensai: "possono questi minuscoli organismi essere davvero responsabili di una malattia così terribile? Forse c'è qualcosa che posso fare". Poi, ero curioso di scoprire come un solo tipo di batterio potesse indurre una tale varietà di manifestazioni cliniche della lebbra.

Che contributo ha dato alla ricerca sulla lebbra?

Avendo un'esperienza nella biologia molecolare, ho sentito che se avessimo introdotto le più recenti tecniche di biologia molecolare avremmo potuto fare dei progressi. Il problema è che non si può avere una coltura in vitro di *M. leprae*. Questo significa che non lo puoi modificare geneticamente, cioè non puoi usare le tecniche più avanzate. Questo rende più difficili i progressi.

A che punto è la nostra conoscenza?

Conosciamo la sequenza del genoma del *M. leprae*, ma dobbiamo ancora confermare la funzione biologica dei singoli geni per il motivo che ho detto. Conosciamo le principali componenti – le proteine, i lipidi della parete cellulare. Ma ancora sappiamo molto poco sul ruolo svolto dai geni, su eventuali altri componenti minori e sulla loro importanza.

Perché il *M. leprae* non può essere coltivato in vitro?

Perché il *M. leprae* ha un così piccolo numero di geni – circa la metà dei geni del Micobatterio responsabile per la tubercolosi, a cui somiglia - che non è capace di sopravvivere da sé e perciò ha una forte dipendenza dall'organismo ospite. Ma quali fattori esattamente sono necessari per la sua sopravvivenza, questo non lo sappiamo ancora.

La via di trasmissione della lebbra deve ancora essere determinata. Vero?

Dobbiamo ancora scoprire un modo per dimostrare quale sia la via di trasmissione. L'infezione avviene un certo tempo – anni, in effetti – prima della manifestazione della malattia, ma ancora non possiamo dimostrare quando e come. Né ci sono buoni modelli animali utili a tale scopo. Con la lebbra, si ritiene generalmente che l'infezione avvenga durante l'infanzia, attraverso l'apparato respiratorio, come per la TBC. Comunque, è possibile che un bambino che è in contatto con qualcuno che ha lesioni causate dalla lebbra

possa essere infettato quando i bacilli dalle lesioni entrano nel suo corpo attraverso la pelle graffiata delle mani.

Perché alcune persone sviluppano la malattia, e altre no?

Come per tutte le altre malattie infettive, questo dipende in larga misura dal sistema immunitario, dal livello di nutrizione, dalla condizione fisica generale. Un altro fattore è la predisposizione genetica. Per moltissime malattie, stiamo scoprendo il gene responsabile. Per quanto riguarda la lebbra, su base genetica, ci sono persone che sono facilmente contagiabili quando esposte al contagio, e altre che non lo sono. Ciò detto, dubito dell'esistenza di un "gene della suscettibilità alla lebbra". Più importante è il fattore legato al numero di bacilli coinvolti e quante volte essi abbiano avuto la possibilità di infettare. Una singola esposizione a molti bacilli potrebbe portare all'infezione; d'altra parte, una quantità molto piccola di bacilli che entrano nel corpo ogni giorno probabilmente non lo farebbero, in quanto il sistema immunitario sarebbe capace di fronteggiarli.

Possono passare anni dopo l'infezione prima che qualcuno sviluppi la malattia. Che cosa scatena la sua manifestazione?

Come ho detto prima riguardo all'infezione, ci sono due fattori: uno è genetico, e non si può far niente; l'altro è rappresentato dai cambiamenti nella condizione fisica che creano le condizioni favorevoli per la moltiplicazione dei batteri. Non sappiamo ancora perché alcuni sviluppino la lebbra 20 o 30 anni dopo essere stati infettati, ma deve esserci un numero di fattori che disturbano il sistema immunitario.

Questo è vero non solo per le malattie infettive ma anche per le malattie autoimmuni e quelle come il cancro. Negli anni, nel corpo penetrano molte cose dannose. Ecco perché la possibilità di sviluppare il cancro aumenta quando diventiamo vecchi. D'altra parte, questo implica che una persona può non sviluppare una malattia entro la fine della vita, anche in presenza di questi fattori e agenti infettivi.

Che cosa trovano di interessante i ricercatori nel *M. leprae*?

Il *M. leprae* ha una composizione genetica distintiva. Il numero di geni è molto piccolo; comunque il numero di pseudogeni – geni che si pensa che non abbiano più una funzione – è molto grande. Normalmente questi geni non funzionanti sono eliminati dal DNA; ma nel *M. leprae* molti di essi permangono. Questi pseudogeni sono circa la metà del DNA del *M. leprae*, il numero più alto tra tutti i batteri noti. I ricercatori genetici vogliono capire perché questi pseudogeni rimangono e non sono eliminati. C'è una possibilità interessante che essi abbiano qualche altra funzione.

Un altro elemento di interesse è che il *M. leprae* vive dentro il macrofago del suo ospite. Il macrofago è il direttore delle operazioni della reazione immunitaria; il suo lavoro è ingerire i batteri e lanciare una reazione immunitaria. Il *M. leprae* sopravvive e si moltiplica nel centro di comando del suo nemico. Inganna le cellule immunitarie inducendole a non fare niente. E' un meccanismo estremamente furbo.

Se potesse capire in che modo lavora questo meccanismo, che cosa potrebbe fare?

Il *M. leprae* è un tipico patogeno intracellulare che parassitizza il macrofago ospite. Se potessimo capire questo fenomeno di parassitizzazione, potremmo essere capaci di progettare o almeno cercare un nuovo trattamento. Potrebbe essere anche possibile sviluppare un sistema di immissione del farmaco che emuli la parassitizzazione, consentendoci di usare un farmaco che potrebbe uccidere i bacilli prima che la malattia si sviluppi. Vorremmo rubare il meccanismo e usarlo contro il *M. leprae*.

Crede che sarà possibile eradicare la lebbra un giorno?

Credo che una volta che il numero dei malati di lebbra sarà calato a un certo livello, allora il numero continuerà a ridursi. I bambini hanno una possibilità di essere infettati nelle sacche endemiche, ma anche lì se il numero dei casi diminuisse, i contagi continuerebbero a calare. Su questa base la malattia finalmente sparirà. Se pensate ad essa dal punto di vista del *M. leprae*, a meno che non sia trasmessa a molti diversi ospiti, non è probabile che sopravviva. Ma ci vorrà tempo. Dobbiamo anche prestare attenzione alle possibili riserve naturali di *M. leprae*, come gli altri primati e gli armadilli selvatici.

Vedremo un vaccino contro la lebbra?

Come scienziato, capisco che creare un vaccino contro la lebbra o nuovi farmaci di marca o strumenti diagnostici sono argomenti di ricerca interessanti per i quali ottenere fondi o sui quali pubblicare rapporti preliminari. Ma in realtà sarebbe difficile testare un vaccino contro la lebbra in test clinici a causa del lunghissimo periodo di incubazione della malattia e a causa della dislocazione geografica delle aree endemiche e delle persone colpite. Inoltre, non abbiamo modelli animali per eseguire la fase 1 della sperimentazione. Sebbene tale base scientifica sia importante dal punto di vista medico, quando considero la situazione attuale, non sono sicuro che sia una buona idea allocare grandi quantità di denaro e di risorse umane per la ricerca di un vaccino. Proseguire gli attuali sforzi del programma di controllo della lebbra può essere la strategia più efficiente ed economica per utilizzare le risorse disponibili.

E riguardo ad un regime di trattamento più rapido?

Uno dei problemi sono le leproreazioni. La reazione si verifica quando i bacilli sono uccisi, inondando il sistema di componenti disattivati. In risposta a questo, ha luogo una forte reazione immunitaria. Se vogliamo un trattamento senza reazioni, allora forse dovremmo usare un regime farmaceutico che sia in effetti meno forte dell' MDT, e che uccida i batteri lentamente nell'arco di tre o cinque anni, per esempio. In questo modo non ci sarebbero reazioni. Ma la lunghezza del trattamento deve essere rapportata anche ad altri fattori, come la qualità della vita.

Ci sono aree sulle quali vorrebbe vedere maggiore enfasi?

Trattare con l'MDT ogni persona che ne ha bisogno, quando ne ha bisogno, è molto importante e bisogna continuare a farlo. Ma credo che dovremmo fare di più per le persone

dopo che l'infezione è stata trattata. Vorrei vedere maggiore enfasi sul sostegno alle persone con disabilità. In confronto alla strategia attuale di registrazione dei pazienti e di trattamento con MDT, sento che la cura delle persone con disabilità è meno organizzata e meno scientifica, e dipende in larga parte dagli sforzi individuali da parte di chi se ne prende cura. Credo che potremmo adottare una strategia più scientifica per aiutarli – per esempio, fornendo linee guida per fare un certo tipo di sandali per persone che hanno un particolare problema ai piedi. Capisco che questo tipo di medicina su ordinazione non è facile da fornire, ma sento che i nostri sforzi dovrebbero muoversi in questa direzione in futuro.

I progressi della medicina rigenerativa aiuteranno le persone colpite dalla lebbra?

La medicina rigenerativa sta facendo grandi progressi. In passato, era accettato che i neuroni non si rigenerano. Tuttavia sta emergendo l'evidenza che lo fanno. Molti grandi nomi stanno lavorando su questo; è lo stato dell'arte della medicina. E' anche una delle più costose aree di ricerca. Dal momento che la maggioranza delle persone che avrebbero beneficio dalla sua applicazione sono nei paesi in via di sviluppo, comunque, può esserci bisogno di tempo prima i frutti di questa ricerca li raggiungano.

Consiglierebbe ai giovani ricercatori di occuparsi di lebbra?

Se sono medici che si occupano dei pazienti, e vogliono andare all'estero con programmi di cooperazione internazionale, questo è un conto; ma come scienziato di laboratorio, che pensa che il *M. leprae* sia interessante e vuole studiarlo, devo dire che sarà difficile per loro trovare un posto per farlo e ottenere dei fondi. Focalizzarsi solo sulla lebbra come carriera sarebbe un rischio. Detto questo, il lavoro accademico deve godere di libertà, e spero che i giovani talenti creativi lancino la sfida a tutto ciò che li interessa. Ma se davvero io avessi a cuore il loro interesse, dovrei precisare che nel mondo scientifico solo le ricerche pubblicate nelle migliori pubblicazioni sono ben valutate. Da questo punto di vista, non sono sicuro che la ricerca sulla lebbra sia un campo di studio promettente per chiunque. Ciò non di meno, spero che la ricerca di laboratorio sulla lebbra possa essere sostenuta creando strutture di ricerca finanziate da fondazioni o da altre risorse.

La ricerca sulla lebbra ha implicazioni più ampie?

Mi piace pensare che i risultati della ricerca che stiamo conducendo, visti da una prospettiva a lungo termine in un contesto globale, avranno applicazioni in altri campi medici e biologici. Similmente, una scoperta in un campo differente potrebbe portare ad un grande progresso nella medicina legata alla lebbra. Ma se le persone non faranno ricerca sulla lebbra per i prossimi 10 o 20 anni, allora non potremo trarre vantaggio da queste scoperte. Abbiamo bisogno almeno di un centro di eccellenza nella ricerca sulla lebbra nel mondo che continui la ricerca di laboratorio. Ma non dovrebbe essere soltanto per la lebbra. Idealmente dovrebbe coprire quattro o cinque aree di ricerca diverse, fungendo da stimolo.

Lei passa molto tempo guardando il *M. leprae*. Quali sono i suoi sentimenti verso di lui?

Spesso si sentono ricercatori dire: “Mi piace davvero il mio batterio! E’ il più carino di tutti!”. Io trovo il *M. leprae* affascinante. Col passare del tempo, come nel caso di altri batteriologi e dei loro batteri, il *M. leprae* mi piace sempre di più. Lo vedo non tanto come un avversario, ma più come un rivale con cui ho intrapreso una buona conversazione. “E’ meglio che stai in guardia”, gli dirò, “Un giorno avrò la meglio su di te”.

Intervista tratta dal bollettino del sig. Yohei Sasakawa, l'ambasciatore delle Nazioni Unite per la lotta alla lebbra. Traduzione dall'inglese a cura di Davide Sacquegna.