

**Titel proefschrift:** Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*

**Door:** Monique Gerrits

**Promotiedatum:** 2 december 2004, Erasmus MC, Rotterdam

Ruim 4 miljoen Nederlanders zijn besmet met *Helicobacter pylori*, een bacterie die de maagmucosa koloniseert. Een infectie met deze bacterie is chronisch en resulteert meestal in maagontsteking, maar kan ook leiden tot peptische zweren en maagkanker. Eradicatie van *H. pylori* leidt in de meeste gevallen tot regressie en/of genezing van *H. pylori*-gerelateerde ziekten. Momenteel berust de enige succesvolle behandeling van *H. pylori* infecties op het eradiceren van de bacterie door het gebruik van antibiotica.

Door de lage pH in de maag zijn slechts een beperkt aantal antibiotica effectief voor de behandeling van *H. pylori*. Het intensieve gebruik van deze middelen in het algemeen heeft er toe geleid dat het aantal antibioticum resistente *H. pylori* stammen toeneemt, met als gevolg dat de eradicatie van *H. pylori* steeds gecompliceerder wordt. Om deze reden is het raadzaam om de prevalentie van antibioticum resistentie in *H. pylori* in kaart te brengen.

Aangezien op dit moment de meeste *H. pylori* infecties gediagnostiseerd worden met behulp van niet-invasieve testen (b.v. ureum ademtest, serologie, stool antigeen test) is informatie over antibioticum gevoeligheid van deze bacterie meestal niet voor handen. Echter, indien de gevoeligheid wordt bepaald met standaard, op kweek gebaseerde technieken (Etest, agar dilutie en disk diffusie), kunnen de verkregen waarden moeilijk met elkaar worden vergeleken door het ontbreken van standaardisatie. Moleculaire testen daarentegen zijn sneller, reproduceerbaar en gemakkelijk te standaardiseren; zij bieden dus een aantrekkelijk alternatief. Echter, voordat deze testen ontwikkeld kunnen worden dient kennis van moleculaire mechanismen van antibioticum resistentie bekend te zijn. Het onderzoek gepresenteerd in het bovengenoemde proefschrift was voornamelijk gericht op het ontrafelen van moleculaire mechanismen van tetracycline, amoxicilline en metronidazole resistentie in *H. pylori*, en het toepassen van deze informatie voor moleculaire testen

Nemen we tetracycline resistentie in *H. pylori* als voorbeeld, dan blijkt het dat deze resistentie wordt veroorzaakt door een enkele drievoudige basenpaar verandering, AGA<sub>926-928</sub>TTC, in beide 16S rRNA genen. Op basis van deze kennis waren wij in staat om een tweetal sneldiagnostiek testen te ontwikkelen. De eerste techniek, de PCR-RFLP (restrictie fragment lengte polymorfisme), is eenvoudig, snel en goedkoop en kan vrijwel in ieder diagnostisch laboratorium worden uitgevoerd. De tweede test, real-time PCR op basis van LightCycler technologie, is snel en zeer accuraat en indien deze test direct wordt uitgevoerd op een maagbiopt dan kan de uitslag nog worden verkregen op de dag van endoscopie.

In *H. pylori* wordt amoxicilline resistentie veroorzaakt door verschillende mutaties in het *pbp1A* gen, terwijl metronidazole resistentie teweeg wordt gebracht door één of meerdere willekeurige mutaties in het *rdxA* en *frxA* gen. Daar beide resistentie mechanismen berusten op een breed scala aan mutaties is het niet voor de hand liggend dat op korte termijn DNA gebaseerde sneldiagnostiek testen worden ontwikkeld voor de detectie van amoxicilline en metronidazole resistentie.

Het hierboven beschreven promotieonderzoek is verricht op de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het Erasmus MC te Rotterdam onder leiding van Prof.dr. E.J. Kuipers, dr. J.G. Kusters en dr. A.H.M. van Vliet.