



Original Article: EFFETTO DI POLIMORFISMI CYP2C19, MDR1 E IL-1B SULL'EFFICACIA DELLA TERAPIA DI ERADICAZIONE HELICOBACTER PYLORI

Citation

Andreev D.N., Kucherjavj Ju.A. Effetto di polimorfismi CYP2C19, MDR1 e IL-1 β sull'efficacia della terapia di eradicazione Helicobacter pylori. *Italian Science Review*. 2014; 3(12). PP. 117-121.
Available at URL: <http://www.ias-journal.org/archive/2014/march/Andreev1.pdf>

Authors

D.N. Andreev, Medical University "Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov" of Russian Ministry of Health, Russia.

Ju.A. Kucherjavj, Cand. Med. Sci., Docent, Medical University "Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov" of Russian Ministry of Health, Russia.

Submitted: February 24, 2014; Accepted: February 28, 2014; Published: March 26, 2014

Introduzione. L'infezione da Helicobacter pylori (H. pylori) è considerato il fattore più importante nello sviluppo eziopatogenetico gastrite cronica, ulcera gastrica e duodenale, MALT - linfoma e cancro gastrico [1]. Base per la prevenzione e il trattamento delle malattie H. pylori associata è la terapia di eradicazione (ET), i cui elementi sono incontestati, inibitori della pompa protonica (PPI) e antibiotici [2,3]. Ad oggi, si è dimostrato che l'efficacia di ET può dipendere da una serie di determinanti genetici influenzano farmacocinetica IPP (CYP2C19, MDR1), oltre a causare la variabilità individuale della risposta immunitaria dell'organismo ospite al trattamento (IL- 1 β) [4-6].

Il polimorfismo del CYP2C19. Data l'importanza dei regimi PPI ET questione di principio sono differenze fenotipiche nel metabolismo di questa classe di farmaci. La via metabolica principale di IPP è un sistema citocromo P450 enzima nel fegato, con la partecipazione dei suoi due isoforme - CYP2C19 (principalmente) e CYP3A4 [5,7]. Tasso metabolico, e quindi l'efficacia degli IPP in primo luogo è determinato dal

polimorfismo del gene che codifica isoforma CYP2C19. A seconda dei tipi di mutazioni CYP2C19 popolazione può essere suddivisa in tre gruppi fenotipici [7,8]:

- "metabolizzatori rapidi" (omozigote mutazioni)
 - o peso/peso (CYP2C19*1/*1);
 - "metabolizzatori intermedi" (mutazioni eterozigoti in un allele)
 - o wt/m1 (CYP2C19*1/*2)
 - o wt/m2 (CYP2C19*1/*3);
 - "metabolizzatori lenti" (mutazione in entrambi gli alleli)
 - o m1/m1 (CYP2C19*2/*2)
 - o M1/M2 (CYP2C19*2/*3)
 - o m2/m2 (CYP2C19*3/*3).

I pazienti con un fenotipo di metabolizzatori "veloci" svolgono metabolismo veloce IPP ed effetto, quindi, antisecretorio di prendere PPI in loro è meno pronunciato rispetto ai pazienti con fenotipi di "intermedio" e metabolizzatori "lenti". [7] Nel contesto di ET differente di effetto antisecretorio può determinare un livello inferiore di H. pylori nei metabolizzatori "veloci" [5,8]. Ad esempio, in una meta - analisi Padol S. et al. (2006) hanno dimostrato una maggiore efficacia

nei pazienti con ET fenotipi "lento" (88,9%) e "intermedio" (82,7%) metabolizzatori rispetto alla "fast" (70,9%) (Fig.1) [9].

Il polimorfismo di MDR1. È noto che l'assorbimento di molti farmaci orali possono influenzare polspecificity ATP - dipendente trasportatore dell'efflusso - P - glicoproteina (P - gp) [10]. PPI sono substrati della P-gp, a causa della quale quest'ultima attività può influenzare l'efficacia della terapia antisecretoria e, di conseguenza, il successo di ET [11].

Espressione e l'attività funzionale della P -gp polimorfismo del gene è determinato dalla MDR1 (ABCB1), che codifica per la proteina. La variazione più studiata di questo gene è un polimorfismo di singolo nucleotide in posizione 3435 dell'esone 26 [12]. Si ritiene che i genotipi di MDR1 3435 C/T e C/C sono caratterizzate da livelli elevati e moderati di espressione di P - gp al polo membrana apicale degli enterociti dell'intestino. A sua volta, 3435 MDR1 genotipo T/T associata con bassa espressione di P - gp, che provoca un più alto livello di assorbimento del farmaco nella circolazione sistemica rispetto al genotipo C/T e C/C [13, 14].

Studi che valutano l'impatto del polimorfismo del gene MDR1 sull'efficacia di ET non è molto. In questo lavoro, B. Gawronska - Szklarze et al. (2005) 3435 MDR1 genotipo T/T è stata associata con livelli più elevati di eradicazione di *H. pylori*, a genotipo C/C [15]. Tuttavia, lo studio Furata T. et al. (2007) sono stati ottenuti risultati opposti. Così, genotipo MDR1 3435 T/T è stato caratterizzato da un basso tasso di eradicazione di *H. pylori* (67%) rispetto al genotipo C/T (81%) e C/C (82%) [16]. Probabilmente eterogeneità dei risultati può essere dovuta a diversi effetti del polimorfismo del gene MDR1 sulla farmacocinetica di farmaci in caucasici e asiatici [17].

Polimorfismo di IL - 1 β . L'interesse per la citochina proinfiammatoria IL- 1 β in modo efficace un'ampia variabilità causata da ET attività biologica della citochina e in

particolare la sua capacità di inibire la produzione di acido cloridrico da parte delle cellule parietali dello stomaco [18,19]. Di conseguenza, polimorfismo del gene IL - 1 β può determinare diversi effetti antisecretoria di questa citochina. Al momento, il più studiato biallelica polimorfismo IL - 1 β nella posizione - 511, che è rappresentato sostituendo citosina a timina (C→T). Dimostriamo che le varianti polimorfiche del gene IL - 1 β sono più elevati la produzione di IL - 1 β [20]. Gli individui omo - (T/T) o etero - (C/T) per zygotic allele più alta produzione di IL- 1 β , prodotta in 4 e 2 volte, rispettivamente, di questa citochina superiori a quelli omozigoti per allele wild-type (C/C) questo gene [20, 21].

In studi fino ad oggi, studi di autori stranieri affermano che il polimorfismo di IL - 1 β - 511 influenza significativamente l'efficienza ET: la presenza del T eradicazione percentuale allele sopra [22, 23]. Secondo un sondaggio M. Sugimoto et al. (2009) Efficacia di ET genotipo IL - 1 β - C 511/C è 77,4% (IC95%: 71,9-92,3), che è notevolmente inferiore rispetto al genotipo C/T e T/T (87,2%; IC 95%: 84,5-89,5, p = 0,0002) (Fig.3) [24].

Conclusione. Pertanto, l'ulteriore sviluppo della medicina personalizzata con una più profonda integrazione di discipline fondamentali nella sanità pubblica pratico in questo gruppo di Gastroenterologia consente di ottimizzare il trattamento dei pazienti con malattie *H. pylori* - associati. Capacità di valutare l'efficacia delle predittivo assegnato ET fornire una transizione dalla selezione empirica del protocollo di trattamento personalizzato per assicurare l'effetto farmacologico stabile e prevedibile.

References:

1. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Grechushnikov V.B., Korovina T.I., 2013. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin Med (Moscow)*. 91(8): pp. 4-12.
2. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A., 2012. *Helicobacter pylori*

- therapy: Present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 3(4): pp.68-73.
3. Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., 2012. et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of infection *Helicobacter pylori* (based on consensus Maastricht-IV, Florence 2010). *Meditinskiy sovet.* 8: pp.10—9.
 4. Furuta T., Graham D.Y., 2010. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 39(3): pp.465-80.
 5. Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., 2013. Micro- and macroorganism factors, affecting the efficiency of *Helicobacter pylori* therapy. *Consilium Medicum.* 15(8): pp.5-9.
 6. Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreyev D.N., 2013. The causes for inefficacy of antihelicobacter therapy. *Russ. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 6: pp.62-72.
 7. Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K., 2008. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res.* 127(6): pp.521-30.
 8. Maev I.V., Oganessian T.S., Momynaliev K.T, Kucheriavyi Iu.A., 2008. Cytochrome-P-450C19 gene polymorphism and *Helicobacter pylori* infection treatment. *Eksp Klin Gastroenterol.* (3): pp.78-85.
 9. Padol S., Yuan Y., Thabane M., et al., 2006. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 101(7): pp.1467-75.
 10. Higgins C.F., 1992. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol* 8: pp.67–113.
 11. Pauli-Magnus C., Rekersbrink S., Klotz U., Fromm M.F., 2001. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P glycoprotein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 364: pp.551–7.
 12. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., et al., 2000. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: pp.3473–8.
 13. Siegmund W., Ludwig K., Giessmann T., et al., 2002. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol. *Clin Pharmacol Ther.* 72: pp.572–83.
 14. Brinkmann U., Roots I., Eichelbaum M. et al., 2001. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today.* 6(16): pp.835-839.
 15. Gawronska-Szklarz B., Wrzesniewska J., Starzynska T., et al., 2005. Effect of CYP2C19 and MDR1 polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Pharmacol.* 61: pp.375–9.
 16. Furuta T., Sugimoto M., Shirai N., et al., 2007. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 26(5): pp.693-703.
 17. Komoto C., Nakamura T., Sakaeda T., et al., 2006. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer. *Drug Metab Pharmacokinet.* 21: pp.126–32.
 18. Wang M., Furuta T., Takashima M., et al., 1999. Relation between interleukin-1beta messenger RNA in gastric fundic mucosa and gastric juice pH in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol.* 34(suppl 11):pp.10–17
 19. Beales I.L., Calam J., 1998. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in

cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut*.42: pp.227–234

20. Hwang I.R., Kodama T., Kikuchi S., et al., 2002. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*.123: pp.1793–803.

21. Furuta T., Shirai N., Takashima M., et al., 2002. Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 112: pp. 141–3.

22. Furuta T., Shirai N., Xiao F., et al., 2004. Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2: pp.22–30.

23. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N., et al., 2006. Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 80: pp.41–50.

24. Sugimoto M., Furuta T., Yamaoka Y., 2009. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 24(11): pp.1725-32.

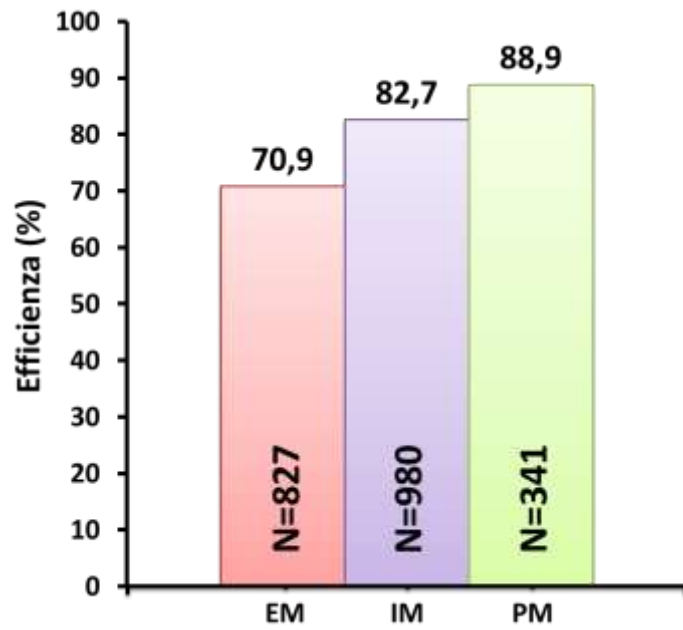


Fig. 1. Effetto di differenti fenotipi CYP2C19 sull'efficienza di ET (dati Padol S., et al. [9]). EM - "estesi" metabolizzatori, IM - metabolizzatori "intermedi", PM - "poveri" metabolizzatori

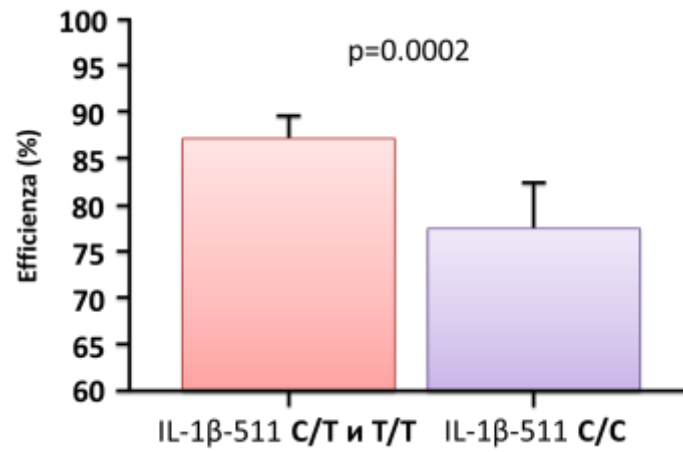


Fig. 2. Effetto del polimorfismo di IL-1β-511 sull'efficienza di ET (dati Sugimoto M., et al. [24]).